

GUÍA DE ASISTENCIA PRÁCTICA

ECOGRAFÍA

ANOMALÍAS
ESTRUCTURALES FETALES.
PROCESO DIAGNÓSTICO

PUBLICACIÓN 2024



GUÍA DE ASISTENCIA PRÁCTICA ECOGRAFÍA

ANOMALÍAS
ESTRUCTURALES FETALES.
PROCESO DIAGNÓSTICO
PUBLICACIÓN 2024

*ESTA GAP HA SIDO CONSENSUADA
CON LA SECCIÓN DE MEDICINA
PERINATAL (SEMEPE)*

AÑO DE PUBLICACIÓN: 2024

AUTORES: Javier Arenas Ramírez, Bienvenido Puerto Navarro, Miguel Álvaro Navidad, Antoni Borrell Vilaseca, Enery Gómez Montes, Olga Gómez del Rincón, Anna Suy Franch.

REVISIÓN JUNTA SESEGO: Juan Luis Alcázar Zambrano, Miguel Álvaro Navidad, Eugenia Antolín Alvarado, Javier Arenas Ramírez, Nerea Maiz Elizaran, José Manuel Puente Águeda, José Antonio Sainz Bueno.

REVISIÓN JUNTA SEMEPE: Anna Suy Franch, Jorge Burgos San Cristóbal, María Teresa Cobo Cobo, María de la Calle Fernández Miranda, Tatiana Figueras Falcó, Fernando Bugatto González.

CONFLICTO DE INTERESES: Todos los participantes declararon explícitamente no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta GAP. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional.

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN. ALGORITMO.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. DEFECTOS CONGÉNITOS	5
3.1. Clasificación de los defectos congénitos basada en el momento del insulto	6
3.2. Clasificación de los defectos congénitos basada en su forma de presentación clínica	7
3.3. Clasificación de los defectos congénitos basada en su relevancia clínica	7
4. ENFERMEDADES GENÉTICAS	8
4.1. Anomalías cromosómicas	8
4.2. Anomalías submicroscópicas	9
4.3. Enfermedades monogénicas	9
5. ANOMALÍA ESTRUCTURAL EN ECOGRAFÍA DE PRIMER, SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE	10
5.1. Cribado secuencial de las anomalías estructurales.....	10
5.2. Tasa de detección	10
5.3. Diagnóstico de anomalías estructurales en la ecografía de primer, segundo y tercer trimestre	11
6. HISTORIA CLÍNICA DIRIGIDA	13
7. ¿HAY OTRAS ANOMALÍAS ASOCIADAS?	14
7.1. Cardiopatías congénitas. Ecocardiografía.	14
7.2. Anomalías del sistema nervioso central. Neurosonografía.....	15
8. ¿ESTÁ INDICADA LA PRUEBA INVASIVA? ¿QUÉ DETERMINAR?	16
8.1. Determinaciones en la muestra obtenida por pruebas invasivas	16
9. ¿ESTÁN INDICADAS OTRAS PRUEBAS?	20
9.1. Resonancia magnética fetal	20
9.2. Infecciones fetales	21
9.3. Puntos de interés	22
10. ¿ESTÁN INDICADAS INTERCONSULTAS O COMITÉ MULTIDISCIPLINAR?	23
10.1. Interconsultas	24
10.2. Comités multidisciplinares.....	24
11. INFORMACIÓN A LOS PADRES. PRONÓSTICO <i>A PRIORI</i> . IMPACTO. APOYO PSICOLÓGICO	25
11.1. Antes de comunicar la mala noticia (PREPARA):	25
11.2. En el momento de comunicar la mala noticia (EXPLICA).....	26
11.3. Después de comunicar la mala noticia (ACOMPaña).....	28
12. INFORMACIÓN FINAL Y PRONÓSTICO	30
13. CONTROL DE LA GESTACIÓN CON DIAGNÓSTICO DE UN DEFECTO CONGÉNITO	32
13.1. Establecer la secuencia y el contenido de visitas gestacionales.....	32
13.2. Necesidad de realizar pruebas complementarias	34
13.3. Promoción de hábitos psicológicos y físicos saludables	34
13.4. Potenciación de la gestante y su entorno	34
13.5. Mantener una buena comunicación interprofesional	34
14. PLANIFICACIÓN DEL PARTO ANTE EL DIAGNÓSTICO DE UN DEFECTO CONGÉNITO	35
14.1. Edad gestacional al parto	35
14.2. Vía del parto.....	35
14.3. Nivel hospitalario para planificar el nacimiento.....	35
15. ABREVIATURAS.....	36
16. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. JUSTIFICACIÓN. ALGORITMO.

Los avances de las últimas décadas, fundamentalmente en el diagnóstico por imagen y en genética, han impulsado un progreso imparable en el abordaje prenatal de la patología fetal. Su incorporación a la práctica clínica está consolidada, lo que justifica la elaboración de esta Guía de Asistencia Práctica (GAP), orientada a reunir las recomendaciones básicas y avanzadas para que puedan ser aplicadas en los centros de diferente nivel asistencial.

Esta GAP pretende llenar un vacío y ser útil para todos los especialistas que trabajan en ecografía y/o medicina fetal, considerando que muchas de las anomalías estructurales (AE) no se detectan en centros de referencia (CR). La amplia variabilidad de escenarios hace que no siempre se disponga de alta tecnología ni acceso a un genetista u otros especialistas consultores o a un comité multidisciplinar, o bien estos no se consideren imprescindibles, según el tipo de AE.

Esta GAP, partiendo de la sospecha o diagnóstico ecográfico de una AE, tal como sucede en la práctica clínica diaria, plantea cómo abordar los diferentes aspectos relacionados hasta llegar a un diagnóstico final, estimar el pronóstico y planificar los controles de la gestación y el parto. Aunque no es objetivo de esta GAP, se incluye una referencia a los casos de alto riesgo de anomalía cromosómica (ACr) en el primer trimestre (1erTRI) u otros.

En una segunda parte se desarrollarán las diferentes opciones de manejo, el diagnóstico definitivo tras el parto y el necesario asesoramiento ante futuras gestaciones (Tabla I).

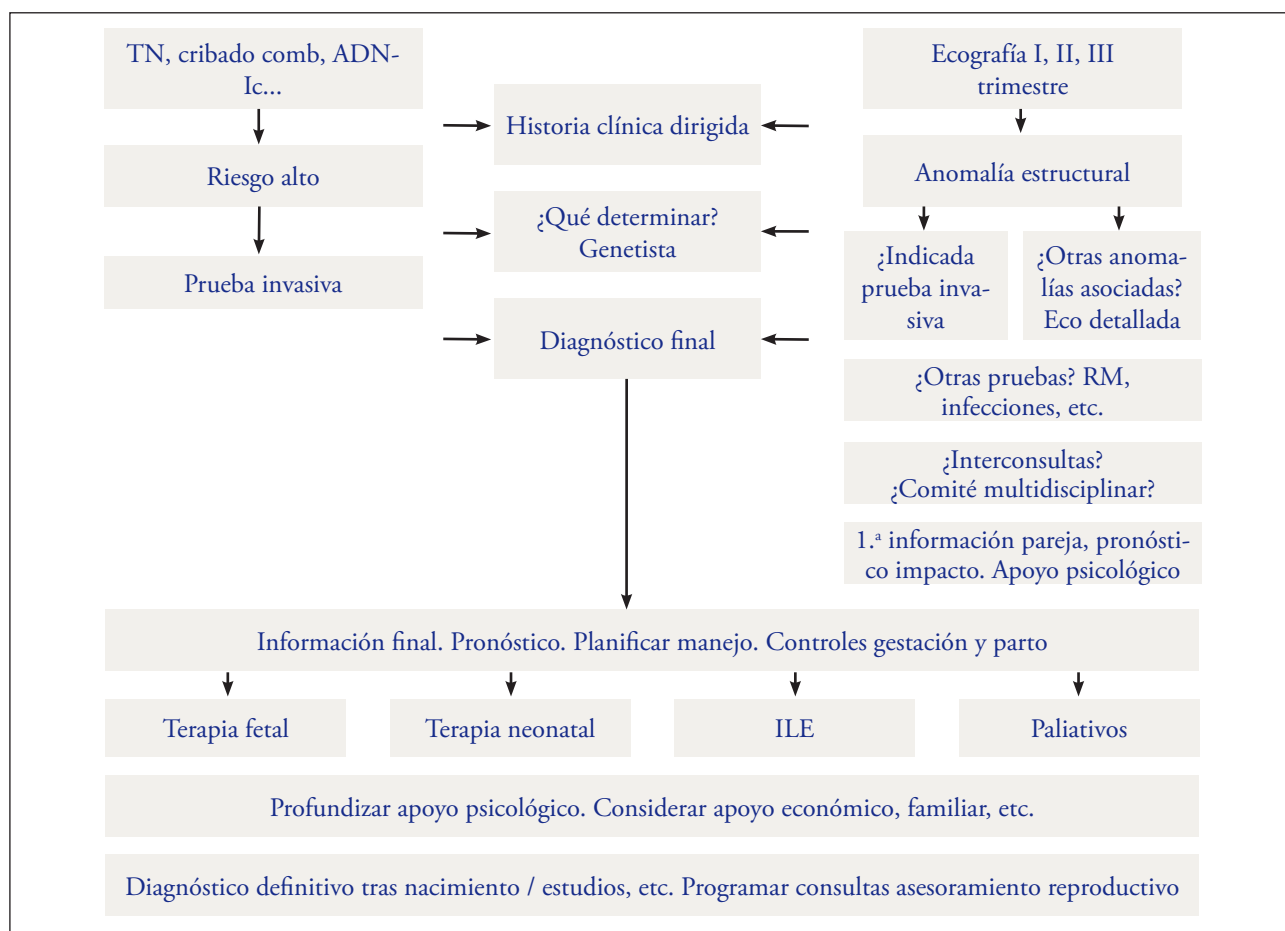


Tabla I. Algoritmo tras el diagnóstico de AE o alto riesgo de ACr.

2. INTRODUCCIÓN

El uso de los ultrasonidos, introducidos inicialmente en ginecología por Ian Donald a finales de los años 50, con el objetivo de investigar las masas abdominales, ocasionaron un cambio revolucionario en la obstetricia clínica (1).

Son muchos los hitos que han tenido lugar hasta la actualidad desde el diagnóstico prenatal por S. Campbell en 1972 de la primera malformación fetal mediante ecografía, una anencefalia en la 17 semana de gestación (sg), optando la pareja por una finalización electiva de la gestación (2).

A partir de entonces, durante años, a cada nueva innovación tecnológica sucedía una nueva aplicación práctica. La ecografía en modo B, escala de grises, ecografía 2D, tiempo real, optimización de la resolución, transductores multifrecuencia, transductores endovaginales y ecografía 3D, entre otras, han sido determinantes para el estudio anatómico de los diferentes órganos y para que el cribado de las AE fetales a cualquier edad gestacional (EG) sea una realidad. La disponibilidad de registros poblacionales bien diseñados ha proporcionado el acceso al análisis de la EG en que pueden detectarse las diferentes AE y los detalles de su evolución han sido datos importantes para conocer la historia natural de las malformaciones. El Doppler espectral, Doppler color y otras aplicaciones derivadas han permitido el estudio hemodinámico y, como consecuencia, la evaluación funcional de los diferentes territorios vasculares (placenta, cordón umbilical, territorio arterial, venoso y corazón) para analizar el bienestar fetal, remplazando la evaluación endocrinológica de la función placentaria. El control seriado de las biometrías fetales ha facilitado la elaboración de tablas de referencia del crecimiento fetal normal, básicas para determinar la EG y para el diagnóstico de las alteraciones del crecimiento (3).

Otro aspecto importante ha sido la posibilidad de acceder a la toma de muestras de vellosidades coriales (BC), líquido amniótico (LA), sangre fetal y punción de colecciones en determinadas cavidades y/u órganos, realizándose el primer diagnóstico prenatal de ACr en el año 1967 (4).

El diseño del material quirúrgico apropiado fue el punto de partida para la realización de intervenciones quirúrgicas intrauterinas ecoguiadas tras demostrar los beneficios que pueden representar frente a la cirugía neonatal (3).

En la práctica, la trascendencia de estos cambios ha significado la división “virtual” de la especialidad en 2 áreas de atención, materna y fetal, introduciendo sucesivamente términos como *diagnóstico prenatal*, *feto como paciente* hasta la más actual *medicina y terapia fetal*.

Entre las referencias importantes de la medicina fetal destaca el concepto de “marcadores” de espina bífida por K. Nicolaides en 1986 (5) que significó un cambio en el cribado de los defectos del tubo neural (DTN) abiertos, desplazando a la determinación de la alfafetoproteína (6). A partir de entonces, se potenció la búsqueda de nuevos marcadores ecográficos, entre los que destacó la observación de C. Benacerraf del engrosamiento del pliegue nucal en el segundo trimestre (2ºTRI) (7) o el incremento del espesor de la translucencia nucal (TN) en el 1erTRI por K. Nicolaides (8) en los fetos con trisomía 21 (T21). En poco tiempo se dispuso de datos de estudios robustos que demostraron la efectividad de su medición para el cribado de la T21, y más adelante, junto a marcadores bioquímicos, combinados en una fórmula multiparamétrica (cribado combinado de 1erTRI) se ha alcanzado una tasa de detección (TD) de alrededor del 90%. (9). La efectividad de la TN ha demostrado significancia estadística no solo para el cribado de la T21 sino también para otras trisomías y en la identificación de fetos con anomalías en diferentes órganos y con riesgo de evolución desfavorable.

Al mismo tiempo, los avances en embriología, ecoembriología y genética molecular están siendo determinantes para evidenciar las complejas interacciones que tienen lugar entre múltiples genes durante el desarrollo fetal normal y patológico, ayudándonos a conocer el origen y la historia natural de las malformaciones.

La confirmación de la presencia de ADN de origen fetal circulando en sangre materna, ha permitido el análisis del ADN libre circulante (ADN-lc) y el cálculo del riesgo de ACr con una sensibilidad muy superior al cribado combinado, así como la posibilidad adicional de detectar el riesgo de otras anomalías genéticas (10-11).

Los avances en genética molecular son continuos, incorporándose “casi de inmediato” a la práctica clínica. El más reciente, la secuenciación del exoma en sus diferentes modalidades, está representando un nuevo enfoque en diagnóstico prenatal, no basado únicamente en las técnicas de imagen, ecografía y resonancia magnética (RM).

Actualmente el estudio genético está representando el diagnóstico más acertado del origen de la AE y la posibilidad de informar a los padres del pronóstico más real a corto y largo plazo. En este sentido, la secuenciación del exoma, con la detección de variantes de secuencia o mutaciones, amplía el diagnóstico obtenido por otras técnicas hasta ahora consideradas como el patrón oro, como el cariotipo convencional, FISH, MLPA e incluso el array-CGH en casos muy concretos. Una de las ventajas destacables de la secuenciación del exoma es la detección de variantes de secuencia, conocidas como mutaciones.

3. DEFECTOS CONGÉNITOS

Necesariamente hemos de dedicar un espacio para definir conceptos que nos ayuden a entender diferentes aspectos del campo de la genética relacionados con las diversas anomalías congénitas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como defecto congénito (DC) “toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacer (aunque puede manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple” (Comités de Trabajo de la OMS, 1970, 1975, 1982). En 2015 aparece una versión simplificada: “Defectos estructurales o funcionales, incluidos trastornos metabólicos, que están presentes desde el nacimiento” (12) y en su página web en febrero de 2023 se modifica esta definición: “Los trastornos congénitos se conocen también con el nombre de anomalías congénitas, malformaciones congénitas o defectos congénitos. Pueden definirse como anomalías estructurales o funcionales (por ejemplo, los trastornos metabólicos) que ocurren durante la vida intrauterina y pueden detectarse en el periodo prenatal, en el parto o durante la primera infancia, como los defectos de audición. El término ‘congénito’ hace referencia a que la anomalía existe desde el nacimiento o antes” (13). Se cita en este documento, entre otras que “se calcula que en todo el mundo mueren anualmente 240.000 recién nacidos en sus primeros 28 días de vida por trastornos congénitos. Además, los trastornos congénitos provocan la muerte de otros 170.000 niños de entre 1 mes y 5 años de edad” [...] “Los trastornos congénitos pueden contribuir a la discapacidad de larga duración, que impone una gravosa carga a las propias personas, sus familiares, los sistemas de salud y las sociedades”.

Los DC se presentan en todas las razas, culturas y condiciones socioeconómicas y pueden ser anomalías aisladas o formar parte de un síndrome. Ya se comentó que, pese a los continuos avances, continúan siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad neonatal e infantil.

Diversos estudios poblacionales sitúan la incidencia de DC mayores en alrededor del 2-3% de todos los nacidos vivos. Su prevalencia aumenta hasta el 15-20% en las muertes fetales.

Con la introducción de la ecografía en la atención obstétrica, muchas malformaciones congénitas mayores se diagnostican prenatalmente, lo que permite realizar una evaluación pronóstica dirigida para adecuar el manejo perinatal, establecer la posibilidad de terapia fetal en casos seleccionados y/o interrupción legal del embarazo (ILE) cuando los padres lo soliciten. La precisión diagnóstica de la ecografía prenatal varía en función del tipo de AE, superando el 90% para la anencefalia y para defectos de la pared abdominal, pero siendo menor del 70% para hernia diafragmática y para diversas anomalías esqueléticas. En relación a las anomalías menores, su prevalencia varía desde aproximadamente el 7% hasta el 41% de los recién nacidos (RN).

Aunque todos los DC son el resultado de un desarrollo estructural anómalo, la causa o mecanismo subyacente, la extensión de la anomalía del desarrollo, sus consecuencias y riesgo de recurrencia son variables. Los DC se pueden clasificar basándonos en el momento del insulto, en su forma de presentación o en función de su relevancia clínica (14-20).

3.1. CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS BASADA EN EL MOMENTO DEL INSULTO

En función de la etapa de desarrollo durante la cual tuvo lugar la anomalía, se pueden dividir en tres categorías.

1. Malformación. Es un defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o región del cuerpo debido a una anomalía en el proceso de desarrollo intrínseco. Por lo general, ocurren durante el período de embriogénesis, antes de la octava sg, con excepción de algunas anomalías del sistema nervioso central (SNC), genitales y dientes. Las malformaciones pueden ser causadas por factores genéticos o ambientales o bien por una combinación de ambos. Ejemplos de malformaciones serían la agenesia renal y los DTN.

2. Disrupción. Resultan de la perturbación extrínseca o de una interferencia en el proceso de desarrollo (originalmente normal) y la anomalía resultante puede incluir un órgano, parte de un órgano, o una región mayor del cuerpo. Las anomalías secundarias a una disrupción comúnmente afectan a varios tipos de tejidos diferentes y el daño estructural no se circunscribe a los límites impuestos por el desarrollo embrionario. Una disrupción nunca se hereda, pero existen factores heredados que pueden predisponer o influir en su desarrollo. La anomalía secundaria a una disrupción puede ser causada por fuerzas mecánicas, isquemia, hemorragia o adherencias de tejidos denudados y puede ocurrir durante o después de la organogénesis. Un ejemplo es la secuencia de bandas amnióticas.

3. Deformación. Está producida por mecanismos aberrantes que distorsionan las estructuras anatómicas normales. No son anomalías de la organogénesis, sino que ocurren posteriormente y frecuentemente implican a los tejidos musculoesqueléticos. Algunas causas frecuentes de deformación son las patologías uterinas como fibromas o útero bicorne, la gestación múltiple y el oligoanhydramnios. Algunas deformaciones pueden ser reversibles tras el nacimiento, dependiendo de la duración y extensión prenatal. Así, tanto las deformaciones como las disrupciones afectan estructuras previamente desarrolladas normalmente sin anomalía tisular intrínseca. Estas anomalías tienen una baja probabilidad de tener una base genética, no suelen estar asociadas con déficits cognitivos y tienen un bajo riesgo de recurrencia.

3.2. CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS BASADA EN SU FORMA DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

1. Defectos de un solo sistema. Constituyen el grupo más amplio de DC y se caracterizan por la implicación de un solo sistema anatómico o una sola región local del cuerpo, como la fisura labio-palatina o los defectos cardíacos congénitos. Suelen tener un origen multifactorial y el riesgo de recurrencia habitualmente es bajo.

2. Síndrome malformativo múltiple. El término “síndrome” (griego: aparecen juntos o corriendo juntos) se utiliza si una combinación de malformaciones se produce repetidamente con un patrón consistente. Por lo general, implica una etiología común, una historia natural similar y un riesgo de recurrencia conocido. Sin embargo, la variabilidad en el fenotipo puede ser marcadamente diferente entre pacientes con un mismo síndrome y su etiología puede permanecer desconocida.

3. Asociaciones. Incluye entidades clínicas en las que dos o más DC aparecen conjuntamente más a menudo de lo esperado en función del azar, sin tener una etiología bien definida. El enlace entre estas anomalías no es tan fuerte y consistente como el que se da en un síndrome. Un ejemplo sería la asociación VACTERL que incluye distintas anomalías: vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de extremidades.

4. Secuencias. Implica que una sola anomalía primaria o un factor mecánico inicia una serie de eventos que pueden dar lugar a múltiples anomalías de un único sistema anatómico o de sistemas distintos y/o áreas del cuerpo. Un ejemplo es la secuencia de Potter (o del oligoanhydramnios), en el que una agenesia renal bilateral conduce a oligoanhydramnios, que producirá deformidades de las extremidades, facies plana e hipoplasia pulmonar. Las etiologías subyacentes de la mayoría de las secuencias son desconocidas y el riesgo de recurrencia suele ser bajo.

5. Complejos. Este término se utiliza para describir un conjunto de defectos morfológicos que comparten una región común o adyacente durante la embriogénesis, por ejemplo, la microsomía hemifacial. Estos DC son también conocidos como defectos de campo politópico. Una falta de nutrientes y oxígeno secundaria a la formación aberrante de vasos sanguíneos durante la embriogénesis temprana, así como una fuerza mecánica directa han sido identificadas como la causa de diversos complejos.

3.3. CLASIFICACIÓN DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS BASADA EN SU RELEVANCIA CLÍNICA

Atendiendo a sus consecuencias clínicas, los DC puede clasificarse en mayores o menores.

1. Malformaciones o DC mayores. Son anomalías anatómicas lo suficientemente graves como para reducir la esperanza de vida o comprometer una función normal, como por ejemplo los DTN, la hernia diafragmática, etc. El estudio Eurocat las define como “anomalía congénita que pone en grave riesgo la salud, la calidad de vida o la vida del recién nacido. Generalmente tienen severas consecuencias estéticas o funcionales y requieren atención médica especializada, a menudo quirúrgica” (21). Las malformaciones mayores se pueden dividir en malformaciones letales o severas. Una malformación se considera letal si causa una muerte *in utero* o infantil en más del 50% de los casos y se considera severa cuando la malformación es potencialmente mortal si no se aplica el tratamiento adecuado.

2. Malformaciones o DC menores. Son alteraciones estructurales que no requieren tratamiento o pueden tratarse fácilmente y no tienen consecuencias permanentes para una esperanza

de vida estimada. Eurocat las define como “anomalía congénita que no genera riesgo grave, ni inminente para la salud, la vida o el desarrollo social del recién nacido. En la mayoría de los casos no requiere tratamiento médico, ni quirúrgico” (21). La distinción entre un DC menor y una variante de la normalidad es a menudo arbitraria y se basa principalmente en la frecuencia de dicho hallazgo en la población general. Una variante de la normalidad se presenta en un 4% o más de la población, en comparación con un DC menor que está presente en menos del 4% de la población normal. Es frecuente que los DC menores aislados tengan una presentación familiar.

En resumen, los DC son una importante causa de morbilidad y mortalidad, tanto en el período perinatal como en el resto de la vida, y a pesar de haber una disminución considerable en la prevalencia de algunos tipos de DC, alrededor del 2-3% de todos los nacimientos todavía están asociados con un DC mayor. Un mejor conocimiento de su etiología y patogenia ha comportado la implementación de algunas medidas de prevención como son: la vacunación contra la rubéola, evitar la exposición a fármacos o agentes teratogénicos en mujeres en edad reproductiva, el uso de suplementos de ácido fólico, el mantenimiento de unos niveles correctos de glucemia en mujeres diabéticas durante el período preconcepcional, el asesoramiento genético en parejas con riesgo de ciertas enfermedades genéticas y el cribado del síndrome de Down son unos pocos ejemplos de estrategias muy efectivas para prevenir malformaciones congénitas.

4. ENFERMEDADES GENÉTICAS

El **genoma** es la información genética que un individuo hereda de sus padres y que lo caracteriza. Está organizado en unidades llamadas cromosomas. El genoma humano contiene 23 pares de cromosomas. Un **cromosoma** está compuesto por una doble cadena de ADN asociada a proteínas y contiene la información genética dividida en unidades de información llamadas genes. Un **gen** es el fragmento más pequeño de una molécula de ADN que posee información completa para un carácter determinado. El genoma humano está formado por 3.000 millones de pares de bases (Mb) y contiene unos 25.000 genes identificados que se disponen de forma lineal a lo largo de los cromosomas (14-20).

Las enfermedades genéticas se pueden dividir en 3 grandes grupos: anomalías cromosómicas, anomalías submicroscópicas y anomalías monogénicas.

4.1. ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS

Se definen como una alteración en el número o en la estructura de los cromosomas detectables en el cariotipo. Generalmente no son enfermedades hereditarias y, por tanto, tienen un bajo riesgo de recurrencia. Podemos distinguir entre:

- **Anomalías cromosómicas numéricas.** La más frecuente y compatible con la vida es la T21 (síndrome de Down). Le siguen en frecuencia la trisomía 18 (T18) (síndrome de Edwards) y la trisomía 13 (T13) (síndrome de Patau). De monosomías completas solo se conoce una que sea compatible con la vida y es la del cromosoma X (45,X) o síndrome de Turner. Durante el período prenatal también son frecuentes las poliploidías, caracterizadas por la presencia de una dotación cromosómica completa extra, principalmente la triploidía.
- **Anomalías cromosómicas estructurales.** Se originan por una reconstrucción anómala después de una o diversas roturas cromosómicas en un único o más de un cromosoma. Los reordenamientos estructurales se clasifican en desequilibrados o equilibrados en función de si se

pierde o gana material genético o, por el contrario, no hay alteraciones de dosis. Alrededor de un 4% de los casos de T21 son causados por la presencia de una translocación robertsoniana en uno de los progenitores.

4.2. ANOMALÍAS SUBMICROSCÓPICAS (NO SE IDENTIFICAN EN EL CARIOTIPO)

También llamadas síndromes **de microdelección y microduplicación** o variaciones en el número de copias (CNV). Son anomalías genéticas que involucran fragmentos genómicos entre 10 Kb y 10 Mb. Estos síndromes clínicos están causados por una delección o duplicación que involucra diversos genes, siendo las más frecuentes el síndrome de DiGeorge (del22q11.2), de Williams (del7q11.23) o de Prader-Willi (del15q11-13). En la actualidad se están describiendo un número creciente de síndromes de microdelección y microduplicación.

4.3. ENFERMEDADES MONOGÉNICAS

Están causadas por variantes de secuencia patogénicas (mutaciones) o cambios en la estructura de un único gen que da lugar a una proteína alterada o a su ausencia. Las enfermedades monogénicas se dividen en función de su patrón de herencia en:

- **Autosómicas dominantes.** Enfermedades causadas por una mutación en un único alelo de un gen. Se hará un diagnóstico prenatal cuando un progenitor esté afectado, ya que hay un riesgo de un 50% de transmisión al feto. También se ofrece el diagnóstico prenatal después de la aparición de un caso *de novo* en un hijo previo ya que, aunque el riesgo de recurrencia es inferior al 5%, podría existir un mosaicismo germinal en uno de los progenitores. Algunos ejemplos de estas enfermedades más frecuentes en nuestra población son el síndrome de Noonan, la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa, la enfermedad de Huntington, la distrofia miotónica (Steinert), el síndrome de Marfan y la acondroplasia.
- **Autosómicas recesivas.** Enfermedades causadas por una mutación en cada uno de los 2 alelos de un gen. Requieren que ambos progenitores sean portadores (sanos) o afectados de la enfermedad. En la situación más frecuente, la de portadores sanos, no hay casos en generaciones previas. Las parejas consanguíneas tienen un mayor riesgo de enfermedades recesivas, así como algunas etnias donde la endogamia es frecuente. La evolución tecnológica actual permite a una pareja la realización de un cribado genético de portadores que analiza hasta 600 genes, y puede determinar así el riesgo de tener un hijo con una enfermedad genética recesiva, a causa del estado de portador de sus progenitores. En una pareja consanguínea podría ser recomendable descartar el carácter de portador para las enfermedades recesivas más frecuentes en su población. Algunos ejemplos de enfermedades con herencia recesiva más frecuentes en nuestra población son la fibrosis quística, la hiperplasia suprarrenal congénita, la beta-talasemia (detectable en un hemograma), la atrofia muscular espinal y la enfermedad de Gaucher.
- **Ligadas al cromosoma X.** Son las llamadas enfermedades ligadas al sexo ya que están causadas por un gen localizado en el cromosoma X. Habitualmente una madre sana, pero portadora, transmite el cromosoma X con la alteración al 50% de su descendencia, de modo que el 50% de los hombres estarán afectados por la enfermedad y el 50% de las mujeres serán portadoras sanas. De todas formas, las mujeres también pueden estar afectadas, aunque habitualmente en menor grado, a causa de un fenómeno de la inactivación preferencial del cromosoma X no afecto o de una herencia ligada al sexo dominante. Algunas de las enfermedades con heren-

cia ligada al X más frecuentes en nuestra población son el síndrome de X- frágil, la distrofia muscular de Duchenne y la hemofilia A y B.

5. ANOMALÍA ESTRUCTURAL EN ECOGRAFÍA DE PRIMER, SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE

En nuestro país, en la gestación de bajo riesgo, se recomienda la realización de tres ecografías y sus objetivos, EG, etc., están claramente definidos en las correspondientes GAP de 1erTRI, 2ºTRI y tercer trimestre (3erTRI) (22-24). En ellas se señalan las diferencias existentes, incluso importantes, que muestran las diversas guías, sociedades científicas, países, etc., tanto sobre el número de ecografías a realizar durante la gestación, como sobre sus objetivos, contenido, etc.

5.1. CRIBADO SECUENCIAL DE LAS ANOMALÍAS ESTRUCTURALES

Solo hay consenso en que debe ofrecerse una ecografía en el 2ºTRI o “morfológica” a toda la población gestante, que tiene como principal objetivo “obtener la máxima información sobre el desarrollo fetal, pudiendo así plantear a los padres una mayor capacidad de decisión en relación con las diferentes opciones a partir de la eventual detección de alguna anomalía” (23), objetivo que bien podría hacerse extensivo a las otras ecografías. No es hasta la GAP de 1erTRI de 2015 (25) que se introduce la recomendación en nuestro país de hacer un cribado de AE fetales, definiendo un listado detallado de las estructuras a visualizar y sustituyendo así a la recomendación genérica previa de: “observación de la morfología embrionaria” que, en sentido estricto, sería fetal (26). Lo mismo podemos decir respecto a la ecografía del 3erTRI, para la cual, las únicas referencias de la SEGO eran las incluidas en la GAP de 2017 sobre el *Control Prenatal del Embarazo Normal* (27) y en la que, entre sus objetivos, curiosamente, no consta el cribado de AE, haciendo la consideración explícita de que el cribado de AE debe efectuarse en las ecografías de 1erTRI y 2ºTRI. No es hasta el año 2020 que se publica la primera GAP sobre la ecografía del 3erTRI y se protocoliza, con su listado correspondiente, la exploración anatómica fetal a esta EG (24).

Es de destacar el cambio de paradigma de los últimos años respecto al cribado de AE, que ha transitado desde el concepto, casi exclusivo, de la ecografía morfológica de 2ºTRI a otro más amplio de cribado secuencial de AE, que se iniciaría en el 1erTRI, continuaría con la importante ecografía del 2ºTRI y finalizaría con la del 3erTRI, momento para el diagnóstico de las AE de aparición tardía, las que no fueron detectadas en la ecografía del 2ºTRI o aquellas adquiridas de origen infeccioso, hipóxico-isquémico, hemorrágico o disruptivo, tóxicos, etc.

5.2. TASA DE DETECCIÓN

Siguen vigentes las referencias de nuestra GAP de 3erTRI (24), en la que señalábamos que la TD prenatal global mediante ecografía oscila entre el 60-90%, con la siguiente distribución a lo largo de la gestación:

1. Ecografía de 1erTRI (11-13.6 sg): TD del 20-45%.
2. Ecografía de 2TRI (18-22 sg): incremento en la TD del 30-50%.
3. Ecografía de 3erTRI (35-36 sg): incremento en la TD del 5-15%. Entre un 5-10% de los casos el diagnóstico del defecto no se establece hasta el periodo posnatal.

Resaltar que cada vez se comunican TD más altas a EG más precoces, con cifras superiores al 50% en algunos centros para anomalías mayores en el 1erTRI.

Son múltiples los factores que intervienen en la TD, unos modificables y otros que no los son, como se describe en una revisión sistemática de 2017 de Karim y cols. y aunque el estudio se refiere a la TD en el 1erTRI, puede hacerse extensivo para todas las ecografías a lo largo de la gestación (28). De todos ellos, se considera que la adhesión a un protocolo estandarizado en la sistemática de la exploración anatómica (idealmente de ámbito internacional), es muy probablemente el factor fundamental para mejorar la TD de AE, opinión compartida también por la Sociedad Internacional de Ultrasonido en Ginecología y Obstetricia (ISUOG) (29).

5.3. DIAGNÓSTICO DE ANOMALÍAS ESTRUCTURALES EN LA ECOGRAFÍA DE PRIMER, SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE

Por supuesto que la detección de una AE puede producirse a cualquier EG, aunque en la práctica habitual suele coincidir con alguna de las ecografías protocolizadas, dado que actualmente, como ya se mencionó, el cribado de AE es secuencial y ya forma parte de los objetivos de todas ellas, complementándose.

Al tiempo de la ecografía de 1erTRI, el especialista dispone de la información de los antecedentes familiares, personales y reproductivos. Realizará la exploración anatómica fetal y despistaje de AE, medida de la TN, evaluación placentaria y del LA, valoración de patología útero-anexial asociada, cribado de cromosopatías (cribado combinado, ADN-Ic) y de anomalías de la placentación: riesgo de preeclampsia (PE) y crecimiento intrauterino restringido (CIR). Es el momento para la valoración temprana del riesgo específico-gestante y asignación del nivel adecuado para su control gestacional (22,30). La sospecha o diagnóstico de una AE o bien la obtención de un resultado de alto riesgo de ACr indican la necesidad de poner en marcha un protocolo de actuación específico, que se describe en el algoritmo propuesto (Fig. 1) y en el que necesariamente deben contemplarse algunas cuestiones, entre otras:

1.º Nivel del centro. En nuestro país existe un sistema eficaz, de fácil y rápido acceso a hospitales de referencia y centros de alta especialización, tanto dentro de la propia provincia o comunidad, como a nivel nacional. Resaltar el buen funcionamiento del sistema de referencias, aun existiendo cierta variabilidad en la cartera de servicios de los diferentes CR, tanto en áreas específicas de la ecografía, medicina fetal, procedimientos invasivos ecoguiados, etc., como en el acceso a otras especialidades o cirugía ante-neonatal, etc., lo que condiciona la dispersión de algunos procedimientos complejos y poco frecuentes (tanto ante, como posnatales), que muy probablemente se beneficiarían de concentrarlos en determinados CR y disponer así de una mayor casuística y experiencia, tanto en beneficio de los profesionales como de los pacientes. Conviene señalar que, en nuestro país, todavía son muchos los CR que no incluyen entre sus prestaciones la asistencia a la ILE, de especial importancia en aquellas AE susceptibles de ello y que los padres así lo solicitan (propias o referenciadas) y que debe considerarse no solo la delicada situación por la que atraviesa la pareja, sino también la necesidad del estudio necrópsico de la AE y la posibilidad de coexistencia de otras patologías maternas, máxime si en su centro de procedencia tampoco es posible acceder a esta prestación.

2.º Nivel del profesional. En nuestro país no existe un certificado específico que faculte para la realización de ningún tipo de ecografía (22,23), titulación que sí se contempla en algunos países en un intento de garantizar la competencia para realizar determinadas exploraciones ecográficas (31-33). El “Programa oficial de la especialidad de Obstetricia y Ginecología”, BOE de 28 de

mayo de 2009, establece un “mapa de competencias de la especialidad: conocimientos, habilidades, etc. entre los que se incluye la práctica de la ecografía obstétrica”, por tanto, quedarían así facultados todos los especialistas. La SEGO recomienda que esta exploración la realice personal especializado, con dedicación preferente a ecografía fetal/obstétrica y capacidad específica para su práctica y otorga un diploma de niveles a aquellos profesionales que reúnan los requisitos establecidos para su obtención, <https://sego.es/Ecografia>, pero debe insistirse en que la posesión de este diploma solo se trata de un reconocimiento de la sociedad científica a la excelencia profesional en un determinado campo, pero en ningún caso supone una acreditación oficial para la práctica de un determinado tipo de ecografía o prueba complementaria relacionada.

Establecida la sospecha de una AE, esta debe confirmarse y, en general, será su complejidad y la capacitación del explorador lo que determine la actuación, guiada siempre por la prudencia, máxime en las EG más precoces. En ocasiones podrá establecerse el diagnóstico ya al tiempo de esta ecografía, en otras se precisará el concurso de otro especialista o programar una nueva exploración y en otras será precisa la consulta con un CR. No todas las AE son necesariamente tributarias de atención en un CR, por lo que debe individualizarse esta derivación, lo que implica que cada profesional/servicio debe conocer los límites de su competencia, intentando compatibilizar una asistencia de equidad y calidad con los inconvenientes de desplazamientos (a veces lejanos), gastos, impacto familiar, etc.

3.º Tipo de anomalía. Será determinante para establecer la actuación y considerar aquellas AE que se beneficiarían de la consulta a un CR, siempre que un mayor conocimiento, experiencia profesional o disponibilidad de medios pudiera tener un impacto sobre un diagnóstico más preciso, información a la gestante y su pareja, manejo de la gestación, pronóstico, etc. Debería facilitarse una segunda opinión siempre que el profesional lo creyera conveniente o si le fuera solicitado y el tipo de AE lo justificara.

En nuestro país, las competencias en materia de Sanidad están transferidas a las diferentes Comunidades Autónomas y los CR, sobre todo los altamente especializados, son escasos y aunque institucionalmente el papel siempre es facilitador, es muy diferente solicitar una interconsulta a un CR de tu propia ciudad o cercano, que asumir un desplazamiento largo con sus correspondientes gastos de traslados, problemas laborales, familiares, personales, etc. y aunque se contemplan ayudas económicas, estas suelen ser de escasa cuantía. El CR, si pertenece a otra Comunidad, facturará los gastos hospitalarios ocasionados a la correspondiente Comunidad Autónoma.

Debería tenerse muy presente la necesidad de mantener una adecuada coordinación entre los CR y los hospitales de procedencia de las gestantes, en lo que se refiere al intercambio de la información interprofesional y con la gestante, evitando posibles discordancias también en cuanto a la forma de compatibilizar o coordinar el manejo: lugar, tipo, número de controles, etc.

La mayor “carga” diagnóstica corresponde a la exploración ecográfica y las imágenes son fácilmente transferibles en diferentes formatos o incluso en directo. En general, no hemos desarrollado un sistema de comunicación que facilite las interconsultas telemáticas, evitando desplazamientos y gastos innecesarios. Podría ser interesante explorar esta vía de comunicación, tanto para evaluar la pertinencia de una interconsulta a un CR, como para la confirmación diagnóstica o de seguimiento de una determinada AE, ajustándonos siempre, por supuesto, a la normativa legal en cuanto al uso de datos clínicos, envío de imágenes, protección de la privacidad e intimidad, consentimiento informado, etc.

Si bien estas consideraciones son válidas para cualquier EG, se debe resaltar la importancia que tiene la precocidad del diagnóstico: mayor margen de tiempo para pruebas complementarias, información, toma de decisiones, riesgos relacionados con la ILE, impacto emocional, etc. (22).

6. HISTORIA CLÍNICA DIRIGIDA

Los protocolos de control del embarazo de las diferentes Comunidades Autónomas y en la GAP de *Control prenatal del embarazo normal* de la SEGO (27) se establece que la historia clínica debe abrirse en la primera visita, idealmente antes de la 10.^a sg, con el objetivo de que a partir de una anamnesis completa de los antecedentes se pueda valorar el riesgo gestacional, que deberá ser reconsiderado en cada visita de seguimiento.

Independientemente de la dinámica seguida por los diferentes centros, ya sea mediante entrevista personal con el especialista/matrona/personal auxiliar o mediante un cuestionario previo a cumplimentar por la propia gestante (autohistoria) en el que consten los diferentes ítems, el contenido de la anamnesis será similar y deberá atender de forma exhaustiva los siguientes apartados: 1. Antecedentes familiares. 2. Antecedentes médico-quirúrgicos de la gestante. 3. Antecedentes reproductivos. 4. Otros datos de interés clínico directo o tangencial.

De forma adicional, tras la detección ecográfica de una AE a cualquier EG sigue la entrevista en la que, reforzaremos los datos de la historia clínica mediante una nueva anamnesis dirigida a investigar las posibles causas que puedan orientar al origen de la malformación. Por tanto, se trata de realizar una historia clínica similar a la realizada en la consulta de genética clínica, tanto de carácter general como y de forma más detallada, de los datos relativos al sistema u órgano afecto, sin que sea obligatorio elaborar el árbol genealógico exhaustivo. Ha de comprender:

1.º Antecedentes familiares. Anamnesis lo más detallada posible de los familiares tanto de la gestante como del progenitor al menos de 2 generaciones anteriores al feto, que sería el caso índice: padres, tíos, sobrinos y abuelos. Destacar que deben recogerse no únicamente los DC, sino también las pérdidas perinatales, la mortalidad infantil y la que tiene lugar durante toda la vida o los trastornos del desarrollo neurológico sin causa filiada o no estudiada ya que pueden ser de origen genético y transmisibles. Realizar un árbol familiar es una opción para sistematizar los antecedentes familiares. Los avances en genética están mostrando que un número significativo de patologías de origen genético con diferente tipo de herencia (autosómica dominante, recesiva, ligada al X, multifactorial) no son diagnosticadas hasta la juventud o en la edad adulta. Es importante que este interrogatorio no lleve a inducir que una familia determinada de uno de los progenitores es la “responsable o culpable” del problema.

2.º Antecedentes médicos y quirúrgicos de la gestante. Interrogar sobre el estado vacunal, la evolución de la gestación actual, informes de las ecografías previas, infecciones o síndromes pseudogripales con o sin exantema y viajes a determinados países desde los 3 meses previos a la gestación y en el 1erTRI, así como sobre la convivencia regular o contacto con niños pequeños que coinciden en las guarderías. Complicaciones médicas, fármacos o situaciones con posible efecto teratogénico que se han podido presentar en los meses de gestación hasta el momento que se ha detectado la anomalía.

3.º Antecedentes reproductivos. Incluye la historia ginecológica y datos de salud sexual y reproductiva: técnicas de reproducción asistida, pérdidas gestacionales, antecedente de DC en hijo previo, y evolución y/estado actual de hijos con DC. En caso de pérdidas gestacionales o DC previos es importante insistir en ampliar toda la información disponible relacionada con el

momento del diagnóstico, evolución, estudios especializados realizados (genéticos, anatómo-patológicos, etc.), diagnóstico definitivo y conclusiones que constan en el informe final del episodio y las recomendaciones transmitidas en el asesoramiento reproductivo en caso de que se realizara. Interrogar sobre cambios de pareja en la gestación actual.

4º. Otros datos de interés. Insistir en su búsqueda. Profesión, por el eventual manejo continuado de productos de efecto teratógeno. Estilo de vida. Hábitos tóxicos y de drogadicción. Situaciones que pueden orientar a la presencia de problemática de adaptación psicosocial que recomienden la participación de la trabajadora social/mediadora intercultural: país de procedencia, comprensión del idioma, grado de autonomía, salubridad de la vivienda, situación económica, estado nutricional/dietas carenciales, violencia de género, apoyo familiar/social deficiente.

En otro sentido, a la hora de comentar las diferentes opciones ante defectos severos, con alto grado de discapacidad, sin tratamiento conocido o incompatibles con la vida, es recomendable conocer la religión profesada y, como siempre, y en todos los casos, cuidar la autonomía de la gestante en la toma de decisiones.

Finalizado este exhaustivo interrogatorio es recomendable explicar lo que se desprende del análisis de los datos obtenidos tanto si son tranquilizadores como si son significativos y relacionados con la AE o si precisan ser analizados de forma más detallada. En todos los casos hay que insistir en la importancia de solicitar los informes clínicos que clarifiquen la información transmitida por la madre, especialmente en lo relativo a los antecedentes familiares con frecuencia únicamente disponibles de forma oral, incompleta y poco técnica.

El enfoque del caso en el primer contacto después de que es detectada la anomalía es esencial para establecer y mantener la confianza y empatía durante toda la gestación.

7. ¿HAY OTRAS ANOMALÍAS ASOCIADAS?

Establecido el diagnóstico de una AE, independientemente del órgano afecto, resulta imperativo realizar una exploración minuciosa del resto de la anatomía fetal en busca de otras anomalías o marcadores ecográficos (mayores y menores). Considerar que la existencia de más de una AE aumenta la posibilidad de asociación con síndromes polimalformativos (relacionados o no con anomalías genéticas conocidas) y refuerza la búsqueda de AE más sutiles, así como la posible colaboración con el genetista clínico, comité de medicina fetal, etc. Esto es especialmente importante en las cardiopatías congénitas (CC) y malformaciones del SNC. Por otro lado, ambos sistemas son de obligada investigación tras el diagnóstico de otras AE o ACr.

7.1. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS. ECOCARDIOGRAFÍA.

Las CC son de las AE más frecuentes, con una incidencia aproximada del 0,8-1% de los RN vivos. No es infrecuente la coexistencia de más de una anomalía cardíaca y se multiplica por 10 el riesgo de que el feto tenga otra malformación extracardiaca, llegando hasta el 20% en algunas series. La presencia de una AE extracardiaca obliga a un estudio detallado del corazón fetal (ecocardiografía) y viceversa, el diagnóstico de una CC indica la necesidad de un estudio exhaustivo del resto de la anatomía fetal.

Aunque hay cierta variabilidad y también depende del tipo de CC, estas se asocian con otras anomalías en diversos órganos o sistemas, como SNC: 2-15%, gastrointestinales: 12-22%, ginecóturarias: 5-40%, hernia diafragmática/VACTER: 10-40%, etc. La posibilidad de asociación de CC con ACr es de alrededor del 6% y con síndromes genéticos del 3%. Así, tendrán una CC

asociada: 50-60% de T21, 90-95% de T18 y T13, 25-45% de síndrome de Turner, 70-75% de los síndromes de microdelección 22q11, 70-80% de los síndromes de Noonan, etc.

Conviene recordar que no todas las CC tienen el mismo riesgo de asociación con ACr o AE y aunque se encuentran discordancias en la bibliografía, mencionar, a título orientativo, que hay CC con alto riesgo de asociación: defecto septal atrioventricular, defecto septal membranoso, doble salida del ventrículo derecho, tetralogía de Fallot, patología del arco aórtico (especialmente interrupción), etc., y otras con un riesgo menor: defecto septal muscular, transposición de grandes arterias, etc. (34-36).

7.2. ANOMALÍAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. NEUROSONOGRAFÍA

La prevalencia de las AE del SNC realmente es desconocida, dado que un número importante de ellas se manifestarán posnatalmente, en vida escolar o posteriormente/ incluso más tarde, aunque se estima que no debería ser inferior a 1 por cada 100 RN. Tras la detección de una AE del SNC, o incluso ante un signo de alarma, es determinante la búsqueda de otras AE para precisar si el origen es malformativo, adquirido o se trata de una anomalía aislada. Las más frecuentes, con mucho, son las que se presentan con otras anomalías del SNC, más del 45% comprometen línea media, fosa posterior y/o desarrollo cortical (37). Dado su carácter evolutivo y que el desarrollo del SNC prosigue durante toda la etapa prenatal y después del nacimiento, es preceptivo realizar una exploración muy detallada en cada visita sucesiva con especial atención al seguimiento del desarrollo cortical y de la fosa posterior (neurosonografía). Considerar que la realización de una RM alrededor de la 30-34 sg proporciona información adicional de valor en un número significativo de casos.

El hecho de que el desarrollo del SNC esté regulado por la interacción de múltiples genes que, en sus diferentes fases y de forma simultánea, también van a determinar el desarrollo de los diferentes órganos y sistemas del organismo, condiciona la causa de la frecuente asociación de las anomalías del SNC con otras, de forma destacada las de la cara, CC, renales y esqueléticas formando parte de los diferentes tipos sindrómicos de las anomalías genéticas: cromosomopatías, síndromes de microdelección y microduplicación y enfermedades monogénicas: cromosómicas, monogénicas, deleciones, duplicaciones, entre otros (38). Por el mismo motivo, entre las indicaciones para un estudio más detallado del SNC se encuentran las AE faciales, oculares y de las coanas, determinadas CC (principalmente las conotruncales y aquellas univentriculares como el corazón izquierdo hipoplásico), determinadas displasias esqueléticas, presencia de tumores cardíacos (rabdomiomas) y síndromes genéticos o hallazgo de signos asociados a determinados síndromes genéticos (37).

En las anomalías de origen adquirido, entre el 10-15% de los casos, ya sean infecciosas, hipóxico-isquémicas o hemorrágicas, las lesiones son inespecíficas. Se caracterizan por alternar una variedad de signos de tipo destructivo y malformativo, por lo que se recomienda que se plantee el estudio de todas las alternativas mediante las diferentes pruebas diagnósticas disponibles. Los tumores cerebrales, habitualmente de aparición tardía, suelen plantear menos problemas de diagnóstico diferencial.

Si bien hay una gran dispersión en los registros disponibles de diferentes grupos, se estima que únicamente alrededor del 15-20% de los casos se van a presentar aislados y disminuye de forma significativa con los años de seguimiento, lo que representa una cifra de los falsos negativos del 13-28%. El diagnóstico prenatal de las formas aisladas se realiza por exclusión, si todas las pruebas

han resultado negativas. El grueso de las anomalías está representado por las de origen genético malformativo, entre el 60-80 %, porcentaje que va aumentando con la incorporación de las técnicas más avanzadas de genética molecular, como el array-CGH y principalmente la secuenciación del exoma, técnica que se ha propuesto como la prueba de primera línea en el estudio de las anomalías severas del SNC (39).

8. ¿ESTÁ INDICADA LA PRUEBA INVASIVA? ¿QUÉ DETERMINAR?

Hay consenso en que la detección de más de una AE es indicación de prueba invasiva (PI), sin embargo, no lo hay para todas las AE aparentemente aisladas. La práctica sistemática de PI vs selectiva de PI continúa siendo motivo de controversia, recomendándola unos grupos sistemáticamente, en tanto que otros abogan por que esta sea selectiva y basada en el riesgo establecido de asociación con ACr para una determinada AE.

La posible asociación de AE con ACr ya fue comentada para las CC y anomalías del SNC, pero debemos tener presente que también es posible para otro tipo de AE de los diferentes órganos o sistemas y que es variable, siendo elevada para algunas de ellas y “excepcional” o “muy raro” para otras, entre las que se incluyen: malformación adenomatoide quística pulmonar, transposición de grandes arterias, síndromes de heterotaxia, gastrosquisis, agenesia renal unilateral, etc. (36,40).

En los últimos años se ha establecido que los riesgos de las PI son realmente bajos y en general tienen relación con la experiencia del operador. Tanto a la biopsia corial (BC) como a la amniocentesis (AMC) se les atribuía un riesgo de pérdida fetal de 1/100, si bien el correspondiente a la técnica propiamente dicha sería incluso de 1/500, imputándose el resto a la indicación que motivó la prueba. Otras complicaciones mucho menos frecuentes, tanto para la BC como para la AMC, son: corioamnionitis, rotura de membranas, traumatismo fetal, etc. Debe considerarse que la tasa de imposibilidad de obtener resultados debería ser inferior al 3% para la BC y que el fallo en el cultivo de LA es de 0,1%, que aumentaría con la EG y con la obtención de líquido hemático (41).

Es preceptivo que a la gestante y a su pareja se les transmita la información de forma objetiva y no dirigida, con cifras actualizadas de nuestro medio sobre el riesgo de complicaciones relacionados con la PI, la utilidad del resultado de los análisis realizados en la muestra obtenida, sea BC o LA, el riesgo de no obtener resultados, la trascendencia o los posibles cambios que se le pueden plantear en el curso de la gestación por la severidad o incertidumbre de la evolución y el pronóstico de la AE, considerando la EG. En la/las entrevistas debemos asegurarnos que la gestante y su pareja han comprendido y disponen de toda la información para que sean ellos los que tomen la decisión adecuada al caso y a sus valores y circunstancias personales.

8.1. DETERMINACIONES EN LA MUESTRA OBTENIDA POR PRUEBAS INVASIVAS (42-57)

1.º QF-PCR

En cualquier muestra para diagnóstico prenatal realizaremos de manera preliminar un estudio rápido de aneuploidías mediante la QF-PCR para cuantificar el número de cromosomas 13, 18, 21, X e Y. El objetivo de la QF-PCR es el diagnóstico rápido de las aneuploidías más comunes que son las que implican estos 5 cromosomas (T21, T18, T13 y monosomía X). También se pueden

detectar las triploidías y algunas tetraploidías. Adicionalmente, la QF-PCR permite detectar la contaminación celular materna en una muestra fetal y la zigosidad de los gemelos, ya que el patrón de amplificación de todos los marcadores en gemelos monozigóticos será idéntico.

El resultado de la QF-PCR indicará cómo se debe continuar el estudio genético prenatal:

- QF-PCR anómala: no es necesario continuar con el microarray, a excepción que la anomalía hallada no explique el fenotipo (47,XXX; 47,XYY; 47,XXY). Será más útil realizar un cariotipo dirigido al asesoramiento genético para futuras gestaciones (principalmente en las T21, T13 y en monosomía X).
- Si la QF-PCR detecta contaminación materna: se estudiarán diferentes lavados del cultivo de reserva de la muestra prenatal hasta que no se detecte contaminación materna y en este momento se realizará una segunda extracción de ADN para el microarray.
- QF-PCR normal: se continúa con el microarray.

2.º Microarray cromosómico

También llamado micromatriz, cariotipo molecular o simplemente array, es un método de análisis genético de todo el genoma, con una resolución de 10 a 1.000 veces superior a la del cariotipo convencional, ya que detecta anomalías a partir de 10Kb-1Mb, en función de la resolución elegida. Permite identificar tanto aneuploidías como cambios submicroscópicos (microdeleciones y microduplicaciones) que no detectaríamos mediante cariotipo convencional. Hay dos tecnologías principales de microarray: el de hibridación genómica comparada (array-CGH), que no detecta las triploidías 69,XXX, ni la contaminación materna, y el microarray de SNPs o single nucleotide polymorphism, el cual no requiere la práctica de una QF-PCR previa.

En la actualidad, el microarray es el test de elección en caso de detección prenatal de una AE fetal (malformación mayor o más de una menor), así como en la TN aumentada por encima del p99. Cualquier muestra fetal con suficiente ADN es válida para el microarray, tanto de BC, LA, sangre u otro tejido o fluido fetal. Se aconseja la extracción de 15-20 cc de LA (30 cc en caso de polihidramnios) o 20-40 mg de vellosidad corial.

Las pérdidas y ganancias de material genético que detecta el microarray se denominan variantes en el número de copias (CNV). Como el cariotipo, el microarray no detecta las alteraciones de secuencia del ADN (mutaciones puntuales) ni los mosaicos de muy baja prevalencia (< 10%). A diferencia del cariotipo, no detectará las reorganizaciones equilibradas. Según su relevancia clínica las CNV se clasifican en:

- CNV benignas: presentes en la población general, también llamadas polimorfismos.
- CNV patogénicas o probablemente patogénicas: asociadas a fenotipos anómalos. Pueden presentar penetrancia incompleta (no todos los individuos que llevan la CNV presentan la enfermedad) o expresividad variable (la presentación de la enfermedad tiene una expresión variable). Ante el hallazgo de CNV patogénicas de expresividad variable o de baja penetrancia, se cursarán muestras parentales *a posteriori* para determinar si son heredadas o de aparición *de novo*.
- CNV inciertas (VOUS): cuando no hay suficiente evidencia en la literatura o en las bases de datos de su presencia en población general sana, ni de su asociación con fenotipos anómalos. En general, estas no serán informadas.

El microarray tiene una mayor capacidad de detección en comparación con el cariotipo convencional en todas las indicaciones de PI. En caso de malformación ecográfica, permite detectar

un 6-8% adicional (incremental yield) de anomalías genéticas por encima del cariotipo. Esta tasa varía en función del tipo de malformación y puede ser de hasta el 17% en caso de CC.

3.º Cariotipo o estudio citogenético

Consiste en el análisis del número y estructura de todos los cromosomas en metafase, mediante el estudio del patrón de bandas específico para cada cromosoma. Como el microarray y a diferencia de la QF-PCR, el cariotipo analiza el genoma completo (genomewide). El cariotipo permite la identificación de todas las ACr numéricas (incluyendo las aneuploidías y poliploidías), y las ACr estructurales con un segmento cromosómico involucrado superior a las 5-10 Mb (incluyendo translocaciones equilibradas, translocaciones desequilibradas, deleciones, duplicaciones, inversiones e inserciones).

Habitualmente se estudian 20 metafases. En caso de hernia diafragmática, se estudiarán 50-100 metafases/núcleos en el cariotipo/FISH en LA, ya que la tetrasomía 12p causante del síndrome de Pallister-Killian, que puede estar asociada a la hernia diafragmática, se encuentra habitualmente en mosaico.

4.º Diagnóstico molecular de variantes de secuencia

En relación a las enfermedades monogénicas, existen diversas técnicas de diagnóstico molecular que se aplican en función de la sospecha clínica.

Las indicaciones de estudios moleculares en hallazgos ecográficos son las siguientes:

a. Test moleculares específicos en sospecha de una enfermedad específica:

- Acondroplasia/hipocondroplasia: en caso de fémur corto: < -3 SD o $< -2,5$ SD y fémur/pie $< 0,85$. Un ángulo femoral $> 130^\circ$ es el mejor predictor de acondroplasia.
- Fibrosis quística: en caso de hiperecogenicidad intestinal/calcificaciones intraabdominales múltiples. El panel actual de 50 mutaciones tiene una cobertura del 83% de los casos de fibrosis quística de nuestra población. Será necesario indicar la etnia, porque los paneles pueden adecuarse a la etnia. En caso de muy alto riesgo se podrá secuenciar todo el gen CFTR y descartar CNV del gen para alcanzar un 99% de detección.
- Distrofia miotónica de Steinert: en caso de polihidramnios severo (índice de LA [ILA] > 30).
- Smith-Lemli-Opitz: ante el hallazgo de CIR + hipospadias + Doppler normal (< 28 sg) o añadiendo microcefalia (< -3 SD) (≥ 28 sg) mediante el estudio bioquímico de los esteroides que resulta más rápido que la secuenciación del gen.

b. Paneles multigénicos. Consiste en determinar simultáneamente la secuencia de diversos genes mediante secuenciación de última generación (NGS) de todo el exoma y la interpretación dirigida a los genes de interés. Tiene la ventaja de minimizar los resultados incidentales y el inconveniente de que existe la posibilidad de que el laboratorio no haya seleccionado en el panel el gen causativo. Se realiza después del microarray ante un resultado normal. Existen 3 modelos de panel multigénico en diagnóstico prenatal:

- Panel guiado por los hallazgos fenotípicos fetales definidos mediante la terminología HPO (*human phenotyping ontology*). Existe la limitación que comporta la falta de coincidencia del fenotipo prenatal con el posnatal.
- Panel enfocado a una anomalía o grupo de AE fetales que se encuentra asociada a un número variable de genes. Los paneles más habituales son:
 - o Panel de hidrops-RASopatías en: 1.º hidrops fetal. 2.º TN ≥ 5 mm. 3.º Pliegue nucal persistente ≥ 5 mm (16-17 s) o ≥ 6 mm (18-22 s). 4.º TN $> p99$ y estenosis pulmonar o cardiomiopatía.

- o Panel de CAKUT (*congenital anomalies of the kidney and urinary tract*): en riñones hipercogénicos o displásicos/poliquísticos cuando se presenten de forma bilateral y en agenesia renal bilateral.
- o Panel de craneosinostosis: en sospecha ecográfica de craneosinostosis.
- o Panel de esclerosis tuberosa: en rabiomas cardíacos.
- o Panel de genes del desarrollo: diseñado por el estudio PAGE británico y conocido como “R21 Pathway” incluye cerca de 2.000 genes relacionados con el desarrollo fetal. Incluye enfermedades graves de aparición precoz.

En caso de encontrarse una variante patogénica o probablemente patogénica, se deberá segregar dicha variante en los progenitores mediante secuenciación Sanger para comprobar si ha sido heredada o si es *de novo*.

c. Secuenciación del exoma clínico (CES): consiste en interpretar la secuencia de los exones codificantes de los 4.600 genes mórbidos OMIM asociados a un fenotipo clínico ya definido, después de la secuenciación del exoma mediante NGS. El exoma representa solo el 1-2% del genoma y contiene cerca del 85% de las variantes conocidas como causantes de enfermedad. Sus indicaciones más establecidas con un rendimiento diagnóstico superior al 20% son las siguientes:

- AE fetal recurrente.
- AE múltiples que afectan a 2 sistemas anatómicos diferentes.
- Displasia esquelética fetal. En caso de displasia esquelética letal, se puede esperar a los datos de anatomía patológica y radiología.
- Anomalías complejas del SNC o cuerpo calloso de dimensiones o morfología anormal.

El exoma clínico se cursa habiéndose realizado una extracción de sangre de los 2 progenitores para extraer el ADN. En los casos en que se trate de una gestación en curso y que sea necesaria la máxima rapidez se realizará la secuenciación del exoma en “trío”, es decir, se secuenciarán los exomas del feto, madre y padre simultáneamente. En caso de ILE o *exitus* se puede secuenciar solamente el feto y utilizar el ADN parental para segregar las variantes candidatas. Todos los resultados deben ser discutidos por un Comité de Revisión Clínica donde se evalúe la patogenicidad de la variante, la concordancia de todas las variantes candidatas con el fenotipo fetal y con la segregación observada en la familia. En casos negativos, el comité indicará en qué genes relacionados con el fenotipo fetal se deberá revisar la cobertura. Estos comités idealmente deberían incluir un genetista molecular, uno/dos genetistas clínicos (prenatal y pediátrico), un patólogo perinatal y un asesor genético.

Existen enfermedades monogénicas de causa epigenética en las que se ha silenciado una secuencia correcta de ADN, habitualmente por metilación de la citosina, o en las que existe una disomía uniparental (UPD) de un cromosoma determinado ocasionando que las 2 copias de un gen imprintado procedan del mismo progenitor.

Los estudios de metilación en genes imprintados relevantes en el desarrollo y diferenciación fetal se realizan mediante la técnica de MS-MLPA (*Methylation-Specific Multiplex ligation-dependent probe amplification*). Así, en el caso de onfalocele fetal:

- Onfalocele aislado o asociado a organomegalia, hemihiperplasia (hipercrecimiento lateralizado) o macroglosia: se realizará MLPA de metilación de la región 11p15, por sospecha de síndrome de Beckwith-Wiedemann.
- Onfalocele con tórax reducido o polihidramnios: MLPA de metilación de la región 14q31-32 por sospecha de síndrome Kagami-Ogata.

La relevancia clínica de la UPD depende principalmente de que el cromosoma implicado sea uno de los 6 cromosomas que presentan regiones sujetas a *imprinting* (cromosomas 6,7,11,14,15 y 20). Por lo tanto, estará indicado el estudio de disomía uniparental (UPD) con muestras de ADN de los 2 progenitores cuando estén implicados cualquiera de los 6 cromosomas *imprintados* en:

- Trisomías confinadas a placenta, puras o en mosaico. En las trisomías 15 confinadas a placenta hay riesgo de Prader-Wili/Angelman.
- Translocación robertsoniana con implicación de los cromosomas 14 o 15.
- Cromosoma marcador derivado de los cromosomas *imprintados*.
- Sospecha de síndrome de Silver-Russell: UPD7 materna en LA (10% de los casos) después de un resultado normal de los estudios de metilación.

9. ¿ESTÁN INDICADAS OTRAS PRUEBAS?

La indicación de ampliar estudios vendrá determinada por la AE específica. En la mayoría de las ocasiones el objetivo de estas pruebas adicionales es averiguar el origen más probable del problema o la búsqueda de otras anomalías asociadas. Además de los estudios genéticos ya comentados, las pruebas más frecuentes son la RM fetal y el estudio de infecciones, que son de las que nos ocuparemos. Otras más específicas, como el estudio de anticuerpos antiplaquetarios ante una hemorragia intracraneal para descartar la trombocitopenia aloinmune o el estudio familiar de portadores de determinadas enfermedades, etc., están reservadas a casos seleccionados por el contexto clínico o los hallazgos ecográficos.

9.1. RESONANCIA MAGNÉTICA FETAL

La RM fetal dirigida es una técnica complementaria a la ecografía y no excluyente que, en casos seleccionados, puede facilitar información adicional de calidad que resulte de gran utilidad para confirmar, ampliar o modificar la orientación diagnóstica de la ecografía, matizar la estimación del pronóstico y determinar el manejo y asesoramiento prenatal. Se considera que, en muchas ocasiones, el análisis comparativo de las dos técnicas de imagen es la dinámica más adecuada para concluir el diagnóstico prenatal más preciso. Aunque esta técnica puede ser de gran ayuda en muchas AE, placentarias o del LA, su mayor utilidad es completar el estudio de las AE del SNC y sus principales indicaciones vienen recogidas en la GAP SEGO de *Neurosonografía fetal* (37) y allí remitimos al lector, aunque a modo de resumen y entre otras incluyen: ventriculomegalia, anomalías de la fosa posterior, anomalías de la línea media, formaciones quísticas, anomalías del desarrollo cortical, microcefalia o macrocefalia, hemorragia cerebral, agenesia completa o parcial de cuerpo calloso, etc. Señalar que muchas de ellas coinciden con las descritas más adelante, en el apartado de “Anomalías craneales sugestivas de infección fetal”. Una reciente guía de la ISUOG dedicada monográficamente a la RM fetal (58) refuerza su utilidad ante las AE del SNC, incluyendo las aparentemente aisladas (ventriculomegalia, agenesia del cuerpo calloso, ausencia de septum pellucidum, anomalías cerebelosas o vermianas, etc.) y añade otras situaciones clínicas en las que la RM puede ser de gran utilidad: anomalías de la columna vertebral, de la cara y el cuello, torácicas, abdominales, placenta adherente, gestación gemelar monocorial con muerte de un gemelo (evaluación del SNC del superviviente), placenta adherente o condiciones que afecten notablemente la calidad de la transmisión ultrasónica: obesidad, cicatrices abdominales, miomas, oligoanhydramnios, etc.

9.2. INFECCIONES FETALES

No es propósito de esta guía detallar el diagnóstico y manejo de las infecciones, pero, dado su potencial lesivo para el desarrollo fetal y ocasionar lesiones de carácter tanto malformativo como destructivo, revisaremos alguno de los aspectos más destacados. Son relativamente frecuentes, aunque su incidencia es difícil de establecer, pues hay grandes variaciones según áreas geográficas (en relación con el desarrollo económico, clima y otros factores endémicos), en muchas ocasiones cursan de forma asintomática y, además, la infección fetal está presente en muchos casos de aborto o muerte fetal. Por ello, cabe pensar que, aunque las referencias bibliográficas señalan que afectan a un 3-15% de todas las gestaciones, muy probablemente esta cifra podría estar subestimada. Aunque algunos de los agentes patógenos puedan llegar al feto por vía ascendente, será mayoritariamente la vía transplacentaria la implicada en las principales infecciones más lesivas. A pesar de que los programas de vacunación y cribado sistemático han optimizado el pronóstico, las infecciones fetales siguen siendo responsables de pérdidas gestacionales y una de las causas más importantes de alteraciones severas del desarrollo neurológico.

Son múltiples los **microorganismos implicados** en la infección intrauterina: 1.º Bacterias: *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma hominis*, *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Listeria monocytogenes*, etc. 2.º Virus: citomegalovirus, rubeola, varicela-zóster, herpes simple, parvovirus B19, Zika, etc. 3.º Parásitos: *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*, etc. 4.º Hongos: *candidas*, *aspergilus*. Estos microorganismos pueden producir cuadros clínicos diversos: aborto, muerte fetal, AE, anemia, polihidramnios, hidrops, infecciones clínicas, amenaza de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, secuelas de diversa índole, etc. Tanto la expresión clínica materna (con frecuencia asintomática) como los hallazgos ecográficos fetales son variables, en ocasiones inespecíficos, en otras progresivos con un conjunto de lesiones malformativas y destructivas de severidad variable en relación a la EG.

Nos ocuparemos brevemente de los llamados patógenos “clásicos” agrupados en el acrónimo TORCH, T (toxoplasmosis), O (otros: varicela-zoster, parvovirus B19), R (rubeola), C (citomegalovirus), H (herpes simple).

Citomegalovirus es la infección más frecuente y se estima que afecta a 0,5-2% de todos los nacidos vivos (90% serán asintomáticos al nacimiento, aunque 10-15% podrían tener algún tipo de secuela. Un 10% estarán claramente afectados), siendo el riesgo global de transmisión vertical de aproximadamente el 40% (incrementándose con la EG) si bien el riesgo de afectación fetal es mayor en EG precoces de modo que, en el momento actual, se considera prácticamente como una embriopatía dado que el riesgo de secuelas severas se concentra fundamentalmente en las infecciones previas a la semana 14.

Toxoplasmosis. Afecta a 3-4/10.000 nacidos vivos (según áreas geográficas).

Parvovirus B19 podría infectar hasta 1-5% de las gestantes durante los brotes y el riesgo estimado de infección vertical es de 17-33%, aunque en la mayoría de estos fetos la infección se resuelve sin secuelas, estimándose que menos del 3% desarrollarán un cuadro de hidrops no inmune. Las infecciones maternas por **Herpes virus** se localizan en áreas naso-labial y genital y aunque es posible la transmisión vertical y la afectación fetal, el riesgo es muy bajo, siendo el contacto con lesiones o secreciones vaginales en el momento del parto el principal mecanismo de transmisión, con un riesgo de infección fetal alrededor del 1%. **Rubeola** congénita, dada la

vacunación masiva, es prácticamente inexistente a no ser que la gestante provenga de países sin pautas vacunales y aunque se ha descrito la posibilidad de reinfección materna, en estos casos es muy poco probable la afectación fetal (< 5%). Es muy baja la incidencia de **varicela** durante la gestación, encontrándose referencias de 2-3 por 1.000, con bajo riesgo de infección fetal en la primera mitad de la gestación (> 13 sg: 0,5%. 13-20 sg: 2%) permaneciendo muy bajo hasta el 3er TRI tardío, que aumentaría hasta el 50% desde la 36 sg con una tasa de varicela clínica del 25 % en el RN. El **Herpes zóster** no parece producir infección fetal.

Es de señalar el repunte de la **sífilis**, notificándose en Estados Unidos 33,1 casos por cada 100.000 nacidos vivos en 2018, lo que significaría un aumento del 185,3% en comparación con 2014. Se estima que en países en desarrollo produciría anualmente 150.000 muertes fetales, 60.000 muertes neonatales y 100.000 nacidos contagiados.

Existen **otras infecciones** que, aunque no ocasionan AE, son agentes causales de elevada morbilidad fetal, evitable en buena parte con un adecuado cribado que posibilite un tratamiento prenatal, como es el caso del VIH, en el que la administración de antirretrovirales reduciría a < 1% la transmisión materna o de la enfermedad de Chagas, cuyo cribado a gestante de zonas endémicas y el tratamiento del neonato de los casos positivos, permitiría su curación en un 90% (59-62).

La infección fetal no siempre se acompaña de hallazgos ecográficos y cuando están presentes, aunque se han descrito signos más específicos de un agente determinado, en la práctica se debe considerar que todos son inespecíficos y que el **diagnóstico definitivo del tipo de infección no es por imagen**. Las infecciones fetales pueden compartir manifestaciones ecográficas, que se agrupan en 3 grandes grupos bajo la denominación de “**signos sugestivos de infección fetal**” y ante su presencia es preceptivo investigar los agentes causales más frecuentes (63):

- Anomalías craneales: ventriculomegalia. Calcificaciones. Signos de hemorragia. Sinequias intraventriculares. Seudoquistes periventriculares. Anomalías cerebelares: hipoplasia vermis, calcificaciones, quistes, hemorragia. Anomalías del desarrollo cortical: lisencefalia, paquigiria, polimicrogria, esquizencefalia, microcefalia. También se ha descrito agenesia del cuerpo calloso, megacisterna magna y cataratas.
- Anomalías extracraneales: intestino hiperecogénico. Hepatomegalia. Esplenomegalia. Calcificaciones hepáticas. Ascitis. Derrame pericárdico. Cardiomegalia. Edema cutáneo. Hidrops o anemia fetal. CIR, especialmente si es severo y precoz (< 24-26 sg).
- Anomalías del LA (polihidramnios, oligoanhydramnios) o de la placenta (placentomegalia, calcificaciones).

Ante marcadores ecográficos sugestivos de infección fetal, los factores epidemiológicos, el cuadro clínico y la determinación de serologías maternas pueden orientar al probable agente causal, pero la confirmación se basa en la identificación en el feto, habitualmente a través del análisis del LA y en casos excepcionales en sangre fetal. Para la mayoría de los patógenos implicados en la infección fetal: citomegalovirus, toxoplasmosis, varicela, parvovirus, rubeola, etc., se hace el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en una muestra de LA.

9.3. PUNTOS DE INTERÉS

1.º Una vez establecida la sospecha ecográfica de infección fetal y realizadas las serologías maternas, la infección fetal debe ser confirmada a partir de estudios en LA, habitualmente de PCR específica. El estudio de infecciones en LA se hará ante: serologías sugestivas y/o signos ecográficos de infección. En función de los hallazgos ecográficos y excepto si las serologías maternas,

tanto IgG como IgM, son negativas, siempre debería estudiarse toxoplasmosis, citomegalovirus, parvovirus B19. Es muy recomendable guardar muestra de LA por si fuera necesario ampliar posteriormente a algún otro patógeno más infrecuente en función de la evolución del caso y de los resultados de las pruebas complementarias. También resulta muy conveniente guardar suero del 1erTRI, con el fin de revisar la situación serológica de la paciente en EG precoces ante la eventual realización de serologías en etapas gestacionales más avanzadas. Esto permite orientar mejor el momento de la primoinfección y, por tanto, realizar un asesoramiento pronóstico más preciso, y establecer el manejo perinatal más adecuado.

2.º Es importante reconocer la posibilidad de falsos negativos de las pruebas analíticas, tanto maternas como fetales, relacionadas la mayoría con el intervalo desde que ha tenido lugar la infección o con la EG en la que han sido realizadas. Así, la PCR en LA puede no ser positiva hasta 6-8 semanas de ocurrida la infección materna y es posible que la excreción urinaria del virus no alcance una buena concentración hasta la 18-20 sg y antes pueda no ser detectado. Aunque los límites pueden variar para los diferentes patógenos, si hacemos la AMC antes de las 18 sg o de 6-8 semanas tras la infección materna, hay que tener muy presente que pueden obtenerse resultados falsos negativos.

3.º Debe individualizarse cada caso e informar con rigor a la gestante sobre las posibilidades de infección fetal, de afectación en caso de infectarse y de la posibilidad de secuelas, cuestiones que, entre otros factores, dependerán fundamentalmente de la EG al momento de la infección. Considerar interconsultas con otros especialistas implicados.

4.º Se debe tener en cuenta que “infección fetal” no se corresponde necesariamente con afectación fetal y, a su vez, esta puede tener un grado de severidad variable, por lo que, en todos los casos, es preceptivo seguir un control ecográfico seriado durante el resto de la gestación.

5.º Asimismo, con objeto de no crear falsas expectativas, se debe insistir en que, en ocasiones, la expresividad ecográfica de la afectación fetal es tardía, o la afectación es a nivel neurosensorial, por lo que la ausencia de signos o lesiones en las pruebas de imagen no siempre descartan la posibilidad de aparición de secuelas después del nacimiento.

6.º Considerar las posibilidades de tratamiento en un intento de disminuir el riesgo de transmisión y/o mejorar el pronóstico del feto, por ejemplo: valaciclovir en citomegalovirus, espiramicina/pirimetamina/sulfadiacina/folínico en toxoplasmosis, inmunoglobulina/aciclovir en varicela, entre otros.

7.º Considerar la realización de RM, especialmente ante lesiones del SNC y tener en cuenta la EG para su práctica (por debajo de 18 sg, en general, es muy poco probable que aporte información adicional, consiguiéndose óptimas visualizaciones entre la 26-32 sg) y el objetivo principal del estudio, de modo que en el caso de evaluación del desarrollo cortical u otras lesiones del SNC, será preferible realizarla partir de la 30-34 sg.

10. ¿ESTÁN INDICADAS INTERCONSULTAS O COMITÉ MULTIDISCIPLINAR?

La complejidad que está alcanzado la medicina fetal justifica que, actualmente, el abordaje ideal de la patología fetal se plantee desde un punto de vista multidisciplinar. La participación de los genetistas, neonatólogos, pediatras, cirujanos pediátricos, patólogos y especialistas en los sistemas y órganos afectos, entre otros, representa el núcleo principal. El trabajo en equipo es la mejor

opción para asegurar un proceso diagnóstico más preciso y como consecuencia la estimación del pronóstico a corto y largo plazo más acertada.

Lo más frecuente en nuestro medio es que la detección ecográfica inicial se realice en hospitales comarcales o de área y los CR estén ubicados en grandes hospitales o en hospitales de tercer nivel. Dependiendo del tipo de AE y del centro que efectúa el diagnóstico, en ocasiones deben solicitarse interconsultas concretas y/o valoración por un comité multidisciplinar, no siempre disponibles en todos los centros.

10.1. INTERCONSULTAS

El diagnóstico o manejo de algunas AE puede requerir el apoyo de otros especialistas en medicina fetal o de diferentes áreas médico-quirúrgicas de pediatría o de imagen que, como se dijo, no todos los centros cuentan con ellos. Cuando se precise de este tipo de interconsultas y no estén disponibles en el hospital, se debe plantear la opción de solicitar consulta a su CR que, por tratarse de centros que atienden un considerable número de casos, acumulan una amplia experiencia, informando a la pareja que, en todos los casos, va a ser una experiencia resolutoria y de gran valor para que, a partir de nuevas pruebas diagnósticas, se pueda ampliar el asesoramiento y proporcionar una información más precisa sobre la naturaleza del problema y riesgos o complicaciones que puedan presentarse a lo largo de la vida. Como consecuencia puede representar una reducción de la incertidumbre y hasta cierto punto ejercer un efecto tranquilizador.

10.2. COMITÉS MULTIDISCIPLINARES

La exposición y discusión de ciertas AE en el contexto de un comité multidisciplinar puede resultar beneficioso y enriquecedor. Inicialmente, sería deseable que todos los centros que hacen diagnóstico prenatal pudieran contar con este tipo de comités, adaptados, por supuesto, a su volumen y casuística, sin perjuicio de que aquellos casos de mayor complejidad o que precisen interconsultas más especializadas, sean derivados a CR, cuyos comités podrían incluir:

- Miembros fijos: especialista en ecografía/medicina fetal, especialista en medicina perinatal/obstetra, neonatólogo, pediatra, radiólogo experto en RM, genetista clínico y genetista de laboratorio, cardiólogo pediátrico, neurólogo pediátrico, cirujano infantil, patólogo, psiquiatra/psicólogo, matrona, trabajadora social.
- Miembros en situaciones específicas: especialistas médicos o quirúrgicos de las diferentes especialidades implicadas en cada caso en relación a la patología.

En tanto que en unos casos va a ser determinante para decidir el manejo, en otros únicamente va a tener interés informativo de que se ha detectado la patología. Comentar y compartir los casos es un hábito interesante incluso en los centros con menos volumen. Si bien la dinámica del funcionamiento tanto de las interconsultas como de los comités es competencia de cada centro, se recomienda que toda la información quede recogida en el documento adecuado (habitualmente la historia clínica) y se disponga de un registro específico que permita el seguimiento y la reevaluación de los falsos positivos y negativos, de gran utilidad para conocer la realidad de la detección de DC del servicio. Igualmente, también es útil incluir y comentar la evolución posnatal de los casos correctamente diagnosticados prenatalmente.

En todos los casos, se recomienda una fluida comunicación entre los centros y que el especialista que remite a la gestante continúe durante todo el proceso como interlocutor responsable, en

coordinación con el especialista del centro receptor (si fuera otro), de informar a los padres de las conclusiones, propuestas y opciones planteadas en cada una de las reuniones.

II. INFORMACIÓN A LOS PADRES. PRONÓSTICO *A PRIORI*. IMPACTO. APOYO PSICOLÓGICO

Finalizada una ecografía detallada, determinada la pertinencia de PI así como la necesidad de otras pruebas o interconsultas, etc., y establecido el diagnóstico de AE, necesariamente debe proporcionarse una primera información a los padres sobre el significado de los hallazgos, tipo de pruebas a realizar, estimación del pronóstico *a priori*, etc., advirtiendo las limitaciones y dificultades de esta primera información, que podría verse modificada una vez conocidos los resultados de las pruebas efectuadas. Ha de valorarse también el impacto sobre la pareja y la necesidad de apoyo psicológico. Procede considerar a grandes rasgos:

- La importancia de esta primera información, que debe dar el ecografista “sobre la marcha”, en la que conviene tener presente algunos puntos clave de la transmisión: empatía, sinceridad, rigor, provisionalidad en muchas ocasiones, considerar que no siempre será el mismo interlocutor y posibilidad de informaciones-interpretaciones divergentes, etc.
- Considerar ya, en función de la trascendencia de la anomalía, el impacto sobre la pareja y si ya procede nombrar la posibilidad de ILE o contestar a preguntas relacionadas vs “demorar” respuestas, con el riesgo de generar desconfianza y que las busquen en otras fuentes, en ocasiones menos autorizadas, etc.
- Pensar en la necesidad de ofrecer ya apoyo psicológico.

La ley de autonomía del paciente del 14 de noviembre de 2002 (Artículo 4. Ley 41/2002) (64) establece que tras realización de una ecografía prenatal se debe proporcionar a la madre y al padre la explicación verbal de los hallazgos, elaborar un informe escrito y dejar constancia en la historia clínica. Una **mala noticia** es aquella que “cambiará de forma grave o adversa las perspectivas del paciente sobre su futuro” (65). En el contexto de las malas noticias, la primera puede ser la más impactante de todas, entendida como “un acto informativo, pero también como un encuentro de gran trascendencia para las familias. Hay que prepararla, cuidarla y evaluarla con gran rigor, con profesionalidad, dándole la máxima prioridad y, a ser posible, planificándola”. Así pues, la primera noticia es aquella en la que existe mayor riesgo de que nuestra actuación sea inadecuada, puesto que disponemos de menos conocimiento de la gestante y de su entorno, de su estilo de afrontamiento de los problemas, de su capacidad para poder entenderlos y en definitiva de cómo vive las situaciones adversas.

El objetivo de este apartado es desarrollar los **puntos clave** para informar adecuadamente a las madres y padres sobre el diagnóstico de un DC en una primera visita tras realizar el diagnóstico *a priori*. Para una mayor aplicabilidad práctica de estas recomendaciones, se establece un orden cronológico en tres apartados: antes, durante y después de comunicar la noticia (prepara, explica, acompaña).

III. ANTES DE COMUNICAR LA MALA NOTICIA (PREPARA):

El momento de detección de un DC durante la realización de una ecografía tiene un gran impacto emocional para la madre y el padre; y es el punto de partida para iniciar un proceso de comunicación adecuado.

- En este primer momento se recomienda interrumpir la exploración para informar de que “es necesario realizar una valoración detallada de su hijo/a” por lo que la exploración ecográfica se va a alargar.
- Es importante informar de que al final de la exploración se proporcionará toda la información con detalle.
- Si existen otros profesionales durante la exploración con los que es preciso comentar algún aspecto de la ecografía, informar a su vez a la gestante y pedir su consentimiento para ello.
- Se puede ofrecer a la gestante alguna acción para mejorar su confort durante el tiempo de la exploración como ofrecer agua, adecuar la temperatura ambiente o evaluar la postura durante la ecografía etc.
- Tras acabar la exploración es el momento de planificar la comunicación de la noticia. Es importante “ponerse en situación” adquiriendo conciencia del impacto que el diagnóstico va a tener sobre la madre y el padre; definir qué espacio vamos a utilizar para comunicar la noticia garantizando la intimidad de la gestante y la disposición de un tiempo adecuado sin interrupciones. Se puede preguntar si quiere avisar a alguna persona en caso de que no se encuentre acompañada. Podemos también anticiparnos a las posibles preguntas de la gestante buscando algún soporte gráfico o visual para informar sobre la anomalía identificada.
- Es importante revisar su historia clínica para identificar factores relevantes (paridad, antecedentes personales y obstétricos, antecedentes de problemas de salud mental) antes de iniciar la entrevista.

II.2. EN EL MOMENTO DE COMUNICAR LA MALA NOTICIA (EXPLICA)

Comunicar una mala noticia no es fácil. La actitud, el lenguaje utilizado por el profesional, sus habilidades comunicativas, su sensibilidad y empatía, tendrán un importante efecto sobre la percepción de la gestante y su entorno. Las personas receptoras difícilmente olvidan quién, cómo, dónde y cuándo les comunicaron la noticia. Una comunicación no efectiva puede tener un impacto adverso sobre la gestante y su entorno. Es inevitable que la información de un DC genere miedo, dolor o ansiedad; pero el equipo profesional puede evitar añadir más sufrimiento manteniendo una actitud empática y ofreciendo una información objetiva y clara.

Aspectos básicos de la comunicación y recomendaciones prácticas:

Más allá del contenido de la información que vamos a proporcionar a la gestante y a su entorno (qué decimos), los mensajes no verbales son un componente esencial de la comunicación (cómo lo decimos). La expresión corporal y facial, el contacto visual, la actitud, la postura y el tono de voz son parte muy importante para mejorar la percepción y entendimiento del mensaje. Conviene tener en cuenta los siguientes aspectos:

- **Preparar el espacio físico:** que pueda garantizar la privacidad, intimidad, seguridad y un ambiente de confianza. Se pueden utilizar “indicadores visuales” de situación de “comunicación de malas noticias”, que se pueden colocar en la puerta para evitar interrupciones. Es necesario descolgar los teléfonos. Asegurarnos de que la gestante y sus acompañantes estén cómodos, que existan las sillas necesarias, ofrecer agua si es necesario. Disponer de pañuelos de papel.
- **Presentarnos con nuestro nombre y el cargo** que tenemos si no lo hemos hecho previamente.
- **Preguntar si el hijo/a tiene nombre** y si quieren que nos refiramos a él/ella por el mismo. Algunas personas no se sienten cómodas con la utilización del término “feto” que se puede intercambiar por el término “hijo/a”.

- Dirigirnos a la madre y al padre o acompañantes y **utilizar su nombre**. Es importante no hablar mientras se consultan o introducen datos en ordenadores o historias clínicas.
- **Adecuar nuestro lenguaje no verbal**. Buscar una posición corporal de ayuda, a corta distancia, pero sin invadir el espacio de la gestante y de sus acompañantes. Mantener una posición corporal neutra y relajada, se recomienda no cruzar los brazos ni las piernas para mostrar una actitud abierta a la interacción. Mirar a la cara de la gestante y de su pareja durante la conversación, haciéndoles también partícipes. Cuidar el volumen, ritmo y tono de nuestra voz. Es necesario hablar pausadamente con un tono suave, respetando los silencios de la gestante y su pareja con una actitud de escucha. Puede ayudar a asentir con la cabeza ya que es la forma no verbal de decir “te escucho, entiendo lo que estás sintiendo”.
- Evaluar el lenguaje no verbal de la madre y el padre: las primeras reacciones pueden ser muy variadas, a veces sorprendentes, e incluso pueden parecer inadecuadas. Debemos considerar que cualquier reacción puede ser normal, que progresivamente se irá suavizando. No debemos influir en qué debe hacer o sentir la gestante y/o pareja. Es necesario comprender y aceptar sin juzgar cualquier reacción, transmitiendo a la gestante y a su pareja que tienen derecho a expresar a su manera lo que sienten y que es saludable que lo hagan. Es especialmente importante no discutir ante expresiones negativas o de rabia. Podemos establecer contacto físico, si lo consideramos oportuno, expresar que entendemos cómo se sienten y mantener una escucha activa.
- Se debe dejar pasar un tiempo prudencial para informar de los pasos a seguir.
- Es importante conocer el nivel de educación, identificar si existen diferencias culturales y ser especialmente respetuosos (ver apartado de comunicación y multiculturalidad).

Contenido de la información y adecuación del lenguaje

Explicar la presencia de un DC de forma clara no es fácil. Es importante evitar la utilización de términos médicos complejos o demasiado técnicos, ya que la madre y el padre tendrán dificultades para interpretar unos conceptos con los que no están familiarizados. El contenido de toda la información debe ser facilitada por tanto de forma clara, objetiva, personalizada y adaptada a las posibilidades de entendimiento de la pareja. En caso necesario, se puede solicitar la colaboración de una mediadora intercultural o un familiar de confianza.

Es importante introducir la información de forma progresiva y ordenada. Cabe considerar atender los 4 puntos siguientes:

- **Explicar** las anomalías detectadas a partir de las imágenes ecográficas y sencillos esquemas. Puede ser recomendable utilizar recursos gráficos disponibles en internet o a través de folletos informativos que las madres y padres podrán revisar *a posteriori*.
- **Informar** la naturaleza de las alteraciones y las consecuencias previsibles conocidas. En situaciones determinadas se podrá informar de la Ley de plazos de ILE.
- **Plantear** el plan a seguir, la secuencia y contenido de los controles. Explicar la necesidad de realizar pruebas complementarias como PI u otras técnicas de imagen como RM fetal, informando de sus riesgos y complicaciones y de los detalles del consentimiento informado.
- **Asesorar**. Limitado a los casos en los que el diagnóstico es ya inequívoco en la primera ecografía. Es importante ser cauto a la hora de exponer el pronóstico y se debe valorar si es necesario realizar una interconsulta a otros especialistas en función de la anomalía identificada. El avance de los últimos años en el campo de la medicina fetal ha permitido mejorar la evaluación del pronóstico de numerosas anomalías desde la etapa fetal, sin embargo, es im-

portante que la información que se proporcione a la familia esté actualizada y saber reconocer la limitación de concretar todos los aspectos en una primera visita.

Una opción razonable es que toda la información proporcionada a las madres y padres quede recogida en **un informe**. Se dispone de varios modelos de informe-tipo, propuestos por diferentes sociedades y centros que pueden facilitar la elaboración del mismo. Hay que tener en cuenta que el informe va a ser leído, comentado con otras personas o consultado en el entorno de internet, por lo que es de especial importancia que este sea riguroso y claro. Para ello el informe puede distribuirse en los siguientes apartados:

- Diagnóstico probable y diagnóstico diferencial (si es el caso).
- Origen o causa probable de la AE (riesgo de anomalías asociadas incluyendo las genéticas)
- Repercusión/significado/impacto de la AE. Adecuar la información sobre el pronóstico a corto/medio/largo en función de la EG y de la AE identificada. Es importante transmitir a la madre y al padre que la información puede ser dinámica y se puede ir matizando con la progresión de la gestación. En ocasiones ya se puede determinar la evolución como favorable, incierta o desfavorable en la primera ecografía.
- Plantear/proponer la recomendación de pruebas complementarias, explicando sus riesgos y eventuales complicaciones, las ventajas de disponer de dicha prueba, el grado de necesidad y las desventajas de declinar su realización.
- Detallar el plan a seguir, secuencia y contenido de los controles sucesivos y los signos de evolución favorable, estable o desfavorable.
- Explicar las posibles interacciones de la anomalía en todas las etapas del desarrollo: gestacional, antenatal, intraparto, neonatal, infancia y edad adulta.

Por último, es recomendable que nos ofrezcamos a contestar todas las preguntas. Un recurso especialmente útil es revisar el informe o leerlo con la madre y el padre para realizar un resumen final de todo lo comentado. Puede ser útil comprobar la comprensión de la información dada mediante preguntas directas como: *¿Qué es lo que más os preocupa? ¿Hay algo que os dé miedo o no comprendáis?*

Si no disponemos de todas las respuestas en este momento, no se debe improvisar y aclarar que quizá se puedan responder en una etapa posterior del proceso. Es importante transmitir a la gestante y a su entorno que *estamos a su lado y que pondremos a su disposición todos los conocimientos científicos disponibles* para poder hacer una evaluación completa de la anomalía identificada.

11.3. DESPUÉS DE COMUNICAR LA MALA NOTICIA (ACOMPaña)

Tras finalizar la visita es importante que la gestante y su pareja tengan la seguridad de que existe un plan de acción definido. Se puede valorar dar información adicional en un soporte no verbal (información escrita, soporte digital) así como un contacto directo. Según la anomalía identificada existen diferentes asociaciones de familias que pueden proporcionar la *visión de paciente* y realizar un acompañamiento para la gestante y su entorno cercano. En general es de especial importancia para los padres saber cómo explicar la noticia a su círculo más cercano, especialmente a otros hijos/as. En este sentido la recomendación general es la de dar la información de forma clara y con un lenguaje adaptado a la edad del niño/a, tratando de responder a todas las preguntas y validando las emociones que se generen en la familia.

Cabe tener en cuenta que el diagnóstico prenatal de un DC puede tener importantes consecuencias emocionales y psicológicas para los futuros padres y madres. Existe evidencia de que una

proporción significativa de padres presentarán emociones como conmoción, tristeza, ira, miedo, culpa y dolor; llegando a niveles de ansiedad y depresión que justifican una valoración clínica en algunos casos (66).

Hemos encontrado un único metaanálisis (67) en el que se evalúa el impacto emocional y psicológico tras el diagnóstico prenatal de un DC, así como las preferencias de los padres para recibir la información, tanto sobre el diagnóstico como sobre el pronóstico. En dicho estudio se establecen las siguientes recomendaciones, ya comentadas, con objeto de disminuir la aparición de sintomatología ansioso-depresiva en la gestante y su entorno:

1. Ofrecer el asesoramiento prenatal tan pronto como sea posible después de que los padres reciban el diagnóstico de la anomalía identificada en la ecografía.

2. Recomendar que los profesionales de la salud involucrados en el asesoramiento prenatal utilicen un modelo de comunicación empática. Los padres prefieren que esta información sea proporcionada por profesionales involucrados en el cuidado futuro del niño.

3. El asesoramiento debe cubrir de manera integral todos los aspectos de la condición diagnosticada. Es recomendable asignar recursos suplementarios como folletos informativos que contienen información adicional escrita y visual, enlaces a sitios web confiables; así como recursos y vías para un mayor apoyo a los padres y familias.

4. Por último, la información debe presentarse de forma coherente en todas las consultas, utilizando un lenguaje claro sin jerga médica complicada.

Existen unos colectivos que presentan mayor vulnerabilidad y unos factores de riesgo que incrementan la probabilidad de desarrollar trastornos psicopatológicos (Tabla II). Será, por tanto, importante evaluar si se dan estas situaciones para realizar una derivación clínica. En caso de ser necesario, se dispone también de **escalas para la detección de estos trastornos psicopatológicos** que pueden aplicarse para realizar un cribado del grupo de gestantes tributarias de una valoración psicológica dirigida:

- Escala de Edimburgo para la depresión perinatal (EPDS) (68): escala ideada para ayudar a los profesionales de la salud de atención primaria a detectar síntomas de depresión durante el embarazo y el puerperio. La prueba puede ser completada por la gestante en 5 minutos y consta de una escala con 10 ítems, que evalúa los síntomas relacionados con la depresión durante los 7 días anteriores. Esta escala está accesible en formato calculadora online (<https://perinatology.com/>). Una puntuación ≥ 10 o una respuesta diferente de “nunca” en la pregunta 10 requiere valoración profesional.
- Escala City Birth Trauma (69): escala disponible para evaluar la presencia de sintomatología ansiosa relacionada con riesgo de desarrollo de un síndrome de estrés postraumático en relación a factores perinatales.
- Información en clave multicultural (70) (Información obtenida de “La primera noticia; manual del Hospital Sant Joan de Dèu 2016): todas las personas somos diferentes, con independencia de nuestra cultura, religión, nivel educacional y origen. Sin embargo, existen unos rasgos comunes que nos pueden orientar a iniciar el proceso de comunicación. Aunque se pueden tener unos conocimientos básicos sobre los diferentes orígenes de las personas con las que tratamos habitualmente, es importante solicitar la ayuda de un mediador intercultural en los casos en los que la comunicación nos resulte más difícil. A continuación, se resumen algunos aspectos prácticos que podemos aplicar en líneas generales en función del origen cultural de la gestante y su entorno; siempre teniendo en cuenta los aspectos específicos de cada gestante y de su pareja:

África subsahariana: durante el proceso comunicativo es importante que la madre esté presente, porque puede ser que el padre omita información para protegerla. La persona subsahariana puede ser de religión musulmana o cristiana. En este último caso es posible que inicialmente le cueste aceptar toda la información y que instintivamente, espere un milagro. Es importante promover el acompañamiento intrafamiliar, especialmente para que la madre no se sienta sola.

América latina: puede ayudar conocer si se trata de personas de origen urbano o rural. En este segundo caso, puede ser que tengan dificultades para entender el diagnóstico. Habitualmente, la persona latinoamericana no tiene dificultades para preguntar lo que no ha entendido o expresar sus dudas e inquietudes. Agradecen disponer de un espacio de acompañamiento para expresar sus emociones y vivencias del proceso. Es importante dar la información de forma clara y concisa, pero con un tono emotivo y cariñoso. En general, agradecen gestos como una palmada en el hombro o un estrechamiento de mano.

Pakistán: es clave que el padre y la madre estén presentes en el proceso comunicativo. La figura materna es la que se ocupa del cuidado de la salud, por lo que se debe asegurar que la información que se quiera transmitir le llegue a través del padre. También es importante conocer si provienen de un zona urbana o rural. En este último caso, es importante dar una información más detallada y comprobar que se ha entendido adecuadamente. Tienen un alto grado de desconfianza hacia el sistema público sanitario de Pakistán y pueden trasladar la misma idea a nuestro país.

China: en general, las personas chinas son poco expresivas emocionalmente, pero pueden estar muy angustiadas ante la nueva información. Confían en la medicina convencional. A veces, es más fácil que se vinculen más con profesionales que los ayuden en la organización, como con mediadores culturales, con quienes puedan hablar de lo que sienten si se genera confianza.

Magreb: es también importante que el padre y la madre estén presentes en el proceso comunicativo, ya que a menudo el padre reduce el impacto de la información para proteger a la madre. Puede valorarse dar la noticia inicialmente a la mujer sola (sin presencia de la pareja ni de otras personas) para que no vea comprometida su idea de integridad como mujer. Habitualmente tienen plena confianza en los equipos médicos y asistenciales. En general, sus creencias religiosas hacen que interpreten la situación como lo que Alá tiene preparado para ellos.

Rusia: no suelen expresar dolor ni sufrimiento, pero esto no significa que no vivan emociones negativas. En general, no les gusta compartir su intimidad. Es recomendable dar la información de manera muy clara y precisa, especialmente si el pronóstico no es bueno. Es importante tener un discurso transparente y que dé confianza. Habitualmente son desconfiados debido a su experiencia en el país de origen y no suelen ser creyentes.

12. INFORMACIÓN FINAL Y PRONÓSTICO

Como se ha detallado en apartados previos, el diagnóstico y la evaluación pronóstica de los DC en la etapa fetal es muy complejo. Cabe destacar que en la etapa prenatal el pronóstico estimado no siempre se basa en estudios randomizados. En ocasiones se dispone de metaanálisis o de estudios más o menos homogéneos, con un tamaño variable, realizados con equipos de diferente capacidad diagnóstica y con sistemática no uniforme; que abarcan largos periodos de tiempo y

TABLA II
FACTORES DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE TRASTORNOS PSICOPATOLÓGICOS

Sociodemográficos	Edad avanzada, bajo nivel sociocultural
Soporte social y/o de la pareja	Percepción de poco soporte sociofamiliar
Objetivos y/o reproductivos	Historia de esterilidad/infertilidad
Antecedentes psicopatológicos	Antecedentes psiquiátricos y/o de abusos físicos y/o psicológicos
Colectivos vulnerables	Poblaciones recién llegadas con diferencias culturales y/o religiosas Situaciones de violencia machista Minoría de edad (gestante y/o pareja) Discapacidad intelectual Consumo de tóxicos Situaciones de riesgo laboral

con diferentes lapsos de seguimiento posnatal, incluso aquellos que definen rigurosos criterios de inclusión. Por ello, para establecer el diagnóstico prenatal final es recomendable realizar una evaluación combinada de los resultados de las diferentes pruebas, idealmente por un equipo multidisciplinar, para reducir la incertidumbre, proporcionando a la gestante y a su entorno, información sobre el pronóstico individualizado no solo en la gestación actual, sino también para estimar el riesgo de recurrencia de forma concreta para el futuro.

Así, tras conocer los resultados de todas las pruebas complementarias realizadas, podemos establecer un diagnóstico “final” del DC en la etapa fetal. Ello es de especial importancia para que, en función de la EG, podamos establecer un plan de control gestacional que debe ser lo más “personalizado” posible en función de las características de la gestante (riesgo gestacional, contexto social, respuesta emocional, etc.) y de la anomalía identificada (aislada, no aislada, tributaria de terapia fetal o de manejo neonatal en CR, etc.)

Como ya se ha comentado, es recomendable que el especialista en medicina fetal sea el profesional sanitario encargado de reforzar la información proporcionada a los padres, especialmente si el caso se ha evaluado de forma multidisciplinar en un comité de medicina fetal y/o se han realizado interconsultas a otros servicios o centros. El espectro de gravedad de las anomalías congénitas varía entre la etapa fetal y posnatal, siendo mayor la gravedad en la etapa prenatal. Por ello, en el momento de confirmar el diagnóstico definitivo es importante tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Establecer si la anomalía es aislada o forma parte de un síndrome genético conocido. Es prudente explicar a los padres que algunas AE pueden no ser detectadas en la etapa prenatal (falsos negativos) y que las pruebas genéticas están en continua evolución, por lo que en todos los casos se deberá confirmar que la AE es realmente aislada en la etapa posnatal.
- Evaluar la necesidad de realizar otras visitas multidisciplinarias antes del parto: genetistas o profesionales de especialidades médicas o quirúrgicas implicados en el tratamiento posnatal según el órgano afecto, con objeto de ampliar detalles sobre el tratamiento a realizar, riesgos asociados, complicaciones y evolución a medio y largo plazo.
- Informar a la gestante sobre las opciones disponibles incluyendo la regulación actual sobre la ILE, la posibilidad de realizar terapia fetal, la posibilidad de tratamiento posnatal o finalmente la imposibilidad del mismo, con necesidad de establecer un plan de cuidados paliativos

desde la etapa fetal. En determinadas anomalías con pronóstico desfavorable es necesario advertir a los padres del riesgo de muerte fetal y/o neonatal.

- También es importante remarcar a la gestante y pareja que el pronóstico establecido deberá evaluarse de forma dinámica y continuada. Cabe destacar que, a partir de la ecografía, no siempre es posible establecer el origen y la fisiopatología de una anomalía y que por tanto el pronóstico (favorable, desfavorable o incierto) puede no ser inequívoco y/o que puede modificarse durante el control de la gestación, en función de la evolución clínica. En este sentido es importante establecer un plan adecuado de manejo gestacional (ver siguiente apartado).
- Conocer aspectos del contexto cultural, familiar, económico y social de la gestante y su entorno para poder evaluar las necesidades específicas en cada caso. En función del caso puede ser de gran utilidad planificar una visita con un mediador/a cultural o con trabajo social, con objeto de aplicar diferentes los recursos disponibles.
- Establecer una relación empática con la gestante y su entorno, para facilitar un clima de confianza que afiance una adhesión óptima al control gestacional y a las recomendaciones de tratamiento.
- Evaluar de forma continuada la presencia de sintomatología sugestiva de un trastorno psicopatológico (principalmente depresión o trastorno por estrés tras conocer la mala noticia). Como se ha comentado en apartados previos, se dispone de escalas para la detección de estos trastornos que pueden aplicarse para realizar un screening del grupo de gestantes tributarias de una valoración psicológica dirigida: Escala de Edimburgo para la depresión perinatal (68) y Escala City Birth Trauma (69).

Comunicado el diagnóstico y pronóstico a la pareja, procede establecer el manejo específico de la gestación que, en función del tipo de AE, la mayoría se encuadrarán en las diferentes posibilidades:

a/ Anomalías susceptibles de **terapia fetal**.

b/ Anomalías susceptibles de **terapia neonatal**.

c/ Anomalías en las que la pareja toma la decisión de **ILE**.

d/ Anomalías susceptibles de **no intervención vs cuidados paliativos**.

El manejo específico de todas ellas será tratado en la segunda parte de esta GAP.

13. CONTROL DE LA GESTACIÓN CON DIAGNÓSTICO DE UN DEFECTO CONGÉNITO

El diagnóstico de un DC permite adecuar el control gestacional y planificar el momento y el lugar del parto de forma anticipada, lo que ha demostrado tener un impacto favorable sobre el pronóstico perinatal y a medio plazo de numerosas anomalías (71). El objetivo de este apartado es establecer unas recomendaciones generales desde el punto de vista práctico para planificar un control gestacional óptimo de las gestantes con diagnóstico de DC en la etapa prenatal.

13.1. ESTABLECER LA SECUENCIA Y EL CONTENIDO DE VISITAS GESTACIONALES

¿Cómo organizar el control de la gestación? ¿Qué factores se deben tener en cuenta?

En primer lugar, será necesario establecer la secuencia de controles. Aunque la mayoría de DC son tributarios de realizar una visita mensual, existen una serie de consideraciones a evaluar para establecer la conveniencia de una frecuencia superior de las visitas. Además, el contenido de las visitas vendrá también determinado por el tipo de anomalía congénita.

A continuación, se proporciona un **listado** que puede ayudar a establecer el plan individualizado de las visitas:

1. **Riesgo de la gestante.** ¿Existe alguna condición o antecedente materno que incremente el riesgo gestacional?, ¿la anomalía detectada puede aumentar el riesgo de la gestante? El diagnóstico de un DC puede hacer que centremos o desviemos nuestra atención hacia el control fetal. Por tanto, en la primera visita es necesario establecer siempre el riesgo de la embarazada, valorando si es necesario aplicar algún protocolo específico o seguir las recomendaciones de la gestante de bajo riesgo. Se recomienda consultar la *GAP Control prenatal del embarazo normal* (27). Determinadas anomalías fetales pueden tener un efecto negativo sobre la salud de la gestante. Cabe destacar el efecto del polihidramnios severo y del hidrops fetal asociados a diferentes anomalías, que respectivamente pueden asociarse a clínica respiratoria o al síndrome en espejo, también conocido como síndrome de Ballantyne o síndrome del triple edema, que se caracteriza por la triada de hidrops fetal, edema materno generalizado y placentomegalia. La madre “refleja” el edema del feto y la placenta. Puede ocurrir en cualquier momento del embarazo, pero se presenta más frecuentemente al final del 2ºTRI o al inicio del 3erTRI, y generalmente produce una elevada morbilidad y mortalidad perinatal. Sus manifestaciones clínicas son variables, pero generalmente las pacientes presentan edema periférico, rápida ganancia de peso, disnea progresiva e hipertensión, una presentación y curso clínico similares a la preeclampsia. Por tanto, ante el diagnóstico de anomalías con riesgo de polihidramnios (obstrucciones digestivas, displasias esqueléticas, tumoraciones orofaciales/cervicales, micro-retrognatia etc.) y/o hidrops (CC, anomalías vasculares, metabolopatías, RASopatías, etc.) es recomendable informar a la gestante sobre la conveniencia de consultar ante un incremento significativo del perímetro abdominal asociado a disnea y/o ante la aparición de hipertensión y/o edemas con disminución de la diuresis.

2. **Riesgo de prematuridad.** ¿Existe riesgo incrementado de prematuridad por factores de riesgo de la gestante o por el tipo de anomalía? La prematuridad, incluyendo la prematuridad tardía, empeora el pronóstico de la mayoría de DC. Por ello es importante tenerlo en cuenta para establecer la secuencia de los controles, considerar incluir la medición ecográfica de la longitud cervical, recomendar reducir la actividad física y laboral y/o instaurar tratamiento farmacológico profiláctico (*GAP Parto pretérmino*) (72).

3. **Riesgo de defectos de crecimiento fetal y/o disfunción placentaria.** ¿Existe riesgo incrementado de disfunción placentaria por factores de riesgo de la gestante o por el tipo de anomalía? El peso al nacimiento es otro factor pronóstico importante para definir el tratamiento posnatal ya que puede limitar la realización de algunos procedimientos quirúrgicos. Por tanto, “es recomendable considerar la conveniencia de establecer el control ecográfico del crecimiento fetal y hemodinámico fetoplacentario mediante Doppler”, especialmente en aquellas que presenten riesgo elevado de hiperdinamia y fracaso cardíaco y/o anemia fetal (malformaciones vasculares, tumoraciones fetales o placentarias vascularizadas, CC con riesgo de hidrops, etc.). Recientemente, se ha confirmado la existencia de una asociación entre CC y disfunción placentaria, especialmente en el grupo de cardiopatías septales (canal atrioventricular y comunicación interventricular perimembranosa) y conotruncales (tetralogía de Fallot); por lo que fundamentalmente en estos subgrupos de CC es especialmente importante descartar la presencia de PE (monitorización de la tensión arterial) y/o de CIR (73).

13.2. NECESIDAD DE REALIZAR PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

¿Estoy delante de una anomalía que se beneficia de realizar 1) una ecocardiografía y/o 2) una neurosonografía y/o 3) una RM fetal?

Ya ha sido descrito que muchas AE se asocian a CC y/o anomalías del SNC, por lo que la mayoría de guías clínicas de las diferentes sociedades científicas recomiendan realizar una **ecocardiografía y una neurosonografía**, esta última alrededor de la 32 sg, ante el diagnóstico de una malformación mayor (74,75). Por otro lado, se debe considerar realizar una RM fetal complementaria a la ecografía, preferentemente entre las 26-34 sg (se obtiene un mayor rendimiento diagnóstico entre 30-34 sg) dirigida a la evaluación cerebral, pulmonar, intestinal y placentaria, especialmente si, tras la realización de una ecografía por un especialista experto, la información sobre la anomalía es incompleta. En estos casos la RM puede proporcionar información adicional de calidad, no solo para confirmar y complementar los hallazgos ecográficos, sino para optimizar el manejo (58).

13.3. PROMOCIÓN DE HÁBITOS PSICOLÓGICOS Y FÍSICOS SALUDABLES

¿He preguntado a la gestante cómo se encuentra emocionalmente? La utilización de una fórmula tipo ¿hay algo más que te preocupe? o ¿te podemos ayudar de alguna manera? puede ayudar a valorar el estado emocional de la gestante.

Como se ha comentado en apartados previos, el diagnóstico de un DC tiene un gran impacto emocional para la gestante y su entorno que en ocasiones se traduce en el desarrollo de un trastorno ansioso-depresivo. Ya se ha detallado que disponemos de métodos de cribado para la identificación de las gestantes que necesitan una evaluación psicológica individualizada (68,69). Sin embargo, los controles gestacionales suponen una oportunidad para incidir en la prevención de los mismos mediante la promoción de hábitos saludables incluyendo la práctica de ejercicio moderado, el seguimiento de una dieta saludable (tipo mediterránea) y de técnicas de control del estrés (meditación o yoga). Tampoco debemos subestimar ni olvidar el impacto sobre los profesionales que día tras día están obligados a transmitir malas noticias.

13.4. POTENCIACIÓN DE LA GESTANTE Y SU ENTORNO

¿Existe alguna asociación con la que la gestante y/o su familia puedan contactar?

En casos determinados, se puede ofrecer a las familias la opción de contactar con organizaciones o con grupos de padres con hijos afectados del problema, que comparten detalles vitales de convivencia familiar, de las dificultades encontradas y superadas, como pueden ser adaptaciones en la vivienda habitual o recomendaciones sobre las características de los centros educativos. En general, la experiencia es muy bien valorada por lo que significa recibir una perspectiva personal detallada muy diferente a la estrictamente médica. El entorno virtual suele ser más confuso e impersonal y difícil de equiparar a los encuentros cara a cara.

13.5. MANTENER UNA BUENA COMUNICACIÓN INTERPROFESIONAL

Si la gestante ha sido remitida a un CR/hospital nivel III y el control del seguimiento se realiza de forma conjunta, alternando entre ambos centros con objeto de reducir los desplazamientos, es importante asegurarnos de que coincide el sentido de toda la información, a fin de evitar errores de interpretación. La relación entre los especialistas de ambos centros debe ser directa, idealmente verbal y escrita, evitando que sea la gestante la que transmita la información.

14. PLANIFICACIÓN DEL PARTO ANTE EL DIAGNÓSTICO DE UN DEFECTO CONGÉNITO

La detección de los DC en etapas tempranas de la gestación ofrece la oportunidad **de planificar y organizar el nacimiento** en el entorno más favorable. Por el momento, falta evidencia científica para establecer unas recomendaciones específicas y existe una necesidad urgente de realizar estudios clínicos prospectivos. En la mayoría de las ocasiones las recomendaciones disponibles responden a directrices nacionales o a las aprobadas por las diferentes sociedades científicas. En este apartado se intentarán dar unas recomendaciones generales para planificar el lugar y el momento del parto de un feto con un DC.

14.1. EDAD GESTACIONAL AL PARTO

En la mayoría de DC, la EG óptima para planificar el parto es a **término** (39-40 sg) para evitar los problemas derivados de una prematuridad iatrogénica. En muy pocas AE estará indicado finalizar la gestación antes del término y en estos casos, siempre ha de hacerse de forma consensuada con los equipos de neonatología, de especialistas médicos implicados en el tratamiento posnatal de la anomalía concreta diagnosticada, y con la familia. A modo de ejemplo se citan algunas de las anomalías que pueden requerir una finalización pretérmino: arritmias fetales significativas que no responden a tratamiento médico, anomalías asociadas a fracaso cardíaco e hidrops (CC, malformaciones vasculares, tumoraciones fetales o placentarias vascularizadas), gastrosquisis complicada, anomalías asociadas a alto riesgo de distocia del parto como anomalías o síndromes con macrocefalia, tumoraciones fetales de tamaño significativo, gestaciones múltiples con malformación discordante, etc.

14.2. VÍA DEL PARTO

La mayoría de DC no se benefician de realizar una cesárea electiva, ya que el **parto vaginal** presenta una menor tasa de complicaciones maternas y es bien tolerado por el feto. Las indicaciones de cesárea en el contexto de un DC deben ser por tanto individualizadas y en general están justificadas ante el riesgo de distocia (como en el caso de hidrocefalia grave), sangrado (como lesiones vascularizadas) o lesión fetal (como DTN abierto, onfaloceles con gran herniación hepática). En general se acepta la realización de una inducción programada del parto en caso de que la gestante viva lejos del centro hospitalario o cuando es necesaria la planificación de una actuación neonatal de alta complejidad. Una situación especial es el tratamiento cesárea-EXIT que deberá considerarse cuando se prevea una obstrucción de la vía aérea superior para garantizar el acceso a la misma bajo circulación placentaria. Es un procedimiento de alta complejidad, que requiere de un manejo materno (relajación uterina, histerotomía amplia) y neonatal (intubación orotraqueal compleja) de alta especialización.

14.3. NIVEL HOSPITALARIO PARA PLANIFICAR EL NACIMIENTO

Es importante evaluar detenidamente y explicar a los padres si es recomendable que el parto tenga lugar en un centro dotado de la tecnología necesaria con objeto de planificar y optimizar la atención neonatal inmediata por equipo de neonatólogos, cirujanos especialistas o ingreso directo en la UCI neonatal. En esta situación existe una recomendación clara que establece que el mejor transporte de un RN de riesgo es el que realiza la propia gestante (transporte intrauterino), por lo que, en este escenario, es recomendable organizar la estancia de la embarazada cerca del CR en las semanas previas al momento recomendado para el parto.

En resumen, el parto de un RN con un DC debe ser **planificado y organizado por un equipo interdisciplinar de especialistas prenatales y posnatales en estrecho contacto y con el consentimiento de los padres**. En esta situación, puede ofrecerse realizar una **visita antenatal a la UCI neonatal** para que la familia conozca la normativa de dicha unidad, pueda conocer al personal de enfermería y resolver dudas habituales como la posibilidad de lactancia materna y la ropa necesaria para el RN entre otros.

A pesar de todo lo comentado, es necesario advertir a los padres que, en determinadas circunstancias, como una evolución complicada o ante el fracaso o complicaciones graves asociadas a un intento de terapia prenatal, puede ser necesario tener que tomar la decisión urgente de una finalización temprana o muy temprana de la gestación, con los riesgos que pueden implicar la prematuridad extrema o la estancia prolongada en la UCI neonatal frente a la alternativa de considerar, a cualquier EG, la posibilidad de solicitar una ILE bajo la regulación del marco legal actual.

15. ABREVIATURAS

1erTRI: I Trimestre.

2ºTRI: II Trimestre.

3erTRI: III Trimestre.

ACr: Anomalías cromosómicas.

ADN-lc: ADN libre circulante.

AE: Anomalías estructurales.

AMC: Amniocentesis.

BC: Biopsia de vellosidades coriales.

CC: Cardiopatía congénita.

CIR. Crecimiento intrauterino restringido.

CNV: Variaciones en el número de copias.

CR: Centros de referencia.

DC: Defectos congénitos.

DTN: Defectos del tubo neural.

EG: Edad gestacional.

ILE: Interrupción legal del embarazo

ISUOG: Sociedad Internacional de Ultrasonidos en Obstetricia y Ginecología

LA: Líquido amniótico.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PE. Preeclampsia.

PI: Prueba invasiva.

RM. Resonancia magnética.

RN: Recién nacido.

sg: Semana de gestación.

SNC: Sistema nervioso central

T13: Trisomía 13.

T18: Trisomía 18.

T21: Trisomía 21.

TD: Tasa de detección.

TN: Translucencia nual.

VOUS: Variantes de significado incierto

16. BIBLIOGRAFÍA

- Donald I, MacVicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet* 1958;1:1188-95.
- Campbell S, Johnstone FD, Holt EM, et al. Anencephaly: early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet* 1972;(7789):1226-7.
- Campbell S. A Short History of Sonography in Obstetrics and Gynaecology. *Facts Views Vis Obgyn* 2013;5(3):213-229.
- Jacobson C, Barter R. Intrauterine diagnosis and management of genetic defects. *Am J Obstet Gynecol* 1967;99:796.
- Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG, Guidetti R. Ultrasound screening for spina bifida: cranial and cerebellar signs. *Lancet* 1986;2(8498):72-4.
- Brock DJ, Scrimgeour JB. Early prenatal diagnosis of anencephaly. *Lancet* 1972;2(7789):1252-3.
- Benacerraf BR, Frigoletto FD Jr, Laboda LA. Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153(1):49-52.
- Nicolaides K, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks, K. Fetal nuchal translucency: Ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ* 1992;304:867-89.
- Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides K. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free B human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-37.
- Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, Rai V, Sargent IL, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet* 1997;350:485-87.
- Lo YM, Chiu WK. Noninvasive prenatal diagnosis of fetal chromosomal aneuploidies by maternal plasma nucleic acid analysis. *Clin Chem* 2008; 54:461-6.
- Organización Mundial de la Salud, Centro Nacional de Defectos Congénitos y Discapacidades del Desarrollo de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos Congénitos. Vigilancia de anomalías congénitas. Manual para gestores de programas. Ginebra: OMS; 2015. [Internet]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/177241/9789243548722_spa.pdf;jsessionid=198C39E9424F8CE-02FF00B-4028B35213?sequence=1
- Organización Mundial de la Salud. Trastornos congénitos [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/birth-defects>
- Helen V Firth, Louise Wilkins-Haug, Elizabeth TePas. Congenital anomalies: Epidemiology, types, and patterns. UpToDate, Waltham, MA. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/congenital-anomalies-epidemiology-types-and-patterns>
- Jesudason EC. The Epidemiology of Birth Defects. In: Puri P, Höllwarth M. (eds) *Pediatric Surgery*. Springer: Berlin; 2019.
- Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E et al. EUROCAT Working Group. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG* 2008;115:689-96.
- Calzolari E, Barisic I, Loane M, Morris J, Wellesley D et al. Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:270-6.
- Dolk H, M, Garne E. European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Working Group Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005 *Circulation* 2011;123(8):841-9.
- Mi Lee Y, Simpson LL. Major fetal structural malformations: the role of new imaging modalities *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007;15;145C(1):33-44.
- Smith LK, Budd J LS, Field DJ, Draper ES. Socioeconomic inequalities in outcome of pregnancy and neonatal mortality associated with congenital anomalies: population-based study. *BMJ* 2011;19:343:d4306.
- EUROCAT (2013). EUROCAT Guide 1.4: Instruction for the registration of congenital anomalies. EUROCAT Central Registry, University of Ulster.
- Arenas Ramírez J, Puerto Navarro B, Puente Águeda JM, Sainz Bueno JA, Álvaro Navidad M. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de Asistencia Práctica: Guía de la exploración ecográfica del I trimestre; 2021. [Internet]. Disponible en: https://sego.es/Guías_de_Asistencia_Practica#ecografia.
- Arenas J, Galindo A, Puerto B, Sainz JA, Gómez E, Escribano D. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de Asistencia Práctica: Guía sistemática de la exploración ecográfica del segundo trimestre (actualización 2019); 2019. [Internet]. Disponible en: https://sego.es/Guías_de_Asistencia_Practica#ecografia.
- Arenas Ramírez J, Puerto Navarro B, Antolín Alvarado E, Sainz Bueno JA, Herrero Ruiz B, Borrero González C. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de Asistencia Práctica: Guía de la exploración ecográfica del III trimestre; 2020 [Internet]. Disponible en: https://sego.es/Guías_de_Asistencia_Practica#ecografia.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de Asistencia Práctica. Exploración ecográfica del primer trimestre; 2015. [Internet]. Disponible en: https://sego.es/Guías_de_Asistencia_Practica#ecografia.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. *Prog Obstet Ginecol* 2011;54:330-349. DOI: 10.1016/j.pog.2010.10.010
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(5):510-527. DOI: 10.20960/j.pog.00141
- Karim JN, Roberts NW, Salomon L J, Papageorghiou AT. Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50:429-441.

29. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Bilardo CM, Chaoui R, Hyett JA, Kagan KO, Karim JN, Papageorgiou AT, Poon LC, Salomon LJ, Syngelaki A, Nicolaides KH. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of 11–14-week ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61:127-143.
30. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn* 2011;31:3-6.
31. National Health Service. NHS fetal anomaly screening programme handbook. NHS FASP Programme August 2018. Londres: Public Health England; 2018.
32. AIUM-ACR-ACOG-SMFM-SRU. Practice parameter for the performance of standard diagnostic obstetric ultrasound examinations. *J Ultrasound Med* 2018;37(11):E13-E24.
33. Fetal Medicine Foundation [Internet]. London: The Fetal Medicine Foundation. <https://fetalmedicine.org/fmf-certification/certificates-of-competence>
34. Gómez Montes E, Arenas Ramírez J, Escribano Abad D, Galindo Izquierdo A. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de Asistencia Práctica: Guía de la exploración ecográfica del corazón fetal; 2020. [Internet]. Disponible en: https://sego.es/Guías_de_Asistencia_Practica#ecografia.
35. Yagel S, Silverman N, Gembruch U. Fetal Cardiology. Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis, and Perinatal Management of Cardiac Diseases, Third Edition. Boca Raton, Florida: CRC Press; 2019.
36. Galindo A. Ecografía Obstétrica. Madrid: Marbán; 2019.
37. Puerto Navarro B, Arenas Ramírez J, Martínez Ten P, Azumendi G. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de Asistencia Práctica: Guía de la sistemática de la neurosonografía fetal; 2020. [Internet]. Disponible en: https://sego.es/Guías_de_Asistencia_Practica#ecografia.
38. Leibovitz Z, Lerman-Sagie T, Haddad L. Fetal Brain Development: Regulating Processes and Related Malformations. *Life (Basel)* 2022;12(6):809.
39. Yaron Y, Ofen Glassner V, Mory A, Zunz Henig N, Kurolap A, Bar Shira A, Brabbing Goldstein D, Marrom D, Ben Sira L, Baris Feldman H, Malinger G, Krajden Haratz K, Reches A. Exome sequencing as first-tier test for fetuses with severe central nervous system structural anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022;60(1):59-67.
40. Copel JA, D'Alton ME, Feltoich H, Gratacós E, Krakow D, Odibo AO, Platt LD, Boris T. Obstetric imaging: fetal diagnosis and care. Second edition. Amsterdam: Elsevier; 2018.
41. Borrell Vilaseca A, Gil Mira M, Molina García FS, Plasencia Acevedo W, Santacruz Martín B. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de Asistencia Práctica: Técnicas invasivas en diagnóstico prenatal; 2022. [Internet]. Disponible en: https://sego.es/Guías_de_Asistencia_Practica#ecografia.
42. Cirigliano V, Ejarque M, Cañadas MP, E Lloveras E, Plaja A, et al. Clinical application of multiplex quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) for the rapid prenatal detection of common chromosome aneuploidies. *Mol Hum Reprod* 2001;7:1001-6.
43. Armengol L, Nevado J, Serra-Juhe C, Plaja A, Mediano C, et al. Clinical utility of chromosomal microarray analysis in invasive prenatal diagnosis. *Hum Genet* 2012;131:513-23.
44. Wapner RJ, Driscoll DA, Leigh Simpson JL. Integration of microarray technology into prenatal diagnosis: counselling issues generated during the NICHD clinical trial. *Prenatal Diagnosis* 2012;32:396-400.
45. Vanakker O, Vilain C, Janssens K, Van der Aa N, Smits G, Bandelier C, et al. Implementation of genomic arrays in prenatal diagnosis: the Belgian approach to meet the challenges. *Eur J Med Genet* 2014;57(4):151-6.
46. Hillman SC, McMullan DJ, Williams D, Maher ER, Kilby MD. Microarray comparative genomic hybridization in prenatal diagnosis: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;40:385-391.
47. Rodriguez-Revenga L, Madrigal I, Borrell A, Martinez JM, Sabria J, et al. Chromosome microarray analysis should be offered to all invasive prenatal diagnostic testing following a normal rapid aneuploidy test result. *Clin Genet* 2020;98:379-383.
48. Martinez-Portilla RJ, Pauta M, Hawkins-Villarreal A, Rial-Crestelo M, Paz Y Miño F, et al. Added value of chromosomal microarray analysis over conventional karyotyping in stillbirth work-up: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:590-597.
49. Borrell A, Grande M, Pauta M, Rodriguez-Revenga L, Figueras F. Chromosomal Microarray Analysis in Fetuses with Growth Restriction and Normal Karyotype: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Fetal Diagn Ther* 2018;44:1-9.
50. Srebnik MI, Joosten M, Knapen MFCM, Arends JR, M Polak M et al. Frequency of submicroscopic chromosomal aberrations in pregnancies without increased risk for structural chromosomal aberrations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51:445-452.
51. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012;367(23):2175-84.
52. Pauta M, Campos B, Segura-Puimedon M, Arca G, Nadal A, et al. Next-Generation Sequencing Gene Panels and "Solo" Clinical Exome Sequencing Applied in Structurally Abnormal Fetuses. *Fetal Diagn Ther* 2021;48:746-756.
53. Pauta M, Martinez-Portilla RJ, Borrell A. Diagnostic yield of exome sequencing in fetuses with multisystem malformations: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; 59:715-722.
54. ACOG Technology Assessment in Obstetrics and Gynecology No. 14: Modern Genetics in Obstetrics and Gynecology. *Obstet Gynecol* 2018;132(3):e143-e168.
55. International Society for Prenatal Diagnosis; Society for Maternal and Fetal Medicine; Perinatal Quality Foundation. Joint Position Statement from the International Society for Prenatal Diagnosis (ISPD), the Society for Maternal Fetal Medicine (SMFM), and the Perinatal Quality Foundation (PQF) on the use of genome-wide sequencing for fetal diagnosis. *Prenat Diagn* 2018;38(1):6-9.
56. Mellis R, Oprych K, Scotchman E, Hill M, Chitty LS. Diagnostic yield of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: A systematic review and metaanalysis *Prenatal Diagnosis* 2022;42:662-685.
57. Petrovski S, Aggarwal V, Giordano JL, Stosic M, Wou K, Bier L, et al. Whole-exome sequencing in the evaluation of fetal structural anomalies: a prospective cohort study. *Lancet* 2019;393(10173):758-767.

58. Prayer D, Malinger G, De Catte L, De Keersmaecker B, Gonçalves LF, Kasprian G, et al; ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61(2):278-287.
59. Moodley A, Payton K. The Term Newborn Congenital Infections. *Clin Perinatol* 2021;48:485-511.
60. Al Beloushi M, Kalache K, Ahmed B, Konje JC. Ultrasound diagnosis of infections in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;262:188-197.
61. Vaughn J, Goncalves L, Cornejo P. Intrauterine and Perinatal Infections. *Clin Perinatol* 2022;49:751-770.
62. Megli C, Coyne C. Infections at the maternal-fetal interface: an overview of pathogenesis and defence. *Nat Rev Microbiol* 2022;20:67-82.
63. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva Costa F, D'Antonio F, Heath PT, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56(1):128-151.
64. Boletín Oficial del Estado. 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 clínica. Artículo 4. [Internet]. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/l/2002/11/14/41/con>.
65. R Buckman. Breaking bad news: why is it still so difficult? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288(6430):1597-9.
66. Skari H, Malt UF, Bjornland K, et al. Prenatal diagnosis of congenital malformations and parental psychological distress – a prospective longitudinal cohort study. *Prenat Diagn* 2006;26:1001-9.
67. Marokakis S, Kasparian NA, Kennedy SE. Prenatal counselling for congenital anomalies: a systematic review. *Prenatal Diagnosis* 2016;36:662-671.
68. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry* 1987;150:782-6
69. Caparros-Gonzalez RA, Romero-Gonzalez B, Peralta-Ramirez MI, Ayers S, Galán-Paredes A, et al. Assessment of posttraumatic stress disorder among women after childbirth using the City Birth Trauma Scale in Spain. *Psychol Trauma* 2021;13:545-554.
70. Sant Joan de Déu. Formación. Nadal Miquel D. La primera noticia. Claves para el profesional [Internet]. Disponible en: <https://formacion.sjdhospitalbarcelona.org/es/la-primera-noticia-claves-para-el-profesional.html>.
71. Sewell E, Keene S. Perinatal Care of Infants with Congenital Birth Defects. *Clin Perinatol* 2018;45:213-230.
72. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guías de Asistencia Práctica: Parto Pretérmino; 2020. [Internet]. Disponible en: https://sego.es/Guias_de_Asistencia_Practica#perinatal.
73. Fantasia I, Andrade W, Syngelaki A, Akolekar R, Nicolaides KH. Impaired placental perfusion and major fetal cardiac defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019;53:68-72.
74. Paladini D, Malinger G, Birnbaum R, Monteagudo A, Pilu G, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021;57:661-671.
75. Carvalho JS, Axt-Flidner R, Chaoui R, Copel JA, Cuneo BF, et al. ISUOG Practice Guidelines (updated): fetal cardiac screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61:788-803.