



BOLETIN 34 EEDDCARIO

RONDA 1 - 2022

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD - INS

Elaborado por: Grupo Genética y Crónicas - SLNR

Revisado por: Clara del Pilar Zambrano H.

Aprobado por:  Diana Mercedes Martínez C.



MINISTERIO DE SALUD
Y PROTECCIÓN SOCIAL

Elaborado por:

Liz Carolina Pardo Echeverría

CLARA DEL PILAR ZAMBRANO HERNÁNDEZ

NOMBRE DEL COORDINADOR (E)

CLARA DEL PILAR ZAMBRANO HERNÁNDEZ

SUBDIRECTORA LNR

El documento requirió revisión por la Oficina Asesora de Jurídica SI NO X

El documento requirió revisión por una instancia externa asesora SI NO X

© 2022-12-05

Instituto Nacional de Salud

Bogotá, Colombia

Av. Calle 26 No. 51-20

**Informe modificado a partir del emitido en 2022-10-29, para presentar de forma completa calificación de participantes y dar respuesta a apelación recibida*



EEDDCARIO

Contenido

CARTOGRAFÍA DEL GENOMA EN ONCOHEMATOLOGÍA	3
INTRODUCCIÓN.....	9
MATERIAL DE CONTROL DE CALIDAD.....	9
RESULTADOS POR LABORATORIOS	10
RESULTADOS ENSAYO DE APTITUD No. 34.....	12
NOTA TÉCNICA (ISCN 2020)	40
RECOMENDACIONES GENERALES.....	43
LINEAMIENTOS CONSENSOS EEDDCARIO	45
INFORMACIÓN DE INTERÉS EN SALUD PÚBLICA	47

CARTOGRAFÍA DEL GENOMA EN ONCOHEMATOLOGÍA

Las neoplasias hematológicas se subclasifican con base en las características clínicas, inmunofenotípicas y genómicas, incluidas las variantes génicas, variantes estructurales y alteraciones del número de copias-CNV. Los análisis cromosómicos y la hibridación in situ fluorescente-FISH han permitido el diagnóstico de rutina con

la caracterización de biomarcadores que confieren valor pronóstico. Aunque se han desarrollado nuevos avances tecnológicos con mayor resolución en comparación con el cariotipo convencional como por ejemplo MLPA, CGH y PCR, no se debe desligar la importancia de la heterogeneidad clonal asociada a anomalías citogenéticas y otros rearrreglos recurrentes, que permiten



establecer el grado de riesgo en los pacientes oncohematológicos.

En este sentido, el mapeo óptico del genoma-OGM se cataloga como un nuevo desarrollo tecnológico en citogenómica, útil para la detección de VS en todo el genoma, incluidas translocaciones balanceadas y desbalanceadas, inversiones, inserciones, deleciones, duplicaciones y variaciones en el número de copias (CNV). Esta tecnología se basa en el análisis comparativo de mapas ópticos del genoma obtenidos a partir de ADN de alto peso molecular superior a 150 kb que permite la linealización del ADN para generar mapas genómicos comparados con el mapa genómico humano de referencia, GRCh38 (hg38). El OGM tiene como objetivo abordar las limitaciones de las técnicas citogenéticas existentes que ofrecen una resolución más alta que el cariotipo, lo que permite el análisis del genoma completo, a diferencia de FISH, y la detección de anomalías cromosómicas equilibradas que no se detectan en el análisis de microarreglos aCGH/SNP.

En neoplasias mieloides, el OGM ha permitido caracterizar aneuploidías, pérdida de cromosoma Y, monosomía 7, trisomía 8, hiperdiploidía y variantes estructurales desbalanceadas como deleción 7q, deleción 5q, anillo del cromosoma 7, deleción 11q, deleción 20q. Permite la detección de VS balanceadas como $t(6;11)/KMT2A::MLL4$, $inv(3)/MECOM::RPN1$ y $t(2;3)/MECOM::BCL11A$.

En otros casos, el OGM permite elucidar cariotipos complejos de alta cromotripsis "cth", caracterizados por reordenamientos cromosómicos complejos que generan disfunción génica, genes de fusión clásicos o *de novo*, haploinsuficiencia o amplificación génica principalmente de genes como *MYC*, *IGH*, *TP53*, *MYC*, *KMT2A*, *ERG*, *ETV6* y *RUNX1*, en pacientes oncohematológicos.

De igual manera, el OGM tiene utilidad en la detección de alteraciones citogenómicas crípticas que afectan a genes como *CUX1*, *SETD2*, *TET2* y *PTPRT*, relevantes en el pronóstico de un paciente. La cartografía del genoma detecta rearrreglos cromosómicos clínicamente relevantes como nuevos genes candidatos. Esto implica, nuevos retos en la nomenclatura ISCN actual, subyacentes en la complejidad de los hallazgos en la era citogenómica para la caracterización de aberraciones cromosómicas de difícil resolución¹.

Aunque actualmente el cariotipo es la prueba gold estándar, puede complementarse con otras técnicas para caracterizar las variantes estructurales y variantes en el número de copias relevantes en la patogénesis. Las limitaciones encontradas en el cariotipo en la detección de alteraciones cromosómicas inferiores a los 5Mpb y de los microarreglos que no detectan mosaicismo inferior al 5-20% o aberraciones cromosómicas equilibradas, y no proporcionan información sobre la ubicación de la variación estructural. Estos inconvenientes permiten catalogar al

OGM como una herramienta tecnológica capaz de solucionar estas limitantes, incluso caracterizando inserciones dentro del genoma².

El OGM utiliza nanocanales con la microscopía de alta resolución que permite la obtención de imágenes del genoma completo de alto rendimiento y su ensamblaje *de novo* y es capaz de detectar una amplia gama de anomalías cromosómicas en neoplasias y en variantes estructurales de línea germinal.

Las aberraciones cromosómicas y las variantes estructurales están frecuentemente involucradas en muchas enfermedades genéticas, incluidos los trastornos del desarrollo, las malformaciones congénitas, la deficiencia intelectual, los trastornos reproductivos y el cáncer.

El mapa del genoma ensamblado *de novo* se compara contra un mapa de referencia que permite detectar de forma completa y sencilla todas las clases de aberraciones cromosómicas y puede complementar o reemplazar las tecnologías citogenéticas actuales. El mapeo óptico permite la detección de reordenamientos equilibrados y desequilibrados en tamaños que van desde unas pocas kilobases hasta varias megabases o incluso aneuploidías cromosómicas completas. El método permite la detección de variantes estructurales de hasta 500 pb con mejor resolución de puntos de ruptura en eventos de translocación, inversión o inserción. Sin embargo, no puede detectar grandes regiones repetitivas como centrómeros, brazo p de cromosomas

acrocéntricos o segmentos de heterocromatina.

El mapeo óptico permitió detectar reordenamientos complejos que incluyen múltiples translocaciones o incluso cromosomas aneuploidías. Sin embargo y según guía del OGM, cuando los resultados sugieren eventos aún más complejos, estos deben validarse por métodos ortogonales. Como tecnología no basada en la secuenciación, el mapeo óptico de una sola molécula supera los problemas debido a las regiones repetitivas inaccesibles para la secuenciación. Para algunas aberraciones, incluso detecta de puntos de ruptura en duplicaciones segmentarias³.

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) representa el cáncer infantil más común y aproximadamente el 60 % de los casos ocurren en menores de 20 años, con una incidencia máxima entre 1 y 4 años. El análisis citogenético se ha realizado de forma rutinaria en el momento del diagnóstico durante más de treinta años y la identificación de anomalías cromosómicas estructurales y numéricas recurrentes proporciona los primeros indicadores pronósticos para la estratificación del riesgo.

La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2016) define subgrupos según la presencia de anomalías genómicas primarias, principalmente linaje de células B. En particular, los pacientes que pueden beneficiarse de tratamientos con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) por presencia de gen fusión *BCR::ABL1* o *BCR::ABL1*

like. El OGM permite la detección de aberraciones numéricas (> 500 pb) y estructurales en todo el genoma, puede facilitar la identificación de nuevas aberraciones y genes de fusión permitiendo estratificación de los pacientes con opciones de tratamientos precisos aplicables a medicina de precisión⁴.

Las neoplasias se caracterizan por alta cromotripsis-cth (en griego, "chromo" para cromosoma; "thripsis" para romperse en pedazos) definida como una catástrofe mitótica que surge de múltiples rupturas de doble cadena y reinserciones incorrectas de uno o algunos cromosomas, en múltiples fragmentos y la consiguiente reparación y unión aleatoria; produciendo cromosomas derivados⁵. Estos mecanismos de generación de alteraciones cromosómicas se conocen como cromoanagénesis e incluyen cromotripsis, cromoanasíntesis y cromoplejía⁶.

En los pacientes con Leucemia Linfocítica Crónica-LLC que presentan cth es considerado como un evento genómico que genera reordenamientos cromosómicos complejos, descritos en 1 a 3 % de los pacientes y se asocia con factores de mal pronóstico, en adición a la complejidad genómica de *TP53*, son factores de mal pronóstico. Las alteraciones genómicas caracterizadas por la frecuencia de múltiples reordenamientos genómicos son generadas en un solo evento catastrófico. Este proceso se describió inicialmente en un paciente con LLC con presencia de variantes de número de copias en uno o varios

cromosomas. Se han propuesto varios modelos para explicar su origen, incluyendo la pulverización cromosómica dentro de un micronúcleo, la condensación cromosómica prematura o la fragmentación de cromosomas dicéntricos durante los ciclos de ruptura-fusión-puente, entre otros. Este evento involucra principalmente a los cromosomas 2, 3, 6, 8, 9, 11, 13 y 17. Los genes ubicados en las regiones cromotriticas están implicados en la progresión de la neoplasia.

En este sentido, los eventos cromotrípticos descritos son deleciones cromosómicas y ganancias con mayor frecuencia en 3p21, 6q21 y 13q14 y alteraciones *TP53*, rearrreglos relacionadas con evolución y heterogeneidad clonal. Sin embargo, es importante caracterizar *TP53* wild-type en relación con la disfunción génica y efecto sobre la supervivencia⁷.

El fenotipo de inestabilidad adquirida identificado en los pacientes con Mieloma Múltiple-MM con progresión por la sumatoria de aberraciones adversas y variantes en el número de copias (CNV), es representado por ganancias de 1q21 y deleciones de 17p. Un subconjunto de estos pacientes desarrolla inestabilidad pericentromérica 1q12 aumentada y translocaciones Jumping loci 1q12 (JT1q12), evidenciadas por amplificaciones o un aumento CNV de 1q21 y deleciones.

Para los pacientes que muestran este fenotipo de inestabilidad, se utiliza el

término "Síndrome Jumping 1q". Cuatro tipos de aberraciones clonales caracterizan este fenotipo, incluidos JT1q12s, amplificaciones del ciclo de ruptura-fusión-puente de 1q12-21 e inserciones. Estos eventos citogenómicos contribuyen a la progresión tumoral y a la resistencia a los medicamentos a través de la amplificación de oncogenes y/o la pérdida de genes supresores de tumores y requerirán nuevas intervenciones terapéuticas.

En MM, las aberraciones cromosómicas numéricas y estructurales se identifican con mayor frecuencia mediante hibridación in situ con fluorescencia previa separación de células plasmáticas CD138+, que brinda orientación para la estratificación del paciente y la intervención terapéutica. Dentro de los biomarcadores se encuentran las translocaciones adversas que comprometen el gen *IGH* que incluyen t(4;14), t(14;16) y t(14;20) y deleciones 17p y ganancias 1q21. Se ha informado que la acumulación de diferentes combinaciones de estas lesiones adversas durante la progresión del tumor es un factor que contribuye a la enfermedad de alto riesgo y la eventual recaída⁸.

Referencias:

1. Balducci, E., Kaltenbach, S., Villarese, P. *et al.* Optical genome mapping refines cytogenetic diagnostics, prognostic stratification and provides new molecular insights in adult MDS/AML patients. *Blood Cancer J.* 12, 126 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41408-022-00718-1>

El mapeo óptico ha mostrado el potencial para refinar la arquitectura genómica compleja y heterogénea MM y sus fenotipos en progresión de la enfermedad extramedular (EMM) representada por un fenotipo raro, agresivo y en su mayoría resistente. La EMM se asocia con frecuencia con la citogenética de alto riesgo, pero su arquitectura genómica compleja está en gran parte inexplorada. Mediante el OGM se ha detectado grandes reordenamientos intracromosómicos (>5 Mbp) en el cromosoma 1 en todas las muestras de pacientes con EMM y variantes estructurales de 500 pb a decenas de Mbp⁹.

En conclusión, el OGM es una técnica que permite la linealización del ADN para crear mapas genómicos de alta resolución para detectar anomalías citogenómicas clínicamente significativas en diferentes neoplasias hematológicas. Permite identificar SV y CNV asociados a eventos cromotéricos y es capaz de detectar biomarcadores de inestabilidad cromosómica clásicos e identificar nuevos reordenamientos, lo que genera una mejor comprensión del perfil genómico altamente complejo de los pacientes oncológicos.

2. Yang, H., Garcia-Manero, G., Sasaki, K. *et al.* High-resolution structural variant profiling of myelodysplastic syndromes by optical genome mapping uncovers cryptic aberrations of prognostic and therapeutic significance. *Leukemia* 36, 2306–2316 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01652-8>



3. Next generation cytogenetics: genome-imaging enables comprehensive structural variant detection for 100 constitutional chromosomal aberrations in 85 samples. Tuomo Mantere, Kornelia Neveling, Céline Pebrel-Richard, Marion Benoist, Guillaume van der Zande, Ellen Kater-Baats, Imane Baatout, Ronald van Beek, Tony Yammine, Michiel Oorsprong, Daniel Olde-Weghuis, Wed Majdali, Susan Vermeulen, Marc Pauper, Aziza Lebbar, Marian Stevens-Kroef, Damien Sanlaville, Dominique Smeets, Jean Michel Dupont, Alexander Hoischen, Caroline Schluth-Bolard, Laïla El Khattabi. *bioRxiv* 2020.07.15.205245; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.15.205245>

4. Rack K, De Bie J, Ameye G, Gielen O, Demeyer S, Cools J, De Keersmaecker K, Vermeesch JR, Maertens J, Segers H, Michaux L, Dewaele B. Optimizing the diagnostic workflow for acute lymphoblastic leukemia by optical genome mapping. *Am J Hematol.* 2022 May;97(5):548-561. doi: [10.1002/ajh.26487](https://doi.org/10.1002/ajh.26487). Epub 2022 Mar 9. Erratum in: *Am J Hematol.* 2022 May 10; PMID: [35119131](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35119131/); PMCID: [PMC9314940](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9314940/).

5. Fontana, M.C., Marconi, G., Feenstra, J.D.M. *et al.* Chromothripsis in acute myeloid leukemia: biological features and impact on survival. *Leukemia* 32, 1609–1620 (2018). <https://doi.org/10.1038/s41375-018-0035-y>

6. Arniani, S., Pierini, V., Pellanera, F. *et al.* La cromotripsis es un evento frecuente y subyace a los cambios genéticos típicos en la leucemia linfoblástica precursora de células T temprana en adultos. *Leucemia* 36, 2577–2585 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01671-5>

7. Ramos-Campoy S, Puiggros A, Kamaso J, Beà S, Bougeon S, Larráyoiz MJ, Costa D, Parker H, Rigolin GM, Blanco ML, Collado R, Ancín I, Salgado R, Moro-García MA, Baumann T, Gimeno E, Moreno C, Salido M, Calvo X, Calasanz MJ, Cuneo A, Nguyen-Khac F, Oscier D, Haferlach C, Strefford JC, Schoumans J, Espinet B. *TP53* Abnormalities Are Underlying the Poor Outcome Associated with Chromothripsis in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients with Complex Karyotype. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 29;14(15):3715. doi: [10.3390/cancers14153715](https://doi.org/10.3390/cancers14153715). PMID: [35954380](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35954380/); PMCID: [PMC9367500](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC9367500/).

8. Sawyer, J.R., Tian, E., Walker, B.A. *et al.* An acquired high-risk chromosome instability phenotype in multiple myeloma: Jumping 1q Syndrome. *Blood Cancer J.* 9, 62 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41408-019-0226-4>

9. Kriegova, E., Fillerova, R., Minarik, J. *et al.* Whole-genome optical mapping of bone-marrow myeloma cells reveals association of extramedullary multiple myeloma with chromosome 1 abnormalities. *Sci Rep* 11, 14671 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-93835-z>

Informado por:

Pardo LC. Grupo de Genética y Crónicas, Dirección de Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Bogotá DC, lpardoe@ins.gov.co



Citogenómica Clínica

Programa de Evaluación Externa del Desempeño - EEDDCARIO

Evaluación Externa del Desempeño en Citogenómica Clínica	Informe técnico ensayo 34
--	---------------------------

INTRODUCCIÓN

Informe correspondiente al Ensayo de Aptitud (EA) número 34, Ciclo 2022, Ronda 1. Ejercicio teórico-práctico: estudio citogenómico constitucional para descripción de nomenclatura de citogenómica. Se describen los resultados obtenidos por 31 laboratorios participantes que cumplieron con el procedimiento solicitado.

MATERIAL DE CONTROL DE CALIDAD

Para este EA, se envió vía web al correo electrónico registrado por los participantes en la plataforma institucional, las microfotografías de metafases en archivo tipo TIF representativas del hallazgo citogenómico, para ser empleadas en el análisis citogenómico, construcción del cariotipo y realización del reporte con el formato de rutina de su laboratorio con la nomenclatura citogenómica corta y larga (ISCN 2016-2020). Los participantes deberán seleccionar la microfotografía para documentar su reporte con cariotipo y metafase; aplicando los criterios de calificación para los desempeños analítico e interpretativo definidos por programa EEDDCARIO. La intercomparación se hace con base en que todos laboratorios participantes analicen y reporten el estudio obtenido.

Es decir, cada laboratorio participante enviara un reporte equiparable a su rutina con los criterios de calificación para los desempeños analítico e interpretativo definidos por el Programa. El ejercicio enviado corresponde a un estudio de paciente anonimizado; material de referencia brindado por un laboratorio adscrito a la Red de Laboratorios EEDDCARIO. Para el caso se hace referencia a su diagnóstico presuntivo.



Los resultados enviados por cada laboratorio participante fueron revisados por el grupo de expertos en citogenómica clínica - EEDDCARIO, de acuerdo con las recomendaciones que se han establecido por el programa. Se evaluó el componente analítico e interpretativo y fueron presentados al panel de expertos reunión No. 43, para la calificación final con la ponderación para cada laboratorio participante. El material producto para análisis que hace parte del ensayo de aptitud N° 34, fueron obtenidas con la colaboración de Unidad de Genética del Laboratorio COLCAN.

RESULTADOS POR LABORATORIOS

De acuerdo con el consenso del grupo de expertos reunión No. 43, se definió el valor asignado para el resultado esperado, de acuerdo con la nomenclatura ISCN (2016-2020). Se espera que el laboratorio participante describa la nomenclatura corta y larga y emita los resultados con las directrices del EEDDCARIO.

Los ítems de ensayo fueron evaluados los desempeños analítico e interpretativo, cada uno representa el 50% de la calificación final. El desempeño analítico está constituido por el logro de 21 puntos según se cumpla con los requisitos solicitados y el desempeño interpretativo esperado es de 20 puntos. De estos valores se resta el puntaje asignado cuando se evidencia algún error y el puntaje obtenido se expresa en porcentaje.

Para obtener la calificación, frente a cada parámetro se estableció un puntaje único, que se obtiene cuando se cumple la condición especificada. El puntaje esperado se encuentra en las columnas de las tablas 1, 2 y 3 con el valor obtenido para cada laboratorio participante en la columna correspondiente a su código.

Para el porcentaje final se aplica la siguiente ecuación:

$$\% \text{ Desempeño integral} = \text{Desempeño Analítico } \% \times 0.5 + \text{Desempeño Interpretativo } \% \times 0.5$$

Por ejemplo:

- Un laboratorio obtiene 100% en el desempeño analítico por cumplir con todos los requisitos de calidad
- Obtiene 21 puntos en el desempeño analítico por tener un error en la nomenclatura ISCN y un error en la identificación de cromosomas normales. Esto representa que perdió el 22%, por eso el puntaje logrado es 78%.
- Obtiene 100% en el desempeño interpretativo porque no tuvo errores.



$$89\% = 100 \times 0.5 + 78 \times 0.5$$

La escala de interpretación se estableció por el grupo de expertos, con base en la gravedad del problema. Solamente se pueden aceptar errores que no afecten la interpretación clínica del resultado, pero de ninguna manera errores con equivocación grave.

ESCALA DE EVALUACIÓN %	
EXCELENCIA	100
SOBRESALIENTE	99 - 95
BUENO	94 - 90
ACEPTABLE	89 - 80
NO ACEPTABLE	≤79
NO ENVIA REPORTE	0

En las tablas 1 se presenta los resultados de todos los participantes por códigos. En la tabla 2 y gráficos 3 y 5, se representan los resultados colectivos de los resultados según cada una de las áreas de desempeño y en la tabla 3, el indicador de porcentaje final obtenido se establece un ordenamiento del primer lugar hacia abajo, posición relativa y absoluta, según su indicador de desempeño integral.

A cada laboratorio se le envía un informe individual con la secuencia temporal de desempeño en los ensayos a la fecha y en el recuadro la calificación actual. Estas observaciones son insumo para que los laboratorios participantes realicen la construcción del plan de mejora cuando el resultado sea No Aceptable ≤ 79 %, el cuál debe ir acompañado de un cronograma para seguimiento; que debe verificar cada laboratorio participante de acuerdo con su sistema de gestión de calidad.

Se pueden hacer las apelaciones que se considere pertinente, dentro del plazo de una semana después de recibido el informe.



Se recomienda que el informe sea discutido con los miembros de equipo de cada laboratorio. En caso de presentarse alguna inconformidad con la calificación, los participantes tienen la opción de solicitar revisión dentro de los de tres (3) días hábiles posteriores al recibido del reporte de resultados. El grupo de Genética y Crónicas después de revisar la apelación, procederá a responder en los cinco (5) días hábiles, posteriores a su recepción.

RESULTADOS ENSAYO DE APTITUD No. 34.

CASO 1. Ejercicio teórico-practico: Estudio Citogenómico Constitucional

Paciente: Julio Andrés Rocha Reyes

Edad: 2 meses de edad

Muestra Biológica: sangre periférica (4 ml)

Calidad: óptima

Fecha y hora de toma: 07-Jun-2022 7:04 am

Fecha y hora de recepción en el laboratorio: 07-Jun-2022 02:00 pm

Procedimiento técnico: se realizaron dos cultivos con estímulo mitogénico en medio "AB", incubados por 72 horas a 37 °C.

Bandeo: GTG/QFQ

Resolución: 400-550 bandas

Metafases analizadas: 25

Diagnóstico presuntivo: síndrome Down

Material de referencia enviado: microfotografías representativas del hallazgo citogenómico, para ser empleadas en el análisis y construcción del cariotipo (14 metafases, archivo adjunto tipo TIF).

Solicitud del ejercicio: realizar el reporte con el formato de rutina de su laboratorio con la **nomenclatura citogenómica corta y larga** (ISCN 2020). Seleccione imágenes enviadas para documentar su reporte, no olvide que debe estar compuesto por cariotipo



y metafase. Tenga presente los criterios de calificación para los desempeños analítico e interpretativo definidos por EEDDCARIO.

RESULTADO CONSENSO EXPERTOS: REUNIÓN No. 43 EXPERTOS EEDDCARIO

Nomenclatura ISCN (2020): gráficos 1 y 2.

Nomenclatura corta ISCN (2020): 47,XY,t(7;10)(q11.2;p13~p14),+21

Nomenclatura larga ISCN (2020):

47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21

Observación: Yqh+

Valores de referencia cariotipo: Masculino normal: 46,XY. Femenino normal: 46,XX



Gráfico 1a. Puntos de corte definidos por Consenso de Expertos para el cromosoma derivativo 7.

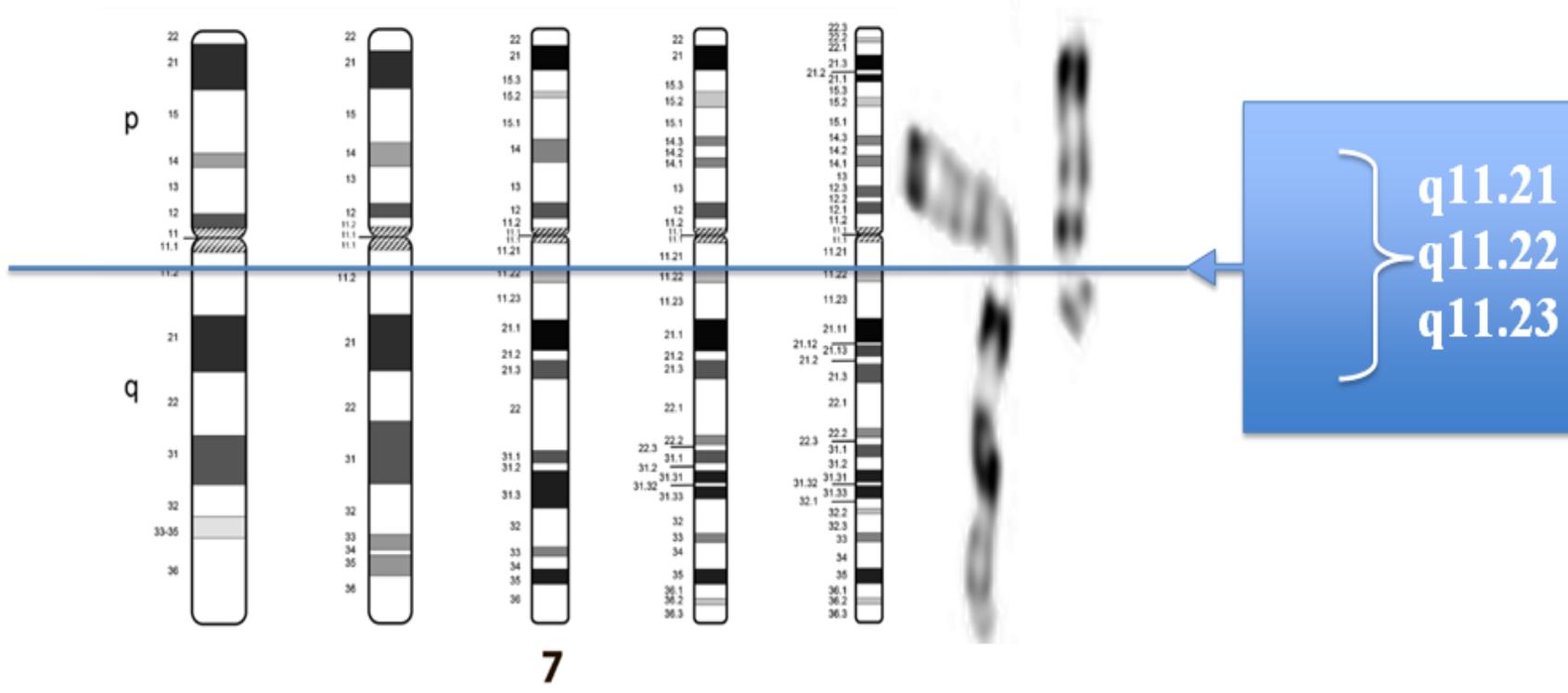


Gráfico 1b. Puntos de corte definidos por consenso de expertos para el cromosoma derivativo 10.

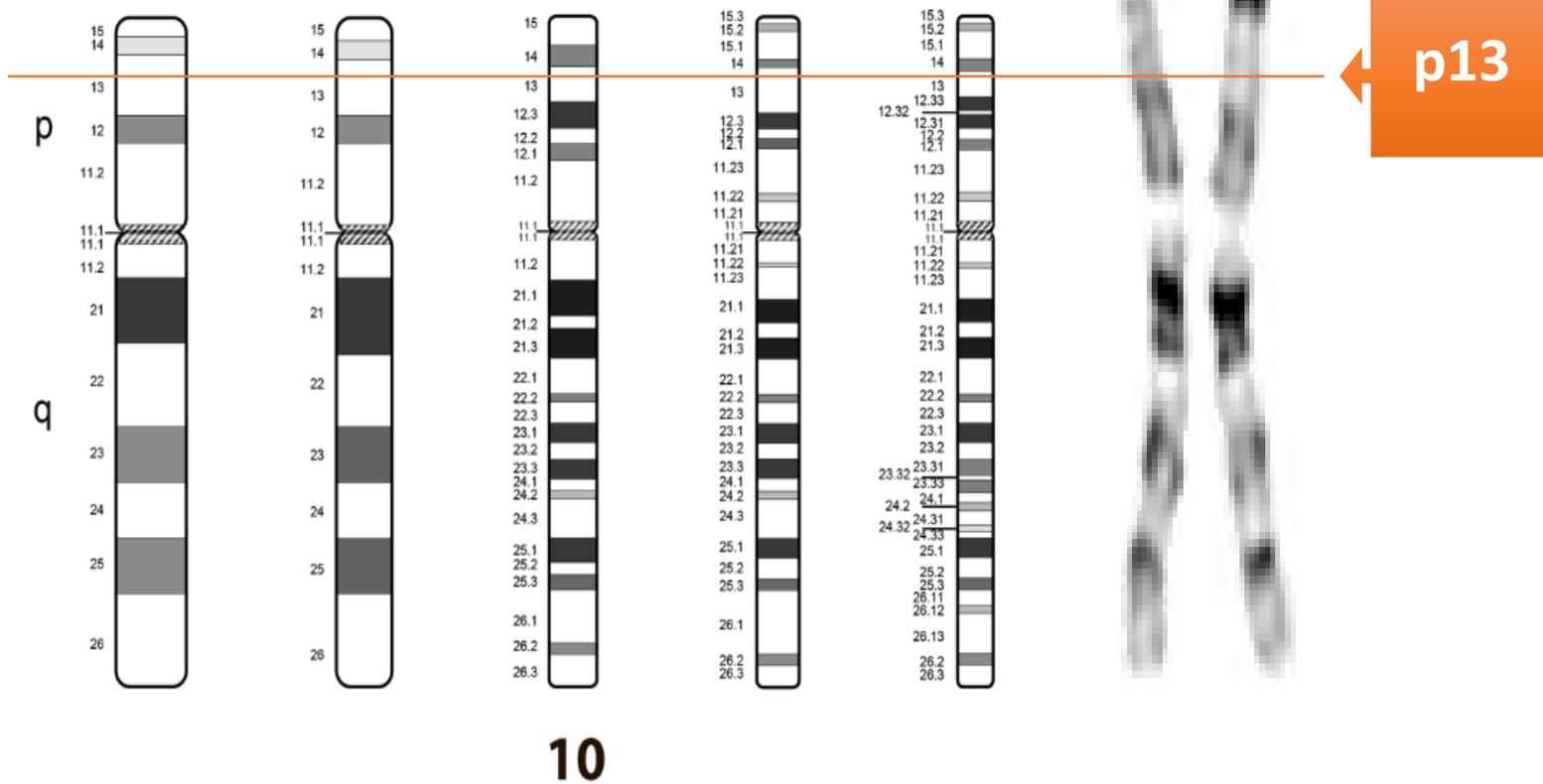
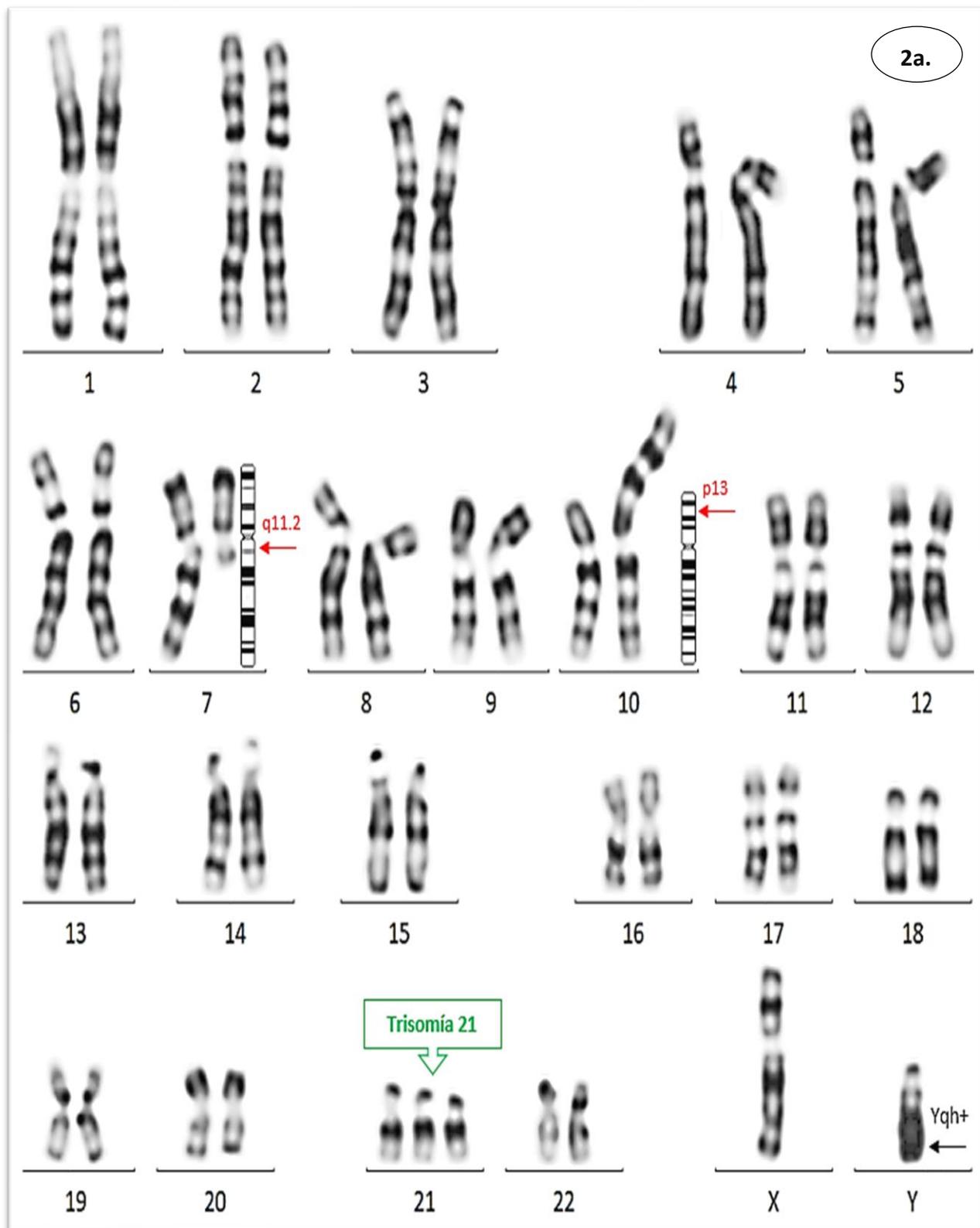
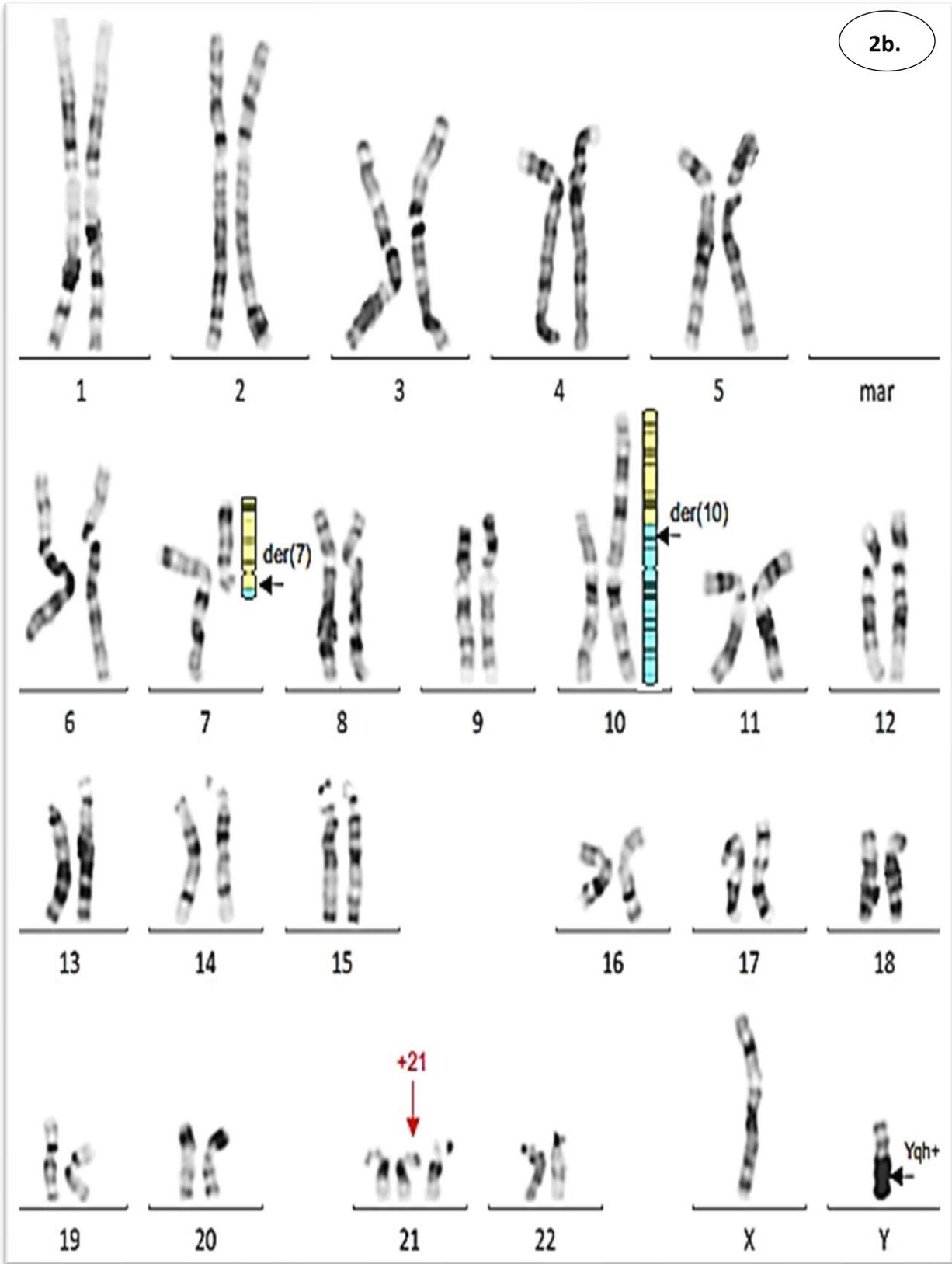
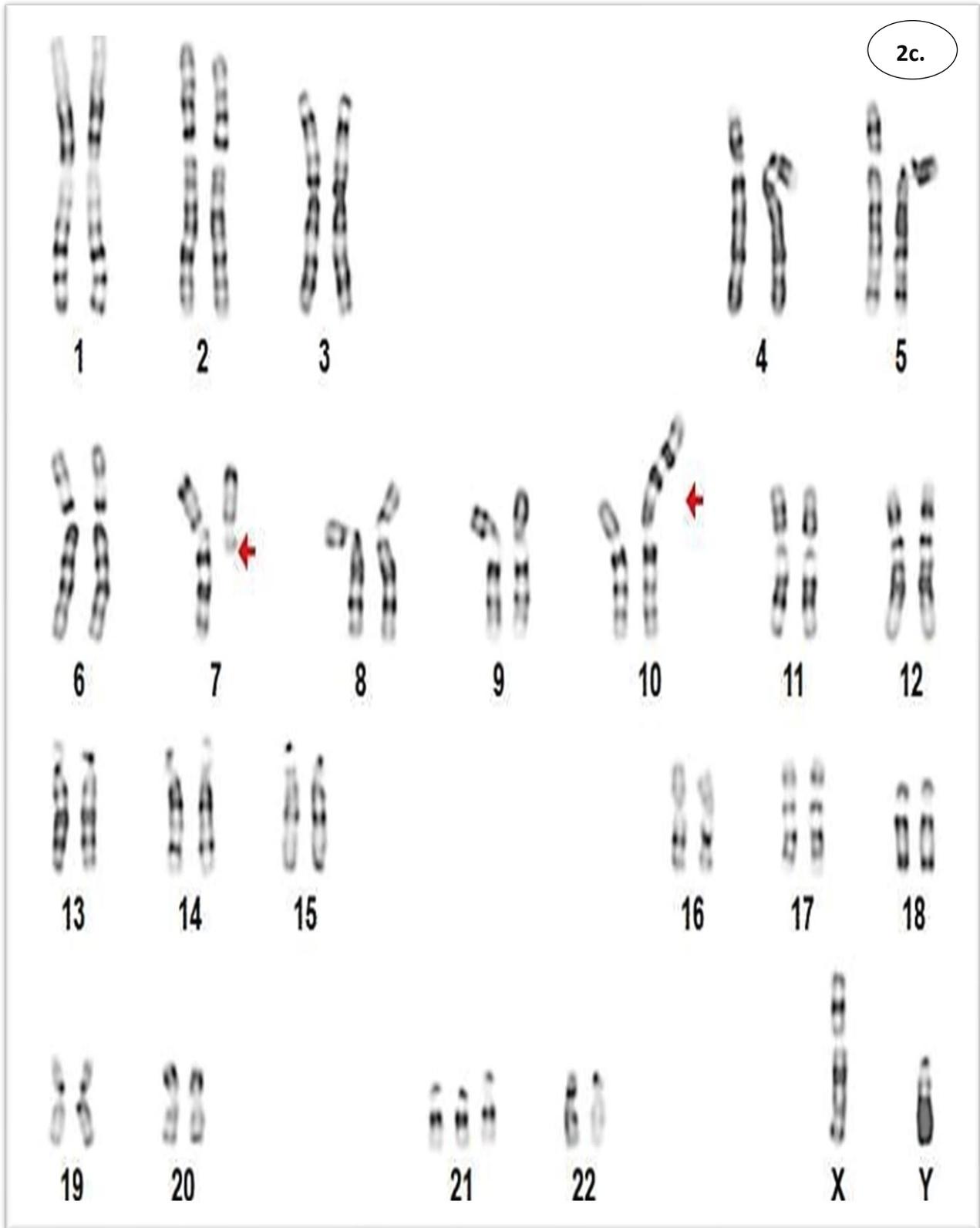
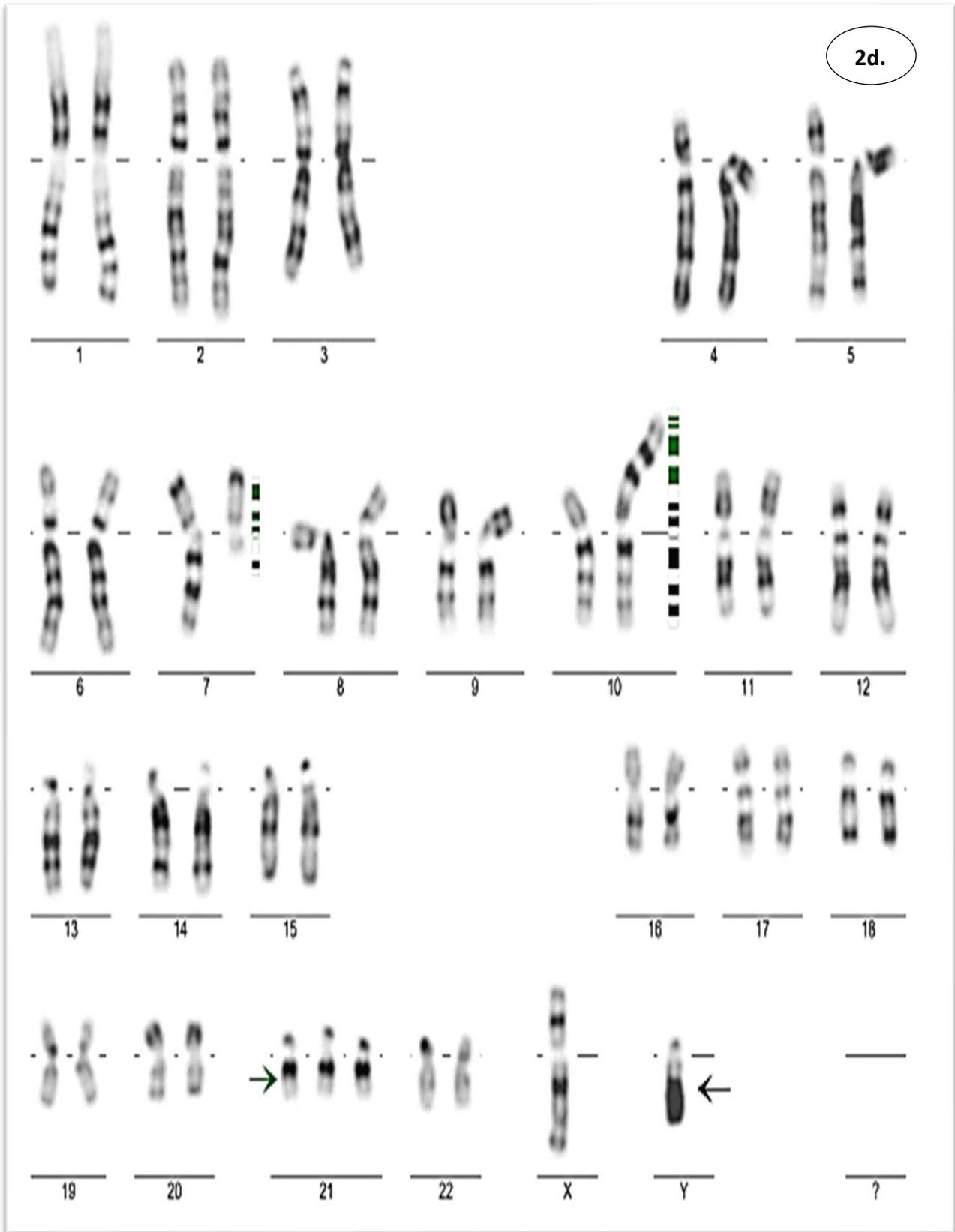


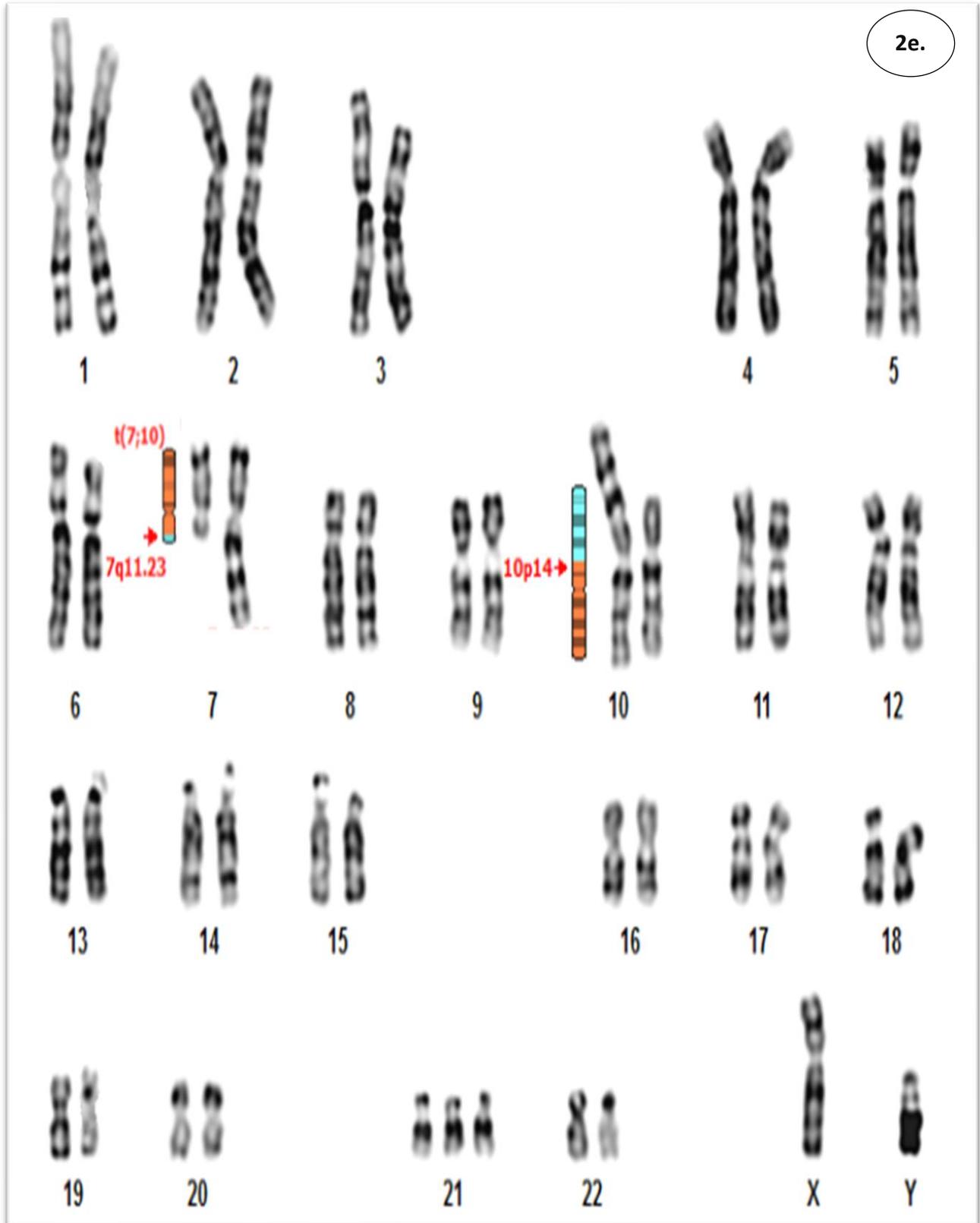
Gráfico 2. a-f. Organización cromosómica correcta reportada por algunos laboratorios participantes.











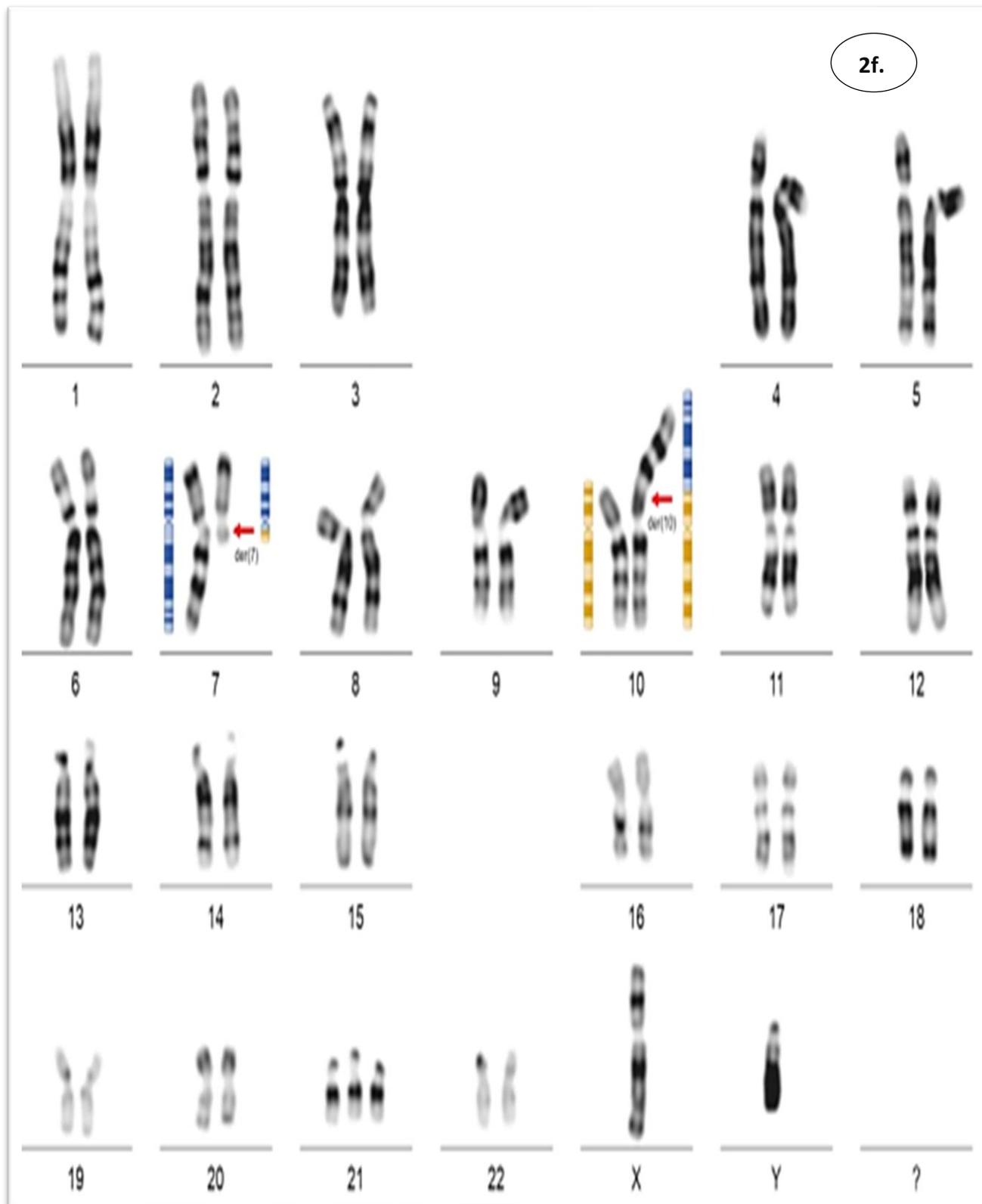


Tabla 1. Resultados de 31 laboratorios participantes por código para el Ensayo de Aptitud No. 34. CASO 1.

Ejercicio teórico-practico: estudio citogenómico constitucional. Ciclo 2022. Ronda 1.

LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
28390	47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21	Error clasificación Chr 22 por Chr 19	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec Si NTC
11244	47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21	No envía estadísticas de SP. Falta interpretación t(7;10).	Si Yqh+ Si SD No Tint Si Rec No NTC
28704	47,XY,t(7;10)(q11.23;p14),+21[14] 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.23::10p14→10pter;7qter→7q11.23::10p14→10qter),+21[14]	Es estudio constitucional no se coloca recuento celular por hallazgo universal, Falta dirección del solicitante. Falta inclusión heteromorfismo Yqh+.	No Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
11274	47,XY,t(7;10)(q11.23;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.23::10p14→10pter;7qter→7q11.23::10p14→10qter),+21	Falta dirección del solicitante	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
11276	47,XY,t(7;10)(q11.2?3;p15.??),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2?3::10p15.??→10pter;40qter→10p15.??::7q11.2?3→7qter) (7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21	No envía estadísticas de SP. Punto de corte der(10) incorrecto. Orden incorrecto en la descripción de anomalías.	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
11280	47,XY,t(7;10)(q11.21;p13),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.21::10p13→10pter;7qter→7q11.21::10p13→10qter),+21	Falto interpretación clínica de los hallazgos, asociación síndrome Down con t(7;10), Falta dirección del solicitante. Falta inclusión heteromorfismo Yqh+.	No Yqh+ Si T21 No Tint Si Rec No NTC



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
11305	47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21[25] 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21[25]	Es estudio constitucional no se coloca recuento celular por hallazgo universal, Falta dirección del solicitante	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
11310	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21	Falta nombre y dirección solicitante. Falta +21 en nomenclatura larga	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
28368	47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21[25] 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21[25]	Error de clasificación der(7) por Chr 18 cambio de sentido p→q. Es estudio constitucional no se coloca recuento celular por hallazgo universal, Falta dirección del solicitante	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
28706	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21	Falta dirección del solicitante, No envió estadísticas de SP	Si Yqh+ Si SD



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
	47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21		Si Tint Si Rec No NTC
13752	47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21	Error de clasificación der(7) por Chr 18 cambio de sentido p→q	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec Si NTC
15440	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21	Falta segmento terminal der(10) en nomenclatura larga.	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec Si NTC
14061	47,XY,-t(7;10)(q11.2;p13),+21 ^[25] Falto nomenclatura larga	Falta nomenclatura larga. Error clasificación Chr 22 por Chr 19. Espacio adicional incorrecto, falta separación por coma, Es estudio constitucional no se coloca recuento celular por hallazgo universal. Falta nombre y dirección solicitante, falta fecha y hora de recolección, falta intervalos biológicos, falta hora de	No Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
		recepción y liberación. Falta inclusión heteromorfismo Yqh+.	No NTC
14074	47,XY,t(7;10)(q11.22;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.22::10p14→10pter;7qter→7q11.22::10p14→10qter),+21	Error de transcripción del heteromorfismo e interpretación: (9Yqh+). Falta dirección del solicitante	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
15860	47,XY,t(7;10)(q11.23;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.23::10p14→10pter;7qter→7q11.23::10p14→10qter),+21	Cumple con los criterios evaluados	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec Si NTC
17187	47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21	Cumple con los criterios evaluados	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec Si NTC



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
18397	47,XY,t(7;10)(q11.23;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.23::10p14→10pter;7qter→7q11.23::10p14→10qter),+21	Cumple con los criterios evaluados	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec Si NTC
18569	47,XY,t(7;10)(q11;p12),+21[25] 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11::10p12→10pter;7qter→7q11::10p12→10qter),+21[25]	Es estudio constitucional no se coloca recuento celular por hallazgo universal. Punto de corte der(10) incorrecto.	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec Si NTC
18590	47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21	Cumple con los criterios evaluados	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec Si NTC



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
22287	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter; 7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21	Falta dirección del solicitante, falta hora de recepción y liberación. Falta inclusión heteromorfismo Yqh+.	No Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
22306	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter →7q11.2::10p13→10qter),+21	Falta dirección del solicitante	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
22323	47,XY,+21,t(7;10)(q11.23;p15.3),+21 47,XY,+21,t(7;10)(q11.23;p15.3)(7qter→7q11.23;7qter →7q11.23::10p15.3→10pter 7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13 →10qter),+21	Orden incorrecto en la descripción de anomalías. Error clasificación Chr 22 por Chr 21, Falta dirección del solicitante. Punto de corte der(10) incorrecto.	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
15346	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21	Error clasificación Chr 7 derivado por Chr 18; Chr 17 cambio de sentido p→q	Si Yqh+ Si SD



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
	47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21		Si Tint Si Rec Si NTC
22352	47,XY,t(7;10)(q11.23;p14),+21 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.23::10p14→10pter; 10qter er→10p13::7q11.23→7qter 7qter→7q11.2::10p13→ 10qter),+21	Puntos de corte diferentes en cada nomenclatura 7q11.23→7q11.22 y 10p14→10p13; el segundo derivado por la translocación se describe de p→q, Falta dirección del solicitante	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
22523	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21 e[25] 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21 e[25]	Error clasificación Chr 7 derivado por Chr 18, cambio de sentido p→q. Es estudio constitucional no se coloca la abreviatura c ni recuento celular por hallazgo universal, falta nombre y dirección del solicitante, falta fecha y hora de liberación, falta Intervalos biológicos de referencia.	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC
23662	47,XY,t(7;10)(q11; p12),+21 [25] 47,XY,t(7;10)(7pter→7q11::10 p12 →10pter;7qter→7q11:: 10p12 →10qter),+21 [25]	Es estudio constitucional no se coloca recuento celular por hallazgo universal. Punto de corte der(10) incorrecto.	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
			Si NTC
25863	<p>47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21</p> <p>47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21</p> <p>Nomenclatura Cariograma: 47,XY,t(7;10)(p11.2;q13),+21</p>	<p>Nomenclatura discordante en el cariotipo por cambio en el brazo de los derivados Chrs: 47,XY,t(7;10)(p11.2;q13),+21 en el cariograma. Falta inclusión heteromorfismo Yqh+.</p>	<p>No Yqh+</p> <p>Si SD</p> <p>Si Tint</p> <p>Si Rec</p> <p>Si NTC</p>
20975	<p>47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21</p> <p>47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21</p>	<p>Falta dirección del solicitante</p>	<p>Si Yqh+</p> <p>Si SD</p> <p>Si Tint</p> <p>Si Rec</p> <p>No NTC</p>
22294	<p>47,XY,t(7;10)(q11.2;p14),+21</p> <p>47,XY,t(7;10)(7pter→7q11.2::10p14→10pter;7qter→7q11.2::10p14→10qter),+21</p>	<p>Cumple con los criterios evaluados</p>	<p>Si Yqh+</p> <p>Si SD</p> <p>Si Tint</p> <p>Si Rec</p> <p>Si NTC</p>



LABORATORIO PARTICIPANTE	NOMENCLATURA CORTA / LARGA	DESEMPEÑO ANALÍTICO	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO
28487	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13)+21_ [25] 47,XY,t(7;10)(7 q pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21.	Espacio inadecuado. Es estudio constitucional no se coloca recuento celular por hallazgo universal. Error en la descripción del brazo corto del chr 7 en la nomenclatura larga. Chr X con cambio de sentido q→q, Falta dirección del solicitante, Falta hora en recolección, recepción y liberación, falta intervalos biológicos y calidad de la muestra. Falta correlación con t(7;10) y recomendaciones.	Si Yqh+ Si SD No Tint No Rec Si NTC
28701	47,XY,t(7;10)(q11.2;p13),+21 47,XY,t(7;10)(7 q pter→7q11.2::10p13→10pter;7qter→7q11.2::10p13→10qter),+21	Falta Nombre u otra identificación única del solicitante y su dirección. Error en la descripción del brazo corto del chr 7 en la nomenclatura larga.	Si Yqh+ Si SD Si Tint Si Rec No NTC

SD: Síndrome Down T21: Trisomía Chr 21 Tint: Interpretación t(7;10) Rec: Recomendaciones qh+/pvar: Heteromorfismos

NTC: cumplimiento NTC ISO 15189:2014 SP: Salud Pública

Las observaciones en color rojo corresponden a los errores en la nomenclatura citogenómica ISCN 2020



Dentro de los criterios evaluados para el desempeño analítico e interpretativo, el 100% de los laboratorios participantes realiza la correlación clínica del hallazgo con trisomía de cromosoma 21 y síndrome Down. El 9.6% no realiza correlación con la alteración estructural por translocación (7;10), concomitante con síndrome de Down.

El 16% no reporta variantes o heteromorfismos a nivel de heterocromatina constitutiva correspondiente a un cromosoma sexual Y (Yqh+).

El 26% de los laboratorios participantes presenta error en la clasificación de los cromosomas en el cariotipo; principalmente Chr 7 derivado por Chr 18 con cambio de sentido p→q. En el gráfico 4, se presentan los cariotipos con errores en su clasificación.

Además, se evalúa el cumplimiento de los estándares mínimos de calidad en cada área de desempeño, los cuales están descritos en la tabla 1 y 2, junto con el puntaje y la respectiva ponderación tablas 3 y 4 y gráfico 6; para el EA.

El 58 % de los laboratorios participantes “**No Cumple**” con el cumplimiento de criterios NTC-ISO 15189:2014, numeral 5.8.3. Contenido del reporte de laboratorio, porque carece de alguno de los elementos establecidos en la norma, sin afectar la interpretación; comúnmente por falta de nombre u otra identificación única del solicitante y su dirección, Intervalos biológicos de referencia, fecha y hora de recepción, liberación. El 9.6% no reporta las estadísticas de salud pública.

El 96 % realiza recomendaciones consistentes en realización de pruebas adicionales para confirmar variantes en el número de copias (aCGH / OGM) y estudio citogenómico a los padres para ampliar etiología del rearrreglo estructural *de novo-dn* o heredado-*inh* (materno o paterno).



El desempeño óptimo debe alcanzar un 100%, definido por la calidad en el material mostrado en el informe, el cual debe tener una resolución y ordenamiento, que reflejen los criterios de evaluación establecidos por el EEDDCARIO. El desempeño analítico y el interpretativo, se califican por el incumplimiento en algunos de los requerimientos de calidad, por lo tanto, el resultado esperado en estas áreas es cero fallas.

El 22% de los laboratorios participantes presenta un desempeño “**No Aceptable**” y deben realizar plan de mejora de acuerdo con el sistema de gestión de calidad de cada participante con copia al programa. Sin embargo, el EEDDCARIO no es responsable de la realización, ejecución ni seguimiento de este plan de mejora; es responsabilidad del laboratorio participante. A partir del Ensayo de Aptitud No. 34 se inicia con el seguimiento al desempeño integral con escala de evaluación **No Aceptable $\leq 79\%$** para ser reportado a las Secretarías de Salud correspondientes para cierre si este desempeño integral es recurrente en dos ensayos consecutivos o intercalados; lineamiento determinado por consenso de expertos EEDDCARIO - PEEDDGENH. En el gráfico 3 se presenta el desempeño integral de los participantes:

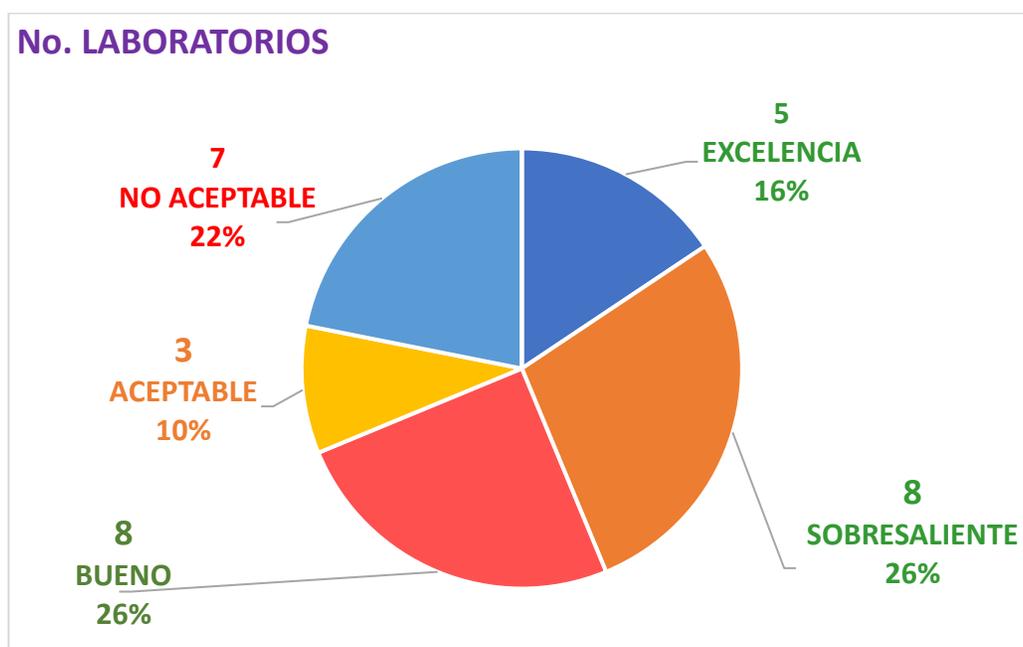


Gráfico 3. Desempeño integral de los participantes EA 34. Ciclo 2022. Ronda 1.



Los laboratorios participantes Ciclo 2022, Ronda 1, EA 34, se encuentra en una escala de evaluación en la categoría de **Bueno** con un desempeño integral colectivo del **90%**:

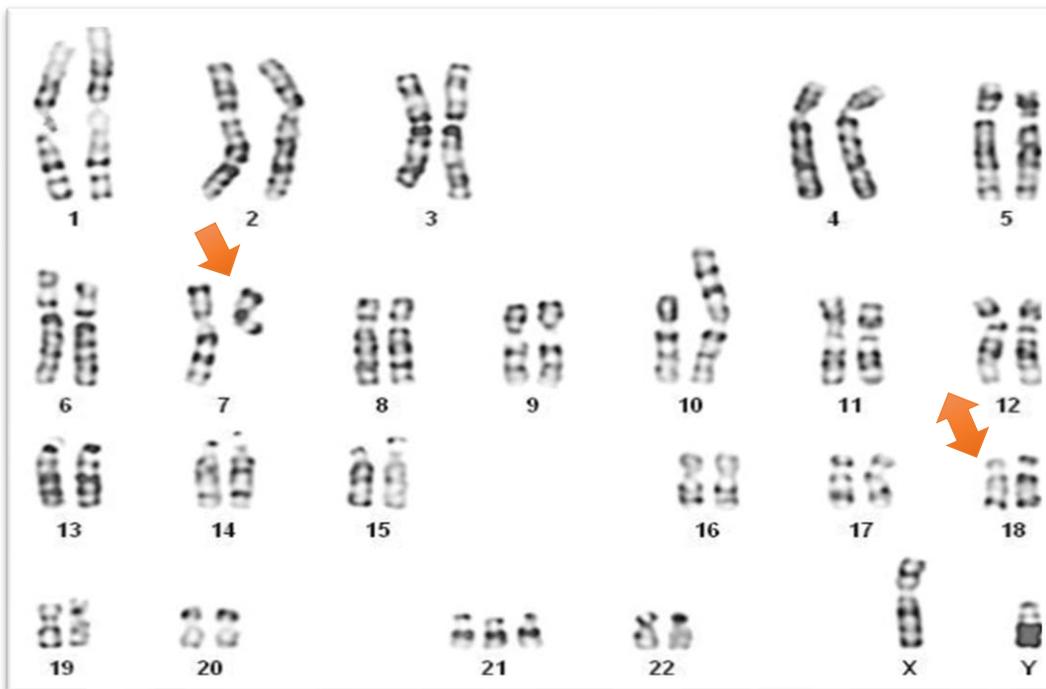
ESCALA DE EVALUACIÓN	
EXCELENCIA	100
SOBRESALIENTE	99 - 95
BUENO	94 - 90
ACEPTABLE	89 - 80
NO ACEPTABLE	≤79
No Envía Reporte	0
No participa	-----

RESULTADO COLECTIVO ENSAYO APTITUD No. 34.		
	Promedio	Rango
DESEMPEÑO ANALITICO %	86	48-100
DESEMPEÑO INTERPRETATIVO %	94	75-100
DESEMPEÑO INTEGRAL %	90	71-100

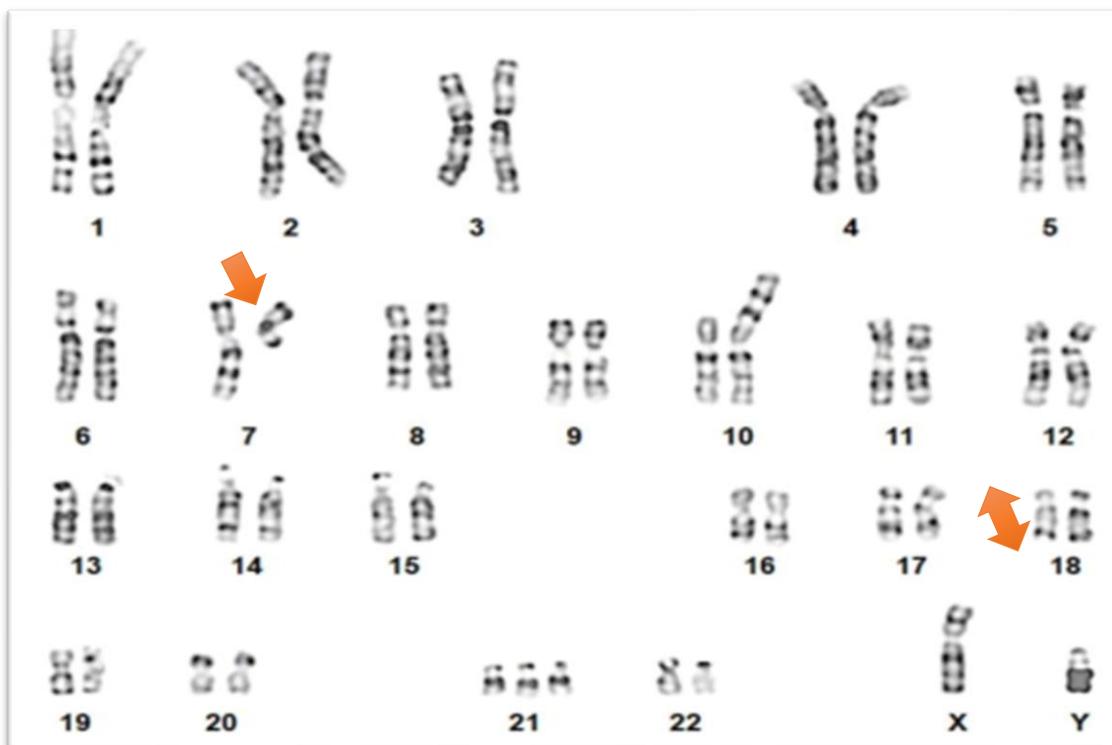


Gráfico 4. a-e. Organización cromosómica incorrecta reportada por algunos laboratorios participantes.

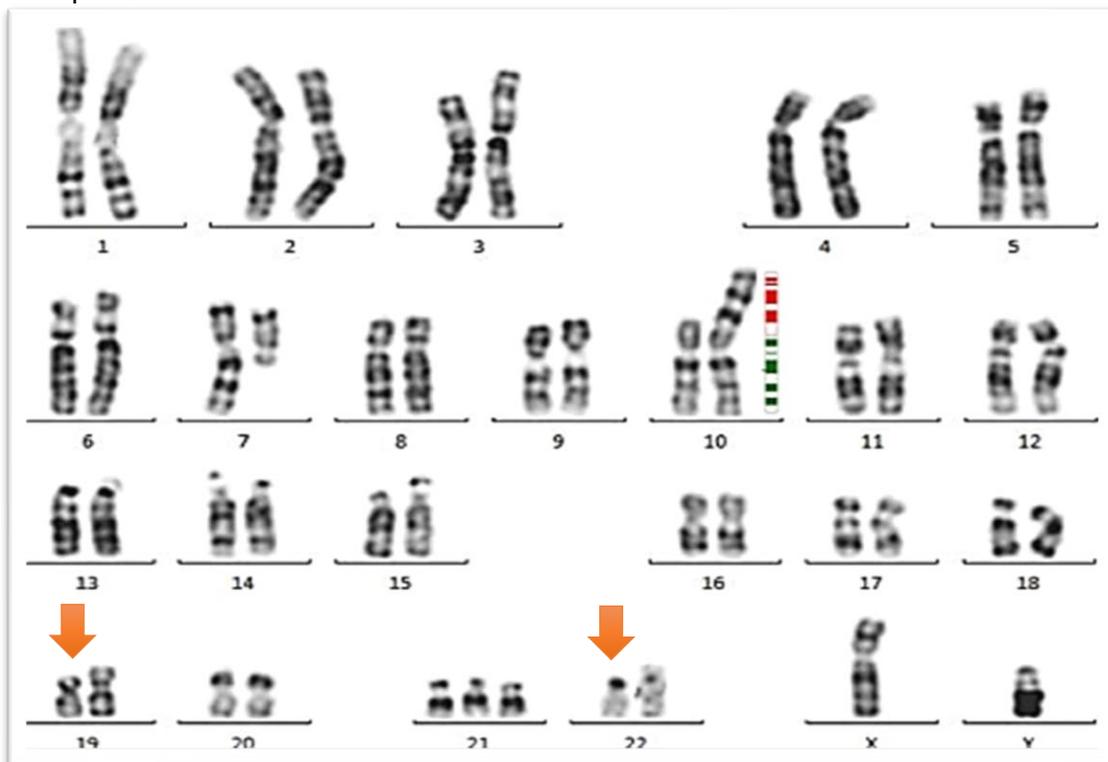
4a. Chr 7 derivado por Chr 18 con cambio de sentido p→q



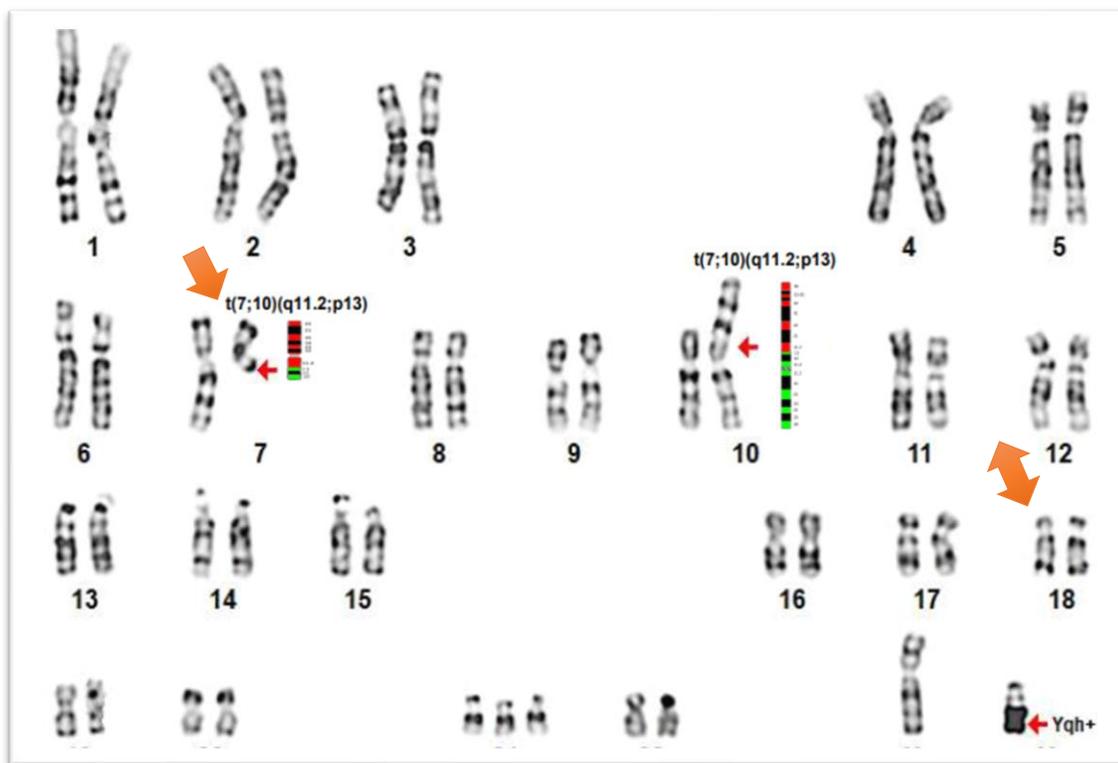
4b. Chr 7 derivado por Chr 18 con cambio de sentido p→q



4c. Chr 19 por Chr 22



4d. Chr 7 derivado por Chr 18 con cambio de sentido p→q



4e. Chr 21 por Chr 22

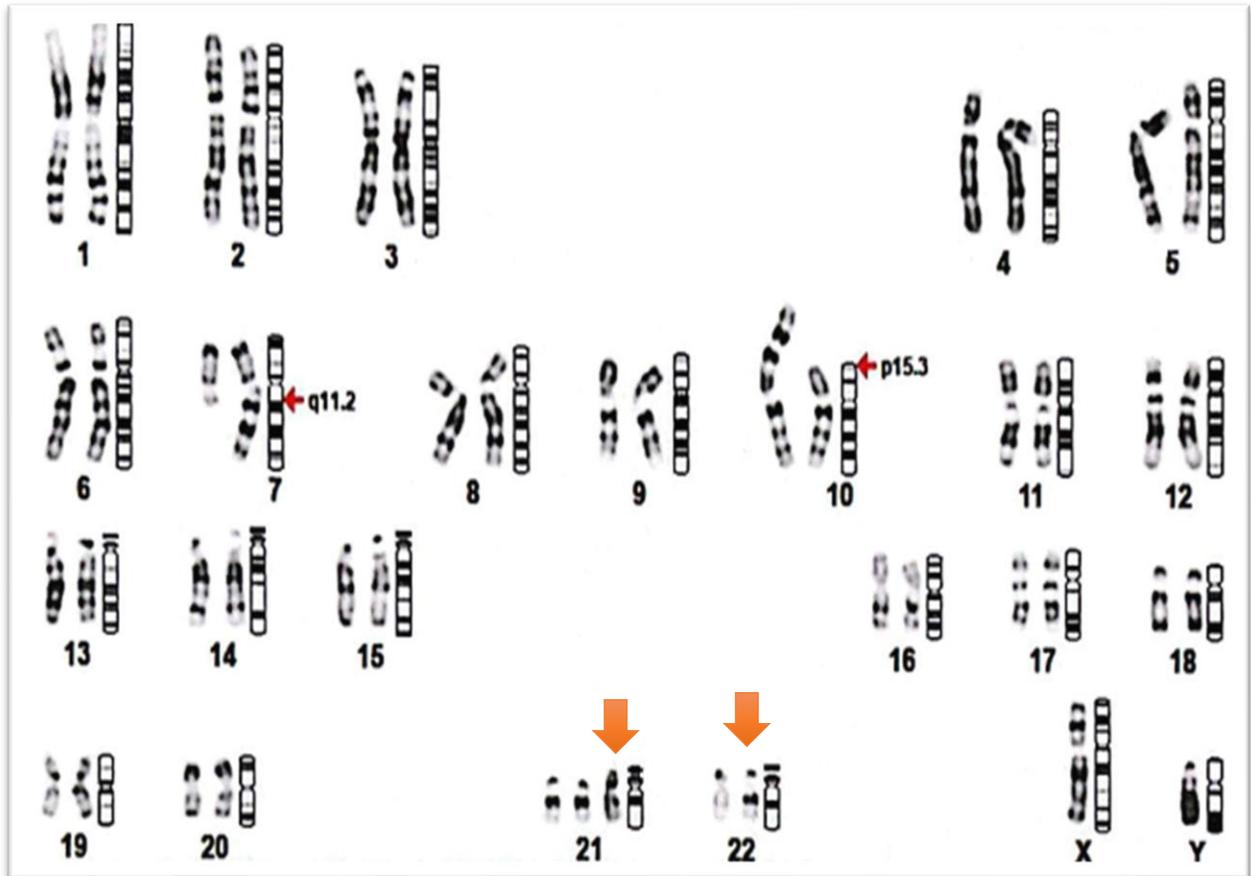


Tabla 2. Resultados por desempeño para cada laboratorio participante, según código para el EA 34

Código	28390	11244	28704	11274	11276	11280	11305	11310	28368	28706	13752	15440	14061	14074	15860	17187	18397	18569	18590	22287	22306	22323	15346	22352	22523	23662	25863	20975	22294	28487	28701		
DESEMPEÑO ANALÍTICO	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	1	0		
	0	0	0	0	2	0	0	3	0	0	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	4	1	0	2	0	0	0	2	2	
	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	
	3	0	0	0	0	0	0	0	5	0	5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	2	5	0	5	2	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	
	1	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	3	0	0	0	0	1	0	
Suma	4	0	1	0	5	0	1	3	10	0	9	1	8	0	0	0	0	3	0	0	0	8	9	7	11	3	2	0	0	5	2		
%	81	100	95	100	76	100	95	86	52	100	57	95	64	100	100	100	100	86	100	100	100	62	57	67	48	86	90	100	100	76	90		
DESEMPEÑO INTERPRETATIVO	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	1	0	1	1	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
	0	0	1	0	0	3	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	
Suma	0	3	2	1	1	5	1	1	1	1	0	0	2	2	0	0	0	0	0	2	1	1	0	1	1	0	1	1	0	5	1		
%	100	85	90	95	95	75	95	95	95	95	100	100	90	90	100	100	100	100	100	90	95	95	100	95	95	100	95	95	100	75	95		
DESEMPEÑO INTEGRAL %	90	93	93	98	86	88	95	90	74	98	79	98	77	95	100	100	100	93	100	95	98	78	79	81	71	93	93	98	100	76	93		



Gráfico 5. Gráfica comparativa entre los laboratorios, según los indicadores por área de desempeño para cada laboratorio participante, según código para el EA 34. La situación ideal es lograr 100 % en el desempeño integral.

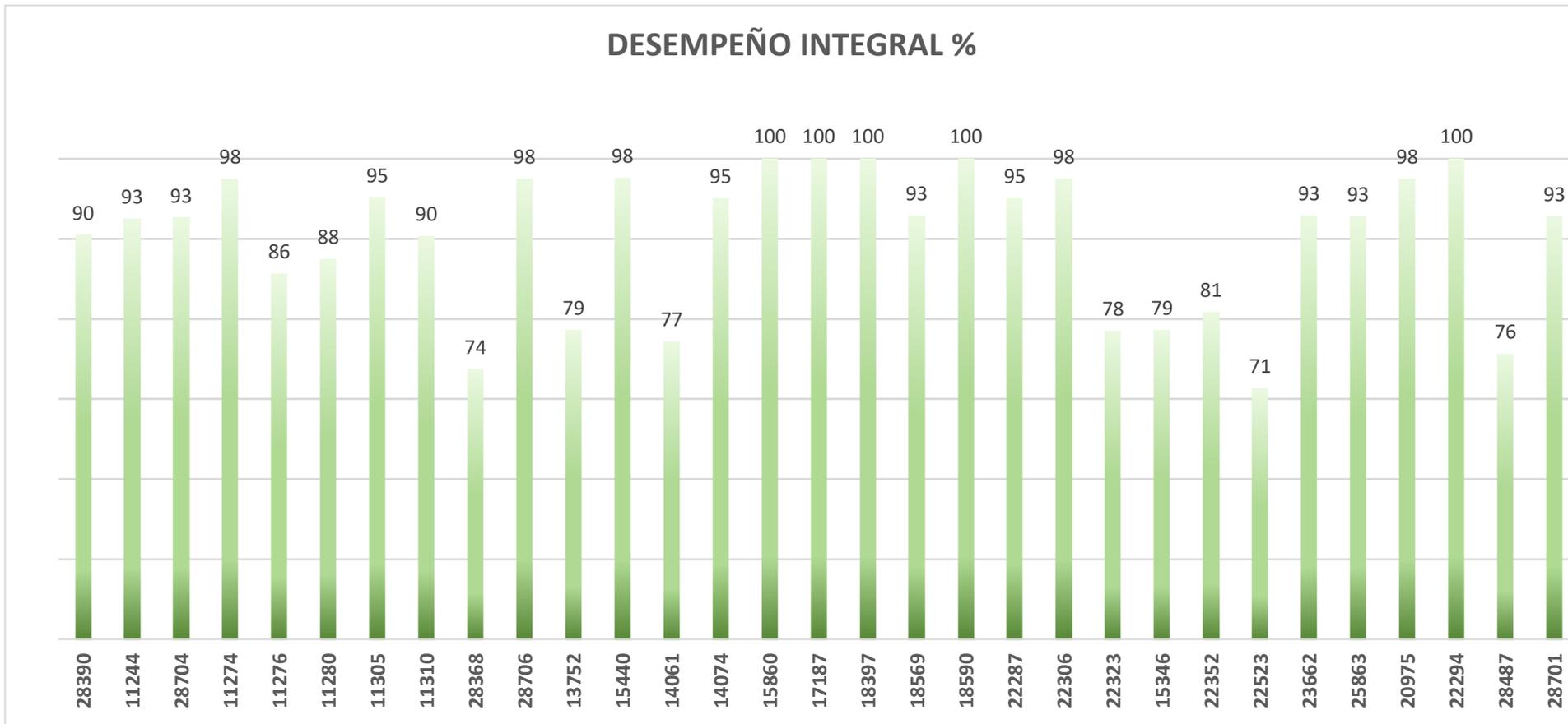


Tabla 3. Indicadores en (%) por área de desempeño para cada laboratorio participante, según código para el EA 34 - POSICIÓN RELATIVA Y ABSOLUTA

POSICIÓN RELATIVA	POSICIÓN ABSOLUTA	CÓDIGO LABORATORIO	DESEMPEÑO ANALÍTICO 50%	DESEMPEÑO INTERPRETATIVO 50%	DESEMPEÑO INTEGRAL 100%	EVALUACIÓN
1	1	17187	100	100	100	EXCELENCIA
2	1	18397	100	100	100	EXCELENCIA
3	1	18590	100	100	100	EXCELENCIA
4	1	22294	100	100	100	EXCELENCIA
5	1	15860	100	100	100	EXCELENCIA
6	2	15440	95	100	98	SOBRESALIENTE
7	2	11274	100	95	98	SOBRESALIENTE
8	2	28706	100	95	98	SOBRESALIENTE
9	2	22306	100	95	98	SOBRESALIENTE
10	2	20975	100	95	98	SOBRESALIENTE
11	3	11305	95	95	95	SOBRESALIENTE
12	3	14074	100	90	95	SOBRESALIENTE
13	3	22287	100	90	95	SOBRESALIENTE
14	4	18569	86	100	93	BUENO
15	4	23662	86	100	93	BUENO
16	4	25863	90	95	93	BUENO
17	4	28701	90	95	93	BUENO
18	4	28704	95	90	93	BUENO
19	4	11244	100	85	93	BUENO
20	5	28390	81	100	90	BUENO
21	5	11310	86	95	90	BUENO
22	6	11280	100	75	88	ACEPTABLE
23	7	11276	76	95	86	ACEPTABLE
24	8	22352	67	95	81	ACEPTABLE
25	9	13752	57	100	79	NO ACEPTABLE
26	9	15346	57	100	79	NO ACEPTABLE
27	10	22323	62	95	78	NO ACEPTABLE
28	11	14061	64	90	77	NO ACEPTABLE
29	12	28487	76	75	76	NO ACEPTABLE
30	13	28368	52	95	74	NO ACEPTABLE
31	14	22523	48	95	71	NO ACEPTABLE

Nota Comité Editorial: se incluye la categoría de **Posición Absoluta** de acuerdo con la escala de evaluación obtenida por cada laboratorio participante como criterio de igualdad en relación con el porcentaje final obtenido en el desempeño integral.



En referencia a los errores obtenidos por los Laboratorios participantes se presenta el numeral del Sistema internacional de nomenclatura citogenómica (ISCN, *System for Human Cytogenomic Nomenclature*) versión 2020, para la descripción correcta en la nomenclatura citogenómica.

4 Designación del cariotipo

4.1 Principios generales

Los corchetes [], colocados después de la descripción del cariotipo, se utilizan para designar el número absoluto de células en cada línea celular o clon.

Para distinguir entre un mosaico (líneas celulares que se originan en el mismo cigoto) y una quimera (líneas celulares que se originan en diferentes cigotos) en casos constitucionales, se puede usar el símbolo **mos** o **chi**, **respectivamente**, **antes de las designaciones del cariotipo**.

Ejemplo:

mos 45,X[10]/46,XX[10]

chi 46,XX[10]/46,XY[10].

4.3.1.1 Reordenamientos de dos rupturas

Ya sea que las dos rupturas ocurran dentro del mismo brazo o en ambos brazos de un solo cromosoma en un reordenamiento de dos rupturas, los puntos de ruptura se especifican de **pter a qter**.

7. Características cromosómicas variables normales

7.1 Variación en segmentos heterocromáticos, tallos de satélites y satélites

La variación se refiere a las diferencias de tamaño o tinción de los segmentos cromosómicos en la población. Las siguientes secciones describen un medio para describir estas variaciones; sin embargo, para evitar interpretaciones erróneas, se recomienda enfáticamente que estas variantes no se incluyan en las descripciones de la nomenclatura ISCN. Más bien, deben reservarse para descripciones de texto en el informe según sea necesario. La variación puede ser



útil para distinguir entre dos o más líneas celulares o clones distintos, por ejemplo, quimerismo o trasplante.

Ejemplo:

Yqh+, aumento de la longitud de la heterocromatina en el brazo largo del cromosoma Y

9 Reordenamientos cromosómicos estructurales

9.2.17 Translocaciones

9.2.17.1 Translocaciones recíprocas

El símbolo **t** se usa para denotar una translocación, que se refiere al intercambio de segmentos terminales de cromosomas. Cuando se equilibra una translocación, no hay una ganancia o pérdida perceptible de material cromosómico. En las translocaciones que afectan a dos cromosomas, siempre se especifica primero el cromosoma sexual o el autosoma con el número más bajo. La misma regla se sigue en las translocaciones que involucran tres cromosomas, pero en estos reordenamientos, el cromosoma especificado a continuación es el que recibe un segmento del primero y el cromosoma especificado en último lugar es el que dona un segmento al primer cromosoma enumerado. Siempre que sea aplicable, se deben seguir las mismas reglas en translocaciones equilibradas de cuatro roturas y más complejas. Para distinguir los cromosomas homólogos, se puede subrayar uno de los números (subrayado simple).

Ejemplos: Reordenamientos de dos rupturas:

46,XY,t(2;5)(q21;q31)

46,XY,t(2;5)(2pter→2q21::5q31→5qter;5pter→5q31::2q21→2qter)

Se han producido roturas y reencuentros en las bandas 2q21 y 5q31. Los segmentos distales a estas bandas han sido intercambiados.

46,XY,t(2;5)(p12;q31)

46,XY,t(2;5)(5qter→5q31::2p12→2qter;5pter→5q31::2p12→2pter)



Se han producido roturas y reencuentros en las bandas 2p12 y 5q31. Los segmentos distales a estas bandas han sido intercambiados.

11 Neoplasia

11.3 Cariotipo constitucional

Se aplican los mismos criterios de clonalidad a las células que contienen el cariotipo constitucional que a las células que contienen anomalías cromosómicas adquiridas. Un clon diploide normal, cuando está presente, siempre aparece en último lugar.

Una anomalía constitucional se indica con la letra **c** después de la designación de anomalía. En la descripción del cariotipo, la anomalía constitucional se enumera en el orden del número de cromosomas. Un clon con solo una anomalía constitucional, como el clon diploide normal, siempre aparece en último lugar.

Ejemplos:

47,XXYc[5]/46,XY[15] o 47,XY,+X[5]/46,XY[15]

Células tumorales en un varón con mosaicismo constitucional por un cromosoma X adicional o ganancia adquirida de un cromosoma X.

48,XX,+8,+21c[20]

Células tumorales con una trisomía constitucional 21 y una trisomía 8 adquirida.

47,X,t(X;18)(p11.1;q11.1),+21c[20]

Células tumorales con una trisomía constitucional 21 y una t(X;18) adquirida.

RECOMENDACIONES GENERALES

Un reporte satisfactorio proporcionará una interpretación de los resultados analíticos, sobre la importancia del resultado. El propósito de la evaluación es



examinar el servicio prestado al paciente, no solo la capacidad técnica del laboratorio. Se penaliza si un informe citogenético no incluye ninguna interpretación de los resultados o la correlación clínica que para el caso propuesto es un hallazgo de aneuploidía por trisomía libre de cromosoma 21 compatible con síndrome de Down asociada a una translocación que involucra los cromosomas 7 y 10. Este último hallazgo puede modular el fenotipo clásico por T21; imperativo recomendar estudios complementarios y estudio citogenómico a los padres. El reporte de heteromorfismos diferentes al Yqh+, no fueron considerados para este ensayo. Por lo tanto, no son penalizados.

Es una buena práctica incluir los detalles del paciente y de la muestra en el reporte (NTC-ISO 15189:2014, numeral 5.8.3 Contenido del reporte de laboratorio), de acuerdo con los criterios evaluados EEDDCARIO:

Cumplimiento de criterios NTC-ISO 15189:2014

Identificación del análisis

Identificación del laboratorio que elaboró el reporte

Identificación única y ubicación del paciente

Nombre u otra identificación única del solicitante y su dirección

Fecha y hora de recolección de la muestra primaria

Fecha y Hora de recepción en el laboratorio

Fecha y hora de liberación del reporte

Fuente y sistema o tipo de muestra primaria

Resultados de los análisis reportados en unidades trazables o en unidades SI

Intervalos biológicos de referencia

Interpretación de los resultados

Calidad de la muestra que pudo comprometer el resultado

Identificación de la persona que ordena la liberación del reporte

Firma o autorización de la persona que revisa o libera los reportes cuando sea posible

*Envío Información salud pública EEDDCARIO**

**Ítem incluido por consenso de expertos EEDDCARIO*



LINEAMIENTOS CONSENSOS PROGRAMA EEDDCARIO

Estos lineamientos serán incluidos a partir del Ensayo de Aptitud No. 34 con los criterios del Programa de Evaluación Externa del Desempeño en Citogenómica Clínica- EEDDCARIO lo siguiente:

1. Los laboratorios nacionales que realicen estudios citogenómicos deberán participar de manera obligatoria en los programas de evaluación del desempeño ofertados por el Instituto Nacional de Salud, quien tiene la misión de vigilar a los laboratorios como directriz del Ministerio de Salud y Protección Social, independiente a los procesos de calidad con fines de acreditación que adelante cada laboratorio. La participación en el Programa EEDDCARIO no tiene costo y es imperativa la inscripción a los Programas de Evaluación Externa del Desempeño (PEED) en la plataforma institucional: <https://www.ins.gov.co/TyS/programas-de-calidad/Paginas/introduccion.aspx>

2. Los laboratorios con desempeño **No Aceptable $\leq 79\%$** deberán realizar y ejecutar planes de mejora de acuerdo con los lineamientos del sistema de gestión de calidad de cada laboratorio participante y deben enviar la copia al INS-EEDDCARIO eeddcario@ins.gov.co lpardoe@ins.gov.co . El INS no tiene la responsabilidad de desarrollar planes de mejora para los laboratorios quienes tienen la responsabilidad al interior de cada organización.

Adicionalmente, deberán someterse a evaluación como actividad de educación continua para mejorar el desempeño no satisfactorio. La metodología de esta actividad de evaluación es autonomía del Programa EEDDCARIO. El acompañamiento en este proceso será brindado por el INS quienes plantearán talleres, cursos, conversatorios y capacitaciones para mejorar el desempeño de los laboratorios de citogenómica en las reuniones nacionales.

3. El Instituto Nacional de Salud notificará a la Secretaria de Salud los laboratorios que presenten un desempeño **No Aceptable $\leq 79\%$** para los participantes con reincidencia en dos Ensayos de Aptitud consecutivos o intercalados; para que los entes reguladores verifiquen el cumplimiento de estándares de calidad y realice el cierre del laboratorio hasta que demuestre su competencia.

4. Los laboratorios que no enviaron las estadísticas de salud pública se penalizó en el desempeño interpretativo con la ponderación descrita en la calificación e



informe individual con observaciones; socializado a los laboratorios Inscritos a cada ronda de evaluación del **EEDDCARIO**.

Grupo asesor de expertos de EEDDCARIO Ensayo de Aptitud No. 34

EXPERTO	INSTITUCION	CORREO ELECTRONICO
Dra. Claudia Serrano	GENETIX	direcciongeneral@genetix.com.co
Dra. Clemencia Sabogal	Citogenómica-COLCAN	clemencia.sabogal@laboratoricolcan.com
Dr. Gonzalo Vásquez	Universidad de Antioquia - LIME	gonzalo.vasquez@udea.edu.co
Dra. Mónica Zapata	GENETIX	coordcitogenetica@genetix.com.co
Dra. Olga María Moreno	Pontificia Universidad Javeriana - Instituto de Genética Humana	moreno-o@javeriana.edu.co
Dra. Vilma Lucía Medina B	Laboratorio de Genética Y Oncología Molecular, Instituto Nacional de Cancerología	vmedina@cancer.gov.co
Dra. Carolina Isaza	Instituto de Genética Médica Dra. Carolina Isaza S.A.S.	genetica.dime@yahoo.com
Dra. Diana García T	Laboratorio Virtus Diagnostics	diana.garcia@virtusdiagnostics.com.au
Dr. Reggie García	Grupo Genética y Crónicas-INS	rgarciaro@ins.gov.co
Dra. Liz C. Pardo E.	Grupo Genética y Crónicas-INS	lpardoe@ins.gov.co

**Informe modificado a partir del emitido en 2022-10-29, para presentar de forma completa calificación de participantes y dar respuesta a apelación recibida*

Le invitamos a realizar sus comentarios sobre la información suministrada en este boletín a EEDDCARIO eeddcario@ins.gov.co



INFORMACIÓN DE INTERÉS EN SALUD PÚBLICA

En el mundo se han identificado entre 6,000 y 7,000 enfermedades huérfanas. En Colombia una enfermedad huérfana es aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida y con una prevalencia (la medida de todos los individuos afectados por una enfermedad dentro de un periodo particular de tiempo) menor de 1 por cada 5.000 personas, que comprenden las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas. (Ley 1392 de 2010/Ley 1438 de 2011). Se estima que un 80% de las enfermedades huérfanas tiene un origen genético, y en menor porcentaje pueden tener un origen inmunológico, neoplásico o infeccioso.

Bajo la normatividad de la Ley 1980 de 2019, el tamizaje neonatal está aprobado como una iniciativa a través de la cual se quiere detectar tempranamente los errores congénitos del metabolismo y enfermedades que puedan deteriorar la calidad de vida de las personas. En este abordaje las pruebas citogenómicas coadyuban al diagnóstico y disminuyen subregistro de las enfermedades huérfanas o raras. En referencia a la información de interés en salud pública reportada por el 90% de Los Laboratorios participantes en el periodo de enero - octubre de 2022, se procesaron 12536 pruebas en sangre periférica. El 8% presentó anomalía cromosómica con el registro de 451 pacientes con trisomía 21. En los estudios prenatales en líquido amniótico “Prueba invasiva” se reportan 1336 pruebas con 161 resultados anormales.

Los pacientes con patologías de etiología citogenómica pertenecen a las enfermedades huérfanas que incluyen cáncer. Para las neoplasias oncohematológicas se reportan 10499 pruebas para estados leucémicos con 1329 casos anormales que corresponde al 12%. Este porcentaje es inferior al 40% reportado de anomalía cromosómica en oncohematología, representando un reto para mejorar el procedimiento técnico en la detección de biomarcadores, diagnósticos, pronósticos y predictivos. La consolidación de esta información se detalla en las tablas 5-7.



Se presentan las tablas con la información consolidada que proveen los laboratorios de citogenética, durante el Ciclo 2022, Ronda 1.

Tabla 5. Cariotipos en sangre periférica según el resultado obtenido, de acuerdo con información suministrada por 28 Laboratorios durante el EA 34.

Periodo	Cariotipos Normales	Cariotipos Anormales	Cariotipos con trisomía 21	Cariotipos con otra anomalía citogenética
Primer Trimestre 2022	3856	316	168	169
Segundo Trimestre 2022	3952	323	133	196
Tercer Trimestre 2022	4212	323	131	194
Cuarto Trimestre 2022	516	36	19	21
Total	12536	998	451	580

Esta información está actualizada hasta el 24 de octubre 2022; sujeta a cambio por revisión final en 2022.

Tabla 6. Cariotipos en líquido amniótico según el resultado obtenido, de acuerdo con información suministrada por 28 laboratorios durante el EA 34.

Periodo	Cariotipos en líquido amniótico realizados con resultado normal	Cariotipos en líquido amniótico realizados con resultado anormal
Primer trimestre 2022	510	68
Segundo trimestre 2022	432	40
Tercer trimestre 2022	385	51
Cuarto trimestre 2022	9	2
Total	1336	161

Esta información está actualizada hasta el 24 de octubre de 2022; sujeta a cambio por revisión final en 2022.



Tabla 7. Cariotipos para estados leucémicos (sangre periférica, médula ósea), según el resultado obtenido, de acuerdo con información suministrada por 28 Laboratorios durante el EA 34.

Periodo	Cariotipos para estados leucémicos realizados con resultado normal	Cariotipos para estados leucémicos realizados con resultado anormal
Primer trimestre 2022	3240	375
Segundo trimestre 2022	3326	434
Tercer trimestre 2022	3626	450
Cuarto trimestre 2022	307	70
Total	10499	1329

Esta información está actualizada hasta el 24 de octubre de 2022; sujeta a cambio por revisión final en 2022.



CITOGENÓMICA CLÍNICA

Esta publicación se distribuye con la entrega del informe de resultados para los participantes en el programa de Evaluación Externa del Desempeño en Citogenómica Clínica (EEDDCARIO), de la subdirección Laboratorio Nacional de Referencia, Dirección de Redes en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud, mediante publicación virtual.

Los datos y análisis son producto de los informes de los participantes en el Programa EEDDCARIO y no están sujetos a cambio. Las contribuciones enviadas por los autores para publicación son de exclusiva responsabilidad de estos y deberán ceñirse a las normas éticas internacionales vigentes.

Los editores del boletín citogenómica, invitan a los laboratorios del EEDDCARIO a enviar artículos, comentarios y la información que consideren necesaria. Se recibirá en el grupo de Genética y Crónicas del Instituto Nacional de Salud, Bogotá, 2207700 Ext. 1265/1274 o a la dirección electrónica eeddcario@ins.gov.co.

Cualquier información contenida en el boletín citogenómica clínica círculo de calidad es del dominio público y puede ser citada o reproducida mencionando la fuente.

Directora Redes en Salud Pública

Astrid Carolina Flórez S aflorez@ins.gov.co

Subdirectora Laboratorio Nacional de Referencia

Clara del Pilar Zambrano czambrano@ins.gov.co

Editor

Liz Pardo Echeverría, Grupo Genética y Crónicas-INS

Comité editorial

Diana García, Laboratorio Virtus Diagnostics (Australia)

Reggie García, Grupo Genética y Crónicas-INS

Carolina Arango, Citogenómica-COLCAN (Canadá)

Gonzalo Vásquez, Universidad de Antioquia - LIME

Maribel Forero, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia-UPTC

Melissa Hidalgo, Grupo Genética y Crónicas-INS

Apoyo logístico

Jhon Jairo Muñoz, Grupo Genética y Crónicas-INS

Correspondencia: LC Pardo. Genética y Crónicas – SLNR Instituto Nacional de Salud

