

**BUENAS PRÁCTICAS EN
CITOGENÓMICA CLÍNICA
MEDIANTE TÉCNICAS
DE MICROSCOPIA**

**DIAGNÓSTICO POSTNATAL DE
ANOMALÍAS CONSTITUCIONALES**

2024





**BUENAS PRÁCTICAS EN CITOGENÓMICA CLÍNICA
MEDIANTE TÉCNICAS DE MICROSCOPIA.
DIAGNÓSTICO POSTNATAL DE ANOMALÍAS CONSTITUCIONALES
AÑO 2024**

Contenido del documento

	Página
Autores.	4
Lectura crítica y revisión.	6
1. Marco conceptual.	9
Introducción	9
Abreviaturas utilizadas en el presente documento	10
Definiciones	11
Diagnóstico genético como proceso	12
2. Organización del laboratorio.	15
3. Personal.	17
4. Instalaciones.	21
5. Equipos e insumos.	23
Gestión de equipos	24
Gestión de insumos	27
6. Procedimientos preanalíticos.	27
Recomendaciones generales para la toma, envío y conservación de muestra de sangre periférica para estudio de CT	29

Recomendaciones para la toma, envío y conservación de muestra de sangre periférica para extracción de ADN	31
7. Procedimientos analíticos.	32
Cultivos de tejidos	32
Técnicas de bandeo	32
Técnica de FISH	34
Tasa de éxito	34
Criterios de análisis	35
8. Procedimientos post analíticos.	41
Archivo de portaobjetos/imágenes/ suspensiones de células fijadas	41
Informes	41
Comunicación de resultados críticos o urgentes	45
9. Gestión de calidad.	46
Garantía de calidad interna y externa	46
10. Bibliografía de referencia.	47
Anexo 1 - Deberes y responsabilidades del profesional especializado en diagnóstico genético.	50

Autores

Coordinación

ROZENTAL, Sandra

Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Ministerio de Salud. Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES. Diplomada en Gestión de Sistemas y Servicios de Salud- Universidad Nacional de Rosario. Diplomada Superior en Redes en Salud-Universidad Nacional Arturo Jauretche. Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE)-CONICET- FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Referente de la Red Colaborativa de Profesionales Especializados en Diagnóstico Genético de la Red de Investigación Traslacional para la Salud (RITS, CONICET).

Equipo de trabajo (Por orden alfabético)

BUGATTO, Vanina

Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Laboratorio de Citogenética Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce S.A.M.I.C. Dr Néstor C. Kirchner. Buenos Aires.

CASALI, Bárbara

Bioquímica – Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Ministerio de Salud. Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES. Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud Magister en Biología Molecular – Universidad de Buenos Aires. Laboratorio de Citogenética Humana – Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE)-CONICET- FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños “Dr. Ricardo Gutiérrez” de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Área de Genómica Clínica de la Unidad de Investigación Traslacional del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

CHAVES, Alejandra

Licenciada en Genética - Universidad Nacional de Misiones. Laboratorio de Citogenética - División Genética Médica- Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba.

CORRAL, María del Pilar

Bioquímica – Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca. Posgrado - Residencia de Bioquímica Clínica y Microbiología – Orientación: Citogenética, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C Prof. Dr. Juan P Garrahan, de Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Jefa del Departamento de Citogenética IACA Laboratorios Bahía Blanca, Buenos Aires.

FORTUNATO, Pamela

Bioquímica – Universidad Nacional de Tucumán. Posgrado - Residencia de Bioquímica Clínica – Hospital Pablo Soria, San Salvador de Jujuy. Laboratorio de Citogenética Hospital de Pediatría S.A.M.I.C Prof. Dr. Juan P Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

GAUNA, Gabriela

Bioquímica – Universidad Nacional de La Plata. Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Responsable del Sector de Genética de CITOGEN. LAB - Laboratorio de Análisis Clínicos y Genéticos - Responsable del Área de Citogenética del Laboratorio Central del Hospital Dr. Lucio Molas, Santa Rosa, La Pampa.

JUCHNIUK, María Silvina

Licenciada en Genética - Universidad Nacional de Misiones. Mg. en Ciencias Biológicas (Genética) Universidade de São Paulo, Brasil Dra. en Ciencias Biológicas (Genética) Universidade de São Paulo, Brasil. Laboratorio de Citogenética. Centro Materno Infantil Hospital Zonal Trelew. Laboratorio de Alta Complejidad, LAC Trelew, Chubut.

MASSAR , Soledad

Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Laboratorio de Citogenética Hospital de Alta Complejidad en Red El Cruce S.A.M.I.C. Dr. Néstor C. Kirchner. Florencio Varela, Buenos Aires.

QUALINA, Valeria Emilce

Bioquímica – Universidad Nacional de La Plata. Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Jefa A/C Unidad de Diagnóstico y Tratamiento Laboratorio de Genética, Sala de Genética del Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Sor María Ludovica” La Plata, Buenos Aires.

SCIAINI, Ana Karina

Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Jefa del Laboratorio del Servicio de Genética del Hospital Militar Central “Cir My Dr. Cosme Argerich. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

STURICH, Alicia

Bióloga – Universidad Nacional de Córdoba Laboratorio de Citogenética. División Genética Médica. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Laboratorio de Citogenética. Fundación para el Progreso de la Medicina. Córdoba

ZELAYA, Gabriela

Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Ministerio de Salud. Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES. Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de

Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Laboratorio de Citogenética y Unidad de Genómica - Área de Laboratorios Especializados. Hospital de Pediatría S.A.M.I.C Prof. Dr. Juan P Garrahan de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

ZIEMBAR, María Isabel.

Licenciada en Genética - Universidad Nacional de Misiones. Magister en Genética Universidad de Sao Paulo-Brasil. Responsable Laboratorio de Citogenética Instituto Alexander Fleming CABA. Directora Laboratorio de Citogenética KROMOS. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Lectura crítica y revisión (Por orden alfabético)

ARROYO, María Victoria

Bioquímica – Universidad Nacional de Tucumán. Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Laboratorio Citogenética Hospital Público Materno Infantil. Salta

BAIALARDO, Edgardo

Licenciado en Ciencias Bioquímicas – Universidad Nacional de La Plata. Posgrado - Residencia Laboratorio de Análisis Clínicos- Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría “Sor María Ludovica” - La Plata. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES
Jefe de Clínica del Laboratorio de Citogenética Hospital de Pediatría S.A.M.I.C Prof. Dr. Juan P Garrahan de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

CARCHIO, Stella Maris

Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Especialista en Administración Hospitalaria. Universidad ISALUD. Especialista en Gestión de Servicios de Salud. Ministerio de Salud- Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES. Diplomada en Seguridad del Paciente y Atención Centrada en la Personas. Universidad ISALUD
Coordinadora de Laboratorios del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C Prof. Dr. Juan P Garrahan de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DEL REY, Graciela

Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Doctora en Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Especialista en Genética Humana - Subespecialidad citogenética - Sociedad Argentina de Genética. Ex Responsable del Laboratorio de Citogenética Humana – Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergardá” (CEDIE)- CONICET- FEI – División de Endocrinología, Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

FURFORO, Lilian

Bioquímica – Universidad Nacional de La Plata. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES
Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud, Ex Bioquímica Centro Nacional de

Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Ex responsable del Laboratorio de Citogenética de la Maternidad Ramón Sardá de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

GALLEGO, Marta Susana

Licenciada en Ciencias Bioquímicas – Universidad Nacional de La Plata. Doctora en Ciencias Bioquímicas – Universidad Nacional de La Plata. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES. Ex Bioquímica Principal del Laboratorio de Citogenética Hospital de Pediatría S.A.M.I.C Prof. Dr. Juan P Garrahan. Ex Jefa Laboratorio de Citogenética Hospital Italiano de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

GARGALLO, Patricia

Bioquímica - Universidad Nacional de la Patagonia "San Juan Bosco". Comodoro Rivadavia, Chubut. Posgrado: Residencia en Bioquímica clínica: especialidad en Genética. Hospital Universitario CEMIC-IUC. CABA, Argentina Doctora en Ciencias Médicas. Instituto Universitario CEMIC. Jefa Laboratorio de Genética. Departamento de Análisis Clínicos, Hospital Universitario CEMIC de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

MELNICHUK, Ana María

Licenciada en Genética - Universidad Nacional de Misiones
Especialista en Genética Humana - Subespecialidad citogenética - Sociedad Argentina de Genética. Responsable del Área de citogenética - Laboratorio de Neoplasias Hematológicas, Banco de Sangre, Tejidos y Biológicos Posadas, Misiones.

MÓLLICA, María Ester

Bioquímica – Universidad Nacional de Tucumán
Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES. Responsable Área Diagnóstico Prenatal Citogenético Departamento de Diagnóstico Genético Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud.

SLAVUTSKY, Irma

Médica – Universidad de Buenos Aires. Doctora en Medicina, Universidad de Buenos Aires. Investigadora Principal CONICET Jefa Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental CONICET - Academia Nacional de Medicina.

TANIGUCHI, Laura

Bioquímica – Universidad de Buenos Aires. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Consejo Bioquímico de Certificación de Especialidades COBICE-BAIRES
Posgrado - Residencia de Citogenética Clínica – Centro Nacional de Genética Médica “Dr. Eduardo Castilla”, ANLIS, Ministerio de Salud. Laboratorio de Citogenética Hospital de Pediatría S.A.M.I.C Prof. Dr. Juan P Garrahan.

Revisión externa y edición final - (Por orden alfabético)

**DIRECCIÓN NACIONAL DE CALIDAD EN SERVICIOS DE SALUD Y REGULACIÓN SANITARIA –
MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN.**

FLOREZ MEDINA, Andrea

Antropóloga Social y Cultural UNSAM. Asesora técnica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de y Regulación Sanitaria- DNCSSyRS. Ministerio de Salud de la Nación.

ROSA, Sandra

Médica Especialista en Medicina Familiar UBA, Auditoría Médica. Posgrado en Auditoría y Liderazgo en Gestión de Calidad Universidad Favaloro. Asesora técnica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. DNCSSyRS. Ministerio de Salud de la Nación.

SANTA MARIA, Cecilia Mónica

Médica Especialista en Dermatología UBA y Auditoría Médica. Posgrado en Auditoría y Liderazgo en Gestión de Calidad Universidad Favaloro. Asesora técnica de la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria- DNCSSyRS. Ministerio de Salud de la Nación.

BUONO, Carla Andrea

Arquitecta Especialista en Planificación del Recurso Físico en Salud – CIRFS/FADU/UBA. Especialista en Salud Pública - AMA / UNNE. Asesora Técnica - Dirección Nacional de Recursos Físicos - DNRF. Ministerio de Salud de la Nación.

**BUENAS PRÁCTICAS EN CITOGENÓMICA CLÍNICA
MEDIANTE TÉCNICAS DE MICROSCOPIA.
DIAGNÓSTICO POSTNATAL DE ANOMALÍAS CONSTITUCIONALES
AÑO 2024**

1. MARCO CONCEPTUAL

Introducción

La Comisión de Ejercicio profesional de la **Red Colaborativa de Profesionales Especializados en Diagnóstico Genético - Argentina**, grupo *Ad hoc* de la Red de Investigación Traslacional para la Salud (RITS, CONICET) (1), redactó estas recomendaciones como un marco de calidad para los laboratorios que realizan diagnóstico postnatal de anomalías congénitas mediante estudios citogenómicos basados en técnicas de microscopía o citogenética tradicional (CT). No se incluyen las recomendaciones específicas sobre estudios para diagnóstico prenatal ni para estudios en neoplasias.

La Red se constituyó en el marco del Estudio Multicéntrico “Relevamiento de recursos y articulación de profesionales para impulsar la planificación de una Red Nacional en Citogenética y Citogenómica Clínica” de la Convocatoria Salud Investiga 2021-2022 de la Dirección de Investigación en Salud del Ministerio de Salud de la Nación. Este estudio brindó información sobre los recursos humanos en instituciones relacionadas al diagnóstico de anomalías cromosómicas en Argentina (2) y generó condiciones de articulación entre especialistas para gestionar acciones sistemáticas y formales en torno a las problemáticas del área.

¿Por qué se elaboró esta herramienta?

El estudio de las anomalías cromosómicas es un pilar fundamental en el proceso diagnóstico de anomalías congénitas múltiples, trastornos del neurodesarrollo, trastornos del crecimiento, desórdenes de la diferenciación sexual, infertilidad, pérdidas recurrentes de embarazos y procesos neoplásicos. Por el impacto de estas condiciones clínicas en la morbimortalidad pre y post natal y por la posibilidad de recurrencia familiar, el diagnóstico de certeza es fundamental para la prevención y manejo clínico de estas patologías.

En este sentido, el consenso sobre Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) apoyan la gestión de la calidad del laboratorio para brindar información confiable y oportuna que facilite la toma de decisiones del equipo médico. Involucra a cada etapa del proceso total del análisis, y también a todas las personas que trabajan en el laboratorio.

¿Qué información aporta el documento?

A los fines de fortalecer la asistencia sanitaria, este documento ofrece orientación y recomendaciones sobre los criterios técnicos, operativos y analíticos que se realizan en

el laboratorio de CT como así también sobre la infraestructura, condiciones del equipo profesional y sistemas de registro.

Asimismo, y considerando que la formación de recursos humanos es un factor estratégico del desarrollo de los sistemas de salud, el presente documento incluye recomendaciones sobre aspectos referidos a la formación y capacitación continua de especialistas. Cabe destacar que la preocupación por el desarrollo de recursos humanos adecuados, disponibles y calificados para atender las necesidades de salud de la población forma parte de las agendas mundiales, regionales y locales de las últimas décadas (3).

Este documento toma como referencia los documentos internacionales de BPL en CT (4-10), las Normas Técnicas para Laboratorios de Genética Clínica (Revisión de 2021) del Colegio Americano de Genética y Genómica Médica (11) y el Manual del Laboratorio de Citogenética AGT (revisión 2017) de la Asociación Americana de Tecnólogos en genética (12). Además contempla las Recomendaciones del Documento Marco “Paso a Paso para el Desarrollo de Buenas Prácticas en el Laboratorio de Análisis Clínicos” RM 594/2023, elaborado por la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria dependiente de la Secretaría de Calidad del Ministerio de Salud de la Nación de la República Argentina, publicada en enero del año 2023 (13). También hace referencia a diversos documentos que reglamentan las actividades de laboratorios de diagnóstico clínico en nuestro país.

El uso del término “debe” en cada estándar de este documento indica un requisito necesario y el uso de los términos “se recomienda” o “se sugiere” o “debería” indican una recomendación.

En vista de la rápida evolución de las prácticas y la tecnología, la Comisión de Ejercicio Profesional deberá revisar periódicamente este documento, como así también las sugerencias y recomendaciones de los especialistas vinculados a la Red.

Abreviaturas utilizadas en el presente documento

Tabla 1: Abreviaturas utilizadas

BPL	Buenas prácticas de laboratorio
RM.594/2023.	“Paso a Paso para el Desarrollo de Buenas Prácticas en el Laboratorio de Análisis Clínicos” elaborado por la Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria dependiente de la Secretaría de Calidad del Ministerio de Salud de la Nación
CMA	Análisis por microarrays cromosómico
CT	Citogenética tradicional
FISH	Hibridación in situ Fluorescente

ISCN	Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenómica Humana
MP	Manual de procedimientos
MLPA	Amplificación de múltiples sondas dependientes de ligación
NR	Nivel de resolución
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
POEs	Procedimientos Operativos Estándar
QAS	Quality Assurance Score - Valoración/puntuación de la calidad
QF-PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa fluorescente
WGS	Secuenciación de genoma completo
WES	Secuenciación del exoma completo

Definiciones

Se presentan las definiciones de conceptos clave que dan soporte contextual al presente documento:

a. Citogenómica

Término general que abarca el estudio de la variación numérica y estructural del genoma a nivel microscópico y submicroscópico utilizando métodos que cubren el genoma completo o secuencias específicas de ADN. Estos incluyen, métodos tradicionales como las técnicas de bandeo cromosómico e Hibridación in situ Fluorescente (FISH) y métodos genéticos moleculares como Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa fluorescente (QF-PCR), Amplificación de múltiples sondas dependiente de ligación (MLPA), Análisis de microarrays (CMA), Secuenciación genómica (WGS) y Secuenciación del exoma completo (WES).

b. Citogenómica por técnicas de microscopía o citogenética tradicional (CT)

Comprende la determinación del cariotipo y el estudio de la variación numérica y estructural del genoma mediante la realización de cultivos celulares, aplicación de pre-tratamientos y tinciones específicas sobre células metafásicas, o interfases en algunos casos, y visualización al microscopio óptico o de fluorescencia. La técnica de bandeo G, ofrece un patrón de bandas transversales y diferencial para cada par cromosómico y es la metodología que se utiliza de rutina para la identificación cromosómica. La técnica de FISH es un estudio dirigido a la detección de secuencias específicas mediante sondas de ADN según la indicación clínica o presunción citogenética.

De rutina se trabaja con sangre periférica aunque se pueden utilizar otros tejidos como mucosa yugal, biopsias de piel, médula ósea o biopsia ganglionar (para el diagnóstico de anomalías adquiridas en neoplasias hematológicas), vellosidades coriales o líquido

amniótico (para diagnóstico prenatal citogenético), material de legrado etc.

c. Profesional especializado en Diagnóstico Genético

Profesional que acredite conocimientos y experiencia en procedimientos de laboratorio e interpretación de resultados relacionados con el diagnóstico del componente genético causal o predisponente de enfermedades humanas.

Se pueden distinguir las siguientes áreas de especialización:

- **Citogenómica:** experiencia en el análisis e interpretación de anomalías cromosómicas y desbalances genómicos submicroscópicos con fines diagnósticos en estudios prenatales, postnatales por anomalías congénitas o por enfermedades oncológicas.
- **Genética molecular:** experiencia en el análisis e interpretación de variantes moleculares con fines diagnósticos en estudios prenatales, postnatales por anomalías congénitas o por enfermedades oncológicas.

d. Buenas prácticas de laboratorio

Son documentos que ofrecen orientación y recomendaciones prácticas para el desarrollo de los estudios diagnósticos de un laboratorio. Surgen de consensos de especialistas y se han introducido en todas las especialidades con el objeto de garantizar la confiabilidad de los resultados del laboratorio y legitimar los protocolos de trabajo.

e. Capacitación en servicio

Constituye un modelo de capacitación de postgrado que utiliza como entorno de aprendizaje el acontecer habitual del trabajo y resolución de los problemas reales y cotidianos de un laboratorio. (14). Se basa en un programa de contenidos con participación activa en la actividad asistencial del laboratorio, con una estricta supervisión y con una delegación gradual de responsabilidades. La capacitación en servicio puede desarrollarse a través de residencias, becas o concurrencias en laboratorios especializados

f. Calidad

La calidad de un laboratorio se puede definir como la exactitud, fiabilidad y puntualidad de los resultados comunicados. Esta información debe ser lo más exacta posible y para ello, todos los aspectos del proceso del análisis deben ser confiables. Desde la planificación de la solicitud de pruebas diagnósticas realizada por el médico, la toma, el transporte y la conservación de las muestras, los procesos analíticos hasta los post analíticos que incluyen la validación clínica del resultado por parte del bioquímico (o profesional de la salud debidamente capacitado) y la notificación de la información obtenida, que debe ser clara y oportuna para que sea útil en el contexto clínico o de la salud pública. (13)

Diagnóstico genético como proceso

El diagnóstico genético preciso y oportuno es el requisito básico para todas las acciones asistenciales relacionadas a pacientes con anomalías congénitas.

Por las implicancias a nivel familiar, social, psicológico y reproductivo de los estudios de CT, al igual que todos los estudios genéticos específicos, es indispensable que estos estudios sean indicados por un médico genetista o con experiencia en el campo de la genética, para garantizar un asesoramiento adecuado antes y después de las pruebas de laboratorio.

Algunas pruebas genéticas se pueden realizar mediante una variedad de tecnologías y se debe seleccionar la prueba adecuada según el tipo de muestra y el motivo de la derivación. Por ejemplo, el análisis de microdelecciones o microduplicaciones que pueden detectarse mediante FISH, CMA, MLPA. Además, es posible que se requieran pruebas complementarias o estudios familiares para interpretar los resultados. Por lo tanto, es imprescindible solicitar junto al envío de la muestra toda información relevante respecto al examen físico, estudios realizados e historia familiar a fin de establecer un protocolo analítico adecuado y valorar los hallazgos que se presenten durante el análisis citogenómico.

a. Indicaciones de estudio citogenómico

Las siguientes son las indicaciones de derivación a un laboratorio de CT para determinación del cariotipo y/o estudio de desbalances submicroscópicos.

- Malformaciones y/o dismorfias
- Recién nacido hipotónico
- Genitales ambiguos
- Trastornos del crecimiento (sobrecrecimiento, baja talla)
- Retraso psicomotor y/o madurativo
- Discapacidad intelectual y otros trastornos del neurodesarrollo
- Amenorrea primaria o secundaria
- Desórdenes de la diferenciación sexual
- Insuficiencia ovárica prematura
- Infertilidad primaria
- Alteraciones del espermograma (oligospermia, azoospermia, etc)
- Abortos espontáneos recurrentes
- Antecedentes de hijo fallecido sin diagnóstico con o sin malformaciones
- Embarazo de riesgo genético
- Mujer afectada de patología ligada al X recesiva sin historia familiar de la enfermedad.
- Síndromes asociados a inestabilidad cromosómica
- Estudio de CMA que evidencia desbalance/s >5Mb
- Desórdenes oncohematológicos y otras neoplasias

El laboratorio debe tener protocolos establecidos para la derivación posterior cuando los casos requieran conocimientos o procedimientos especializados que no se proporcionen localmente (por ejemplo, FISH, CMA, etc.). En este sentido, se recomienda formalizar y sistematizar vínculos interinstitucionales a través de la conformación de redes de salud para optimizar el uso de los recursos y extender el acceso al diagnóstico oportuno.

Cabe destacar que en la actualidad se recomienda ofrecer CMA como prueba genética de primera opción para pacientes con discapacidad intelectual y otros trastornos del neurodesarrollo, trastornos del espectro autista y malformaciones/anomalías congénitas múltiples de etiología desconocida. (16) Por esta razón, se espera que CMA y también WGS/WES reemplacen a los estudios de CT como una prueba genética estándar de primera opción en la próxima década. Debido al costo asociado por muestra, esta transición se está realizando en países de ingresos altos (HIC, según la definición del Banco Mundial). En los países de ingresos bajos y medianos (LMIC), el cariotipo seguirá siendo un método de primera opción diagnóstica. (15)

A pesar de una transición a CMA/WGS/WES, habrá una necesidad continua de profesionales competentes en CT ya que los estudios citogenómicos no pueden detectar una proporción significativa de variantes estructurales de importancia clínica, como mosaicismo de baja proporción, cromosomas marcadores supernumerarios que no involucren secuencias únicas de ADN y reordenamientos balanceados. En conjunto, estos representan alrededor del 8% de los resultados patológicos de cariotipo postnatal. (15) Por otra parte, los desbalances detectados por CMA requieren estudios de seguimiento adecuados mediante técnicas de bandeo y/o FISH para reconocer los mecanismos que producen los cambios en el número de copias detectadas, especialmente si son >5 Mb. (15)

Por lo tanto, ninguna metodología puede abordar el espectro completo de las anomalías cromosómicas y habrá una necesidad continua de expertos en CT para el análisis cromosómico constitucional. (15)

b. Urgencias

Las siguientes derivaciones deben clasificarse como urgentes:

- Pareja con embarazo en curso y antecedentes familiares de anomalías cromosómicas
- Genitales ambiguos
- Recién nacidos con sospecha de anomalía cromosómica y riesgo de vida o cuyo resultado sea relevante para determinar la conducta médica
- Pareja con embarazo en curso con una anomalía cromosómica estructural o variante cromosómica inusual, encontrada durante el diagnóstico prenatal citogenético
- Sospecha de anomalía cromosómica fetal (estudio por funiculocentesis)

c. Asesoramiento genético

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación que brinda a la familia toda la información disponible acerca del diagnóstico, el pronóstico y las opciones de tratamiento y/o rehabilitación para mejorar los síntomas y prevenir complicaciones. Además, ofrece información sobre los riesgos familiares de ocurrencia o de recurrencia y sobre las opciones para evaluaciones prenatales, técnicas de reproducción asistida y otros modos de planificación familiar.

En definitiva, el asesoramiento genético le otorga a la familia la oportunidad de comprender la condición que los afecta, lograr la mejor adaptación posible y adoptar

una conducta reproductiva basada en el conocimiento de su situación particular y en el ejercicio de su autonomía en la toma de decisiones.

Se recomienda que todos los resultados de estudios genéticos se entreguen al paciente/familia en el marco de una entrevista de asesoramiento genético. Cabe destacar, que también es necesario el asesoramiento genético previo a la realización de todo estudio genético para brindar información sobre su utilidad, limitaciones e implicancias familiares. En ciertos casos el laboratorio puede requerir un consentimiento informado escrito.

d. Trabajo Interdisciplinario

Se recomienda que el laboratorio trabaje regularmente de manera interdisciplinaria con el resto de los profesionales que intervienen en el proceso de diagnóstico genético. Asimismo, es importante que los profesionales del laboratorio tengan suficiente capacitación clínica e interdisciplinaria para garantizar un conocimiento adecuado de las diferentes condiciones que son derivadas para un estudio de CT.

2. ORGANIZACIÓN DEL LABORATORIO

- Los laboratorios deben disponer de una habilitación vigente expedida por la autoridad sanitaria competente. (13)
- Los laboratorios deben disponer de un organigrama del laboratorio y, en el caso en que el mismo se encuentre relacionado con otra institución, se deberá explicar claramente cómo está establecida tal relación. (13)
- El director técnico del laboratorio debe ser reconocido y/o certificado por la autoridad competente.
- Los miembros del equipo profesional y técnico deben contar con formación y experiencia adecuada al puesto que se les ha asignado. (13)
- La dirección del laboratorio debe diseñar procedimientos que aseguren la protección y la confidencialidad de la información. (13)
- El laboratorio debe controlar todos los documentos e información de la que disponga y mantener un archivo de los mismos. La conservación de tales archivos debe cumplir con las normas locales, regionales y nacionales vigentes. (13)

Manual de Procedimientos

- El Manual de Procedimientos (MP) es un registro documentado, propio de cada laboratorio, que describe los procedimientos operativos estándar (POEs) para la aplicación de técnicas, preparación de soluciones y reactivos, uso de equipos y todos los procedimientos que se ejecutan en el laboratorio. Debe incluir también las instrucciones de seguridad para la ejecución de cada uno.
- Al registrar todos los POEs se asegura de que esos procesos se llevan a cabo exactamente de la misma forma siempre, lo que significa que ha estandarizado el proceso. (13)
- El MP debe estar escrito en un lenguaje comprensible para el personal y debe revisarse y actualizarse anualmente.

- Todas las técnicas nuevas deben validarse antes de su introducción en el servicio de diagnóstico. Cualquier dato de validación debe estar completamente documentado para una auditoría interna posterior.
- Es responsabilidad del director/ jefe del laboratorio asegurarse que todo el personal esté debidamente capacitado y conozca y comprenda los POEs.

Manual de seguridad

- Varios reactivos y sustancias utilizadas en los laboratorios de CT son tóxicos, volátiles o potencialmente cancerígenos. El laboratorio debe tener manuales específicos de seguridad que contengan instrucciones sobre manipulación, almacenamiento y descarte de estas sustancias.
- Es responsabilidad del director/ jefe del laboratorio asegurarse de que todo el personal esté debidamente capacitado, conozca y comprenda los procedimientos de seguridad y protección personal.

Sistemas de registro

Los registros constituyen una evidencia documentada de la manera como se ejecutan los procedimientos en el laboratorio.

Se recomienda medios de registro informatizados con protección digital mediante usuario y clave para impedir el acceso no autorizado y los daños de la información.

a. Registro de actividades del laboratorio

- El laboratorio debe contar con un sistema de registro/s que le permita conocer todas sus actividades, evaluar su rendimiento y programar sus acciones futuras de modo de optimizar el cumplimiento de su misión dentro de la red sanitaria.
- Se recomienda que el laboratorio disponga de protocolos y registros internos para la trazabilidad de todos los procedimientos realizados. Debe ser posible la localización y seguimiento del estado de una muestra como así también identificar a los profesionales que participan en cada etapa de un estudio, los lotes de reactivos y protocolos empleados.
- Es recomendable que el laboratorio cuente con hojas de análisis interno o cuadernos de registro comunes y que estén accesibles y sean de comprensión clara para todos los profesionales del equipo. Estos registros deben incluir los detalles de todas las observaciones y hallazgos con cada una de las técnicas empleadas, el cariotipo y conclusión final.

b. Registro de información de pacientes

- Todos los datos de los pacientes deben guardarse de tal manera que permanezcan fácilmente accesibles para aquellos que los necesiten y de tal manera que se mantenga la confidencialidad. (13)
- El laboratorio debe establecer y mantener un registro de todos los estudios realizados y los resultados obtenidos. Debe incluir el código de identificación o protocolo de muestra, al menos 2 identificadores del paciente, fecha de ingreso, procedimientos

o técnicas aplicadas, resultados obtenidos, fecha de informe y profesional/es que intervinieron en el estudio. Debe estar vinculado con el registro de fotos y/o imágenes digitalizadas.

- El archivo de la información de los pacientes debe asegurar la integridad y la confidencialidad de la misma y se realizará según las normas del establecimiento.
- La información correspondiente a los resultados de los estudios genéticos realizados en el laboratorio debe ser archivada por lo menos durante una generación (20 años), aunque dada la posible transmisión familiar de las enfermedades genéticas se sugiere su conservación por el mayor tiempo posible.
- Se debe crear un plan de contingencia que asegure la disponibilidad de la información del laboratorio en caso de fallo informático si la información del laboratorio está almacenada únicamente en formato digital. (13)

c. Protección de datos y confidencialidad

- La dirección del laboratorio debe diseñar procedimientos que aseguren la protección y la confidencialidad de la información. (13)
- La confidencialidad de la información genética es de suma importancia. Las bases de datos de laboratorio que contienen información de pacientes o resultados de pruebas deben estar guardadas en forma segura, bloqueadas con contraseña y realizar las copias de seguridad correspondientes a intervalos regulares.
- Deben existir medidas apropiadas para evitar el acceso físico o electrónico no autorizado, especialmente si las bases de datos están ubicadas en instalaciones no seguras o están almacenadas en computadoras en red.
- Deben establecerse criterios estrictos para la transmisión de resultados telefónicamente. Este tipo de comunicación puede ser necesaria cuando hay una necesidad de comunicación inmediata de un resultado al médico responsable. En estos casos se debe documentar en el registro del laboratorio la información proporcionada, a quién, por quién y la fecha. (Ver “Comunicación de resultados críticos o urgentes” en Sección 8, Procedimientos Postanálíticos).

3. PERSONAL

Un equipo profesional eficaz es un requisito para proporcionar un servicio de calidad. Esto incluye tanto la formación adecuada como la dotación de personal calificado para la realización de los trabajos técnicos, de análisis y de supervisión.

En el Anexo 1 se describen los “Deberes y responsabilidades del profesional especializado en diagnóstico genético” según el Consejo Europeo de Genética Médica (8)

Condiciones del equipo profesional del laboratorio

- El director técnico del laboratorio debe tener competencia técnica necesaria para avalar su responsabilidad sobre los servicios provistos (13) y debe acreditar capacitación y experiencia adecuadas para su puesto.

- El personal de laboratorio debe tener formación y entrenamiento adecuados para la tarea específica que desarrolle. (13) Se deben describir los puestos de trabajo y definir los roles y responsabilidades de cada uno de los integrantes del equipo profesional.
- El número de profesionales dependerá del número de estudios que absorba el laboratorio y debe ser suficiente como para asegurar resultados confiables y en el menor tiempo posible. Las guías internacionales sugieren que un citogenetista entrenado con un trabajo exclusivo en el área y a tiempo completo (40 hs semanales) puede resolver entre 20-25 casos al mes. Esto dependerá del tipo de muestras, motivos de consulta, grado de automatización del equipamiento del laboratorio y apoyo técnico.
- Los profesionales del laboratorio deben tener título habilitante para las tareas que desempeñan y encontrarse matriculados en el organismo correspondiente (acorde la legislación en cada jurisdicción).
- Se sugiere haber participado en un programa de postgrado de capacitación en servicio en laboratorio reconocido en la formación de recursos humanos y demostrar antecedentes curriculares según las normativas vigentes en cada jurisdicción.
- Se sugiere que todos los informes incluyan la firma de un profesional que posea título de especialista en genética o equivalente.
- Se sugiere que el laboratorio cuente con al menos un supervisor, además del jefe / director técnico de laboratorio, para garantizar la verificación adecuada de los resultados, la continuidad del servicio durante las ausencias o vacaciones y para hacer frente a la variación en la demanda de trabajo.

Personal técnico

- Se recomienda que el laboratorio cuente con personal técnico para realizar los cultivos celulares y extendidos, aplicar técnicas de bandeo, preparar reactivos, soluciones y material del laboratorio, y todas aquellas tareas necesarias para los estudios citogenéticos.
- El número de técnicos de laboratorio dependerá del volumen de trabajo que absorba el laboratorio.
- Si el laboratorio forma a los técnicos de su equipo es fundamental que elabore para cada participante un programa en el que se especifiquen los propósitos, objetivos, contenidos, actividades por etapa y modos de evaluación.

Recomendaciones sobre el volumen de trabajo

- El volumen de trabajo que puede absorber un laboratorio, manteniendo la calidad y el tiempo de entrega de los resultados, depende de su infraestructura general y de la cantidad y experiencia de los profesionales y técnicos.
- La cantidad de personal debe ser suficiente para garantizar que no se produzcan retrasos innecesarios en el procesamiento de las muestras.
- Habrá una variación en el tiempo requerido para completar el proceso de análisis entre los miembros del personal, dependiendo de su experiencia y también de sus otras funciones. Además, la carga de trabajo puede estar afectada por el grado de

automatización y la complejidad del análisis involucrado y si el trabajo fotográfico es necesario o no.

- Teniendo todo esto en cuenta, y considerando una jornada completa de carga horaria de 40 hs semanales, la cantidad de trabajo anual promedio para un miembro del personal que realiza un análisis mediante CT es:
 - ✓ 250-350 muestras de linfocitos; o
 - ✓ 250-350 tejidos sólidos; o
 - ✓ 400-500 pruebas FISH de metafase/interfase; o
 - ✓ 150-220 pruebas FISH especializadas, por ejemplo, múltiples regiones subteloméricas.
- Estas estimaciones son orientativas. La carga de trabajo variará según la complejidad de los casos y de los diferentes tejidos analizados en el laboratorio.

Capacitación continua del personal del laboratorio

- El laboratorio debe contar con un programa de formación y actualización permanente de todo su personal, compatible con las funciones que desempeña. (13)
- Es responsabilidad del Jefe/Director técnico del laboratorio garantizar que el personal participe en programas de educación continua relacionados con las prácticas diagnósticas del laboratorio.
- Es importante que los procesos y los resultados de la capacitación apunten a mejorar las prácticas mismas. Es decir, no se trata sólo de transmitir conocimientos y transformar el saber individual, sino de contemplar su transferencia a las prácticas laborales/profesionales para la mejora de los servicios de salud. (14)
- El laboratorio debe mantener un registro actualizado de las competencias adquiridas por su personal y de la evaluación de su desempeño. (13)

Formación de recursos humanos

- Se recomienda que los laboratorios especializados desarrollen programas de formación de recursos humanos mediante estrategias de capacitación en servicio. Pueden desarrollarse en una única institución de salud o requerir acuerdos y colaboración entre instituciones.
- La capacitación y formación de recursos humanos constituye una acción intencional, organizada y sistemática, dirigida a transmitir conocimientos y experiencias, a favorecer el desarrollo de capacidades y a entrenar en habilidades técnicas. (14)
- Es esencial que los programas de capacitación se correspondan con la constante evolución y el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos y, al mismo tiempo, aseguren las competencias en el análisis, interpretación y comunicación de variantes estructurales microscópicas y submicroscópicas. (14)
- Se recomienda que los programas de capacitación en servicio para formación de recursos humanos a través de rotaciones, concurrencias, becas, etc. se organicen según los siguientes componentes: (14)

a. Programa

- La programación es indispensable para dar consistencia, viabilidad y eficacia a la propuesta de capacitación. (14)
- Debe especificar: propósito, objetivos, contenidos principales (es conveniente agruparlos en etapas, unidades o módulos), actividades formativas por etapa o nivel, tiempo de duración y carga horaria.
- Se sugiere que los programas de formación de recursos humanos tengan una duración mínima de 2 años, 30-40 horas semanales y expongan al alumno a un amplio espectro de anomalías cromosómicas y motivos de consulta.

b. Perfil del egresado

- Se trata de una definición operativa de los objetivos, la cual especifica las habilidades, conocimientos y competencias que adquirirá el profesional/técnico participante.

c. Actividades formativas asistenciales

- Son las tareas que deberán desarrollar o “hacer” los participantes de una propuesta de capacitación en servicio a fin de desarrollar las habilidades y capacidades esperadas.
- Debe especificar los procedimientos y técnicas en las que recibirá capacitación el profesional/técnico participante, carga horaria efectiva en el laboratorio y, en lo posible, número de informes que debe completar en forma autónoma. (14)

d. Actividades formativas no asistenciales

- Son las actividades para desarrollar los ejes teóricos del programa e integrar los conocimientos específicos y la práctica profesional.
- De acuerdo con las características y objetivos del programa pueden incluir: clases, ateneos, seminarios, análisis de bibliografía, búsquedas en línea, análisis de casos o situaciones, solución de problemas, informes, cuestionarios, formular proyectos de acción, interactuar con otros, entre el abanico variado de actividades posibles. (14)

e. Modalidad de evaluación

- Debe definir las estrategias para valorar el logro de los objetivos planteados en el programa.
- Es importante considerar que en las situaciones en las que se aprende en el contexto de trabajo, se valoran otros aspectos del proceso que pueden incluir: capacidad para identificar o priorizar problemas, capacidad para integrar y aplicar conocimientos, capacidad para analizar bibliografía, utilización y comprensión de vocabulario y nomenclatura especializada, capacidad para el trabajo en equipo e interdisciplinario, iniciativa y autonomía para el aprendizaje continuo, entre otros. (14)

4. INSTALACIONES

Infraestructura del laboratorio

- Las instalaciones permanentes y auxiliares deben cumplir con las reglamentaciones establecidas a nivel local, regional y nacional. (13)
- El espacio de trabajo y las instalaciones del laboratorio deben permitir que todas las actividades se lleven a cabo sin poner en peligro la calidad del trabajo ni la seguridad del personal del laboratorio, de otros profesionales facultativos, de los pacientes o de la comunidad. (13)
- Si el laboratorio pertenece a una institución de salud, seguramente cuente con un Manual de bioseguridad. De lo contrario, se sugiere elaborar políticas de bioseguridad que incluyan todos los procedimientos escritos y documentados de seguridad del laboratorio. (13)
- Debe evitarse el acceso al laboratorio a personas no autorizadas, mediante la colocación de señales que indiquen que está prohibido el acceso a personal no autorizado (medida preventiva pasiva) y mediante cerraduras en las puertas de entrada (medida preventiva activa). (13)
- La superficie de la planta física debe estar relacionada con el número de profesionales y la demanda de trabajo. Debe tener suficiente espacio asignado para que su volumen de trabajo pueda realizarse sin comprometer la calidad de los procesos, la seguridad del personal o los servicios de atención al paciente.
- El lugar o entorno de trabajo debe ser adecuado para las prácticas específicas de CT y debe respetar las normas operativas de seguridad y bioseguridad vigentes y descriptas en el manual de seguridad del laboratorio. (17)
- Las instalaciones de agua y desagüe deben cumplir con los requisitos de los códigos de construcción y reglamentos técnicos aplicables a cada una de las instalaciones.
- Las instalaciones de electricidad deben cumplir con los requisitos de los códigos de construcción y reglamentos técnicos aplicables a cada una de las instalaciones.
- Tener en cuenta que siempre que se liberen gases, sustancias o vapores peligrosos las normas generales de seguridad para laboratorios establecen la obligatoriedad de utilizar campanas de extracción de vapores. (17)
- Se sugiere contar con un sistema de suministro de energía eléctrica de emergencia para equipos críticos como incubadoras, heladeras y freezers.

Áreas de trabajo

- El laboratorio debe tener espacios seguros y apropiados para:
 - ✓ Manipulación de muestras biológicas
 - ✓ Manipulación de sustancias tóxicas
 - ✓ Correcto funcionamiento de equipos
 - ✓ Realización de cultivo de tejidos
 - ✓ Realización de procedimientos técnicos específicos (técnicas de bandeo y de FISH)
 - ✓ Análisis al microscopio de campo claro y de fluorescencia
 - ✓ Almacenamiento de reactivos
 - ✓ Almacenamiento de muestras

- ✓ Almacenamiento de registros y documentos
- ✓ Sectores administrativos
- Las condiciones ambientales de las salas de toma de muestra como del laboratorio no deben influir en la calidad de los procedimientos a efectuar. (13)
- Las áreas de trabajo deben estar limpias y mantenidas de acuerdo a las instrucciones establecidas por escrito en cada institución. (13)
- Los espacios y condiciones de almacenamiento deben garantizar la integridad y buena conservación tanto de reactivos e insumos, como de muestras, equipamiento, registros y resultados. (13)
- Las zonas de almacenamiento deben cumplir con los requisitos de seguridad necesarios que exige la naturaleza de los insumos. Esto significa: inflamables se almacenan en un armario ignífugo; insumos tóxicos se almacenan en un cuarto/armario bien ventilado; sustancias corrosivas se almacenan en armarios/bandejas/recipientes resistentes a la corrosión; productos químicos líquidos se almacenan en la parte inferior de armarios de seguridad y los productos químicos sólidos, en la parte superior. (13)
- Tanto para los datos de los pacientes que se registran en un sistema de papel, como los que se registran de modo informatizado, deben almacenarse en sitios seguros y adecuados. (13)
- El almacenamiento y disposición de materiales peligrosos debe cumplir con las regulaciones locales, regionales y nacionales. (13)

a. Área de Extracciones

- Las salas de toma de muestra deben asegurar la accesibilidad, la privacidad y el confort de los y las pacientes. (13)
- No debe poseer barreras que dificulten el acceso para pacientes embarazadas, en sillas de ruedas o con algún tipo de discapacidad motriz.
- Se puede compartir con el hospital / institución de salud.

b. Área de cultivo de tejidos

- Debe estar sectorizada y restringida para cultivo celular.
- Fuera de la circulación y libre de corrientes de aire.
- Se recomienda que cuente con filtro de aire.
- Debe contar con tubos de luz ultravioleta germicida, que serán encendidos durante el período de inactividad.
- Debe estar sujeta a desinfecciones periódicas.
- Debe tener un número adecuado de tomas de corriente eléctrica según la cantidad de equipos.
- Debe tener mesada de acero inoxidable (Se sugiere al menos 3m lineales).
- Debe contar con cabinas de bioseguridad (Clase IIA o IIB)
- Se recomienda que los cultivos celulares para estudios citogenéticos sean mantenidos en incubadoras y ambientes separados de otras muestras (por ejemplo, bacterias y virus) para minimizar riesgos de contaminación.

c. Área de actividades técnicas

- Debe tener un número adecuado de tomas de corriente eléctrica según la cantidad de equipos.
- Debe tener conexión de agua fría/caliente.
- Debe tener pileta con sifón de desagüe.
- Debe tener mesada de acero inoxidable (Se sugiere al menos 3m lineales).
- Se sugiere contar con lavaojos.
- Deben instalarse campanas de extracción de gases para proteger al personal cuando se utilicen productos químicos peligrosos, como la formamida o bromuro de etidio.

Recomendaciones de limpieza

Se debe realizar la limpieza de mesadas con solución de hipoclorito de sodio al 0,1 %, y luego pasar otra rejilla con alcohol etílico 70%.

Se debe contar con recipientes descartadores para agujas, vidrios y cualquier elemento cortopunzante.

Se debe evitar los elementos que puedan levantar polvo en el ambiente (plumeros, escoba, etc.)

d. Área de microscopía

- Debe tener la menor exposición posible al polvo y vibraciones.
- Debe contar con buena iluminación.
- Se recomienda área en oscuridad exclusiva para microscopio de fluorescencia.
- Se sugiere que el área de microscopía esté físicamente separada del sector de actividades técnicas. El ácido acético y otras sustancias corrosivas pueden dañar las lentes y partes metálicas del microscopio.
- Debe tener un número adecuado de tomas para corriente eléctrica según los equipos del laboratorio.
- Debe tener mesada o escritorio ergonómico firme, no expuesto a vibraciones.
- Debe contar con sillas ergonómicas adecuadas para trabajos de varias horas, con regulación de altura.

5. EQUIPOS E INSUMOS

- El laboratorio debe disponer de los insumos y el equipamiento adecuados, en número y complejidad, al nivel de los servicios prestados. (13)
- El equipamiento de laboratorio y los reactivos para determinación in vitro utilizados deben cumplir con la legislación local, regional y nacional vigente. (13)

- El laboratorio debe mantener un registro actualizado del mantenimiento preventivo y reparaciones efectuadas a sus equipos, así como del estado de calibración de los mismos. (13)
- El laboratorio debe contar con las instrucciones de uso de todo el equipamiento del que dispone en un lugar de fácil acceso para el personal que lo opera. (13)
- Los laboratorios deben contar con los equipos de protección personal como barrera contra los agentes biológicos para minimizar la probabilidad de exposición a agentes patogénicos. Incluye, entre otros, batas de laboratorio, guantes, calzado de protección, gafas de seguridad, gafas de máscara, mascarillas y máscaras respiratorias. (17)

Gestión de equipos

a. Recomendaciones generales

- Es necesaria una adecuada gestión de los equipos para garantizar la exactitud, la confiabilidad y el cumplimiento con el plazo de entrega de los análisis. (13)
- Se recomienda organizar un registro de equipos con una descripción general de todos los equipos presentes en el laboratorio (inventario) y generar un registro (ficha) individual con la siguiente información: identidad del equipo (incluido el tipo/modelo cuando sea pertinente), número de serie, nombre del fabricante, fecha de compra, persona de contacto del fabricante e información de contacto, fecha de puesta en marcha, ubicación, condición (por ejemplo, "Funciona correctamente" / "Requiere calibrado" / "Requiere mantenimiento" / "Defectuoso"), nombre del proveedor de servicios, persona de contacto del proveedor de servicios e información de contacto, frecuencia de mantenimiento, fecha del anterior mantenimiento, fecha del próximo mantenimiento programado, información adicional, si se considera necesaria. (13)
- Los equipos esenciales deben recibir servicio de mantenimiento preventivo con periodicidad adecuada según el equipo, su uso y de acuerdo con las recomendaciones del proveedor para asegurar su correcto estado y funcionamiento.
- Se recomienda establecer en el MP los criterios para llevar a cabo los registros de mantenimiento de instrumentos y equipos de laboratorio.
- Se sugiere duplicar todo el equipo esencial (incubadoras, centrífugas, etc.). En caso de imposibilidad de duplicar algún equipo, el laboratorio debe tener un "plan de contingencia" por escrito sobre cómo proceder en caso de fallas que afecten el trabajo.
- Debe registrarse el tiempo de uso de las lámparas UV ya que poseen una vida útil limitada.

b. Cabinas de seguridad biológica

- Deben utilizarse cabinas de seguridad adecuadas (clase IIA o IIB) para todos los cultivos celulares y para el manejo de tejidos viables y/o fluidos, ya que todas las muestras biológicas presentan el riesgo potencial de portar patógenos peligrosos. (18)

- Se debe tener un registro de los cambios realizados de prefiltros y/o filtros (fechas y modelos correspondientes) para el mantenimiento de las cabinas de seguridad biológicas.
- Acorde la RM.594/2023 se debe:
 - ✓ Verificar que las rejillas de toma de aire no estén obstruidas.
 - ✓ Certificar las cabinas/campanas, en forma anual o según especificaciones del fabricante a través de un servicio técnico capacitado.
 - ✓ Limpiar las superficies de trabajo después de cada uso con etanol al 70% o con otro desinfectante, según las recomendaciones del fabricante.
 - ✓ Limpiar la lámpara ultravioleta (UV), si se usó, en forma semanal con alcohol al 70%.
 - ✓ Se recomienda el uso de luz UV sólo cuando el personal está fuera de la sala.
 - ✓ Documentar la limpieza en forma diaria y en forma semanal.

c. Incubadoras

- Se deben limpiar las incubadoras con regularidad y se debe controlar:
 - ✓ Temperatura, diariamente. Se recomienda mantener una planilla visible a todo el equipo de trabajo con los registros de fecha y hora de cada control.
 - ✓ Gas, semanalmente.
 - ✓ Humedad, según sea necesario.
- Se recomienda utilizar termómetros digitales con estabilidad de 37°C +/-0,5°C con memoria de temperaturas máximas y mínimas para monitorear la temperatura. Estos termómetros deben contar con certificados de calibración.
- Se deben establecer y documentar en el MP los rangos de operación apropiados para el equipo. Los protocolos deben describir los pasos a seguir cuando las lecturas están fuera de los rangos apropiados.
- Se deben documentar las acciones de limpieza periódica (semanalmente). (13)
- Todas las incubadoras deben estar equipadas con una alarma para alertar sobre el mal funcionamiento de los controles de temperatura y CO₂. Se recomienda disponer de sistemas de alarma monitorizados centralmente.
- Se recomienda que los cultivos prenatales y no prenatales se incuben por separado para minimizar el riesgo de contaminación microbiana cruzada.

d. Centrífugas

- El laboratorio debería contar con un mínimo de dos centrífugas de cabezal móvil para tubos de 15ml, que alcancen una fuerza de 2000 rpm, regulable según el radio del rotor que contengan.
- El laboratorio debe contar con microcentrífugas para tubos tipo eppendorf de volúmenes de 2 ml o menor. Acorde la RM.594/2023 se debe:
 - ✓ Verificar las velocidades y el temporizador de operación, por lo menos anualmente con un timer y tacómetro patrón
 - ✓ Mantener un registro diario de las temperaturas para las centrífugas refrigeradas
 - ✓ Documentar las acciones de limpieza periódica (mínimo semanal). (13)

e. Microscopios

- Los microscopios deben tener una resolución adecuada para estudios citogenéticos y determinación del cariotipo.
- El número de microscopios debe adecuarse a la cantidad de profesionales, el flujo de trabajo y condicionado a la disponibilidad de sistema automatizado de análisis. Se sugiere que al menos un microscopio incluya sistema de captura de imágenes.
- Los laboratorios que realicen técnicas de FISH deben contar además con microscopio de fluorescencia que cuente con sistema de captura de imágenes.

e.1 Características técnicas sugeridas

e.1.1 Microscopio óptico de campo claro

- ✓ Objetivos de 10X y 100X de calidad plan-apocromáticos
- ✓ Platinas móviles con regla y vernier
- ✓ Fuente de luz
- ✓ Condensador
- ✓ Diafragmas de campo y de iris

e.1.2 Microscopio de fluorescencia

- ✓ Lámpara de mercurio de 100/200 watt o LED
- ✓ Objetivos 10X, 60X, 100X apocromáticos aptos para fluorescencia
- ✓ Filtros con paso de banda simple, doble o triple teniendo en cuenta los fluorocromos de las sondas que utiliza el laboratorio

Recomendaciones de mantenimiento y limpieza

Se deben mantener objetivos y oculares limpios según especificaciones del fabricante. No se recomienda limpiar los objetivos a menos que se cubran con una película de grasa o huellas dactilares. Puede usarse una lupa para examinar la superficie de las lentes. La limpieza debe hacerse con papel para lentes humedecido con limpiador de lentes comercial o aliento humano. No frotar con fuerza una lente utilizando pañuelos no diseñados para este fin, utilizar la menor cantidad de solvente posible y evitar otros solventes como el alcohol. Nunca frotar una lente seca con suciedad para evitar rayaduras. Es recomendable tener presente que un mal trabajo de limpieza es peor que no limpiarlo en absoluto. Si queda un orificio vacío en el revólver debe taparse con el tapón correspondiente. No se debe limpiar el interior del tubo del microscopio ni el interior de las lentes. Los microscopios deben revisarse y limpiarse por un profesional especializado anualmente o al menos cada 2 años. El microscopio debe guardarse con una cubierta antipolvo cuando no está en uso. Es importante mantener las lentes libres de polvo y grasa.

f. Sistemas de captura de imágenes

- Para mantener una prestación de servicios de alta calidad, todos los sistemas de análisis de imágenes deben recibir mantenimiento periódico con actualizaciones de software.

- El número de sistemas de procesamiento de imágenes no debe ser un factor limitante en el análisis de muestras.

g. Equipos para FISH

- Un área de trabajo debe estar disponible para realizar la técnica de FISH.
- El área debe incluir: baño termostático y microcentrífuga. En lo posible deberá contar con hibridizador.
- Debe contar con microscopio de fluorescencia con filtros apropiados y, en lo posible, cámara o sistema de captura de imágenes.

Gestión de insumos

- Los reactivos y productos para diagnóstico in vitro deben tener registro de adquisición para garantizar su trazabilidad y cumplir con la normativa vigente. (13)
- El laboratorio debe respetar las recomendaciones del fabricante en la utilización de reactivos, colorantes e insumos, como ser condiciones de conservación, almacenamiento y fecha de vencimiento. No está permitida su revalidación después de la fecha de expiración. (13)
- El laboratorio debe adquirir reactivos para diagnóstico de uso in vitro e insumos, de distribuidores o importadores que cuenten con la habilitación correspondiente acorde a la regulación sanitaria vigente. (13)
- Se debe consignar la fecha de apertura y el lote de todo reactivo/solución (medio de cultivo, suero, fitohemaglutinina, ácido acético etc) utilizada para cultivo de tejidos y técnicas de identificación cromosómica.
- El reactivo preparado o fraccionado por el propio laboratorio debe estar identificado con un rótulo que contenga: nombre del producto, concentración, número de lote (si aplica), fecha de preparación, nombre del responsable de la preparación / fraccionamiento, fecha de validez, condiciones de almacenamiento y/o alguna alerta de riesgo. (13)
- Se debe verificar que los productos que afectan a la calidad del servicio cumplan con las especificaciones establecidas para esos productos. Esto garantiza el uso de productos de calidad para los procedimientos de análisis, evitando influencias negativas en los análisis debidas al uso de productos de calidad inferior a la óptima. (13)
- En Argentina, y de acuerdo a lo establecido en la Ley N° 26.045, la compra de ciertos reactivos químicos utilizados en el laboratorio de CT, como el Ácido Acético Glacial, requiere la inscripción ante el Registro Nacional de Precursores Químicos, dependiente de la SEDRONAR (Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico). (18)

6. PROCEDIMIENTOS PREANALÍTICOS

Una parte esencial de la gestión de la calidad es la estandarización de todos los procedimientos que tengan lugar en el laboratorio, incluyendo los preanalíticos.

- El laboratorio debe disponer de un documento en el que se establezcan las determinaciones que efectúa y las condiciones de preparación del paciente requeridas para la realización de las mismas. (13)
- El laboratorio debe disponer de un formulario que identifique de manera inequívoca tanto al paciente como al profesional solicitante de un estudio y posea la información clínica pertinente. (13)
- Se sugiere elaborar un formulario de solicitud de estudio (manual o informatizado) que incluya al menos la siguiente información:
 - 1) Información del paciente: nombre y apellido, fecha de nacimiento, DNI, número de historia clínica (si corresponde), sexo, domicilio, correo electrónico, número de teléfono.
 - 2) Información del médico solicitante: nombre y apellido, matrícula profesional, institución de salud, servicio, cargo, firma.
 - 3) Tipo de muestra biológica.
 - 4) Análisis solicitado. Se sugiere que se seleccione en el listado de estudios disponibles.
 - 5) Fecha de solicitud del estudio.
 - 6) Información clínica importante: motivo de consulta, diagnóstico presuntivo, síntomas y signos clínicos relevantes.
 - 7) Antecedentes familiares.
 - 8) Estudios genéticos previos.
 - 9) Observaciones: Cualquier otra información que pueda ser de importancia que asegure la realización de las pruebas específicas correspondientes y una adecuada interpretación de los resultados.
 - 10) Debe indicarse expresamente a quien deberá remitirse el resultado de los estudios o el nombre de quien los retirará personalmente.
- El laboratorio debe **elaborar un POE** en el que se describen los protocolos para la toma y recolección de todos los tipos de muestras que el laboratorio tenga que utilizar para sus estudios. (13) Debe incluir los siguientes elementos:
 - a. Antes de la toma de muestra:
 - ✓ Instrucciones para proteger la privacidad de pacientes.
 - ✓ Instrucciones para la preparación de los pacientes previo al estudio.
 - ✓ Instrucciones para comunicar información al paciente respecto a qué va a suceder durante la toma de la muestra, cuándo estarán listos los resultados y cómo puede el paciente obtenerlos.
 - ✓ Instrucciones para la identificación inequívoca del paciente: Para garantizar la identificación inequívoca del paciente y sus muestras, el laboratorio tiene que definir por lo menos 2 identificadores únicos de cada paciente: Por ejemplo, Nombre y Apellido y número de documento; Nombre y Apellido y fecha de nacimiento. Nunca utilizar la habitación y cama si se trata de un paciente internado. Cada laboratorio seleccionará los 2 identificadores mínimos. En caso de pertenecer a un centro de salud, los identificadores son por lo general definidos a nivel institucional.
 - ✓ Instrucciones para asegurar la identificación correcta del paciente. Por ejemplo, como llamar al paciente al box de extracción, antes de la toma de

- muestra de sangre; cuando se rotulan las muestras; cómo identificar y llamar a un paciente que se percibe con un género distinto a su sexo biológico.
- ✓ Instrucciones para la protección de la seguridad de los miembros del personal del laboratorio (uso de elementos de protección personal).
- b. Toma y Recolección de la muestra:
- ✓ Instrucciones para la correcta toma y recolección de la muestra, incluida una referencia de los “criterios de aceptación de muestras” para garantizar una muestra de buena calidad analítica y con un volumen suficiente.
 - ✓ Instrucciones para el etiquetado de las muestras.
- c. Después de la toma y recolección de la muestra:
- ✓ Instrucciones para el transporte de muestras (tiempo máximo de traslado, intervalo de temperatura de conservación durante el traslado etc.)
 - ✓ Requisitos para el embalaje correcto y seguro de la muestra en caso de ser derivada a otro centro. (20-21)
 - ✓ Instrucciones para el desecho seguro de los materiales utilizados para la recolección de la muestra.
- El laboratorio debe verificar que el transporte de muestras a los laboratorios de derivación se produzca cumpliendo con los procedimientos establecidos por la normativa local, regional y/o nacional, de modo tal que se asegure la conservación adecuada de las muestras y se mantengan las condiciones de bioseguridad. (13)
 - Se sugiere **elaborar un POE** en el que se describan los protocolos para la recepción de muestras biológicas en el laboratorio (13). Estos protocolos deben estar dirigidos al personal del laboratorio encargado de recibir las muestras y deben incluir procedimientos para:
 - ✓ Comprobación de la integridad de la muestra y toma de decisión sobre la aceptación o rechazo de la misma
 - ✓ Introducción en el registro del laboratorio
 - ✓ Etiquetado de la muestra
 - El laboratorio debe llevar un registro de todas las muestras recibidas y que conste tanto la fecha y hora de recepción, como las determinaciones requeridas y la identificación del personal que las recepciona. (13)
 - El laboratorio debe disponer de un documento donde se establezcan los criterios para aceptación o rechazo de las muestras. (13)
 - El laboratorio debe elaborar un registro de rechazo de muestras informatizado o en papel. Es de utilidad codificar los motivos de rechazo para luego elaborar estadística de su frecuencia y tomar acciones de mejora (13).

Recomendaciones para la toma, envío y conservación de muestra de sangre periférica para estudio de CT

- Es importante resaltar que el éxito del cultivo para la obtención de las preparaciones cromosómicas depende fundamentalmente de las condiciones de recolección y mantenimiento de la muestra biológica.

- Los procedimientos estándar deben minimizar el riesgo de confusión de muestras.

a. Antes de la toma de muestra

- Se recomienda informar al paciente en el momento de la toma de muestra que en raras ocasiones le pueden solicitar una segunda extracción de sangre si la calidad o cantidad de la muestra inicial no resultó adecuada o si fuese necesario realizar estudios confirmatorios relacionados al diagnóstico.

b. Toma de muestra y recolección

- Se debe utilizar tubo tipo vacutainer heparinizado o jeringa de 5 ml humidificada con heparina sódica de 5000 UI/ml ESTÉRIL. Mantener en todo momento estrictas condiciones de esterilidad.
- Se recomienda extraer preferentemente entre 2 y 5ml de sangre venosa o arterial. La cantidad mínima de sangre requerida para obtener un cultivo exitoso es 0.5ml.
- Homogeneizar suavemente por inversión para evitar la formación de coágulos.
- Se deben evitar maniobras que impidan la conservación de la muestra en condiciones de estricta esterilidad.
- En caso de disponer de obturadores estériles, se recomienda su uso.
- Se debe rotular la jeringa/tubo con dos identificadores del paciente, por ejemplo el nombre completo y número de documento y la fecha de la extracción.

c. Despues de la toma de muestra

- Se debe conservar la muestra en el tubo vacutainer o la jeringa tapada sin trasvasar y a temperatura ambiente hasta el momento del cultivo. En la jeringa, se recomienda la utilización de obturadores estériles evitando en todo momento el contacto de la muestra con el aire.
- La muestra debe ser procesada dentro de las 24 hs de realizada la extracción. Si es necesario el envío a distancia debe elegirse una vía que posibilite recibir la muestra en el día. De no ser posible, la misma debe llegar al laboratorio antes de las 48 hs de extraída.
- La muestra debe ser enviada en la misma jeringa/tubo que se realizó la extracción, y a temperatura ambiente.
- No debe transportarse con hielo seco ni mezclas refrigerantes ni ser expuestas al calor ya que se requieren células viables para el cultivo celular. Si por las condiciones ambientales fuese necesario usar refrigerantes, se debe corroborar que estos no estén en contacto directo con la muestra.
- Si por algún motivo el envío de la muestra debe ser diferido más de 24 hs, la muestra puede conservarse en heladera a 4º C, sin congelar.
- Una vez iniciado el cultivo, las muestras de sangre pueden ser almacenadas en heladera hasta 5 días por si es necesario iniciar un segundo cultivo, teniendo en cuenta la posibilidad de obtener un bajo índice mitótico.

d. Recepción de muestras

- Todas las muestras recibidas en el laboratorio deben ser registradas inmediatamente y recibir un código de identificación único que la acompañará en todas las fases del análisis.
- El sistema de identificación de muestras debe ser capaz de distinguir individuos de una misma familia y diferentes muestras de un mismo individuo.
- El traslado y manejo de muestras biológicas debe realizarse teniendo en cuenta las normas de bioseguridad para manipulación de muestras biológicas con el expreso entendimiento de que cualquier fluido o tejido humano puede albergar agentes infecciosos. (20-21)

e. Rechazo de muestras

- Es aceptable rechazar muestras que no estén en jeringas o tubos adecuados o no cumplan con los requisitos de envío, identificación y/o conservación definidos en los POEs.
- El laboratorio debe informar al médico o profesional remitente el motivo de rechazo y solicitar una nueva muestra extraída y enviada según las normas del laboratorio.
- En los casos de identificación insuficiente, no se procesará la muestra y se debe repetir la extracción. Si no se puede tomar una nueva muestra (por ejemplo en caso de fallecimiento del paciente), el laboratorio puede solicitar al médico o laboratorio derivante que proporcione un formulario de autorización firmado que verifique y acepte la responsabilidad de la identificación antes que la muestra sea procesada.

Recomendaciones para la toma, envío y conservación de muestra de sangre periférica para extracción de ADN

Para tomar la muestra cuando se debe aplicar una técnica de citogenómica molecular.

- Extraer 5 ml de sangre venosa o arterial con jeringa estéril. En caso de niños y neonatos serán suficientes, al menos, 1 ml de muestra.
- Verter en tubo estéril que contenga EDTA (anticoagulante) al 0,5% de concentración final (0,5 ml EDTA 5% para 5 ml de sangre o 0,1 ml de EDTA 5% para 1 ml de sangre). Se puede alternativamente volcar la sangre en tubos tipo Vacutainer contenido EDTA (tapa violeta).
- Tapar inmediatamente el tubo.
- Homogeneizar suavemente por inversión para evitar la formación de coágulos.
- Rotular el tubo con el nombre completo, sexo del paciente y fecha de extracción.
- Conservar la muestra en el tubo en heladera a 4º C y remitir al laboratorio en lo posible dentro de las 24 hs.
- Si la muestra no será remitida en el día se debe convenir con el laboratorio que recibirá la muestra las condiciones de conservación y envío.

7. PROCEDIMIENTOS ANALÍTICOS

- El laboratorio debe utilizar procedimientos analíticos previamente validados que demuestren ser adecuados para el uso previsto. (13)
- El laboratorio debe disponer de instrucciones escritas en forma de POE para todos los procesos analíticos que emplea en los lugares de trabajo correspondientes. (13)
- Para cada estudio/análisis la redacción del POE relativo a los procedimientos específicos, debe explicar cómo preparar los reactivos, acondicionar la muestra, realizar el análisis y realizar los controles de la calidad.

Cultivos de tejidos

- Siempre que sea posible, se recomiendan cultivos duplicados, establecidos de forma independiente para todos los tipos de muestras cultivadas.
- Una vez establecido un protocolo de cultivo se recomienda no modificar la marca de los reactivos utilizados. En caso de ser necesario el cambio, se debe establecer un protocolo de prueba previo a su incorporación a la rutina del laboratorio.

Técnicas de bandeo

- Todos los laboratorios deben estar en condiciones de realizar estudios de bandeo G, bandeo C y tinción NOR para caracterizar anomalías cromosómicas y polimorfismos o variantes estructurales poblacionales.
- Todos los cariotipos deben realizarse a partir de un análisis completo del patrón de bandas para todo el complemento cromosómico mediante técnica de bandeo G y a un adecuado NR según el motivo de derivación (ver Sección análisis estructural).
- El Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenómica Humana (ISCN) (22) define cinco niveles de resolución y debe utilizarse como guía para establecer el NR de las células analizadas.
- Se han desarrollado varios métodos objetivos y reproducibles para evaluar el NR de una metafase. Por ejemplo, en General Best Practice Guidelines (2007) v1.04, Association for Clinical Cytogenetics (4), se define un sistema de puntuación (QAS) de calidad que representa las bandas cromosómicas visibles a un NR determinado (Tabla 2). Para aplicar una determinada puntuación (o score) deben verificarse al menos 3 de los criterios correspondientes.

Tabla 2: Criterios de calidad para cada nivel de resolución

Puntuación (QAS)	Criterios
0	No se identifican bandas
1	Identificación de algunos cromosomas por morfología y principales puntos de referencia
2 (pobre) NR < 300 bandas	Identificación inequívoca de los cromosomas debido a los principales puntos de referencia.
3 NR = 300 bandas	2 bandas oscuras en 8p (8p12 y 8p22) 3 bandas oscuras en 10q (10q21, 10q23, 10q25) 20p12 visible 22 q12 observable
4 (moderado) NR = 400 bandas	3 bandas oscuras en región media de 4q (q22-28) 3 bandas oscuras en 5q (5q14, 5q21, 5q23) 2 bandas oscuras en 9p (9p21 y 9p23) 13q33 observable
5 NR = 500 bandas	7q33 y 7q35 distingible 3 bandas oscuras en 11p (11p12, 11p14, 11p15.4) 14q32.2 observable 4 bandas oscuras en 18q (18q12.1, 18q12.3, 18q21.2, 18q22)
6 (bueno) NR = 550 bandas	5q31.2 observable 8p21.2 visible 2 bandas oscuras en 11pter (11p15.2 y 11p15.4) 22q13.2 observable
7 NR = 700 bandas	2p25.2 observable 2q37.2 observable 10q21.1 y 10q21.3 resueltos 17q22-q24 se resuelve en 3 bandas oscuras
8 NR = 850 bandas	4p15.31 y 4p15.33 observable 5p15.32 observable 11q24.1 y 11q24.3 observable 19p13.12 y 19p13.2 observable
9 NR = 900 bandas	11p14.1 visible 20p12.1 y 20p12.3 observable 22q11.22 observable 22q13.32 observable
10	Resolución de bandas superior al nivel 9 con bandas adicionales a las observadas en el nivel de 900bphs (ISCN 2005) vistas consistentemente en ambos homólogos.

- Cada laboratorio debe describir en el MP el/los métodos/s estandarizado/s que utiliza para establecer el NR.
- El NR = 550 bandas (QAS 6) debe ser el objetivo de todos los estudios citogenéticos de sangre periférica.

Técnica de FISH

- Los estudios de FISH mediante sondas comerciales de ADN forman parte de los procedimientos de rutina en un laboratorio de CT. Si el laboratorio no dispone de infraestructura y/o personal para realizar estos estudios, debe tener una política de derivación de muestras para los estudios que lo requieran.
- Deben establecerse y registrarse en el MP del laboratorio los criterios de observación, interpretación y clasificación de señales fluorescentes. Asimismo, se debe establecer y registrar el procedimiento para realizar el conteo de células, incluyendo los criterios para determinar cuáles son analizables y cuáles no, y los métodos para discriminar entre una o dos señales.
- Para el análisis de desbalances o reordenamientos se debe contar con dos sondas por test para que una cumpla la función de control de la eficiencia del FISH.
- Todo nuevo lote de sondas para FISH debe ser validado antes de su utilización con fines diagnósticos. La validación interna requiere pruebas para la sensibilidad y especificidad analíticas. Para la mayoría de las sondas disponibles en el mercado, el proveedor suele establecer estos parámetros. Sin embargo, sigue siendo importante que la primera vez que se utilice una sonda nueva, el laboratorio identifique el valor de corte (cut off), es decir, la proporción de células que exhiben patrón de señal esperado en muestras normales y anormales, antes de introducir la prueba de FISH en un entorno diagnóstico.
- Factores como las concentraciones de reactivo (incluida la sonda) y la temperatura y el tiempo de desnaturalización, hibridación y lavado del portaobjetos, contribuyen a la intensidad de la señal de la sonda y a la intensidad de la fluorescencia no específica. Establecer las condiciones óptimas es un proceso empírico y es el primer paso en el desarrollo y validación de pruebas.

Tasa de éxito

- Cada laboratorio debe mantener registros de las tasas de éxito para los tipos de tejidos en los que se ofrece un servicio de diagnóstico.
- Las tasas de éxito dependen de la calidad de la muestra en el momento de la recepción y de los protocolos o políticas del laboratorio sobre el procesamiento de muestras deficientes.
- Los laboratorios deben auditar su tasa de éxito (Total de cultivos con adecuada respuesta mitótica x 100/Total de cultivos ingresados) para identificar los factores externos e internos que tienen un efecto adverso en la calidad de los resultados con la finalidad de tomar medidas correctivas.
- Las tasas de éxito anual sugeridas para muestras recibidas con adecuada calidad para el análisis son (6):
 - ✓ 98% para muestras de sangre periférica y sangre fetal

- ✓ 60% para biopsia de piel u otros cultivos de largo término (Si la política del laboratorio es procesar muestras que se han retrasado en el envío o están maceradas, se espera que la tasa de éxito sea menor)

Criterios de análisis

- La eficacia de un estudio citogenético para determinación del cariotipo depende de:
 - ✓ el análisis de un número suficiente de células
 - ✓ el uso de técnicas apropiadas para identificar cada par cromosómico y caracterizar anomalías estructurales
 - ✓ la obtención de metafases de buena calidad y con adecuado NR
 - ✓ la habilidad y experiencia del profesional que realiza el análisis
- Un análisis citogenético de rutina consiste en:
 - ✓ el análisis de 5 metafases bandeadas
 - ✓ el análisis del número de cromosomas en 15-25 metafases adicionales
- Los criterios de análisis y el sistema de verificación o chequeo deben documentarse en el MP y deben estar alineados con los estándares definidos para la especialidad.
- Cada portaobjeto debe identificarse con el número de protocolo/número de cultivo y número de portaobjeto.
- A fin de garantizar la trazabilidad del análisis se sugiere registrar el número de portaobjeto y las coordenadas del microscopio de un número adecuado de las metafases analizadas.

a. Análisis mediante técnicas de bandeo

a.1 Análisis numérico

- Se debe evaluar el número de cromosomas en al menos 20 células.
- En los casos clínicos que podrían presentar mosaicismos de baja proporción (baja talla, amenorrea, etc) se sugiere analizar 30 metafases para excluir mosaicismo de al menos 10% con 95% de confianza o 50 metafases para excluir un mosaicismo de al menos 5% con 95% de confianza (23). Se pueden contar células adicionales según la política del laboratorio.
- El número de células a analizar en situaciones particulares dependerá de la anomalía específica observada, el tejido que se examina, si el análisis implica un diagnóstico prenatal, etc. Se sugiere utilizar la Tabla de exclusión de mosaicismo de Hook (23) para determinar el grado de mosaicismo excluido según el número de células analizadas.
- Para confirmar la existencia de una línea celular se sugiere observar cada una al menos 2 veces si se trata de la ganancia de un cromosoma o una anomalía estructural, o al menos 3 veces si se trata de la pérdida de un cromosoma. Sin embargo, es apropiado la solicitud de nueva muestra o la evaluación de otro tejido para ratificar dichas observaciones. Es importante en este punto considerar la ganancia/pérdida de cromosomas sexuales relacionados con la edad y también considerar el motivo de solicitud del estudio.

- Si se analizan células adicionales para evaluar mosaicismo, se debe registrar el número de portaobjetos y las coordenadas para todas las metafases anormales o metafases sospechosas de ser anormales.
- En algunos casos en los que se sospecha una línea celular en baja proporción que presentaría un cromosoma marcador, es conveniente confirmarlo mediante el análisis con técnica convencional que permite mayor objetividad en la valoración de la morfología. En este punto es importante considerar la experiencia del profesional que realiza el análisis ya que ciertos artefactos pueden valorarse erróneamente como un cromosoma marcador.

a.2 Análisis estructural

- El análisis con bandeo G implica una comparación de cada par de cromosomas homólogos banda por banda entre 3-5 veces (al menos 2 con NR=550 o el indicado según el motivo de derivación y especificado en la Tabla 3).
- Si uno de los pares de homólogos está implicado en una superposición con otro cromosoma, el par de homólogos debe analizarse de forma independiente en otra metafase para garantizar que no haya reordenamiento estructural.
- Todos los casos deben tener una imagen o portaobjeto almacenado para su posterior revisión.
- Se pueden estudiar menos células de las indicadas según los estándares analíticos en circunstancias en las que la detección de una anomalía específica es la indicación para el estudio (por ejemplo, la detección de una anomalía familiar conocida).
- Si se detecta o sospecha una anomalía estructural se debe registrar el número de portaobjetos y las coordenadas para un número adecuado de metafases anormales o metafases sospechosas de ser anormales.
- Se sugiere confirmar los polimorfismos o variantes heterocromáticas mediante la técnica de bandeo C, tinción NOR y/ o FISH en caso de ser necesario.
- Se sugiere confirmar mediante estudio citogenético parental los polimorfismos poco frecuentes y/ o variantes eucromáticas.
- En la Tabla 3, se proporciona una guía para evaluar si la calidad del bandeo (mínimo) es aceptable para el motivo de la derivación.

Tabla 3: Nivel mínimo de resolución según indicación clínica

Motivo de derivación	Mínimo nivel de resolución aceptable
Confirmación de aneuploidía	QAS 4 (NR=400)
Exclusión de grandes reordenamientos estructurales conocidos.	QAS 4 (NR=400)

Identificación y exclusión de pequeños reordenamientos estructurales esperados	QAS 5 (NR=500)
Estudio de rutina postnatal en parejas con infertilidad u abortos espontáneos recurrentes	QAS 6 (NR=550)
Estudio de rutina postnatal en pacientes con discapacidad intelectual, anomalías congénitas o dismorfias	QAS 6 (NR=550)*

*/CMA es más pertinente para estas categorías de referencia.

b. Análisis mediante técnica de FISH

- El análisis mediante FISH puede realizarse sobre metafases o núcleos interfásicos dependiendo de la sonda utilizada, indicación del estudio y tipo de muestra.
- El análisis mediante FISH proporciona información sólo sobre la secuencia blanco de la sonda utilizada. No sustituye a un análisis cromosómico completo y puede ser difícil de interpretar en ausencia de un estudio mediante técnica de bandeo G.
- Deben conocerse claramente las limitaciones de la sonda para FISH que se está utilizando y los laboratorios deben establecer criterios claros para la interpretación de las señales y clasificación de las observaciones.
- Se deben analizar un número suficiente de células según el tipo de sonda y motivo de derivación según los criterios establecidos en la Tabla 4.
- Puede haber variaciones en la naturaleza e intensidad de las señales de la sonda en un mismo portaobjeto y entre portaobjetos (dependiendo del envejecimiento, calidad del extendido etc.) Las metafases óptimas para análisis deben ser aquellas que tengan buena hibridación de la sonda control y sonda específica de la secuencia blanco. Aquellas con señal inespecífica no deben ser analizadas.
- En general se examinan dos o más loci en un solo ensayo de FISH. Para las pruebas que se dirigen a un solo locus, se recomienda la inclusión de una segunda sonda que proporciona un control interno de la eficiencia de la hibridación y puede usarse para marcar el cromosoma de interés o para distinguir la polisomía de la poliploidía. Si se utiliza una sonda para una secuencia blanco que podría no estar presente en todas las muestras (por ejemplo, en el cromosoma Y), se debe analizar en paralelo una muestra que contenga la secuencia blanco de la sonda en estudio. Cuando no se utiliza un control interno, se deben utilizar bandas inversas en las preparaciones en metafase para confirmar la ubicación cromosómica en todas las pruebas que utilizan la sonda.
- Para las delecciones, los resultados obtenidos mediante la técnica de FISH, son precisos. El diagnóstico de una delección o reordenamiento mediante FISH en metafase requiere confirmar una adecuada eficiencia de hibridación en el homólogo normal y/o en la sonda control del kit comercial.
- Para duplicaciones pequeñas, la resolución de los microscopios de fluorescencia puede no separar las señales derivadas de una duplicación. En estos casos se debe considerar el tamaño de la señal y/o intensidad de fluorescencia, aunque se sugiere confirmar por otros métodos.

- El laboratorio debe establecer y especificar en el MP los criterios para analizar mosaicismos cromosómicos mediante FISH en interfase para cada tipo de sonda empleada. Es fundamental tener presente que la señal en las células en interfase puede ser variable, por lo que se deben analizar al menos 100 núcleos y tener especial precaución al interpretar los resultados.
- Para los estudios de FISH en interfase, el laboratorio debe establecer un valor de corte normal (cut off) para los resultados de cada sonda utilizada. Los criterios para establecer este valor y la periodicidad de su verificación deben describirse en el MP.
- Los mosaicismos de baja proporción (10% o menor) deben interpretarse con cautela ya que está dentro de las limitaciones de la técnica y en ciertos casos puede ser necesario investigar más de un tejido.
- Las anomalías detectadas mediante FISH en interfase que también serían detectables por técnicas de bandeo deben confirmarse mediante análisis citogenético convencional.
- Las sondas de pintado cromosómico o las sondas de brazo “p” o brazo “q” no deben usarse para el análisis de FISH en células en interfase, sólo son aplicables en metafase para identificar desbalances o reordenamientos >5-10 Mb.
- Los resultados deben ser confirmados por al menos dos personas con experiencia.
- Cuando la hibridación no es óptima, se debe repetir la prueba.
- Se sugiere el monitoreo continuo de la calidad de todas las sondas para FISH y documentar este proceso de control. Esto se puede realizar mediante el monitoreo en muestras seleccionadas del número correcto de señales u otros parámetros técnicos que impedirían la interpretación.
- Se debe tener presente que las condiciones de validación analítica de la técnica de FISH son específicas del tejido.
- La aplicación de la técnica de FISH para confirmar resultados de CMA en los padres del propósito requiere determinar si hay disponible una sonda adecuada y previamente validada. Si no se dispone de una sonda previamente validada, el laboratorio debe evaluar una muestra del probando y un control normal para su validación.
- En la tabla 4 se especifican los criterios de análisis mediante la técnica de FISH

Tabla 4: Criterios de análisis mediante FISH

Tipo de sonda	Criterios de análisis	Comentarios
Sonda locus específica para diagnóstico de microdelecciones	≥ 10 metafases (*)	Para confirmar o excluir una anomalía Si hay alguna célula discordante analizar 10 células adicionales. 3 células discordantes con un mismo patrón de señales indican sospecha de mosaicismo.

Sonda locus específica para diagnóstico de microduplicaciones	≥ 50 núcleos interfásicos	Para confirmar o excluir una anomalía Si hay alguna célula discordante analizar 10 células adicionales. Es recomendable que los resultados se confirmen mediante metodologías alternativas (CMA, análisis molecular, etc.).
Sondas locus específica para caracterización de cromosomas marcadores en línea pura o regiones no identificadas en cromosomas derivados	≥ 5 metafases para cada sonda utilizada en la caracterización	
Estudios de mosaicismo en interfase	≥ 100 núcleos	Para cada set de sondas Se debe tener en cuenta el cut off establecido para cada sonda
Estudio de aneuploidías en interfase	≥ 30 núcleos	Para cada set de sondas
Caracterización de anomalías estructurales por pintado cromosómico	≥ 5 metafases	Para establecer los puntos de corte se deben considerar las observaciones de FISH y el patrón de bandas G.

(*) Las pruebas simultáneas de todas las regiones subteloméricas generalmente se realizan en un formato en el que cada mezcla de sondas se aplica a una pequeña región de los portaobjetos. En estos casos, es aceptable examinar cinco metafases para cada mezcla de sonda siempre que los hallazgos anormales se confirmen mediante el examen de al menos 10 metafases (puede requerir una segunda hibridación independiente).

c. Verificación o chequeo

- Se sugiere, de ser posible, realizar la revisión/verificación de todos los casos analizados por un segundo citogenetista calificado.
- Se recomienda un análisis "ciego" independiente en el que el verificador no conoce el hallazgo del primer analista.

- Para el análisis con bandeo G, esta verificación independiente debe implicar una única comparación de cada par de homólogos con la calidad requerida por el motivo de derivación. Se pueden usar las mismas metafases que el analista principal.
- Los resultados del análisis mediante la técnica de FISH en interfase deben ser verificados de forma independiente por dos operadores debidamente entrenados y cada uno debe examinar el 40-60% del total de células analizadas e informadas. Si las conclusiones difieren significativamente, se debe llamar a un tercer profesional para que brinde una opinión. Este profesional debe ser informado de los resultados anteriores.
- Para el análisis mediante la técnica de FISH en metafase se deben utilizar los mismos procedimientos que para comprobar el análisis cromosómico convencional.
- Los estudios que no cumplan con los estándares mínimos de calidad deberán repetirse mediante la solicitud de una nueva muestra.

d. Confirmación de resultados anormales o ambiguos

- El protocolo para confirmar resultados anormales o dudosos puede incluir solicitud de estudios de familiares y/o análisis adicionales mediante técnicas de bandeo, FISH, PCR o CMA según el resultado y la técnica original utilizada. En muchos casos es esencial la interacción conjunta con el médico que ha derivado el estudio. El laboratorio debe contar con un protocolo para las situaciones en la que se requiere la confirmación de resultados anormales o dudosos y el mismo debe estar especificado en el MP.
- La elección o no de técnicas alternativas para confirmar un desbalance específico depende del tipo de la anomalía cromosómica observada.
- Las delecciones pequeñas pueden confirmarse por FISH, MLPA o CMA según la disponibilidad del laboratorio.
- Para duplicaciones pequeñas, la técnica de FISH en metafases podría no ser informativa ya que la resolución de los microscopios de fluorescencia puede no separar las señales derivadas de una duplicación. Se recomienda evaluar núcleos interfásicos o, de ser posible, aplicar otra técnica.
- El laboratorio debe tener una política detallada en el MP respecto a los resultados dudosos cuando no se pueden confirmar por otros métodos.

e. Estudios cromosómicos abreviados o dirigidos

- Existen circunstancias clínicas específicas para las cuales un estudio citogenético abreviado o limitado puede ser apropiado. Por ejemplo, en la confirmación de un resultado cromosómico anormal en otro tejido o en estudios de familiares para excluir un reordenamiento cromosómico previamente identificado.
- El laboratorio debe establecer en el MP los criterios para los cuales se permiten estudios dirigidos o abreviados.

f. Sistemas de análisis de imágenes

- Cuando se utilizan sistemas de análisis de imágenes, se deben implementar protocolos para garantizar que no se pasen por alto marcadores pequeños o cromosomas adicionales.

8. PROCEDIMIENTOS POSTANALÍTICOS

Archivo de portaobjetos/imágenes/ suspensiones de células fijadas

- En ausencia de legislación específica en la jurisdicción sobre almacenamiento de muestras biológicas o los productos de su procesamiento, el laboratorio debe definir y especificar en el MP los períodos más adecuados para su retención.
- Los portaobjetos/imágenes deben almacenarse de manera que incluyan suficientes metafases con bandas para la reevaluación si es necesario. Cada laboratorio debe establecer una política para su conservación y archivo.
- Se sugiere conservar:
 - ✓ Muestras: hasta que se verifique que hay suficiente material para analizar
 - ✓ Suspensiones de las células fijadas: al menos hasta que se redacte el informe final y, si es posible, al menos 5 años
 - ✓ Extendidos teñidos: 1-2 portaobjetos montados por caso analizado por 5 años si no hay archivo de imágenes digitalizadas, por 2 años si lo hay y por 1 año si no están montados
 - ✓ Extendidos con fluorocromos: según política del laboratorio
 - ✓ Imágenes digitalizadas: 20 años
 - ✓ Resultado normal: guardar una imagen de una metafase/interfase donde se observe el patrón de bandas/señal normal
 - ✓ Resultado anormal: guardar imágenes de dos interfases o metafases ilustrando cada patrón anormal observado
 - ✓ Informes finales digitalizados y/o en papel por lo menos durante 20 años
- Si se detecta una anomalía cromosómica que no ha sido completamente caracterizada, se sugiere archivar portaobjetos/imágenes y solicitar una muestra de ADN para estudios citogenómicos.
- Todas las imágenes deben conservarse con acceso informático protegido.

Informes

- El informe de un estudio citogenético y/o citogenómico es un documento producido por un profesional idóneo, que expresa los resultados del análisis realizado a partir de una muestra de un paciente.
- El laboratorio debe implementar un procedimiento para la revisión y emisión de los resultados. (13)
- El laboratorio debe implementar un procedimiento para asegurar que no se produzcan errores en la transcripción de resultados propios y aquellos provenientes de laboratorios de derivación. (13)

- El laboratorio debe disponer de un procedimiento para la notificación inmediata de resultados al médico solicitante para las situaciones clínicas identificadas como urgentes. (13)
- El laboratorio debe tener implementado un procedimiento que impida la alteración de los informes. (13)
- Si bien el estilo de los informes puede diferir entre laboratorios en cuanto al formato y la presentación, la información consignada debe ser precisa y completa, acorde a la indicación del estudio, para evitar que se generen dudas o ambigüedades en la interpretación de los resultados.
- Es importante tener en cuenta que los informes de estudios genéticos específicos tienen algunas particularidades que los distinguen de otros estudios de laboratorio:
 - ✓ Los resultados sobre anomalías constitucionales son válidos de por vida, ya que la constitución genética de cada individuo se determina en el momento de la concepción y primeras etapas del desarrollo embrionario
 - ✓ Los resultados pueden afectar a diferentes miembros de la familia (incluso individuos sanos), dada la característica hereditaria de muchas enfermedades genéticas

a. Recomendaciones generales

- Los informes deben emitirse de manera estandarizada y deben proporcionar una descripción clara e inequívoca de los hallazgos citogenéticos a fin de evitar interpretaciones erróneas de los resultados.
- Los informes deben tener el número de cada página y el número total de páginas (Por ejemplo: página 1 de 2, etc).
- El tiempo de entrega del informe debe ser tan breve como sea posible, teniendo en cuenta el motivo de derivación y su urgencia. El laboratorio debe tener una política escrita en el MP sobre el plazo de entrega de cada estudio que se realiza (13) . En líneas generales se sugiere que:
 - ✓ los estudios postnatales sean informados entre 25-35 días hábiles luego de la recepción de la muestra
 - ✓ los estudios urgentes (genitales ambiguos, recién nacidos malformados con riesgo de vida, embarazos en curso, etc.) sean informados dentro de los 7-10 días corridos luego de la recepción de la muestra
 - ✓ los estudios de FISH en células obtenidas por métodos directos (sin cultivo) sean informados dentro de los 2-4 días hábiles de la recepción de la muestra
- Es recomendable consignar toda información relevante en cuanto al estado de la muestra que ingresa al laboratorio (muestra de sangre lisada o coagulada, recipiente inadecuado, etc.).
- Es recomendable que los informes se realicen de manera digital, o en su defecto si se confeccionan a mano, no deben contener enmiendas ni estar alterados.
- Se recomienda incluir, dentro de las observaciones, la necesidad de asesoramiento genético familiar.
- Incluir, de ser posible, imágenes o ideogramas de las anomalías detectadas.
- Ante un hallazgo que requiera estudios ulteriores (familiares, aplicación de técnicas adicionales, etc.) se recomienda brindar la información por escrito indicando claramente que se trata de un RESULTADO PRELIMINAR. En este caso se debe

especificar con claridad las anomalías que no se han excluido y los estudios necesarios, aclarando que una vez completados se podrá emitir una conclusión final. En caso de informar verbalmente al médico, documentar en el registro del laboratorio la información proporcionada, a quién, por quién y la fecha. (Ver “Comunicación de resultados críticos o urgentes”)

- Se sugiere incluir bibliografía que apoye las conclusiones o la interpretación de diagnósticos complejos.
- En los casos en que la calidad o el NR del análisis no alcancen los estándares acordados, y no fuese posible tomar una nueva muestra, el informe debe calificarse y explicar las limitaciones de los resultados obtenidos.
- El informe debe estar disponible para el paciente cuando lo solicite.

b. Información que consignar en el informe

Los informes deben incluir los siguientes ítems:

- **Identificación del laboratorio en el que se realizó el estudio**
- **Datos personales del paciente**
 - ✓ Nombre y Apellido
 - ✓ Número de documento
 - ✓ Fecha de nacimiento
- **Información general**
 - ✓ Número de protocolo del laboratorio
 - ✓ Número de historia clínica (si el laboratorio es parte de una institución de salud)
 - ✓ Diagnóstico presuntivo o motivo de derivación
 - ✓ Fecha del informe
 - ✓ Identificación del profesional que solicita el estudio
- **Datos sobre la muestra**
 - ✓ Tejido analizado
 - ✓ Fecha de toma de la muestra
 - ✓ Si se trata de una muestra remitida indicar su procedencia y la fecha de recepción
 - ✓ Aclarar toda información relevante sobre el estado de la muestra (volumen, muestra coagulada, hemolizada, etc.)
 - ✓ Indicar método de procesamiento de la muestra
- **Técnicas de identificación aplicadas**
 - ✓ Especificar todas las técnicas aplicadas y la interpretación correspondiente. Se sugiere utilizar tablas para su descripción. Por ejemplo:

Técnica	Información	Observaciones
Bandeo G (GTW)	Nivel de resolución: 550 bandas Nº de metafases analizadas: 30	No se observan anomalías cromosómicas numéricas ni estructurales. Se observa aumento de tamaño en los satélites de un cromosoma 15 (15ps+)
Bandeo C (CBG)	Coloración selectiva de regiones heterocromáticas	Aumento de tamaño del brazo corto (p) de un cromosoma del grupo D

- ✓ Indicar número de metafases analizadas y NR.
- ✓ Especificar las técnicas selectivas utilizadas para valorar los polimorfismos cromosómicos.
- ✓ No es necesario describir los aspectos técnicos, a menos que los mismos sean relevantes. Si fuese necesario, se deben aclarar las limitaciones de las técnicas empleadas.
- ✓ Indicar si las células analizadas corresponden a un mismo cultivo celular o a dos o más cultivos independientes.
- ✓ En las técnicas de hibridación in situ fluorescente (FISH) indicar tipo de sonda y marca comercial, número de metafases y/o de núcleos analizados.
- ✓ Si se realizaron estudios citogenómicos es preferible describirlos en un informe aparte. Sin embargo, pueden incluirse los resultados junto con la descripción de las técnicas aplicadas a fin de fundamentar la interpretación de las observaciones.

• Resultados

- ✓ Deben expresarse según la última versión del ISCN.
- ✓ Si se observan anomalías cromosómicas se sugiere utilizar las abreviaturas apropiadas (mat, dmat, pat, dpat, inh o dn) según el ISCN para indicar el origen, en los casos que la información esté disponible.
- ✓ Si se detecta una variante cromosómica eucromática se debe describir en el cariotipo según las reglas de ISCN y especificar que se trata de una variante poblacional en las observaciones.
- ✓ Para un análisis mediante técnica de FISH el informe debe aclarar si se ha realizado o no un estudio citogenético previo mediante técnicas de bandeo.

• Interpretación y conclusiones

- ✓ Todos los informes de un estudio mediante CT deben incluir la interpretación de los resultados. Esta interpretación debe contar con la verificación del responsable del laboratorio.
- ✓ En los informes de cariotipos en mosaico se sugiere describir la frecuencia de cada línea indicando su porcentaje y aclarar (si fuese necesario) que podría variar en otros tejidos.

- ✓ En las anomalías cromosómicas estructurales, se sugiere indicar si el cariotipo es balanceado o desbalanceado describiendo en este último caso las aneuploidías parciales.
- ✓ En presencia de una anomalía numérica o estructural microscópica o submicroscópica se sugiere indicar si la misma se corresponde a un síndrome descripto en la literatura especializada.
- ✓ Indicar en este apartado si es necesario realizar un nuevo estudio al paciente o a sus familiares.

- **Firmas**

- ✓ El informe debe permitir identificar al profesional especializado que realizó el estudio mediante la firma y aclaración del nombre y apellido.
- ✓ El informe debe permitir identificar al profesional que avala la emisión de los resultados mediante la firma y aclaración del nombre y apellido.
- ✓ Al menos 1 profesional que firma el informe debe tener matrícula profesional expedida por el Ministerio de Salud o autoridad de la jurisdicción.

- **Observaciones**

- ✓ El laboratorio debe establecer en el MP si se incluye o no la descripción de polimorfismos cromosómicos observados. En este caso, se sugiere describirlos en este apartado de acuerdo al ISCN, aclarando que corresponden a variantes cromosómicas normales presentes en la población general. Cabe destacar que los consensos internacionales sugieren excluir del informe los polimorfismos observados y mantenerlos en un registro, ya que pueden ser necesarios para una revisión futura.
- ✓ Si se ha observado la presencia de variantes cromosómicas eucromáticas se sugiere adjuntar las citas bibliográficas que respaldan esta categorización y/o resultados del estudio parental/familiar.
- ✓ Indicar las limitaciones del estudio si el NR está por debajo del sugerido según el motivo de derivación. Es recomendable en estos casos, sugerir la repetición del estudio.

Comunicación de resultados críticos o urgentes

- La notificación de un resultado crítico que tiene implicancias diagnósticas y/o terapéuticas debe realizarse de manera inmediata al médico que solicitó el estudio para que las intervenciones clínicas puedan realizarse en el tiempo apropiado.
- El jefe del laboratorio es responsable de gestionar el diseño de la lista de resultados críticos y el protocolo de comunicación (24,25).
- Se recomienda la vía de comunicación telefónica para notificar resultados críticos utilizando el protocolo *read back* que requiere que el receptor de una información verbal la repita o lea de modo de permitir al remitente monitorear y corregir cualquier inexactitud si fuera necesario (24).

- En el caso de trasmisión de resultados a través de modos no verbales, como mensajería de texto, el destinatario debe confirmar su recepción en un periodo de tiempo pre-determinado (25).
- La gestión de comunicación de resultados críticos debe ser documentada y especificar: fecha y hora en la cual la notificación fue realizada, identidad del paciente, fecha y hora en la cual la muestra fue tomada, análisis realizado, resultado, identidad del profesional que brinda la información, identidad del receptor de la notificación y fecha y hora de la confirmación de haber recibido la información. Además, los registros deben incluir todo factor relevante relacionado con las dificultades encontradas durante el desarrollo del procedimiento (25).

9. GESTIÓN DE CALIDAD

- El laboratorio debe tener una política de gestión de calidad que establezca objetivos y demuestre claramente su compromiso de satisfacer las necesidades y los requisitos de sus usuarios al definir las formas en que se organiza y gestiona el laboratorio.
- El laboratorio debería trabajar bajo los lineamientos de las normas ISO 9001/2015 15189/17025 o su equivalente nacional (p. ej., CCKL, UKAS y otras).
- Cada laboratorio debería tener un responsable del área de Calidad que supervise el establecimiento, implementación, mantenimiento y auditoría de la calidad dentro de un laboratorio (interno y externo).

Garantía de calidad interna y externa

- El laboratorio debe tener implementado un programa interno de control de calidad para verificar la calidad de los resultados obtenidos. (13)
- El laboratorio debería cumplir con la normativa de cada jurisdicción en cuanto a su participación en programas externos de control de la calidad. (13)
- La participación en un programa de control de calidad externo, o en su defecto programas de comparación entre laboratorios, es una de las principales acciones para demostrar la competencia del laboratorio y para obtener la información necesaria para emprender acciones de mejora.
- El laboratorio debe establecer en el MP los procedimientos que deberían implementarse cuando detecte algún aspecto de su servicio que no se ajuste a los estándares de calidad definidos por la institución.
- Los procedimientos para la acción correctiva deben incluir un proceso de investigación para determinar la causa/s subyacente/s del problema. Si se requiere una acción preventiva, se deben desarrollar planes de acción.
- Todos los procedimientos operativos (gerenciales y técnicos) deben ser auditados y revisados por los responsables del laboratorio a intervalos regulares.
- Es responsabilidad del jefe/director técnico del laboratorio establecer, sostener y monitorear los estándares de calidad del laboratorio. A modo de ejemplo:

- ✓ NR apropiado para cada categoría de referencia
- ✓ Criterios para evaluar el NR

- ✓ Valores mínimos de eficiencia de hibridación, especificidad de la sonda y sensibilidad
 - ✓ Parámetros mínimos de software para detectar una anomalía
 - ✓ Procedimientos para realizar acciones correctivas cuando no se alcanzan los niveles mínimos requeridos
 - ✓ Tasas de éxito
- Los laboratorios deben auditar regularmente las tasas de éxito de las muestras y la calidad general de los extendidos. Cuando los estándares estén por debajo de los criterios acordados, debería ser posible investigar las razones subyacentes y luego implementar medidas para corregir cualquier deficiencia. Se debe asegurar que se documenten todos los pasos tomados para investigar y corregir los problemas encontrados. Cualquier error de procedimiento, analítico o de notificación debe comprobarse periódicamente.

10. BIBLIOGRAFÍA DE REFERENCIA

1. Red Colaborativa de Profesionales Especializados en Diagnóstico Genético – Argentina
<https://rits.conicet.gov.ar/red-colaborativa-de-profesionales-especializados-en-diagnostico-genetico-argentina/>
2. Laboratorios de diagnóstico genómico de Argentina.
<https://www.locatorapps.com/laboratorios2/0/no/no/Identificador%20del%20Laboratorio.2024>
3. Estrategia de recursos humanos para el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud. 29.a Conferencia Sanitaria Panamericana. 69º Sesión del comité regional de la OMS para las Américas. Washington, D.C., EUA, 25 al 29 de septiembre de 2017.
<https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/34964/CSP29-10-s.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
4. Association for Clinical Cytogenetics. GENERAL BEST PRACTICE GUIDELINES (2007) v1.04.
<http://acmgen.org/wp-content/uploads/2017/04/Cytogenetics-general-best-practice-guidelines-ACC-2007.pdf>
5. Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. Cytogenetic Guidelines and Quality Assurance, The Permanent Working Group “Cytogenetics and Society” of the European Cytogeneticists Association, E.C.A., 2012. https://www.e-c-a.eu/files/downloads/e.c.a._general_guidelines_version-2.0.pdf
6. Hastings R, Howell R, Bricarelli FD, Kristoffersson U, Cavani S. A common European framework for quality assessment for constitutional, acquired and molecular cytogenetic investigations. E.C.A. Permanent Working Group for Cytogenetics and Society. 2012.
https://www.researchgate.net/publication/292796698_A_common_European_framework_for_quality_assessment_for_constitutional_acquired_and_molecular_cytogenetic_investigations
7. Silva M, de Leeuw N, Mann K, Schuring-Blom H, Morgan S, Giardino D, et al. European guidelines for constitutional cytogenomic analysis. Eur J Hum Genet 2019; 27: 1-16.
8. European registered Clinical Laboratory Geneticist (ErCLG). Code of professional practice for clinical laboratory geneticists in Europe. 2015.

- https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/EBMG/CLG/EBMG_Code_of_professional_practice_2015.pdf
9. Requirements for Cytogenetic Testing (Third edition 2013) - National Pathology Accreditation Advisory Council, Australian Government of Health. https://www.safetyandquality.gov.au/sites/default/files/2022-08/tier_4_requirements_for_cytogenetic_testing_third_edition_2013.pdf
10. Castro Gamero AM, Sales de Oliveira L, Fernandes Martins R. Guia de boas práticas laboratoriais em genética humana. Alfenas 2017. Ministério da Educação. Universidade Federal de Alfenas. UNIFAL-MG-Brasil. <https://docplayer.com.br/55340083-Guia-de-boas-praticas-laboratoriais-em-genetica-humana.html>
11. Technical standards for clinical genetics laboratories. (2021 Revision) American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). https://www.acmg.net/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Genetics_Lab_Standards/ACMG/Medical-Genetics-Practice-Resources/Genetics_Lab_Standards.aspx?hkey=0e473683-3910-420c-9efb-958707c59589
12. Arsham MS, Barch MJ, Lawce HJ, editors. The AGT Cytogenetics Laboratory Manual. The Association of Genetic Technologists. 2017. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781119061199>
13. Documento Marco: Recomendaciones paso a paso para el desarrollo de buenas prácticas en el Laboratorio de Análisis Clínicos. 2021. Dirección Nacional de Calidad en Servicios de Salud y Regulación Sanitaria. Ministerio de Salud RM.594/2003. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/283656/20230330>
14. Guía para la elaboración de programas de capacitación de los trabajadores de Salud. Dirección Nacional de Capital Humano. Subsecretaría de Políticas, Regulación y Fiscalización. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-para-la-formacion-y-capacitacion-de-los-equipos-de-salud>
15. Hochstenbach R, Liehr T, Hastings RJ. Chromosomes in the genomic age. Preserving cytogenomic competence of diagnostic genome laboratories. Eur J Hum Genet 2021; 29: 541-52.
16. Miller DT, Adam MP, Aradhya S, Biesecker LG, Brothman AR, Carter NP, et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. Am J Hum Genet 2010; 86: 749-64.
17. Manual de bioseguridad en el laboratorio. Cuarta edición. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (Manual de bioseguridad en el laboratorio, cuarta edición y monografías asociadas). 2020. <https://www.minsa.gob.pe/Recursos/OTRANS/08Proyectos/2022/Manual%20de%20Bioseguridad%20OMS.pdf>
18. Cabinas de seguridad biológica: uso, desinfección y mantenimiento. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. 2002. <https://www.paho.org/es/node/33661>
19. Ley 26045 del Registro Nacional de Precursores Químicos. 2005 <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26045-107623/texto>
20. Reglamento Técnico MERCOSUR para transporte de sustancias infecciosas y muestras biológicas entre los Estados parte. 2010.

<https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/resoluci%C3%B3n-1884-2010-174142>

21. Terragno R. Transporte de especímenes para diagnóstico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; 39: 217-23.
22. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore S, editors. ISCN. An International System for Human Cytogenomic Nomenclature. *Cytogenet Genome Res* 2020;1 60:341-503.
23. Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables of 90%, 95% and 99% confidence limits and comments on use. *Am J Hum Genet* 1977; 29
24. Carolina Juliana Goedelmann, Alejandra Irene Barbieri, Ana Carolina Cappella, Agostina Toscano, Silvia Teresa Villafaña, Stella Maris Carchio. Desarrollo e implementación de un proyecto de comunicación efectiva de valores críticos en un laboratorio público pediátrico. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2020; 54 (1): 45-54
25. Panunzio, Amelia Patricia, Núñez, Milagros Coromoto, & Molero, Tania María. (2016). Gestión de la comunicación de valores críticos en el laboratorio clínico. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 35(4), 122-126.

ANEXO 1

DEBERES Y RESPONSABILIDADES DEL PROFESIONAL ESPECIALIZADO EN DIAGNÓSTICO GENÉTICO.

https://www.eshg.org/fileadmin/eshg/EBMG/CLG/EBMG_Code_of_professional_practice_2015.pdf

Según el Consejo Europeo de Genética Médica, el profesional especializado en diagnóstico genético debe:

(*) la palabra "usuario" significa paciente, colega, médico y/o individuo

- Respetar los derechos humanos del “usuario”, de acuerdo con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud.
- Trabajar de acuerdo con los requisitos legales y éticos del entorno y país en el que ejerce.
- Permitir la igualdad de acceso a los servicios, sin discriminación por motivos de etnia, religión, creencia, género, discapacidad, edad u orientación sexual.
- Proteger la información confidencial obtenida en el ejercicio profesional y obtener el consentimiento del usuario para revelar información a otros profesionales y/o familiares.
- Ofrecer información precisa sobre el estudio solicitado y sobre otras opciones de diagnóstico disponibles para los usuarios, y obtener un consentimiento informado con respecto al derecho del usuario a tomar decisiones basadas en sus propias creencias y valores.
- Realizar las prácticas específicas garantizando la seguridad del usuario, los trabajadores y el medio ambiente según las leyes y reglamentaciones que rigen los procedimientos de un laboratorio clínico.
- Redactar informes de laboratorio libres de coerción.
- Evitar cualquier abuso de la relación profesional con usuarios o compañeros.
- Mantener registros de laboratorio, médicos y profesionales claros, actualizados y precisos.
- Colaborar y cooperar con colegas para garantizar estándares de buenas prácticas clínicas y así lograr la trazabilidad completa del proceso.
- Actuar como defensor de los usuarios del servicio, según corresponda.
- Informar sobre las inquietudes de los usuarios respecto a la seguridad y/o la calidad de la atención recibida, incluidos los diagnósticos.
- Ser consciente de su salud física, mental y emocional y tomar medidas para evitar un impacto adverso en la práctica.
- Trabajar en forma colaborativa con otros científicos y técnicos, así como en el apoyo clínico al paciente.
- Ser consciente de sus creencias personales y limitaciones de experiencia y referir a los usuarios según corresponda para garantizar que tengan acceso a todos los servicios y opciones de decisión.
- Mantener sus conocimientos y habilidades a través de la educación profesional continua.

