

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



**ANÁLISIS DE LA INTRODUCCIÓN DEL EXOMA EN LA
GUÍA DE ASISTENCIA AL EMBARAZO EN CASOS CON
DIAGNÓSTICO DE ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS
FETALES**

AUTORA: MOLINA SÁEZ, AINHOA.

TUTORA: BERMEJO DE LAS HERAS, ROSA MARÍA

Departamento y Área: Obstetricia y Ginecología

Curso académico: 2023-2024

Convocatoria de Junio

AGRADECIMIENTOS

Con la culminación de mi TFG, me gustaría tomarme un momento para expresar unas palabras a quienes han sido fundamentales en este viaje de seis años de estudio de medicina.

Primero y, ante todo, me gustaría expresar mi profunda gratitud a mi tutora, Rosa María Bermejo. He tenido la gran suerte de contar con su incansable apoyo, guía, paciencia y, sobre todo, su invaluable ayuda en la realización de este proyecto. Su experiencia, dedicación y pasión por su trabajo han sido pilares fundamentales en cada etapa del proceso y, junto con sus consejos expertos he conseguido alcanzar este logro académico que tanto me asustaba. Siempre estaré verdaderamente agradecida.

A mis padres y hermana quiero dedicarles unas palabras llenas de cariño. Su apoyo inquebrantable, comprensión y amor incondicional han sido y serán siempre mi mayor fortaleza. Gracias por estar siempre a mi lado, por apoyarme en absolutamente todo, por animarme en mis momentos más difíciles y, celebrar conmigo todos y cada uno de mis momentos más felices. Este logro es tan mío como suyo, ya que sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis amigos y seres queridos, quienes han estado conmigo sacándome una sonrisa y ayudándome en los momentos de tristeza y estrés, además de ser una fuente absoluta de alegría en los momentos de felicidad. Durante la carrera he conocido a gente maravillosa que espero tener conmigo por muchos años más. Gracias a los de siempre, a los recientes y, también a los que se fueron, pero me aportaron algo en su día, por haber formado parte de mi vida y de este período tan importante para mí y para mi futuro profesional.

A todos los profesores, compañeros y personal de la universidad que han contribuido a mi formación académica, les agradezco sinceramente por su dedicación y compromiso con la enseñanza y el aprendizaje.

Este logro no habría sido posible sin el apoyo y aliento de todas las personas maravillosas que se han cruzado en mi camino. Gracias por ayudarme a cumplir un sueño, el sueño de ser médico.

Para cerrar este capítulo académico, recurro a las sabias palabras del ilustre médico y humanista Albert Schweitzer: 'El propósito de la vida es servir, mostrar compasión y ayudar a los demás'. Que este trabajo refleje nuestro compromiso con una atención médica centrada en la persona, donde el respeto, la empatía y la compasión guíen nuestras acciones.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ABSTRACT	6
3. ABREVIATURAS	8
4. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS	11
4.1. Introducción	11
4.2. Hipótesis y Objetivos	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
5.1. Metodología para el alcance de los objetivos	16
5.1.1 Diseño y tipo de estudio	16
5.1.2 Población a estudio	16
5.1.3 Criterios de inclusión y exclusión	16
5.1.4 Variables de estudio	17
5.1.5 Procedimiento y recogida de datos	18
5.2. Aplicabilidad de los resultados previsibles	18
5.3. Aspectos éticos y legales	19
6. RESULTADOS	20
7. DISCUSIÓN	31
8. CONCLUSIONES	34
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
10. ANEXOS	39

1. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El diagnóstico prenatal tiene como objetivo la detección "in útero" de los defectos congénitos, estimando el riesgo de cromosomopatías y permitiendo así que la familia decida si continuar o no con la gestación. Existen varios métodos de screening de aneuploidías: la translucencia nucal (TN), el cribado combinado o CCPT y, la determinación del ADN-Ic o Test Prenatal No Invasivo (TPNI) y; cuando sus resultados indican un riesgo elevado de anomalías cromosómicas se utilizan pruebas invasivas para su diagnóstico definitivo, entre las que destacan la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas. Sobre las muestras fetales obtenidas mediante dichos procedimientos, se pueden realizar diversos estudios genéticos con diferentes técnicas: QF-PCR, cariotipo por cultivo corto o método semidirecto en vellosidades coriales, cariotipo por cultivo largo, microarray, estudios moleculares específicos y/o estudios de reserva de ADN como el panel génico NGS (next generation sequencing) o el exoma. Estos estudios de reserva de ADN se corresponden con técnicas avanzadas de secuenciación que están siendo cada vez más incorporadas en la atención médica y, en concreto, en el diagnóstico de patología fetal.

OBJETIVO: Analizar el impacto que ha supuesto la introducción de los paneles dirigidos y el exoma en el protocolo de estudio de las anomalías ecográficas fetales.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se ha llevado a cabo el análisis de 20 casos de exoma realizados en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante, obteniéndose a su vez información a través de una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como PubMed, Scielo, UptoDate, Elsevier y Guías Clínicas de GapSEGO.

RESULTADOS: Se estudian 20 casos de exoma de los cuales, hay 5 patológicos que no fueron identificados como anómalos mediante las técnicas habituales, es decir, gracias al exoma se objetivaron alteraciones genéticas en el 25% de los casos, suponiendo la interrupción del 20% de los embarazos debido al mal pronóstico fetal.

DISUSIÓN: En la mayoría de los casos, la interpretación de los datos de secuenciación del exoma requiere comparar las variantes genéticas identificadas con los hallazgos fenotípicos. Según los datos de nuestro estudio, las pruebas moleculares fueron diagnósticas en el 25% de los casos, teniendo en cuenta que incluso mediante la combinación de diversas técnicas no se puede garantizar la identificación de una variante genética causal en todos los casos y, que las pruebas genéticas avanzadas de secuenciación no tienen la capacidad de detectar ciertas anomalías. Por otro lado, se evidencia que existe un interés creciente en la introducción de dichas estrategias de secuenciación en la práctica clínica de la medicina prenatal debido al aumento en el rendimiento diagnóstico ante el hallazgo de anomalías congénitas, mejorando así la información de pronóstico fetal que podría ofrecerse para los embarazos presentes y futuros.

CONCLUSIONES: Se confirma la gran importancia de la aplicación del estudio del exoma como estrategia para aumentar el diagnóstico prenatal de anomalías genéticas, ofreciendo la posibilidad de interrupción legal del embarazo en caso de mal pronóstico fetal.

Palabras clave: Diagnóstico Prenatal; Secuenciación Completa del Exoma; Técnicas Genéticas; Exoma; Anomalías Fetales; Malformaciones Congénitas.

2. ABSTRACT

INTRODUCTION: Prenatal diagnosis aims at detecting congenital defects “in utero”, estimating the risk of prenatal chromosomopathy and thus allowing the family to decide whether or not to continue with the pregnancy. There are several methods of screening for aneuploidy: nuchal translucency (NT), combined screening or CCPT and determination of prenatal cell-free DNA or non-invasive prenatal test (NIPT). When the results indicate a high risk of chromosomal abnormalities, invasive tests are used for definitive diagnosis, including amniocentesis, chorionic villus sampling or cordocentesis. On fetal samples obtained by these procedures, various genetic studies can be performed with different techniques: QF-PCR, karyotyping by short culture or semi-direct method in chorionic villi, karyotyping by long culture, microarray, specific molecular studies and/or DNA reserve studies such as the NGS (next generation sequencing) gene panel or the whole exome. These DNA reserve studies correspond to advanced sequencing techniques that are increasingly being incorporated in medical care and, in particular, in the diagnosis of fetal pathology.

OBJECTIVE: To analyze the impact of the introduction of targeted panels and the whole exome in the protocol for the study of fetal ultrasound anomalies.

METHODS: The analysis of 20 cases of exoma performed at the Hospital Universitario de San Juan de Alicante was carried out, obtaining information through a bibliographic search in different databases such as PubMed, Scielo, UptoDate, Elsevier and GapSEGO Clinical Guides.

RESULTS: Twenty cases of exome were studied, of which five were pathological and were not identified as abnormal by the usual techniques, i.e., thanks to the exome, genetic alterations were found in 25% of the cases, leading to the interruption of 20% of the pregnancies due to poor fetal prognosis.

DISCUSSION: In most cases, interpretation of exome sequencing data requires comparison of identified genetic variants with phenotypic findings. According to the data from our study, molecular tests were diagnostic in 25% of the cases, taking into account that even by combining various techniques, the identification of a causal genetic variant cannot be guaranteed in all cases and that advanced genetic sequencing tests do not have the capacity to detect certain anomalies at the cardiac level. On the other hand, it is evident that there is a growing interest in the introduction of such sequencing strategies in the clinical practice of prenatal medicine due to the increased diagnostic yield in the finding of congenital anomalies, thus improving the fetal prognostic information that could be offered for present and future pregnancies.

CONCLUSIONS: It is confirmed the great importance of the application of exome sequencing as a strategy to increase prenatal diagnosis of genetic anomalies, offering the possibility of legal termination of pregnancy in case of poor fetal prognosis.

Keywords: Prenatal Diagnosis; Complete Exome Sequencing; Genetic Techniques; Whole Exome; Fetal abnormalities; Congenital Malformations.

3. ABREVIATURAS

1ºT: Primer Trimestre de gestación

2ºT: Segundo Trimestre de gestación

AD: Autosómica Dominante

AR: Autosómica Recesiva

Ao.: Arteria Aorta

Ap.: Arteria Pulmonar

ARSA: Arteria Subclavia Derecha Aberrante

Beta-hCG: Subunidad Beta de la Gonadotropina Coriónica Humana

Bi-Bi: Bicorial y Biamnótica

CCPT: Cribado Combinado del Primer Trimestre

CIR: Crecimiento Intrauterino Restringido

CIV: Comunicación Interventricular

CMV: Citomegalovirus

DM: Diabetes Mellitus

ECO: Ecografía

Ed.: Edad

Enf.: Enfermedades

Espo.: Espontánea

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

FIV: Fecundación in vitro

Gemel.: Gemelar

Gest.: Gestación

ILE: Interrupción Legal del Embarazo

IP ut.: Índice de Pulsatilidad de las Arterias Uterinas

ITU: Infección del Tracto Urinario

LA: Líquido Amniótico

LF: Longitud del Fémur

Mc-Bi: Monocorial y Biamniótica

Malf.: Malformación

MF: Movimientos Fetales

MMII: Miembros Inferiores

Multip.: Multípara

NG: Next Generation Sequencing

Nr.: Normal

Ovod.: Ovodonación

PAPP-A: proteína A placentaria asociada al embarazo

Pat.: patológico

PN: pliegue nucal

Primip.: Primípara

QF-PCR: Técnica Reacción en Cadena de Polimerasa Cuantitativa Fluorescente

RC: Ritmo Cardíaco

RN: Recién Nacido

RPM: Rotura Prematura de Membranas

Sem.: semana

TEA: Trastorno del Espectro Autista

TN: Translucencia Nucal

TGV: Trasposición de los Grandes Vasos

TPNI: Test Prenatal No Invasivo

TXP: Toxoplasma



VCS: Vena Cava Superior

VI: Ventriculo Izquierdo

VD: Ventriculo Derecho



4. INTRODUCCIÓN, HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

4.1. Introducción

El diagnóstico prenatal tiene como objetivo la detección "in útero" de los defectos congénitos. Se entiende como defecto congénito toda anomalía en el desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular presente en el momento del nacimiento, aunque pueda manifestarse posteriormente, ya sea de carácter interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple. El diagnóstico prenatal incluye el proceso de estimación de riesgos de anomalías cromosómicas que incluye el cribado en gestaciones de bajo riesgo, el asesoramiento genético en gestaciones de alto riesgo y los procedimientos diagnósticos invasivos para poder realizar los estudios cito/genéticos. Uno de sus objetivos principales es la detección de letalidad prenatal, permitiendo así que la familia decida si continuar o no con la gestación.^[1, 2, 3]

Existen varios métodos de screening de aneuploidías entre los que encontramos la translucencia nucal (TN), definida como una colección líquida en la nuca del feto e identificada ecográficamente como un espacio econegativo en la ecografía del primer trimestre. También se utiliza el cribado combinado o CCPT, el cual combina la edad de la gestante y otros parámetros de la historia clínica con parámetros ecográficos y bioquímicos como son la fracción B libre de la Beta-hCG y PAPP-A en suero materno. Además, actualmente la mejor prueba de cribado disponible es la determinación del ADN-Ic o Test Prenatal No Invasivo (TPNI), la cual se basa en el análisis del ADN libre total circulante en el plasma materno teniendo en cuenta la edad de la gestante, la edad gestacional y las características maternas y del embarazo. Este último se realiza en la Comunidad Valenciana cuando el riesgo de cromosopatías mediante el cribado

combinado del primer trimestre se encuentra entre 1/50 y 1/1000 y la ecografía es normal.^[1, 4, 5]

Si los resultados del cribado indican un riesgo elevado de anomalías cromosómicas $> 1/50$, hay anomalías ecográficas o la TN es $> p99$, se utilizan pruebas invasivas para su diagnóstico definitivo, entre las que destacan la amniocentesis (introducción de una aguja a través de la pared abdominal de la gestante con el objetivo de obtener una muestra de líquido amniótico), la biopsia de vellosidades coriónicas (se obtiene una muestra de tejido trofoblástico) o la cordocentesis (obtención de sangre fetal a través de la punción del cordón umbilical).^[1, 4]

Sobre estas muestras fetales obtenidas con las diferentes técnicas expuestas se pueden realizar diversos estudios genéticos:

- QF-PCR: determina la cantidad de cromosomas 21, 18, 13, X e Y a través del estudio de áreas variables del ADN con repeticiones cortas en tándem (STR). Permite diagnosticar las aneuploidías de estos cromosomas y las triploidías. También identifica la presencia de contaminación materna, lo cual tiene gran relevancia antes de realizar un análisis de array-CGH.^[1]
- Cariotipo por cultivo corto o método semidirecto en vellosidades coriales: esta técnica ha sido sustituida por la QF-PCR, aunque permite realizar un cariotipo en 2-7 días.^[1]
- Cariotipo por cultivo largo: la probabilidad de identificar una anomalía restringida a la placenta es baja y la tasa de falsos negativos es menor que la del método

semidirecto en vellosidades coriales. Además, se tardan 3 semanas en obtener los resultados.^[1]

- Microarray (cariotipo molecular): permite el análisis de microdeleciones y microduplicaciones crípticas, además de detectar aneuploidías, deleciones y duplicaciones. Sin embargo, no es capaz de identificar anomalías equilibradas ni algunas triploidías.^[1]
- Estudios moleculares específicos
- Reserva de ADN:
 - Panel génico NGS (next generation sequencing): estudia los exones de los genes relacionados con una patología fetal concreta.^[1]
 - Exoma**: conjunto de genes codificadores de proteínas (exones) dentro del genoma humano y que constituye tan solo el 1% del total. Alrededor del 85% de las mutaciones que causan enfermedades se encuentran en dicha parte codificante del genoma. Por lo tanto, la secuenciación del exoma puede revelar las causas de enfermedades raras (a menudo monogénicas), anomalías congénitas y susceptibilidad a enfermedades comunes y cánceres.^[1,6]

La información fenotípica obtenida mediante ecografía es limitada, en tan solo alrededor del 2 al 3 % de los embarazos se detectan anomalías fetales a través de su visualización. En estas situaciones, se ofrece el diagnóstico genético mediante técnicas invasivas con microarray cromosómico y cariotipo, entre otros estudios genéticos estándar. De los casos sometidos a estas pruebas, se identifica una anomalía cromosómica en aproximadamente el 8-10%, mientras que un 6% adicional presenta microdeleciones/duplicaciones, dejando a la mayoría de las familias sin un diagnóstico genético preciso. Por ende, estas familias deben recibir asesoramiento basado únicamente

en los resultados de la ecografía, lo que representa un desafío debido a la amplia gama de posibles diagnósticos y la diversidad de pronósticos y expectativas. Actualmente se está investigando y empleando la secuenciación completa del exoma, en lugar de paneles de genes específicos, para mejorar el diagnóstico prenatal en casos con anomalías estructurales detectadas por ecografía. Estudios preliminares sugieren que el exoma prenatal puede identificar las variantes patogénicas responsables en un porcentaje adicional que oscila entre el 20% y el 80% cuando las pruebas genéticas estándar primarias arrojan resultados normales. Es importante tener en cuenta que el rendimiento diagnóstico de la secuenciación del exoma prenatal está altamente influenciado por la indicación de su realización y que puede identificar muchos trastornos de un solo gen, pero no todas las variantes.^[7,8]

Las técnicas avanzadas de secuenciación están siendo cada vez más incorporadas en la atención médica y cada vez más disponibles en el diagnóstico prenatal. Las pruebas de secuenciación de próxima generación tienen la capacidad de examinar un solo gen, un conjunto específico de genes, el exoma (que constituye aproximadamente el 1 al 2% del genoma y codifica proteínas) o incluso el genoma completo. No obstante, la información acerca de su efectividad en el ámbito clínico y su incorporación en la práctica terapéutica continúan siendo escasas.^[8,9]

La introducción del exoma en el estudio prenatal supone un avance en el diagnóstico de patología fetal y la posibilidad de establecer un pronóstico de dicha patología.

4.2.Hipótesis y Objetivos

Nuestra hipótesis de trabajo es que la introducción del exoma en el estudio prenatal supone un avance en el diagnóstico de patología fetal y la posibilidad de establecer un pronóstico de dicha patología.

El objetivo principal de este trabajo es analizar el impacto que ha supuesto la introducción de los paneles dirigidos y el exoma en el protocolo de estudio de las anomalías ecográficas fetales.

Los objetivos secundarios son:

- Analizar las complicaciones derivadas de técnicas invasivas de diagnóstico prenatal realizadas por ese motivo en el periodo estudiado
- Averiguar la tasa de interrupción de gestación en estas pacientes
- Evaluar los resultados postnatales y la evolución neonatal de las gestaciones que continúan.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos han sido obtenidos de la consulta directa y acceso vía Internet a las siguientes bases de datos: PubMed, Scielo, UptoDate, Elsevier y Guías Clínicas de GapSEGO.

Los términos de búsqueda fueron los siguientes: Prenatal Diagnosis, Whole Exome Sequencing, Genetic Techniques, Exome, Heart Diseases

Además, analizaremos 20 casos de exoma realizados en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante y estudiaremos el impacto de esta novedosa técnica genética en el diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas.

5.1. Metodología para el alcance de los objetivos

5.1.1 Diseño y tipo de estudio

Se plantea un estudio analítico, longitudinal y retrospectivo.

5.1.2 Población a estudio

Gestantes a las que se realiza una prueba invasiva para solicitar un estudio genético que incluya un panel dirigido y/o un exoma clínico

5.1.3 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión:

- Gestantes a las que se realiza una prueba invasiva para solicitar un estudio genético que incluya un panel dirigido y/o un exoma clínico

Criterios de exclusión:

- Gestantes que rechacen la realización de una prueba invasiva
- Gestantes en las que no haya sido posible realizar un diagnóstico genético a pesar de la realización de una prueba invasiva (no crecimiento del cultivo celular, contaminación materna...)
- Pérdidas de seguimiento.

5.1.4 Variables de estudio

Se realizará una recogida sistemática de las siguientes variables a estudio:

- Variables relacionadas con la historia clínica materna como
 - Edad materna
 - Fumadora: si/no.
 - Paridad: primípara/múltipara
 - Talla/peso
 - Obesidad/no obesidad, se considerará paciente obesa cuando el índice de masa corporal (IMC) en el primer trimestre de la gestación sea superior o igual a 30.
 - Gestación espontánea / mediante técnicas de reproducción asistida (FIV)/ técnicas de reproducción asistida no FIV.
 - Gestación gemelar/única.
 - Diabetes gestacional / pregestacional
 - Otras enfermedades maternas
 - Antecedentes personales y/o familiares de anomalías estructurales y/o genéticas-cromosómicas
- Riesgo estimado en el cribado combinado de cromosopatías.
- TPNI realizados y su resultado

- Hallazgos ecográficos eco 20 o ecografía morfológica
- Hallazgos ecográficos en otras ecografías durante la gestación
- Pruebas invasivas (biopsia corial/amniocentesis genética), indicación, resultados y complicaciones.

5.1.5 Procedimiento y recogida de datos

- Se identificará los casos con anomalías morfológicas a los que se va a solicitar un estudio genético que incluya un panel dirigido y/o un exoma y se realizará una base de datos.
- Los datos de las variables de interés para este proyecto allí incluidos serán extraídos e incorporados a una base de datos anonimizada diseñada para este proyecto, que estará alojada en el servidor del hospital en el directorio proporcionado por el servicio de informática y con acceso restringido mediante clave para limitar el acceso a los miembros del equipo investigador.
- La anonimización se realizará de modo que los datos se introducirán en la base de datos y/o CRD vinculados a una clave generada con incremento numérico progresivo. Y la relación entre claves y número de historia y/o SIP estará en otro archivo depositado en un directorio diferente con acceso limitado al investigador principal.

5.2. Aplicabilidad de los resultados previsibles

Los resultados de este estudio podrían demostrar el gran avance que ha supuesto la introducción de los paneles génicos dirigidos y del exoma en el diagnóstico prenatal. Estos resultados deberían abrir la puerta a un uso más extendido, aunque con unas indicaciones precisas para que sean unas pruebas coste-efectivas.

5.3. Aspectos éticos y legales

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación (CEII) de la Universidad Miguel Hernández de Elche el día 7/11/2023. En el tratamiento de los datos de los pacientes que se generarán en el desarrollo del estudio se cumplirá la Ley orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales y su normativa de desarrollo.



6. RESULTADOS

Procederemos al estudio de 20 casos de exoma realizados en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante, de los cuales hay 5 patológicos que no fueron reconocidos como anómalos mediante las técnicas habituales. Por ello, gracias a la realización del exoma se han conseguido identificar un 25% de casos de alteraciones genéticas. Esto ha supuesto la interrupción de 4 embarazos (20%) debido al mal pronóstico fetal, con todo lo que ello significa de ahorro de costes sociosanitarios y a nivel de las familias. Cabe destacar que la legislación española no permite la interrupción del embarazo más allá de la semana 22 salvo casos incompatibles con la vida o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable.

Ninguna de las técnicas invasivas realizadas tuvo ninguna complicación.

En la *Tabla 1* se ilustran todos los casos propuestos con las variables a estudio y, seguidamente su desarrollo posterior.

Caso	Ed.	Paridad	Gest.	Enf. Maternas	TC1T	TPNI	ECO12	ECO20	Otras ECOs	Pruebas Invasivas
#1	35	Primip.	Espo. Única	Esterilidad 7 años	TN aumentada		TN>p99 (7 mm)	Aumento ventrículo lateral cerebral	CIR IP 1'5 (pat.) Posible lisencefalia	QF-PCR, cariotipo y CGH-arrays normales. Exoma: Sd TARP
#2	36	Primip.	Espo. Única	Psoriasis Candidiasis DM gestacional Miomias	Bajo riesgo		Nr	Acorde a 2 sem menos, fémures incurvados ARSA Oligoamnios CIR severo	Huesos largos acortados en MMII IP ut pat. Pocos MF	QF-PCR 46XY, cariotipo y CGH-arrays normales. Exoma: Sd Wolcott Rallison
#3	28	Multip.	Espo. Única	Miomias TXP + en 1ºT	PAPPA muy baja (alto riesgo) <1/10000 T21 y 1/2912 T18/13 (riesgo bajo)		Nr	IP ut pat 2'045 (p99) Acorde a 3 sem menos. Huesos largos cortos, fémures incurvados CIR severo	Hipertrofia VD, levocardia CIV Ausencia diástole en ambas uterinas	QF-PCR 46XY, cariotipo y CGH-arrays normales. Estudio displasias óseas negativo Exoma: variante sobre el gen THRA
#4	38	Multip	Espo. Única	No	Bajo riesgo		Nr	Riñones aumentados, hiperecogénicos LA disminuido	Anhidramnios	QF-PCR 46XY, cariotipo y CGH-arrays normales. Exoma: Poliquistosis renal AR
#5	31	Primip.	Espo. Gemel Bi-Bi	No	Bajo riesgo		Nr	2º gemelo CIV, VI menor tamaño y dextrocardia	Ap de VI y Ao de VD	QF-PCR, cariotipo, CGH-arrays y panel de cardiopatías normales
#6	37	Multip.	Espo. Gemel Mc-Bi	No	Bajo riesgo		Nr	2º gemelo pielectasia renal fetal izquierda	1º gemelo riñones hiperecogénicos. 2º gemelo malf. renal unilateral y quistes corticales	QF-PCR, cariotipo y CGH-arrays de ambos fetos normales. Exoma: panel de displasias renales con variante patogénica
#7	29	Primip.	Espo. Única	No	Bajo riesgo BhCG disminuida	XX de bajo riesgo	Nr	1+3 sem menos Huesos largos cortos MMII		QF-PCR 46XX, cariotipo, CGH-arrays, panel acondroplasia, y panel displasias óseas normales
#8	21	Multip.	Espo. Única	No	-		-	Riñón izquierdo multiquistico	Displasia renal tipo Potter II unilateral	QF-PCR 46XX, cariotipo, CGH-arrays y exoma normales
#9	27	Multip.	Espo. Única	No	-		Nr	Nr	Huesos largos cortos	QF-PCR 46XY, cariotipo, CGH-arrays y panel

										displasias esqueléticas normales
#10	34	Primip.	Espo. Única	Miopía magna (10D)	Bajo riesgo	XY nr	Nr	CIR y huesos largos cortos	PFE p0-1	QF-PCR 46XY, cariotipo, CGH-arrays y exoma normales
#11	30	Primip.	Espo. Única	Talasemia Miopía	Bajo riesgo		Nr	Poliquistosis renal izquierda	Riñón izquierdo poliústico	QF-PCR 46XY, cariotipo, CGH-arrays y panel de anomalías renales normales
#12	27	Multip.	Espo. Única	Migraña	Bajo riesgo		Nr	Hipoplasia severa VD con CIV	Ventrículo único de doble salida en TGV	QF-PCR, cariotipo, CGH-arrays, y panel de genes de cardiopatía fetal normales
#13	34	Primip.	Espo. Única	No	Riesgo 1/499	XX de bajo riesgo	Nr	3-4 FOCIs en cada ventrículo	Ventrículos hipertróficos Polihidramnios	QF-PCR 46XX, cariotipo, CGH-arrays y exoma normales
#14	43	Primip.	FIV Única	ITU DM gestacional	T21 1:6	Bajo riesgo	Nr	CIV amplia RC irregular	Ao de VD Hipoplasia Ap	QF-PCR, cariotipo, CGH-arrays, y panel de genes de cardiopatía fetal normales
#15	36	Multip.	Espo. Única	Covid + en 1ºT	Bajo riesgo		Nr	Compatible con Tetralogía de Fallot	Persiste VCS derecha	QF-PCR, cariotipo, CGH-arrays y exoma normales
#16	43	Primip.	FIV Ovod. Única	Hipo-tiroidismo CMV+	Bajo riesgo	XY nr	Nr	IP ut. >p95	PFE en p1 ECO34	QF-PCR, cariotipo, CGH-arrays y exoma displasias esqueléticas normales
#17	35	Primip.	Espo. Única	Candidiasis	Riesgo de T21 1/63	Bajo riesgo	TN> p99	Nr	PN aumentado (7 mm)	QF-PCR XY, cariotipo, CGH-arrays y panel Rasopatías normales
#18	24	Primip.	Espo. Única	ITU 2ºT Hipo-tiroidismo	Bajo riesgo		Nr	Nr	Dolicocefalia	QF-PCR, cariotipo, CGH-arrays y exoma craneosinostosis normales
#19	37	Multip.	Espo. Única	No	Bajo riesgo		Nr	CIR	PFE p0 CIR	QF-PCR XY, cariotipo, CGH-arrays y exoma normales
#20	32	Primip.	Espo. Única	No	Bajo riesgo		Nr	Nr	LF <p1	QF-PCR XY, cariotipo, CGH-arrays y exoma normales

Tabla 1: 20 casos de exoma realizados en el Hospital Universitario de San Juan de Alicante

Nota: En cuanto a las variables de estudio no representadas en dicha tabla, me gustaría añadir que no hay ninguna paciente obesa, tan solo las pacientes 2 y 11 son fumadoras y; en cuanto a los antecedentes personales y/o familiares de anomalías estructurales y/o genéticas-cromosómicas solo encontramos el caso 3 con un parto gemelar inmaduro tras RPM en el pasado y el caso 19 con un hijo previo con TEA.

Primer caso: gestante de 35 años en la que en la ECO12 se observa translucencia nucal aumentada (TN 7 mm > p99) (*ver figura 1*). Se realiza biopsia corial con resultados de QF-PCR, cariotipo y CGH-arrays normales. A partir de la ECO20, se detecta un aumento progresivo del tamaño del ventrículo lateral cerebral, CIR y Doppler de arterias uterinas patológico. En la ECO 27 + 4 se identifica, además, dilatación del cuarto ventrículo, retraso en el patrón de surcación cerebral e hipoplasia cerebelosa. Esto llevó a realizar una amniocentesis genética en la semana 28 y una resonancia magnética fetal en que sugirieron la posibilidad de lisencefalia. En la semana 31 + 2 se reciben los resultados del exoma del ADN fetal identificando una variante patogénica en el genRBM10 en homocigosis relacionada con el Síndrome de TARP (recesiva ligada a X) que en varones, como es este caso, es casi siempre letal. La gestante solicita la interrupción legal de la gestación y tras su paso por el comité de ética, se realiza dicha interrupción. La madre es portadora de dicha variante.



Figura 1: TN aumentada, de 7.04 mm >p99

Segundo caso: en la ecografía morfológica se observa retraso en el crecimiento fetal, identificándose ambos fémures incurvados (*ver figura 2*), huesos largos acortados sobre todo en MMII, disminución de los movimientos fetales, IP uterinas patológicas y una anomalía del arco aórtico, con una arteria subclavia derecha aberrante (ARSA) más oligoamnios marcado. Se solicita amniocentesis genética obteniéndose cariotipo y QF-PCR y CGH-arrays normales y, detectándose en el exoma una variante probablemente patogénica en homocigosis sobre EIF2AK3 relacionada con Síndrome de Wolcott Rallison. Este síndrome asocia diabetes neonatal permanente, displasia epifisaria múltiple e insuficiencia hepática, lo que justifica la interrupción. Se realiza ILE. La madre es portadora en heterocigosis y el mecanismo de transmisión se debió probablemente a disomía uniparental.



Figura 2: Fémur incurvado

Tercer caso: en una ECO realizada en semana 18+3 se observa retraso del crecimiento fetal, levocardia y CIV (*ver figura 3*), además de oligoamnios. Se realiza amniocentesis genética con feto 46XX normal y CGH-arrays normales. En la ecografía

morfológica, además de CIR severo se observan ambos fémures algo incurvados. Se decide solicitar panel específico para displasias óseas siendo este normal. En la ampliación del exoma fetal se obtiene variante c.1345>T en heterocigosis sobre el gen THRA (Herencia AD), relacionado con la resistencia a la hormona tiroidea por una mutación en el receptor alfa de la hormona tiroidea. Este hallazgo podría ser compatible con las variables ecográficas observadas. Se realiza ILE. Los padres no acudieron a citas posteriores, cambiando su residencia a otro país.



Figura 3: CIV y levocardia

Cuarto caso: en la semana 20 se observan riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos (*ver figura 4*), además de anhidramnios. Se realizan estudios genéticos obteniendo QF-PCR XY y CGH-arrays normales y, exoma en el que se observa en homocigosis una variante en el gen PKHD1, catalogada como patogénica y relacionada con Poliquistosis renal de herencia autosómica recesiva. Se realiza ILE. Ambos padres son portadores sanos de la enfermedad.



Figura 4: Riñones aumentados de tamaño e hiperecogénicos

Quinto caso: se nos presenta una gestante gemelar en seguimiento por cardiopatía compleja en 2º gemelo. En la ECO20 en el 2º gemelo se observa dextrocardia, CIV, ventrículo izquierdo de menor tamaño con salida de la arteria pulmonar del VI y de la aorta del VD. Se realiza amniocentesis genética con resultados genéticos normales, incluyendo un panel de genes de cardiopatías. Se realiza feticidio selectivo 2º gemelo por cardiopatía compleja de mal pronóstico en la semana 30 de embarazo.

Sexto caso: se nos presenta una gestante gemelar monocorial biamniótica en seguimiento por malformación renal fetal. Se identifica en segundo gemelo hiperecogenicidad bilateral y pielectasia renal fetal unilateral izquierda (*ver figura 5*) que va en aumento a lo largo del embarazo, mientras el primer gemelo presenta riñones hiperecogénicos con leve dilatación pielocalicial. Se realizan estudios genéticos obteniendo QF-PCR y CGH-arrays de ambos fetos normal, cariotipo normal y, panel de displasias renales con variante probablemente patogénica sobre gen HNF1B relacionada con las alteraciones ecográficas descritas, asociando también diabetes y anomalías a nivel

de otros sistemas. Finalmente, se decide continuar con el embarazo y los dos gemelos nacen con anemia que requieren de varias transfusiones, también con problemas renales, siendo necesario una nefrectomía izquierda en el segundo gemelo. El desarrollo psicomotor es adecuado para la edad (18 meses). Ambos progenitores tienen un estudio genético negativo, por lo que la mutación es “de novo”.

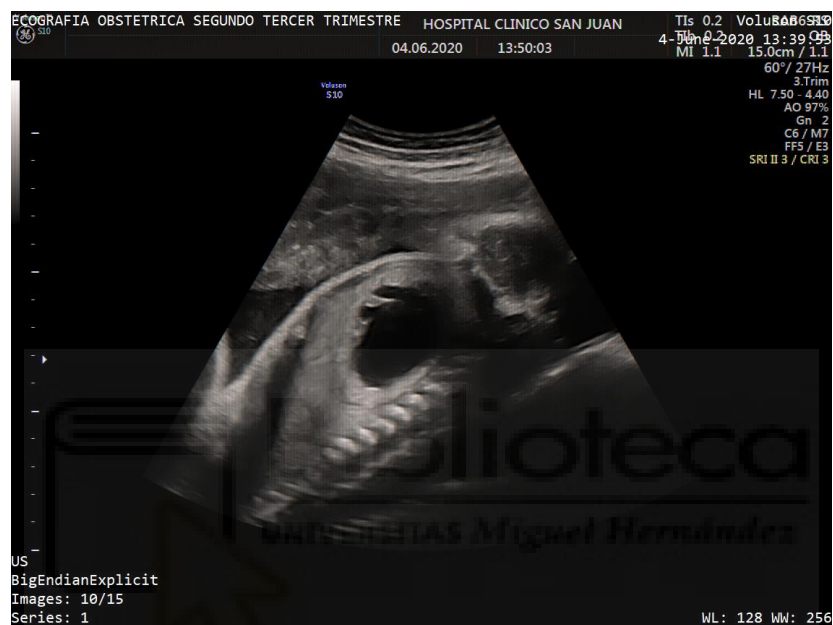


Figura 5: Pielectasia renal con destrucción del parénquima

Séptimo caso: seguimiento por feto con presencia de huesos largos cortos en miembros inferiores. Se realizan estudios genéticos donde se obtiene un QF-PCR XX normal, panel de acondroplasia normal, CGH-arrays normales y resultados de panel de displasias óseas normal. El bebé nació con fenotipo sindrómico (síndrome de Pierre Robin) con paladar hendido a pesar de la normalidad de los estudios genéticos.

Octavo y undécimo: se realiza seguimiento por feto con riñón izquierdo poliquístico en el que es difícil encontrar parénquima renal sano, compatible con displasia renal tipo Potter II unilateral. Se realizó un cariotipo con resultado normal y CGH-arrays

que resultaron también normales y panel de genes asociado a anomalías renales negativo. Ambos recién nacidos vivos, sanos, uno de ellos pendiente de nefrectomía izquierda por infecciones urinarias de repetición.

Noveno caso y décimo caso: seguimiento por feto con huesos largos cortos. Estudios genéticos normales incluyendo panel de displasias esqueléticas negativo. Finalmente, el recién nacido (RN) nace con huesos largos cortos sin otras anomalías asociadas.

Duodécimo caso: se trata de una cardiopatía compleja con ventrículo único de doble salida en trasposición de grandes arterias (*ver figura 6*). Estudios genéticos realizados, incluyendo panel de genes asociados a cardiopatía fetal, no detectan anomalías. La gestante decide continuar con la gestación, con parto eutócico en la semana 38. El neonato fue intervenido quirúrgicamente realizando una cirugía tipo Glenn y Fontan, falleciendo al año y medio de vida.



Figura 6: Ventrículo único con doble salida de grandes arterias

Decimotercer caso: destaca por ser un feto con polihidramnios severo, con una ligera hipertrofia ventricular y presencia de múltiples foci en ambos ventrículos obteniendo estudios genéticos normales, que incluían exoma prenatal. Se indujo el parto en la semana 38 por polihidramnios severo sintomático, finalizando mediante cesárea por fallo de inducción. El RN nació sano, pero sufrió una parada cardiorrespiratoria posnatal a las 24 horas con un estatus epiléptico. Fue ingresado nuevamente a los 4 meses de vida por miocardiopatía dilatada de VI con FEVI de 40% y, además presenta retraso psicomotor y del crecimiento, siendo también todos los estudios genéticos postnatales negativos.

Decimocuarto caso: gestante en seguimiento por cardiopatía fetal con gestación tras FIV. En la ECO20 se observa corazón fetal con CIV amplia, aorta saliente del ventrículo derecho con arteria pulmonar hipoplásica a nivel valvular que sale también de dicho ventrículo en paralelo con aorta. Se realiza amniocentesis genética con resultado de estudio de CGH-arrays normal y panel de genes de cardiopatía fetal normales. El recién nacido fue intervenido a los 3 meses de vida, orientado hacia una cirugía univentricular, estando actualmente pendiente de una nueva intervención quirúrgica.

Decimoquinto caso: en la ecografía morfológica se diagnostica una tetralogía de Fallot, con cariotipo, CGH-arrays y panel de cardiopatías normales. El recién nacido presentó tetralogía de Fallot siendo intervenido quirúrgicamente a los 6 meses de vida.

Decimosexto, decimoctavo, decimonoveno y vigésimo: se realizan estudios por CIR con huesos largos acortados Estudios genéticos normales incluyendo panel de displasias esqueléticas negativo. Recién nacidos vivos, sanos, en percentil de crecimiento

inferior a la curva de normalidad. En el decimoctavo además se solicitó un panel de craneosinostosis, que fue negativo.

Decimoséptimo caso: gestante con TN y pliegue nocal aumentado, sin otra patología asociada, con cariotipo y CGH-arrays normales, y estudio de panel de Rasopatías negativo. Recién nacido vivo, sano.



7. DISCUSIÓN

Las tecnologías de secuenciación avanzadas, como la secuenciación del exoma están cada vez más disponibles en el diagnóstico prenatal. No obstante, los datos sobre su utilidad y su integración clínica siguen siendo limitados en la práctica.^[8,9]

Un reciente documento de posición emitido por la Sociedad Internacional de Diagnóstico Prenatal describió las siguientes situaciones en las que sería beneficioso la secuenciación del exoma prenatal: un embarazo actual con un feto que presenta una sola anomalía importante o anomalías en múltiples sistemas orgánicos que sugieren una posible causa genética, pero sin un diagnóstico concluyente tras la realización de pruebas previas, como microarray cromosómico; o en casos donde el fenotipo fetal indica fuertemente un trastorno de un solo gen tras una revisión multidisciplinaria, pero sin resultados claros en los estudios genéticos primarios. Asimismo, se sugiere su uso en casos de fetos con anomalías que apuntan a una causa genética previamente no diagnosticadas, y cuando existe la recurrencia de irregularidades similares en embarazos previos de forma inexplicable. Se enfatiza que dicho estudio genético no debe ser utilizado de forma rutinaria para indicaciones que no estén relacionadas con anomalías fetales.^[8, 10]

En la mayoría de los casos, la interpretación de los datos de secuenciación del exoma requiere comparar las variantes genéticas identificadas con los hallazgos fenotípicos. Es por esta razón por la que, actualmente no hay evidencia que respalde el uso rutinario de la secuenciación del exoma prenatal en ausencia de hallazgos ecográficos específicos. Con la visualización ecográfica de dichas anomalías fetales, se procede a la

realización de paneles multigénicos personalizados dirigidos, identificando así las mutaciones que confirmen el diagnóstico y evaluando de una forma rentable un gran grupo de genes.^[8, 11] Según los datos de nuestro estudio, las pruebas moleculares fueron diagnósticas en 5 de las 20 pacientes, lo que supone un 25% de los casos, de las cuales 4 de ellas (20%) decidieron interrumpir de forma legal el embarazo ante el mal pronóstico.

A pesar del gran valor que tiene en la confirmación de anomalías fetales, es esencial tener en cuenta que, incluso mediante la combinación de diversas técnicas como el cariotipo, el análisis de micorarrays cromosómicos y la secuenciación del exoma, no se puede garantizar la identificación de una variante genética causal en todos los casos.
[12, 13]

En cuanto al diagnóstico genético de las cardiopatías, este supone un reto dada la diversidad genética y fenotípica, así como la penetrancia reducida. Según diversos estudios, las cifras estimadas de enfermedades cardíacas relacionadas con anomalías cromosómicas varían del 9% al 18%, y aquellas asociadas a variaciones del número de copias constituyen entre el 10% y el 15%. Además, las mutaciones a nivel de un solo par de bases también representan causas genéticas significativas de cardiopatía, aunque solo una minoría de ellas sigue un patrón mendeliano de herencia.^[14] Es por ello por lo que, en muchos casos las pruebas genéticas avanzadas de secuenciación no tienen la capacidad de detectar ciertas anomalías a nivel cardíaco. Con razón del pequeño tamaño muestral de nuestro estudio, tenemos 5 pacientes con diagnóstico postnatal de cardiopatía y, el panel de genes resultó negativo en todos los casos. Además, es relevante añadir que se produce una pérdida importante de pacientes con posible detección de cardiopatías en técnicas genéticas de secuenciación, debido a que, muchas de ellas deciden interrumpir

el embarazo de forma temprana ante un diagnóstico de trisomías 13, 18 o 21 o síndrome de Turner o de Di George en las técnicas convencionales primarias. Estas anomalías cromosómicas están relacionadas con malformaciones cardíacas como Tetralogía de Fallot, tronco arterioso, defecto del tabique auriculoventricular, coartación de la aorta y válvula aórtica bicúspide, entre otras.^[15, 16, 17, 18]

Como es ampliamente reconocido en la literatura, las anomalías congénitas fetales ocurren en aproximadamente el 3% de los embarazos y aumentan la morbilidad y mortalidad en la infancia, por ello, es importante realizar las intervenciones adecuadas con su análisis posterior para diagnosticar dichas anomalías y tomar la decisión oportuna.^[9, 10, 13] Por otra parte, pese a que existen muchas variantes genéticas que resultan de mutaciones de novo, hay muchas otras con riesgo de recurrencia. Es por ello por lo que, mediante la introducción del exoma en el diagnóstico prenatal, se tiene la posibilidad de detectarlas y que se pueda buscar un diagnóstico preimplantacional mediante técnicas de fecundación in vitro en embarazos futuros.^[19, 20]

La evidencia junto con nuestro estudio nos muestra que existe un interés creciente en la introducción de estrategias de secuenciación en la práctica clínica de la medicina prenatal. Esto es debido al aumento en el rendimiento diagnóstico de anomalías congénitas mediante la adición de la secuenciación del exoma completo a otras técnicas convencionales, mejorando así la información de pronóstico fetal que podría ofrecerse para los embarazos presentes y futuros.^[12, 19]

8. CONCLUSIONES

Con este trabajo podemos afirmar la gran importancia de la aplicación del estudio del exoma como estrategia para aumentar el diagnóstico prenatal de anomalías genéticas de forma precisa, ofreciendo la posibilidad de interrupción legal del embarazo ante un resultado de una variante patogénica que conlleve una enfermedad letal o extremadamente grave e incurable.

Asimismo, es de gran relevancia recalcar la realización de un asesoramiento adecuado antes y después de todas las estrategias de estudios genéticos, además de respetar la decisión adoptada por los padres.



9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Borrel Vilaseca A, Gil Mira MM, Molina García F, Plasencia Acevedo W, Santacruz Martín B. Técnicas invasivas en diagnóstico prenatal. Guía de Asistencia Práctica de la Sección de Ecografía Obstétrico-Ginecológica de la SEGO. Abril 2022.
2. C. Dupont. Citogenética Prenatal. Elsevier [Internet]. December 2022; 58(4):1-28. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1283081X22470731>
3. Ospina V, C. Duque, Y.M. Rivillas, J.B. López, J.R. Gómez. Estudios cromosómicos prenatales y su relación con factores de riesgo. Journal of Basic and Applied Genetics [Internet]. 2016; 27(1):210. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/bag/v27s1/v27s1a15.pdf>
4. Arenas Ramírez J, Puerto Navarro B, Puente Águeda JM, Sainz Bueno JA, Álavaro Navidad M. Guía de la exploración ecográfica del I trimestre. Guía de Asistencia Práctica de la Sección de Ecografía Obstétrico-Ginecológica de la SEGO. Julio 2021.
5. Iturra, A. Screening de aneuploidias en el segundo trimestre del embarazo. Revista Chilena de Ultrasonografía [Internet]. Noviembre 2004; 7(3):1-33. Disponible en: <http://www.sochumb.cl/wp-content/uploads/2020/12/Rev-Chil-US-v7n3-2004.pdf#page=21>
6. García-León FC, Aguado-Romeo MJ, Sánchez-Jiménez F, Romero-Tabares A, Benot-López S. Utilidad de la secuenciación del exoma en el diagnóstico de dismorfias con o sin discapacidad intelectual: revisión de la literatura. Informes de evaluación de tecnologías sanitaria AETSA [Internet]. 2017. Disponible en:

- https://www.aetsa.org/download/publicaciones/02_AETSA_Exoma_DEF_NIPO.pdf
7. Jelin AC, Vora N. Whole Exome Sequencing: Applications in Prenatal Genetics. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2018 Mar; 45(1):69-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428287/>
 8. Vora NL, Norton ME. Prenatal exome and genome sequencing for fetal structural abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 Feb; 228(2):140-149. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36027950/>
 9. Fu F, Li R, Yu Q, Wang D, Deng Q, Li L, Lei T, Chen G, Nie Z, Yang X, Han J, Pan M, Zhen L, Zhang Y, Jing X, Li F, Li F, Zhang L, Yi C, Li Y, Lu Y, Zhou H, Cheng K, Li J, Xiang L, Zhang J, Tang S, Fang P, Li D, Liao C. Application of exome sequencing for prenatal diagnosis of fetal structural anomalies: clinical experience and lessons learned from a cohort of 1618 fetuses. *Genome Med* [Internet]. 2022 Oct 28; 14(1):123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36307859/>
 10. Vora N, Harris S. Prenatal genetic evaluation of the fetus with anomalies or soft markers. *UpToDate* [Internet]. 2023 Sep. Disponible en: https://www.uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/prenatal-genetic-evaluation-of-the-fetus-with-anomalies-or-soft-markers?search=Prenatal+genetic+evaluation+of+the+fetus+with+anomalies+or+soft+markers&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#
 11. Xintong Z, Kexin Z, Junwen W, Ziyi W, Na L, Hong G. Whole-exome sequencing enables rapid and prenatal diagnosis of inherited skin disorders. *BMC Med*

- Genomics [Internet]. 2023 Aug 21; 16(1):193. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37605172/>
12. Bedei I, Wolter A, Weber A, Signore F, Axt-Fliedner R. Chances and Challenges of New Genetic Screening Technologies (NIPT) in Prenatal Medicine from a Clinical Perspective: A Narrative Review. Genes (Basel) [Internet]. 2021 Mar 29; 12(4):501. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33805390/>
 13. Normand, Elizabeth A., et al. Clinical exome sequencing for fetuses with ultrasound abnormalities and a suspected Mendelian disorder. Genome medicine 10 [Internet]. 2018 Mar; 74:1-14. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13073-018-0582-x>
 14. Li R, Fu F, Yu Q, Wang D, Jing X, Zhang Y, Li F, Li F, Han J, Pan M, Zhen L, Li D, Liao C. Prenatal exome sequencing in fetuses with congenital heart defects. Clin Genet [Internet]. 2020 Sep; 98(3):215-230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32410215/>
 15. Morgan T. Turner syndrome: diagnosis and management. Am Fam Physician [Internet]. 2007 Aug 1; 76(3):405-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17708142/>
 16. McDonald-McGinn DM, Sullivan KE, Marino B, Philip N, Swillen A, Vorstman JA, Zackai EH, Emanuel BS, Vermeesch JR, Morrow BE, Scambler PJ, Bassett AS. 22q11.2 deletion syndrome. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2015 Nov 19; 1:15071. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27189754/>
 17. Bailliard F, Anderson RH. Tetralogy of Fallot. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2009 Jan 13; 4:2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19144126/>
 18. Copel J. Congenital heart disease: Prenatal screening, diagnosis, and management. UpToDate [Internet]. 2023 Jun 7. Disponible en: <https://www->

uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/congenital-heart-disease-prenatal-screening-diagnosis-and-management?search=exome%20and%20prenatal%20diagnosis&source=search_result&selectedTitle=7%7E150&usage_type=default&display_rank=7#

19. Lord J, McMullan DJ, Eberhardt RY, Rinck G, Hamilton SJ, Quinlan-Jones E, Prigmore E, Keelagher R, Best SK, Carey GK, Mellis R, Robart S, Berry IR, Chandler KE, Cilliers D, Cresswell L, Edwards SL, Gardiner C, Henderson A, Holden ST, Homfray T, Lester T, Lewis RA, Newbury-Ecob R, Prescott K, Quarrell OW, Ramsden SC, Roberts E, Tapon D, Tooley MJ, Vasudevan PC, Weber AP, Wellesley DG, Westwood P, White H, Parker M, Williams D, Jenkins L, Scott RH, Kilby MD, Chitty LS, Hurles ME, Maher ER; Prenatal Assessment of Genomes and Exomes Consortium. Prenatal exome sequencing analysis in fetal structural anomalies detected by ultrasonography (PAGE): a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2019 Feb 23; 393(10173):747-757. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712880/>
20. Jenkins LA, Deans ZC, Lewis C, Allen S. Delivering an accredited non-invasive prenatal diagnosis service for monogenic disorders and recommendations for best practice. *Prenat Diagn* [Internet]. 2018 Jan; 38(1):44-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266293/>

10. ANEXOS

Anexo 1



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JUAN DE ALICANTE

D. **Francisco Sánchez Ferrer**, Secretario del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante,

CERTIFICA

Que este Comité, en su reunión de fecha 27 de Junio de 2023, ha evaluado la propuesta de la investigadora **D^a. Rosa M^a Bermejo de las Heras**, del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario San Juan de Alicante para que sea realizado el proyecto de investigación titulado **"ANÁLISIS DE LA INTRODUCCIÓN DEL EXOMA EN LA GUÍA DE ASISTENCIA AL EMBARAZO EN CASOS CON DIAGNÓSTICO DE ANOMALÍAS MORFOLÓGICAS FETALES"** Código de Comité: **23/047**.

y que considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado.
- El tratamiento de la información del estudio se realizará conforme a la legislación vigente de protección y confidencialidad de los datos en relación a los métodos, riesgos y tratamiento de los mismos tal y como se contempla en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, el Reglamento 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016.

y que este Comité da su aprobación a dicho estudio para que sea realizado por **D^a. Rosa M^a Bermejo de las Heras**, del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario San Juan de Alicante.

Lo que firmo en San Juan, a 06 de Julio de 2023

SECRETARIO DEL CEI

**FRANCISCO
JOSE[SANCHEZ]
FERRER**

Firmado digitalmente por
FRANCISCO JOSE[SANCHEZ]
FERRER
Fecha: 2023.07.07 09:38:46
+02'00'

Fdo.: Francisco Sánchez Ferrer

Anexo 2



Elche, 7/11/2023

El Secretario del Comité de Ética e Integridad en la Investigación (CEII), constata que se ha presentado en la Oficina de Investigación Responsable, la solicitud de evaluación del TFG/TFM:

Tutor/a	Rosa M ^a Bermejo de las Heras
Estudiante	Ainhoa Molina Sáez
Tipo de actividad	1. TFG (Trabajo Fin de Grado)
Grado/Máster	Grado en Medicina
Título del TFG/TFM	"Análisis de la introducción del Exoma en la guía de asistencia al embarazo en casos con diagnóstico de anomalías morfológicas fetales"
Código provisional	231106142320

Dicha actividad de investigación ha sido admitida a trámite para su evaluación por la Oficina de Investigación Responsable y, si procede, por el Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Secretario CEII
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado Investigación y Transferencia

Anexo 3



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 21/11/2023

Nombre del tutor/a	Rosa M ^a Bermejo de las Heras
Nombre del alumno/a	Ainhoa Molina Sáez
Tipo de actividad	Adherido a un proyecto autorizado
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Análisis de la introducción del Exoma en la guía de asistencia al embarazo en casos con diagnóstico de anomalías morfológicas fetales
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231106142320
Código de autorización COIR	TFG.GME.RMBDLH.AMS.231106
Caducidad	2 años

Se considera que la presente actividad no supone riesgos laborales adicionales a los ya evaluados en el proyecto de investigación al que se adhiere. No obstante, es responsabilidad del tutor/a informar y/o formar al estudiante de los posibles riesgos laborales de la presente actividad.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Análisis de la introducción del Exoma en la guía de asistencia al embarazo en casos con diagnóstico de anomalías morfológicas fetales** ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia



Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

