

Deliberando

¿Se debe informar más allá de lo firmado en el consentimiento informado?

María Fenollar-Cortés

Genética Clínica. Servicio de Análisis Clínicos.

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

1. Introducción

El diagnóstico prenatal es la disciplina encaminada a la detección, durante la gestación, de un defecto/anomalía congénito fetal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las anomalías congénitas como “toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente al nacimiento (aunque puede manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple” (Organización Mundial de la Salud, 2006; 2010).

Los defectos congénitos tienen una prevalencia del 4% en recién nacidos vivos y son responsables del 25% de las muertes perinatales (Weelesley, 2012), del 10-12% de las discapacidades intelectuales y del 10-12% de las minusvalías físicas. Dentro de las causas conocidas de los defectos congénitos están las anomalías cromosómicas (12-14% de los defectos congénitos) (Zeitlin, 2009) y las enfermedades monogénicas (25%).

El diagnóstico prenatal genético se ocupa de la detección de síndromes y anomalías congénitas fetales de origen cromosómico y génico en gestantes en riesgo. La obtención de muestras fetales requiere de una técnica invasiva que presenta, como

complicación principal, la pérdida fetal. A lo largo de todo su desarrollo, el objetivo último del diagnóstico prenatal ha sido buscar la mayor tasa de detección de alteraciones cromosómicas fetales, realizando el menor número de pruebas invasivas para minimizar el riesgo de pérdida fetal. Para este objetivo se han desarrollado distintos cribados de detección de distintas posibles patologías durante el embarazo que pueden afectar tanto a la gestante (preeclampsia, diabetes...) como al propio feto (cribados bioquímicos, ecográficos, genéticos...) que presentan su sensibilidad y su propia especificidad. La prueba diagnóstica sigue requiriendo la obtención de muestras fetales, poniendo en riesgo la gestación.

El estudio estándar, una vez obtenida una muestra fetal, incluye la detección de las aneuploidías más frecuentes (trisomías 13, 18 y 21) mediante técnica de QF-PCR o cariotipo, así como los síndromes de microdelección/microduplicación mediante una técnica de detección del número de copias, como por ej. array-CGH. En más del 95% de los casos estos síndromes se manifiestan con discapacidad intelectual de variable grado.

La Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva especifica los plazos legales de intervención en la gestación, considerándose hasta la semana 14+1 la interrupción voluntaria de la gestación, 22+1 la interrupción legal directa de la gestación (por solicitud de la gestante ante un informe clínico que lo avale), y a partir de estas semanas de gestación toda solicitud de interrupción debe pasar por un Comité.

La Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, que modifica el Real Decreto 1030/2006, establece que la gestante debe recibir un asesoramiento genético previo y posterior a las posibles pruebas genéticas que se puedan realizar, haciendo una valoración individual de cada gestante; también debe ser informada de las diferentes alternativas diagnósticas, valorando el riesgo/beneficio de cada una de ellas con sus limitaciones.

El gran reto para los facultativos que participan en el proceso de diagnóstico prenatal en su conjunto es comunicar a la gestante y su pareja el hallazgo encontrado, informar de la situación con sus posibles alternativas, adversas o no, manejando la ansiedad que la situación crea en un momento de vulnerabilidad importante para la pareja, en donde, además, existen unos plazos legales que suelen apremiar en la actuación.

2. Caso clínico

2.1. Presentación del caso

Se trata de una gestante primigesta de 44 años que, en la semana 28 de gestación, se le recomienda una prueba invasiva (amniocentesis) para el estudio de la carga viral en el feto por presentar la gestante un resultado positivo de citomegalovirus en sangre periférica. Dada la prueba invasiva recomendada, se propone ampliar a estudios genéticos en cascada, obteniéndose un resultado no concluyente en la última prueba realizada en la semana 32 de gestación. Ante este resultado, los facultativos se plantean si debe ser o no informada la gestante, dada la escasa información clínica

existente, la necesidad de realizar más pruebas confirmatorias y las semanas de gestación.

2.2. Deliberando sobre los hechos

La gestante primigesta, de 44 años, y su pareja son ambos españoles. Sin antecedentes relevantes para la gestación. Acude a la consulta de Diagnóstico Prenatal tras el cribado de primer trimestre de las aneuploidías más frecuentes (trisomía 13, 18 y 21) con resultado de alto riesgo para la trisomía 21 (1/44) y 18 (1/235). El feto es ecográficamente normal. Tras el asesoramiento pretest, en el que se explican las técnicas invasivas y no invasivas, así como los plazos legales de la interrupción voluntaria del embarazo (ILE), la gestante opta por un cribado no invasivo de ADN fetal en sangre materna rechazando la prueba invasiva diagnóstica. En este segundo cribado se obtuvo un resultado de bajo riesgo para la trisomía 13, 18 y 21 y feto femenino. Este resultado lo recibe en la consulta con el asesoramiento postest.

En la semana 28 de gestación la paciente vuelve a la consulta debido a un resultado de citomegalovirus (CMV) positivo en sangre periférica materna, realizado a raíz de una analítica en sangre periférica en la que se encontró una elevación de las transaminasas hepáticas tras infección por citomegalovirus en sangre periférica. Se le propone la amnioncentesis en el líquido amniótico para profilaxis. El feto continúa ecográficamente normal. La gestante ha desarrollado diabetes gestacional. Se realiza el asesoramiento pretest para la realización de una prueba rápida de aneuploidías más frecuentes, array-CGH 60k y cariotipo. Se le explican las limitaciones de las técnicas moleculares (qué detecta y qué no detecta), la resolución, y que no se informan de las variantes de significado incierto, dada la pobre aplicación clínica que presentan. Se explican los plazos legales, indicando que está fuera de ILE directo. La gestante entiende, consiente y firma el CI para la técnica invasiva mediante amniocentesis y estudios posteriores.

Se realiza la amniocentesis sin incidencias, comunicándole a la gestante, de forma secuencial, los siguientes resultados: la prueba rápida de aneuploidías más frecuentes sin alteraciones y feto hembra (24 h) y carga viral para CMV negativa (48 h), cariotipo fetal 46, XX (3 semanas). En la semana 32 de gestación se recibe el resultado del array-CGH60k prenatal en el que se señala que se han detectado dos alteraciones, una de ellas por debajo del límite de resolución de la metodología prenatal y sin estar incluido en los síndromes del listado prenatal:

“Una deleción probablemente patogénica 1,28 Mb en 3p26 que incluye los genes *CHL1* y *CNTN6*

Una duplicación probablemente patogénica 440 Kb en 221q13.33 con 15 genes OMIM que incluye el gen *SHANNK3*.

La presencia de ambas alteraciones terminales en los cromosomas 3 y 22 podría sugerir el evento de un reordenamiento cromosómico complejo no equilibrado entre ambos cromosomas como una translocación t(3;22).

Es importante señalar que se trata de un estudio prenatal y que a pesar de la bibliografía consultada no se puede establecer una correlación genotipo-fenotipo por lo que se recomendaría realizar estudios complementarios que ayuden a determinar la categorización de las variantes”.

Este resultado en el feto de posible reordenamiento desbalanceado, sugiere la posibilidad de que el progenitor sea portador de una translocación equilibrada, e indica la necesidad de estudiar a los progenitores para confirmar este resultado con una prueba con mayor resolución y así conocer si estas dos alteraciones son heredadas o *de novo*, por la implicación que puede tener en futuras descendencias.

Hasta la semana 32 de gestación las ecografías indicaban un desarrollo fetal correcto sin alteraciones visibles.

Es una pareja que en el momento de la gestación no vive junta y que se presenta como que tienen una relación liberal y abierta.

Ambos progenitores son españoles, con estudios superiores. No manifiestan ninguna creencia en particular.

La gestante manifiesta desde la primera consulta su decisión de realizar ILE ante un síndrome genético que implique una discapacidad intelectual bien descrita. La pareja apoya esta decisión.

2.3. Aclaración de los hechos

¿Cómo se clasifican las variantes genéticas encontradas?

Dado que la tecnología de análisis genético va más rápido que nuestro conocimiento, hoy en día se clasifican las variantes o cambios encontrados en la tecnología por array-CGH de un individuo en 3 categorías (Vermeesch, 2012):

- Variantes benignas: que no se informan.
- Variantes patogénicas: aquellas que están bien definidas en la bibliografía.
- Variantes de significado incierto (VUS de las siglas en inglés) cuando no entran en ninguna de las dos categorías anteriores. A su vez, las VUS pueden ser:
 - Probablemente benignas, si no contienen genes o se encuentran en personas sanas.
 - Significado incierto propiamente: no descritas o que se desconoce la funcionalidad de la proteína sintetizada.
 - Probablemente patogénica: por la existencia en la alteración de genes con funcionalidad conocida y cuyas mutaciones dan lugar a la clínica del paciente.

En la práctica clínica, las VUS presentan una repercusión desconocida por lo que tienen una utilidad clínica pobre. Hay un consenso tácito de no informar las VUS en los estudios prenatales, dado que no pueden ser utilizadas para la toma de decisiones.

¿Cuál es la evidencia bibliográfica de las alteraciones encontradas?

Tomada de forma aislada, la duplicación de 440 kb, que se encuentra por debajo del límite de detección de la técnica, tiene poca bibliografía descrita. Las deleciones del gen *SHANK3* constituyen una patología bien descrita (síndrome de microdelección 22q13.3 o de Phelan-McDermid) que presenta hipotonía neonatal, discapacidad intelectual en grado de moderado a severo, ausencia grave de retraso del lenguaje, trastorno del espectro autista y dismorfia facial como signos principales. Sin embargo, la duplicación del gen no está bien descrita y hay poca bibliografía al respecto. La serie más amplia publicada incluye 28 pacientes con duplicaciones de tamaño variable, sin especificar edad del paciente ni si han sido heredadas o *de novo* y con clínica variable: la mitad presentaban discapacidad intelectual y/o dismorfia facial, 7 presentaban trastornos de conducta, 5 rasgos autistas y 4 trastornos del lenguaje (Johannssen, 2019). Se describen casos de duplicación en los que se indican solo sindactilia del 3er-4º dedo o displasia renal con coartación de aorta. En este artículo no se indica la edad al diagnóstico ni si ha realizado el estudio en los progenitores para conocer si es heredada o no.

La otra alteración encontrada, deleción de 1,28 MB en el brazo corto del cromosoma 3 (3p26) por sí sola no tiene relevancia, porque está descrita tanto en pacientes sanos como afectos y tiene un carácter probablemente benigno. Sin embargo, al encontrarse en consonancia con una duplicación terminal en otro cromosoma, podría indicar que es el resultado de una translocación desbalanceada de un progenitor balanceado (es decir, que un progenitor presenta intercambio de material entre dos cromosomas sin pérdida ni ganancia total de material) que, en la descendencia, hereda tanto una duplicación (del 22q en este caso) como una deleción (3p). Por las posibles implicaciones, se reclasifica desde probablemente benigna a probablemente patogénica.

¿Cuál es el protocolo de atención a las gestantes con CMV en sangre periférica?

La primoinfección por CMV ocurre en el 1-4% de las gestantes y presenta una tasa de transmisión que aumenta a lo largo de la gestación según la placenta va envejeciendo y haciéndose más permeable: de 30-42%, 38-44% y 59-73% en el 1er, 2º o 3er trimestres, respectivamente. La mayor afectación fetal, principalmente daño cerebral y auditivo, ocurre cuando la infección se produce en el primer trimestre, siendo <1% el riesgo de lesión en el feto a partir del segundo trimestre (Medicina Fetal Barcelona). Está estimado que hasta un 20% de los fetos infectados presentarán secuelas al nacimiento o a largo plazo (Nigro et al., 2023 TOUCH y PV19 Clinic). El protocolo ha ido cambiando en función de las evidencias, de modo que, actualmente y dado que hay un tratamiento (valaciclovir) que a dosis elevadas disminuye el riesgo de transmisión vertical en un 63% (Shahar-Nissan et al., 2020), se solicita cribado de CMV a todas las gestantes en el primer trimestre y, en aquellas gestantes no inmunes, no se vuelve a repetir, dado el escaso riesgo fetal. A las que han presentado infección previa, ante la posibilidad de reinfección, se les repite la serología en los siguientes trimestres. De modo que la amniocentesis queda indicada ante la sospecha serológica de infección materna durante la gestación o periodo perigestacional, o por la presencia

de marcadores ecográficos de afectación fetal y serología materna positiva. Se ha de esperar al menos 8 semanas para ver si hay transmisión vertical y, tras realizar amniocentesis, y medir carga viral en líquido amniótico, retirar o mantener el tratamiento (valaciclovir) hasta el parto.

Dado que se realiza una prueba invasiva que pone en riesgo la gestación, para realizar esta determinación de carga viral, el protocolo de la Unidad contempla ofrecer las pruebas genéticas de las alteraciones cromosómicas más frecuentes y prevalentes, que en más del 95% de los casos presentan discapacidad intelectual, tras el asesoramiento pretest y postest.

2.4. Identificación de los problemas éticos

- ¿Debería informar a la gestante de un estudio por debajo de la resolución del array (60k)?
- ¿Debería informar de una VUS sin clara relación fenotípica?
- ¿Debería no informar y esperar al nacimiento de la niña y su evolución?
- ¿Debería cumplir lo firmado en el CI, reflejo del asesoramiento realizado, en donde se indica que las VUS no se informan y que la prueba solo detecta alteraciones con una resolución determinada?
- ¿Debería informar de un resultado no concluyente sin indicar exactamente cuál, y recomendar estudios adicionales?
- ¿Debería pedir una nueva muestra (amniocentesis), antes de informar para realizar los estudios adicionales recomendados?
- ¿Debería pedir al laboratorio que hiciese un informe indicando que el resultado ha de darse como normal dada la resolución y la no clara patogenia?
- ¿Debería consultar con otros especialistas, incluso internacionalmente?
- ¿Debería elevar el problema al Comité de Ética Asistencial?

El problema ético principal que se plantea es el de si se debería informar de una VUS con carácter probablemente patogénico pero por debajo del límite de detección de la técnica.

2.5. Identificación de los valores en conflicto

Frente al problema ético determinado analizamos los valores en conflicto:

- | | |
|---------------------------------------|--------------------|
| - Derecho a la información, autonomía | - Sobrediagnóstico |
| - Vida (fetal) | - No-maleficencia |
| - Beneficencia | - Incertidumbre |

2.6. Cursos de acción

2.6.1. Cursos extremos de acción

- Por un extremo, dado que está por debajo del límite de detección y no hay una clara evidencia científica del cuadro clínico que produce, no informamos del resultado, esperando la evolución de la niña, en sus primeros 5 años principalmente, para saber si tendrá o no retraso psicomotor.
- Por el otro extremo, dado que ya se están describiendo los primeros casos, la mitad de ellos con discapacidad intelectual (hasta ahora siempre se han confirmado las alteraciones detectadas en el array-CGH 60k, incluso por debajo de la resolución especificada y, al presentar una doble alteración, es probable que sea heredado de un progenitor translocado, lo que tiene implicaciones familiares), informamos de un resultado probablemente patogénico y, por tanto, con riesgo de desarrollar alteraciones neurológicas (sin necesidad de confirmación y de esta forma damos la oportunidad a la gestante de decidir).

2.6.2. Cursos intermedios de acción

- Exponer el caso en una sesión clínica interdisciplinar.
- Presentar el caso al Comité de Ética Asistencial.
- Comprobar con otra técnica de mayor resolución los hallazgos y estudiar a los progenitores de modo previo a la clasificación de la patogenia de las alteraciones encontradas.
- Proponer una segunda opinión.

2.6.3. Cursos óptimos de acción

Se expuso el caso en sesión clínica conjunta con el resto de facultativos de Genética y de Obstetricia y Ginecología, llegando a la conclusión de que era prudente informar a la gestante y a su pareja del hallazgo encontrado y la necesidad de realizar algunas pruebas adicionales en función de la muestra fetal que quedaba (no se recomendaba nueva técnica invasiva para obtener más muestra). Si el estudio con esta técnica en la muestra fetal y sus progenitores indicaba que era producto de un progenitor translocado o *de novo* en la muestra fetal, confirmaría la patogenia de los hallazgos, aunque no se podía indicar qué clínica presentaría, cuándo se manifestaría ni la penetrancia de la misma. El feto ecográficamente a la semana 32 no presentaba alteraciones, lo cual es buen pronóstico de cara a la patología de órganos internos, pero no pronostica el desarrollo neurológico.

Del mismo modo, el caso se presentó al Comité de Ética Asistencial, que propuso informar de las alteraciones encontradas como probablemente patogénicas con necesidad de realizar estudios adicionales, para dar la oportunidad de preguntar sobre

los estudios adicionales y sus riesgos/limitaciones, así como la toma de decisiones sobre una base de incertidumbre.

Con esta decisión, se realizó una consulta de asesoramiento postest a la gestante y su pareja explicando lo encontrado, la necesidad de realizar estudios adicionales y lo descrito en la bibliografía, aportando el artículo encontrado. Los progenitores decidieron ampliar los estudios adicionales antes de tomar cualquier decisión. Tres días más tarde se volvió a citar a la paciente indicando que se confirmaba la duplicación de la región 22q13.33, en la que se encuentra el gen *SHANK3*, y la delección de la región 3p26.3. El estudio en los progenitores no detectó ninguna de las 2 alteraciones, por lo que se consideró *de novo* en la muestra fetal y, por tanto, la clasificación de probablemente patogénica, por lo que se concluyó que el feto estaba en riesgo de desarrollar el síndrome de duplicación 22q13, sin poder especificar qué clínica desarrollaría ni si la desarrollaría. La gestante decidió continuar la gestación. Rechazaron obtener una segunda opinión en otro hospital. Se ofrecieron tantas consultas de asesoramiento genético como solicitaran. Se ofreció la posibilidad de ser atendidos por el Servicio de Psiquiatría y Psicología.

Se informó de la decisión de la gestante al equipo obstétrico y al de neonatología para estar sobre aviso el día del parto.

2.7. Pruebas de consistencia

Los cursos de acción óptimos elegidos soportan las pruebas de consistencia:

2.7.1. Prueba de la legalidad

El curso elegido contempla el Derecho a la información asistencial recogido en la Ley 41/2002, 1 de noviembre-Artículo 4, que indica:

- Los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma, salvando los supuestos exceptuados por la Ley. Además, toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informada. La información, que como regla general se proporcionará verbalmente dejando constancia en la historia clínica, comprende, como mínimo, la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias.
- La información clínica forma parte de todas las actuaciones asistenciales, será verdadera, se comunicará al paciente de forma comprensible y adecuada a sus necesidades y le ayudará a tomar decisiones de acuerdo con su propia y libre voluntad.
- El médico/facultativo responsable del paciente le garantiza el cumplimiento de su derecho a la información. Los profesionales que le atienden durante el proceso asistencial o le apliquen una técnica o un procedimiento también serán responsables de informarle.

2.7.2. Prueba de publicidad

Se considera que el curso óptimo elegido supera esta prueba, dado que ha sido presentado en distintos ámbitos clínico-sanitarios, lo que de por sí ya lo expone al criterio de otras personas.

2.7.3. Prueba de temporalidad

Desde el punto de vista de la actuación del facultativo sí se considera que se supera esta prueba, porque se cree que el curso óptimo elegido respeta la mayoría de los valores en conflicto (derecho a la información, autonomía, beneficencia) intentando lesionar lo menos posible el resto (vida, no-maleficencia).

Sin embargo, será la evolución del bebé nacido y la vivencia de sus progenitores a lo largo de los primeros 5 años, lo que realmente nos dirá si pasa la prueba de la temporalidad o no, dado que, si al final la paciente desarrolla algún tipo de clínica, será rápidamente detectada y permitirá una intervención precoz, evitando la odisea diagnóstica que tantas familias sufren. Si no desarrolla ninguna clínica significativa, será un caso más de sobrediagnóstico, a lo que habrá que sumar los controles exhaustivos que la paciente y sus progenitores van a vivir durante al menos los próximos 5 años, y el peligro de no dar la oportunidad a la paciente de crecer con normalidad, medicalizar su vida y no permitir el desarrollo pleno y el disfrute de la familia.

3. Reflexiones finales

Los distintos métodos de diagnóstico prenatal han permitido a las gestantes, según se iban desarrollando las técnicas y aumentando el conocimiento científico, realizar diagnósticos cada vez más precisos, permitiendo la toma de decisiones consciente y de acuerdo a la realidad de la gestante. Sin embargo, las técnicas diagnósticas siguen avanzando a mayor velocidad de lo que lo hace el conocimiento científico, dejando situaciones de incertidumbre de difícil resolución. A esto hay que sumar que, quitando las aneuploidías más frecuentes (de los cromosomas 13, 18, 21 y sexuales), el resto de las alteraciones son enfermedades raras con una prevalencia baja, lo que no permite un conocimiento amplio para poder realizar un asesoramiento genético certero.

Hasta un 80% de las gestantes describen el embarazo como un periodo estresante (Dunkel-Schetter C, Tanner L, 2012), por lo que, ante una complicación o un resultado no esperado, la información recibida por los progenitores tiene un impacto emocional tan fuerte que puede manifestarse frecuentemente con síntomas de depresión, ansiedad y estrés traumático (Teefey CP; Hertzog J, Morris ED, Moldenhauer JS, Cole JCM, 2020). Los equipos interdisciplinarios son una herramienta fundamental para proporcionar la información necesaria y suficiente en la difícil y compleja decisión de la toma de decisiones por parte de la gestante para su empoderamiento, demostrándose una asociación entre el bajo empoderamiento de la gestante y el aumento de la depresión y la ansiedad materna (Peiffer S, Mehl S, Powell P, Haltom TM, Lee, TC, Keswani SG, King A, 2023). Pero la realidad es que el tiempo necesario para explicar

lo encontrado y las opciones existentes es corto, dados los plazos legales; el conocimiento que la población tiene de estos procesos es además bajo; y, como colofón, todo ello acontece en unos momentos de una elevada vulnerabilidad de la gestante. Es decir: la toma de decisiones no se realiza en las circunstancias vitales adecuadas, obligando a la gestante a que realice su duelo lo más rápido posible con el objetivo de intentar lograr la toma de decisiones en la situación de mejor reflexión personal.

El reto para el profesional es complejo y abarca distintos campos y actitudes. Por un lado, está la habilidad del equipo en explicar y acompañar en el proceso, lo que obliga a un debate clínico deliberativo; también está la habilidad para la comunicación, al tener que dedicar tiempo a la gestante para crear un espacio de reflexión. Además requiere de un estudio activo y actualización permanente del profesional sanitario, conociendo las técnicas, las limitaciones y las indicaciones de uso. Requiere, por último, de un continuo estudio crítico de los protocolos utilizados que, a su vez, tienen que ser dinámicos y actualizados. Así se contemplaría y contribuiría al desarrollo de la prevención cuaternaria en un ámbito de trabajo tan basado en las tecnologías electrónicas y los conocimientos científicos límites. Es de desear, por lo tanto, que el profesional encuentre en este reto la motivación necesaria para llevar a cabo ese trabajo.

Bibliografía

- Dunkel-Schetter C, Tanner L (2012). Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*; 25(2):141-8. [doi: 10.1097/YCO.0b013e3283503680](https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283503680).
- Johannssen M, Haugen IB, Bakken L, Braaten O (2019). A 22q13.33 duplication harbouring the SHANK3 gene: does it cause neuropsychiatric disorders? *BMJ Case Rep* 12(11):228258. [doi: 10.1136/bcr-2018-228258](https://doi.org/10.1136/bcr-2018-228258)
- Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo. BOE-A-2010-3514. <https://www.boe.es/eli/es/lo/2010/03/03/2/con>
- Medicina Fetal Barcelona. (2021) *Protocolo: infección TORCH y parvovirus B19 en la gestación*. Centre de Medicina Fetal i Neonatal de Barcelona. Hospital Clínic, Sant Joan de Déu y Universitat de Barcelona. <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/infecciones-torch.html>
- Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de salud y el procedimiento para su actualización. BOE-A-2014-11444. <https://www.boe.es/eli/es/o/2014/10/31/ssi2065>.

Organización Mundial de la Salud (2006). *Management of birth defects and hemoglobin disorders: report of a joint WHO-March of Dimes meeting*, Ginebra (Suiza).

<https://apps.who.int/iris/handle/10665/43587>

Organización Mundial de la Salud (2010). *Defectos congénitos*. 63ª Asamblea Mundial de la Salud. Documento A63. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/5183>

Peiffer S, Mehl S, Powell P, Haltom TM, Lee, TC, Keswani SG, King A (2023). Maternal anxiety and empowerment in pregnancies complicated by fetal surgical anomalies: a mixed methods study. *J Sur Res*,10;29:22-29. doi: [10.1016/j.jss.2023.07.023](https://doi.org/10.1016/j.jss.2023.07.023).

Teefey CP; Hertzog J, Morris ED, Moldenhauer JS, Cole JCM (2020). The impact of our images: psychological implications in expectant parents after a prenatal diagnosis. *Pediatric Radiology*;50:2028-33. doi: [10.1007/s00247-020-04765-3](https://doi.org/10.1007/s00247-020-04765-3).

Vermeesch HR, Brady PD, Sanlaville D, Kok K, Hastings R (2012). Genome-Wide Arrays: quality criteria and platforms to be used in routine diagnostics. *Hum Mut* 33(6):906-15. doi: [10.1002/humu.22076](https://doi.org/10.1002/humu.22076).

Weelesley D, Dolk H, Boyd PA, Greenles R, Haeusler M, Nelen V; Garne E, Khoshnood B, Doray B, Rissmann A, Mullaney C, Calzolari E, Bakker M, Salvdor J, Addor Marie-Clude, Draper E, Rankin J, Tucker D (2012). Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*. 20(5):521-6. doi: [10.1038/ejhg.2011.246](https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.246).

Zeitlin J, Mohangoo A, Cuttini M, Alexander S, Barros H, Blondel B, Bouvier-Colle MH, Buitendijk S, Cans C, Correia S, Gissler M, Macfarlane A, Novak-Amtlic Z, Zeitlin J, Zhang WH, Zimbeck M (2009). The European Perinatal Health Report: Comparing the health and care of pregnant women and newborn babies in Europe. *J Epidemiol Community Health*;63(9):681-2. doi: [10.1136/jech.2009.087296](https://doi.org/10.1136/jech.2009.087296).