

# Controles de calidad externos en el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas. Impacto sobre la calidad de los estudios genéticos

- María Eugenia Foncuberta<sup>1a</sup>, Hilda Verónica Aráoz<sup>2a</sup>, Carolina Crespo<sup>3b</sup>,  
María Mercedes Pérez<sup>4a</sup>, Josefina Chinton<sup>5b</sup>, Gabriela Zelaya<sup>6c</sup>,  
María Paula Rodríguez<sup>7d</sup>, Abel Ismael Gómez<sup>8b</sup>, Mara Cecilia Bonetto<sup>9b</sup>,  
Cristina Noemí Alonso<sup>10d</sup>, Luis Pablo Gravina<sup>11e\*</sup>

<sup>1</sup> Bioquímica. Magíster en Biología Molecular Médica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. (ORCID: 0000-0003-1054-7715)

<sup>2</sup> Doctora en Bioquímica. Magíster en Biología Molecular Médica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. (ORCID: 0009-0008-1080-9969)

<sup>3</sup> Bioquímica, Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. (ORCID: 0000-0001-8266-0288)

<sup>4</sup> Licenciada en Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. (ORCID: 0009-0009-4949-130X)

<sup>5</sup> Bioquímica Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. (ORCID: 0000-0002-2031-9305)

<sup>6</sup> Bioquímica Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. Orientación Citogenética. (ORCID: 0009-0007-4594-0396)

<sup>7</sup> Bioquímica Especialista en Endocrinología.

<sup>8</sup> Técnico de Laboratorio.

<sup>9</sup> Licenciada en Biotecnología.

<sup>10</sup> Doctora en Bioquímica. Especialista en Bioquímica Clínica, Área Hematología y Genética. (ORCID: 0000-0001-5527-3901)

<sup>11</sup> Bioquímico Especialista en Bioquímica Clínica, Área Genética. (ORCID 0000-0002-1692-9936)

<sup>a</sup> Laboratorio de Biología Molecular-Genética y Unidad de Genómica, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>b</sup> Laboratorio de Biología Molecular-Genética, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup> Laboratorio de Citogenética y Unidad de Genómica, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>d</sup> Unidad de Genómica, Área Laboratorios Especializados, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>e</sup> Laboratorio de Biología Molecular-Genética, Área Laboratorios Especializados, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\* Autor para correspondencia.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

## Resumen

La participación en programas de evaluación externa de la calidad (PEEC) dirigidos al diagnóstico de enfermedades genéticas permite obtener una medida objetiva del desempeño técnico y analítico de los laboratorios y es un requisito para la acreditación de los laboratorios clínicos bajo la norma ISO 15189. El objetivo de este estudio fue evaluar retrospectivamente el desempeño en los esquemas EMQN (*European Molecular Genetics Quality Network*) y CF Network (*Cystic Fibrosis European Network*) en el período 2014-2022. Se participó en un total de 88 esquemas. Se recolectó la información de nuestros puntajes y las medias de los laboratorios participantes en las categorías genotipificación, interpretación y exactitud de la información del paciente/informe. Se informó en forma completa el 90,9% (n=80) de los esquemas. El desempeño en genotipificación mostró puntajes superiores a la media en el 89,3% de los esquemas; 0,8% de los informes correspondieron a falsos negativos. En interpretación, el 66,7% de los esquemas evidenció un desempeño superior a la media y el 33,3% debajo de la media. La exactitud de la información del paciente/informe presentó puntajes superiores a la media en el 97,6% de los esquemas. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de esquemas con puntaje por encima de la media en el año 2022 (10/12 esquemas) respecto al año 2014 (1/6 esquemas) en la categoría interpretación ( $p=0,0128$ ). En conclusión, la participación regular en PEEC tuvo impacto positivo en la calidad de los estudios y permite realizar mejoras continuas a partir de las recomendaciones sugeridas por estos programas.

**Palabras clave:** Programas de evaluación externa de la calidad; Control de calidad; Diagnóstico molecular; Enfermedades genéticas; Enfermedades raras; Argentina

*External quality controls in the molecular diagnosis of genetic diseases. Impact on the quality of the genetic studies*

## Abstract

*Participation in external quality assessment programmes focused on rare genetic diseases makes it possible to assess the laboratory technical and analytical performance and it is a prerequisite for accreditation according to*

ISO 15189. The objective of this study was to perform a retrospective evaluation of our performance in the EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) and the CF Network (Cystic Fibrosis European Network) programmes in the 2014-2022 period. The laboratory performance on genotyping, interpretation and clerical accuracy and patient identifiers in a total of 88 schemes were assessed. The information of our scores and the mean scores of all participating laboratories in the three categories were collected. A total of 90.9% of the schemes were fully completed. The performance in genotyping showed scores above the mean scores in 89.3% of the schemes; 0.8% of the reports correspond to false negative results. Regarding interpretation category, 66.7% of the schemes presented scores above the mean scores and 33.3% below the mean scores. The clerical accuracy and patient identifiers were above the mean scores in 97.6% of the schemes. A statistically significant difference in the percentage of schemes with a score above the mean for the interpretation category in the year 2022 (10/12 schemes) was observed compared to the year 2014 (1/6 schemes) ( $p=0.0128$ ). In conclusion, regular participation in external quality assessment programmes had a positive impact on the quality of the studies and allows for continuous improvements based on the recommendations suggested by these programmes.

**Keywords:** External quality assessment; Quality control; Genetic testing; Genetic disorders; Rare diseases; Argentina

## Controles de calidad externos no diagnóstico molecular de doenças genéticas. Impacto na qualidade dos estudos genéticos

### Resumo

A participação em programas de avaliação externa da qualidade (PEECs) voltados para o diagnóstico de doenças genéticas permite obter uma mensuração objetiva do desempenho técnico e analítico dos laboratórios e é requisito para a acreditação dos laboratórios clínicos sob a norma ISO 15189. O objetivo desse estudo foi avaliar retrospectivamente o desempenho nos esquemas EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) e CF Network (Cystic Fibrosis European Network) no período 2014-2022. Participou-se em um total de 88 esquemas. Foram coletadas informações de nossos escores e das médias dos laboratórios participantes nas categorias genotipagem, interpretação e precisão da informação do paciente/laudo. 90,9% ( $n=80$ ) dos esquemas foram informados em sua totalidade. O desempenho na genotipagem apresentou escores acima da média em 89,3% dos esquemas; 0,8% dos laudos corresponderam a falsos negativos. Na interpretação, 66,7% dos esquemas apresentaram desempenho acima da média e 33,3% abaixo da média. A precisão das informações do paciente/laudo apresentou escores acima da média em 97,6% dos esquemas. Observou-se diferença estatisticamente significativa no percentual de esquemas com pontuação acima da média no ano de 2022 (10/12 esquemas) em relação ao ano de 2014 (1/6 esquemas) na categoria interpretação ( $p=0,0128$ ). Em conclusão, a participação regular em PEECs teve um impacto positivo na qualidade dos estudos e permite fazer melhorias contínuas com base nas recomendações sugeridas por esses programas.

**Palavras-chave:** Programas de avaliação externa da qualidade; Controle de qualidade; Diagnóstico molecular; Doenças genéticas; Doenças raras; Argentina

## Introducción

Las enfermedades poco frecuentes, también llamadas enfermedades raras, engloban un grupo de condiciones en su mayoría crónicas, progresivas, discapacitantes y potencialmente mortales; su prevalencia es al menos de 1 cada 2000 personas y se estima que en su conjunto afectan entre el 3,5 y el 5,9% de la población mundial (1) (2). Al menos el 80% de ellas tienen un origen genético y entre el 50 y el 75% afectan a niños (1) (3). En los últimos años los avances tecnológicos, el mayor conocimiento del genoma humano y la caracterización continua de genes asociados a enfermedades han incrementado la posibilidad de realizar diagnósti-

cos moleculares de estas patologías a través de diversas metodologías. Actualmente, hay descritos más de 4700 genes asociados a enfermedades genéticas y más de 6500 enfermedades que tienen una base molecular conocida (4).

En este contexto, los estudios genéticos constituyen una herramienta diagnóstica fundamental que no sólo permite confirmar la sospecha clínica de una enfermedad o el riesgo de padecerla, sino también detectar portadores y realizar estudios prenatales y preimplantatorios, brindar información sobre el pronóstico de la enfermedad y, en algunos casos, definir alternativas terapéuticas o bien evitar la denominada “odisea diagnóstica” que implica numerosos estudios, a veces invasivos.

Además, los estudios moleculares poseen una característica particular, a diferencia de otros estudios de laboratorio, y es que generalmente se realizan una única vez en la vida de un individuo y su resultado no sólo tiene impacto en el paciente sino también en su familia (5).

Para asegurar la calidad de los estudios genéticos hace falta desarrollar directrices armonizadas y es de particular importancia estimular a los laboratorios clínicos para que alcancen la acreditación y participen en programas de evaluación externa de la calidad (PEEC). Cabe destacar que el diagnóstico de una importante proporción de los estudios genéticos se realiza a través de pruebas desarrolladas por los laboratorios (LDT: *laboratory developed-test*) y no hay disponibles reactivos de diagnóstico de uso *in vitro* (IVD: *in vitro diagnostic*) o, si los hay, estos se comercializan en la Argentina bajo la denominación de uso exclusivo en investigación (RUO: *Research Use Only*). Por lo tanto, la participación en PEEC resulta de gran utilidad para detectar errores analíticos, comparar el desempeño respecto a otros laboratorios, identificar problemas específicos para emitir advertencias tempranas sobre problemas sistemáticos asociados a técnicas, equipamientos o procesos, proporcionar pruebas objetivas sobre la calidad de los análisis, detectar e indicar áreas de mejora, necesidades de capacitación, etc. (6) (7). En consecuencia, los PEEC resultan herramientas eficaces para mejorar la calidad de la atención médica. Asimismo, la participación en PEEC es un requisito para la acreditación de los laboratorios clínicos de acuerdo a la norma ISO 15189 (8).

Los PEEC para estudios genéticos tuvieron sus primeras iniciativas internacionales durante la década de los noventa, centrados en un grupo limitado de enfermedades genéticas: aquellas de mayor prevalencia dentro de las enfermedades poco frecuentes y que, por lo tanto, eran las más comúnmente estudiadas en los laboratorios de biología molecular. En este sentido, el Colegio Americano de Patólogos (*College of American Pathologists*, CAP) en conjunto con el Colegio Americano de Genética Médica (*American College of Medical Genetics*, ACMG) establecieron oficialmente sus primeros PEEC en el año 1995 que incluían esquemas para fibrosis quística, enfermedad de células falciformes, síndrome de fragilidad del X y distrofia muscular de Duchenne (9). A nivel europeo, el Servicio Nacional de Evaluación Externa de Calidad del Reino Unido (UK NEQAS) ha proporcionado PEEC para genética molecular desde el año 1991 y en 1998 se constituyó la red Europea de Calidad en Genética Molecular (*European Molecular Genetics Quality Network*, EMQN) (10) (11) (12). Existen asimismo algunos programas específicos como los de la Red Europea de Fibrosis Quística (*Cystic Fibrosis European Network*) o del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y otras iniciativas locales en algunos países. Actualmente, los PEEC han ampliado el área de medicina genómica a más de 30 enfermedades

o grupos de enfermedades genéticas, estudios farmacogenéticos, estudios prenatales no invasivos, evaluación de tecnología como la hibridación genómica comparada (a-CGH) y la secuenciación masiva de nueva generación (*Next Generation Sequencing*, NGS) y la clasificación e interpretación de variantes, entre otros alcances, y existen distintos proveedores a nivel mundial (13) (14). A nivel nacional y regional no existen PEEC que evalúen el desempeño de los estudios genéticos.

En el año 2014 este laboratorio comenzó a participar en el programa de control de calidad externo EMQN y desde 2018 del programa *CF Network* (*Cystic Fibrosis European Network*). Ambos programas están diseñados para evaluar todo el proceso analítico de un laboratorio de diagnóstico molecular, lo que permite conocer el desempeño en las áreas preanalítica, analítica y posanalítica; incluyen además la capacidad de interpretar los resultados a la luz de la información clínica proporcionada e incentivan a los laboratorios a elaborar informes diagnósticos claros y precisos. Actualmente este laboratorio participa en un total de 12 esquemas (11 del EMQN y 1 del *CF Network*).

El objetivo de este trabajo fue evaluar retrospectivamente el desempeño de este laboratorio en los esquemas del EMQN entre los años 2014 y 2022 y del *CF Network* entre 2018 y 2022; asimismo, evaluar también el impacto de la participación en estos programas de evaluación externa sobre la calidad de los estudios.

## Materiales y Métodos

### Participación en los esquemas de control de calidad externo

El esquema de control de calidad consiste en realizar los estudios moleculares sobre muestras incógnita y remitir los informes de los esquemas en un plazo de 8-10 semanas. Se reciben de 2 a 4 muestras de ADN por esquema una vez al año como una derivación clínica simulada (es decir, con una breve descripción del caso clínico). La evaluación de los resultados por parte del EMQN y el programa *CF Network* incluye las categorías de genotipificación, interpretación y exactitud de la información del paciente/informe. El puntaje máximo por categoría es de 2 puntos. Un comité de evaluadores designados para cada esquema evalúa la exactitud, claridad y relevancia clínica del informe elaborado y aplica las deducciones y comentarios pertinentes.

Una vez realizados los estudios y elevados los resultados al EMQN, tiempo después se recibe un informe individual de los resultados obtenidos por el laboratorio (*ILR-Individual Laboratory Report*) en el que se indican –si las hubiera– las penalidades de cada categoría evaluada y las necesidades de mejora detectadas. Además, se recibe un informe de resumen por esquema

(*Scheme Summary Report*) en el que se describen los hallazgos más importantes: resultados generales de los laboratorios participantes, técnicas utilizadas, errores más frecuentes, recomendaciones de nomenclatura y asesoramiento genético, etc. Se detallan los criterios utilizados para aplicar las penalidades por categoría y se indican las principales necesidades de mejora. Existe un período de apelación de los resultados que permite un intercambio activo con los revisores, luego del cual se emite un certificado de participación que incluye la evaluación global del desempeño por esquema. Esta evaluación contempla las tres categorías y se clasifica como desempeño satisfactorio o bajo cuando se encuentra por debajo de los estándares establecidos.

Entre el año 2014 y el 2022 los Laboratorios de Biología Molecular-Genética y de la Unidad de Genómica del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” participamos de los siguientes esquemas del EMQN:

- 2014 a 2022: Charcot-Marie-Tooth (CMT), síndrome hereditario (DFNB1), distrofia miotónica tipo 1 (DM), distrofia muscular de Duchenne/Becker (DMD), síndrome del X frágil (FRAX-Full), ataxia de Friedreich (FRDA), síndromes de Prader-Willi/Angelman (PWAS), atrofia muscular espinal (SMA)
- 2017 a 2022: enfermedades mitocondriales (mtDNA)
- 2019 a 2022: detección de CNVs posnatal (*arrays*)
- 2022: síndromes de Beckwith-Wiedeman y Silver Russell (BWS/SRS)
- 2018 a 2022: esquema del *CF Network* para fibrosis quística (FQ)

Todos los informes fueron remitidos en inglés a excepción del esquema de fibrosis quística que admite informes en español.

### Evaluación de desempeño en los programas de control de calidad EMQN y *CF Network*

Se recolectó la información de los puntajes de este laboratorio y las medias de los laboratorios participantes en las categorías genotipificación, interpretación y exactitud de la información del paciente/informe. Se compararon nuestros puntajes a lo largo del tiempo y en relación al conjunto de los laboratorios participantes. El número de laboratorios participantes por esquema fue variable. En el año 2022, dependiendo del esquema, participaron entre 36 y 199 laboratorios en los 12 esquemas evaluados. La mayoría de los laboratorios eran de origen europeo (81,3%), seguidos por laboratorios de Oceanía (9,0%) y Asia (4,0%) y, en menor medida, por laboratorios de África (1,4%), América del Norte (1,1%), Eurasia (0,4%) y otros laboratorios cuyo origen no fue especificado (0,2%). América Latina estuvo representada por el 2,6% de los laboratorios y el

Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” fue el único representante de la Argentina.

### Técnicas de diagnóstico molecular

Se utilizó la técnica de MLPA (amplificación de múltiples sondas dependiente de ligación, *multiplex ligation-dependent probe amplification*) para los esquemas de CMT, DMD, SMA y mtDNA y la técnica de MS-MLPA específica para metilación (*methylation-specific multiplex ligation-dependent probe amplification*) (MRC Holanda) para los esquemas de PWAS y BWS/SRS.

Las enfermedades por expansión de tripletes (esquemas DM, FRAX, FRDA) se diagnosticaron los primeros años por la técnica de *Southern blot*, la que fue progresivamente reemplazada por la técnica de TP-PCR (*triplet-repeat primed PCR*) (*kit* AmplideX PCR/CE FMRI-Asuragen para FRAX y TP-PCR desarrollada por el laboratorio para DM y FRDA) que permite una mejor discriminación entre los alelos normales, intermedios, premutados y mutaciones completas.

Se empleó la técnica de PCR-RFLP (*PCR-restriction fragment length polymorphism*) en los esquemas de DFNB1 y SMA, la técnica de *multiplex PCR* para el esquema de DFNB1 y la técnica de *Long-PCR* para estudio de deleciones del ADN mitocondrial.

Para el diagnóstico de fibrosis quística se utilizó un *kit* comercial basado en PCR-ARMs (*amplification refractory mutation system-PCR*) que analiza la presencia de 50 variantes patogénicas en el gen *CFTR* (Elucigene CF-EU2v1).

Algunos esquemas también requirieron el uso de secuenciación por Sanger (DFNB1, FQ, mtDNA) y el análisis de microsatélites (PWAS).

Para la detección de CNV constitucionales posnatales (*arrays*) se utilizó la técnica de hibridación genómica comparada (a-CGH) con la plataforma *SurePrint G3 Unrestricted CGH ISCA platform v2*, 8x60K (Agilent).

Los reactivos de MLPA, el *kit* AmplideX PCR/CE FMRI-Asuragen y los reactivos para a-CGH son comercializados en la Argentina bajo la denominación RUO. Las técnicas de TP-PCR, PCR-RFLP, *multiplex PCR*, *Long-PCR*, secuenciación por Sanger y análisis de microsatélites son pruebas LDT. El *kit* Elucigene CF-EU2v1 es el único reactivo IVD.

### Pruebas estadísticas

Se realizó el *test* de Mann-Whitney para evaluar la evolución de las categorías genotipificación, interpretación y exactitud de la información del paciente/informe a lo largo del tiempo. El *test* de Fisher fue utilizado para comparar el porcentaje de esquemas con puntaje por encima de la media en relación al resto de los laboratorios participantes en las tres categorías mencionadas. Un valor de  $p < 0,05$  fue considerado significativo.



## Resultados

### Desempeño en los programas de control de calidad EMQN y CF Network

En total este laboratorio participó en 88 esquemas. El 90,9% (n=80) de los esquemas se informó en forma completa, 4,5% (n=4) en forma parcial y el 4,5% (n=4) no se completó, lo que dio como resultado un total de 84 esquemas evaluables (Tabla I). Los motivos por los cuales unos pocos esquemas no pudieron realizarse y enviarse los resultados fueron: falta de *stock* de reactivos, imposibilidad de importar material radioactivo a causa de la pandemia, insuficiente cantidad de ADN por posible evaporación de las muestras durante su almacenamiento en la aduana e insuficiente cantidad de ADN para la técnica de *Southern blot*. Se completaron en forma parcial tres esquemas que requieren el uso de la técnica de MLPA para el diagnóstico molecular debido a que al menos una muestra de estos esquemas no cumplió con los requisitos de calidad de la técnica y un esquema en el que se empleaba la técnica de *Southern blot*, por escasa cantidad de ADN.

La evaluación global del desempeño fue satisfactoria en el 98,8% de los esquemas en los que se remitieron resultados (83/84). Un único esquema fue calificado como de desempeño bajo por no informar una variante en el número de copias (CNV) en mosaico en uno de los casos

del esquema de *array*, si bien la CNV principal asociada a la patología fue informada correctamente. Se remitieron un total de 243 informes que obtuvieron la calificación máxima en las tres categorías (puntaje=2) en el 71,6% de los mismos (Tabla I). Las deducciones estuvieron mayoritariamente aplicadas en la categoría interpretación (76%), seguidas por la categoría genotipificación (21,3%) y fueron minoritarias en la categoría exactitud de la información del paciente/informe (2,7%).

#### Categoría "genotipificación"

El desempeño en la genotipificación mostró puntaje máximo en el 85,7% (72/84) de los esquemas. Al comparar los resultados de este laboratorio con el total de los laboratorios participantes en cada esquema, se obtuvieron puntajes superiores a la media en el 89,3% de los esquemas, por debajo de la media en el 9,5% y desempeño bajo en el 1,2% restante (Tabla II). Los evaluadores aplicaron en total 16 deducciones en la genotipificación (Tabla III) que correspondieron al 6,6% de los casos evaluados (16/243 informes); 0,8% del total de informes correspondieron a resultados falsamente negativos por la no detección de una variante patogénica por secuenciación de Sanger y la no detección de un bajo nivel de mosaicismo por la técnica de MS-MLPA. Las restantes deducciones de puntaje en esta categoría no representaron un cambio en el diagnóstico del paciente.

Tabla I. Participaciones en esquemas de programas de evaluación externa de la calidad en el período 2014-2022 de los Laboratorios de Biología Molecular-Genética y de la Unidad de Genómica del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"

Esquema	Período	N° de esquemas	Esquemas no completados	Evaluación global del desempeño (satisfactorio/bajo)	N° de informes remitidos	N° de informes con puntaje máximo
CMT	2014-2022	9	1 (total)	8/0	21	20
DFNB1	2014-2022	9	-	9/0	27	18
DM	2014-2022	9	1 (total)	8/0	24	15
DMD	2014-2022	9	1 (parcial)	9/0	25	14
FRAX	2014-2022	9	-	9/0	27	19
FRDA	2014-2022	9	2 (total) y 2 (parcial)	7/0	20	12
PWAS	2014-2022	9	-	9/0	29	26
SMA	2014-2022	9	1 (parcial)	9/0	26	19
mtDNA	2017-2022	6	-	6/0	18	12
FQ	2018-2022	5	-	5/0	15	11
CNV DETECTION [ARRAY]	2019-2022	4	-	3/1	8	6
BWS/SRS	2022	1	-	1/0	3	2
<b>TOTAL</b>		<b>88</b>	<b>4 (total) y 4 (parcial)</b>	<b>83/1</b>	<b>243</b>	<b>174</b>

CMT: Charcot-Marie-Tooth; DFNB1: sordera hereditaria; DM: distrofia miotónica tipo 1; DMD: distrofia muscular de Duchenne/Becker; FRAX-Full: síndrome del X frágil; FRDA: ataxia de Friedreich; PWAS: síndromes de Prader-Willi/Angelman; SMA: atrofia muscular espinal; mtDNA: enfermedades mitocondriales; CNV (*arrays*): detección de CNVs posnatal; BWS/SRS: síndromes de Beckwith-Wiedeman y Silver Russell; FQ: fibrosis quística.

Tabla II. Desempeño del laboratorio en los esquemas en comparación con el total de los laboratorios participantes en el período 2014-2022

Genotipo-Puntaje	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL	Porcentaje
≥ Media del esquema	6	6	8	6	10	11	9	8	11	75	89,3
< Media del esquema	0	1	0	3	0	0	1	2	1	8	9,5
Desempeño bajo	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	1,2
TOTAL	6	7	8	9	10	11	11	10	12	84	100
Interpretación-Puntaje	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL	Porcentaje
≥ Media del esquema	1	1	4	5	8	9	9	9	10	56	66,7
< Media del esquema	5	6	4	4	2	2	2	1	2	28	33,3
Desempeño bajo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	6	7	8	9	10	11	11	10	12	84	100
Exactitud de la información-Puntaje	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	TOTAL	Porcentaje
≥ Media del esquema	6	7	7	8	10	11	11	10	12	82	97,6
< Media del esquema	0	0	1	1	0	0	0	0	0	2	2,4
Desempeño bajo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	6	7	8	9	10	11	11	10	12	84	100

Tabla III. Deducciones en la categoría genotipificación de los 12 esquemas de programas de evaluación externa de la calidad

Deducciones en el genotipo	N° de esquemas
Error en la nomenclatura de las variantes	4
Incorrecta determinación de niveles de heteroplasmia (mtDNA)	3
No indicar versión de MLPA	3
No determinar el tamaño exacto de los alelos en enfermedades causadas por expansión de tripletes	2
No discriminar dos alelos con diferencia de una repetición en enfermedades causadas por expansión de tripletes	1
No detectar variante patogénica (*)	1
No detectar patrón de metilación asociado a una patología en mosaico (*)	1
No detectar segunda variante en mosaico (se detectó la variante asociada a la patología del caso)	1
<b>Total</b>	<b>16</b>

\*Resultados falsamente negativos

### Categoría "interpretación"

En la categoría interpretación se obtuvo puntaje máximo en el 50% (42/84) de los esquemas, con un desempeño superior a la media en el 66,7% de los mismos y por debajo de la media en el 33,3% (Tabla II). Las penalidades en esta categoría incluyeron información no mencionada en el informe o incorrecta interpretación de los resultados que se distribuyeron en los siguientes puntos:

- Metodología: no mencionar sensibilidad y limitaciones, información incompleta de la técnica, no cuantificar el tamaño de la expansión y no indicar los rangos de referencia en las enfermedades causadas por expansión de tripletes, no realizar el es-

tudio molecular de una variante frecuente (21,5%)

- Información sobre el riesgo: no informar el riesgo de recurrencia en la descendencia, de portadores obligados, de expansión en enfermedades causadas por expansión de tripletes, riesgo residual, riesgo de desarrollar una enfermedad (21,5%)
- No indicar la necesidad de realizar otros estudios moleculares para establecer el diagnóstico o etiología (12,5%)
- No realizar una adecuada correlación entre el genotipo y el fenotipo del paciente (10,5%)
- No indicar estudios moleculares en familiares en riesgo (10,5%)
- No indicar claramente la confirmación o exclusión del diagnóstico (6,5%)

- Diagnóstico prenatal: no excluir contaminación materna, datos maternos (4%)
- No recomendar diagnóstico prenatal (4%)
- No recomendar asesoramiento genético (3%)
- No indicar motivo del estudio (3%)
- Variantes: no realizar una correcta clasificación, falta de información sobre la evidencia, no mencionar si se asocia o no con la patología (3%)

Se analizó la evolución de la categoría interpretación a lo largo del tiempo y se observó una mejora estadísticamente significativa en la puntuación absoluta al comparar el desempeño de los seis esquemas iniciales del año 2014

(mediana: 1,37; rango: 0,17-1,92) respecto del desempeño de los mismos en el año 2022 (mediana: 2; rango: 1,93-2,00) ( $p < 0,005$ ; *test* de Mann-Whitney) (Fig. 1). Por otro lado, la comparación entre el porcentaje de esquemas con puntaje por encima de la media en relación al resto de los laboratorios participantes también mostró una mejora estadísticamente significativa entre el año 2014 (1 de 6 esquemas) y el año 2022 (10 de 12 esquemas) ( $p = 0,0128$ , prueba de Fisher) (Fig. 2). Estos resultados evidencian una mejora en la calidad de los informes a partir de la incorporación de las recomendaciones de los PEEC en los que se participó.

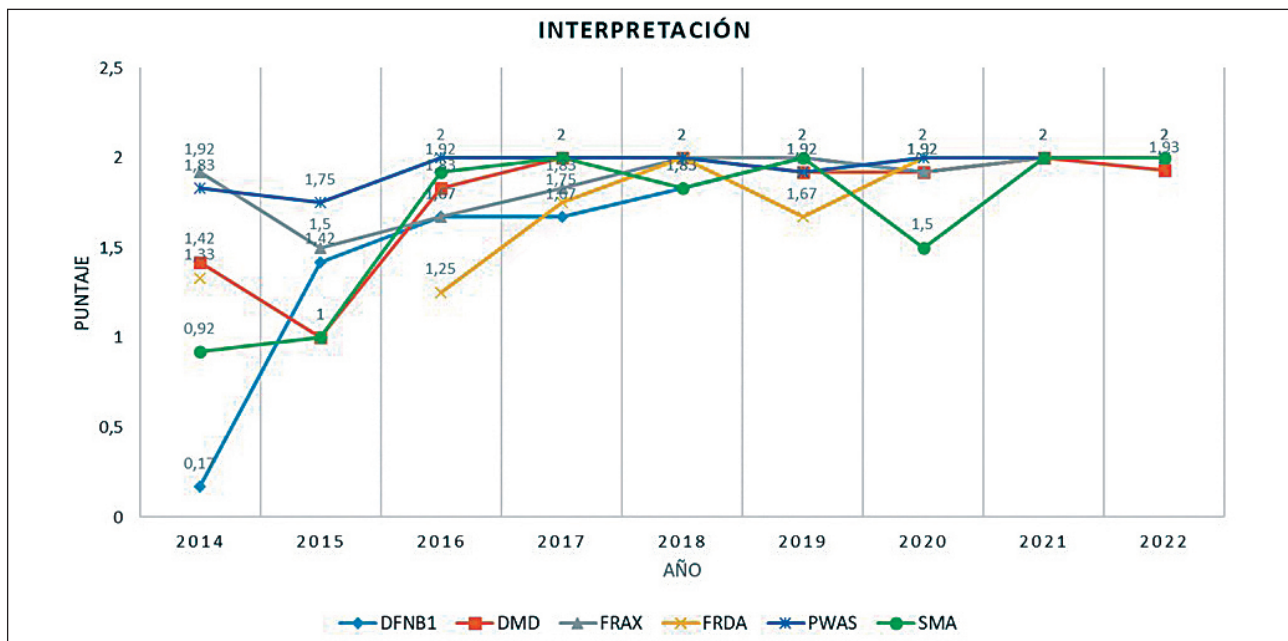


Figura 1. Evolución del puntaje en la categoría "interpretación" en el período 2014-2022 de los seis esquemas de programas de evaluación externa de la calidad en los que se participó en forma continua.

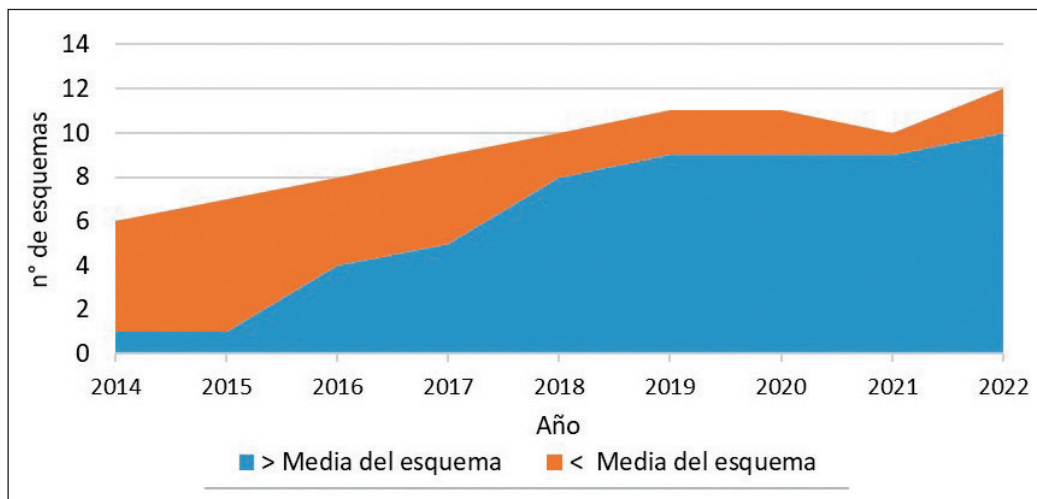


Figura 2. Desempeño del laboratorio en la categoría "interpretación" respecto al resto de los laboratorios participantes. Número de esquemas por encima y por debajo de la media, evolución en el período 2014-2022.

### Categoría “exactitud de la información del paciente/informe”

Esta categoría mostró en el 97,6% (82/84) de los esquemas puntajes superiores a la media con un puntaje máximo en el 96,4% (81/84) de los esquemas. Dentro de las deducciones de puntaje se encuentran la no realización de referencia cruzada en los casos de parejas que consultaron por riesgo en su descendencia y el error de ortografía en el nombre de un paciente.

A modo de ejemplo, se ilustran en las figuras 3A y 3B dos informes del esquema de distrofinopatías que obtuvieron la máxima calificación en las tres categorías donde los evaluadores destacaron que se trataba de informes claros y concisos.

## Discusión y Conclusiones

El diagnóstico molecular de enfermedades genéticas requiere la utilización de una amplia gama de métodos moleculares y un conocimiento detallado de las bases genéticas y epidemiológicas de cada patología. Las variantes genéticas en muchos casos pueden ser analizadas por distintos métodos que pueden presentar ventajas y limitaciones. En muchas de las patologías estudiadas no existen en el mercado opciones de reactivos comerciales (IVD o RUO), sino que el diagnóstico se basa en el diseño de estrategias moleculares mediante pruebas desarrolladas por los laboratorios (LDT). La participación en PEEC dirigidos al diagnóstico de enfermedades genéticas permite obtener una medida objetiva del desempeño técnico y analítico de los laboratorios; pero estos programas también hacen foco en un aspecto importante de los estudios genéticos que es la interpretación y la comunicación de los resultados en el contexto clínico del paciente y/o de sus familiares. Cumplen de esta manera un rol educativo incentivando a los laboratorios a informar los resultados de los estudios genéticos en un formato claro y conciso para garantizar que sean comprensibles e interpretables y no den lugar a una interpretación errónea.

En este trabajo se describió el desempeño de los laboratorios de Biología Molecular-Genética y de la Unidad de Genómica del Hospital de Pediatría “Prof. Dr. Juan P. Garrahan” en los esquemas del EMQN y del *CF Network* en un período de 9 años y se analizó el impacto de esta participación en la calidad de los estudios.

En la categoría “genotipificación” se obtuvo un desempeño satisfactorio en el 98,8% (83/84) de los esquemas, con valores superiores a la media respecto al resto de los laboratorios participantes en el 89,3% de los casos y una tasa de error de 6,6% que incluyó dos resultados falsamente negativos (0,8% de los informes remitidos). Estas tasas de error se encuentran dentro de los valores descriptos en la literatura en donde se han informado

porcentajes de errores del 5% en esquemas de poliposis adenomatosa familiar, 4% en fibrosis quística, 1,5% en beta-talasemia y 1,4% en variantes clínicamente relevantes de genes de interés farmacogenético (15) (16). Cabe destacar que los dos errores críticos correspondientes a los falsos negativos ocurrieron en la primera ronda de participación de dos esquemas correspondientes a dos patologías cuyos estudios moleculares habían sido incorporados recientemente al diagnóstico en estos laboratorios. Este dato destaca la importancia que, pese a contar con profesionales y técnicos con una amplia experiencia, la incorporación de nuevos estudios genéticos siempre resulta un desafío. La participación en los PEEC permitió, en uno de los casos, decidir cambios en el diseño de la técnica para mejorar su *performance*. Por otro lado, en dos oportunidades se tuvieron deducciones por no informar una CNV en mosaico por la técnica de hibridación genómica comparada (a-CGH) y por no detectar un mosaico de metilación por la técnica de MS-MLPA. En el primero de los casos la variante principal patogénica fue informada correctamente; sin embargo, no fue informada una delección en mosaico que podía influir en el fenotipo del caso clínico planteado. Este error fue responsable del único desempeño bajo en los esquemas y fue compartido con el 35% de los laboratorios participantes. En el segundo caso, la técnica de MS-MLPA no permitió detectar regiones de hipo e hipermetilación en mosaico interrogadas por el *kit*, error también compartido con el 30% de los laboratorios. En relación a este último error, es conocida la limitación de la técnica de MS-MLPA para reconocer bajos niveles de mosaicismo frente a otras técnicas más sensibles como la PCR-metilación específica (17) (18). Las demás deducciones de puntaje no implicaron una modificación en el diagnóstico. Asimismo, las deducciones y sugerencias en las enfermedades por expansión de tripletes (síndrome de fragilidad del X, distrofia miotónica tipo I y ataxia de Friedreich) y en el diagnóstico de enfermedades mitocondriales estimularon a realizar cambios para optimizar las metodologías diagnósticas.

La categoría “interpretación” cumple un rol educativo importante en los PEEC debido a que en este punto se evalúa la capacidad de los laboratorios de interpretar los resultados del genotipo en relación a la información clínica proporcionada y, como se mencionó anteriormente, a elaborar informes claros, precisos y concisos de los resultados. Del análisis de desempeño surge que esta categoría es la responsable del mayor porcentaje de deducciones en los informes, ya que, si bien fueron considerados satisfactorios, fue recomendable incorporar mayor información a la que habitualmente era incluida en forma previa a la participación en los PEEC. Las deducciones se debieron mayoritariamente a una incompleta información metodológica y a la relacionada a informar los riesgos de recurrencia de la enfermedad, riesgo de desarrollar la enfermedad, de ser portador



Laboratory XXXX  
 XXXXXXX Hospital  
 Address  
 Contact person  
 Telephone-fax

<b>Name:</b> HERNANI NIMI	<b>Laboratory number:</b> DB754 (batch#20113171)
<b>Sex:</b> Male	<b>Sample Date:</b> 04/03/2021
<b>Medical Record Number:</b> XXXXXX	<b>Date of Report:</b> 08/04/2021
<b>Date of birth:</b> 07/09/2014	<b>Referring Clinician:</b> XXXX (Paediatric Neurologist)

### **MOLECULAR GENETIC ANALYSIS FOR DYSTROPHINOPATHIES (*DMD* gene)**

**Referral reason:** diagnostic testing. Proximal muscle weakness, slight calf hypertrophy. No cardiac or respiratory compromise. Elevated CK.

**Sample type:**

DNA (in TE buffer) extracted from lymphoblastoid cell line (DNA sent by EMQN).

**Method:**

MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). SALSA MLPA P034 DMD mix 1 probemix version B2 y SALSA MLPA P035 DMD mix 2 probemix version B1. Detection of exon deletions and duplications in the human *DMD* gene (79 exons and Dp427c). This method does not detect small variants (missense, nonsense, small insertion and deletion, indel and splicing variants).

NCBI Reference Sequence: NG\_012232.1 (NM\_004006.2).

**Result:**

The patient has a hemizygous deletion of exon 3 to 5 in the *DMD* gene (exon 2 and 6 present).

**Report interpretation:**

This result confirms the clinical suspicion of dystrophinopathy in this patient.

Exon 3 to 5 deletion is predicted to maintain the open reading frame. In-frame deletions generally correlate with Becker Muscular Dystrophy or milder phenotypes of the disease. However, exceptions to the reading frame rule have been documented. This variant has been described in patients with Becker and Duchenne muscular dystrophy according to the data available in LOVD (Leiden Open Variation Database).

Dystrophinopathies are inherited in an X-linked manner. Carrier testing in his mother is recommended to assess her carrier status since approximately one-third of patients have *de novo* pathogenic variants.

Genetic counselling is recommended.

**Reported by:** Name and signature  
 Biochemist

Name and signature  
 Biochemist

Figura 3A. Informe correspondiente al esquema distrofia muscular de Duchenne/Becker (DMD).  
 Ejemplo de informe referido para diagnóstico. (Los datos filiatorios son ficticios).

Laboratory XXXX XXXXXXX Hospital Address Contact person Telephone-fax	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: flex; justify-content: space-between;"><div style="width: 45%;"><p><b>Name:</b> SIMONE QUENTAL <b>Sex:</b> Female <b>Medical Record Number:</b> XXXXXX <b>Date of birth:</b> 05/04/1995</p></div><div style="width: 45%;"><p><b>Laboratory number:</b> DB755 (batch#20113155) <b>Sample Date:</b> 04/03/2021 <b>Date of Report:</b> 08/04/2021 <b>Referring Clinician:</b> XXXX (Clinical Geneticist)</p></div></div>	
<b><u>MOLECULAR GENETIC ANALYSIS FOR DYSTROPHINOPATHIES (<i>DMD</i> gene)</u></b>	
<p><b>Referral reason:</b> carrier testing. Family planning counselling. Family history: maternal uncle with an unknown neuromuscular disorder, wheelchair bound in his early teens and died at the age of 29. No molecular diagnosis available.</p>	
<p><b>Sample type:</b> DNA (in TE buffer) extracted from lymphoblastoid cell line (DNA sent by EMQN).</p>	
<p><b>Method:</b> MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). SALSA MLPA P034 DMD mix 1 probemix version B2 y SALSA MLPA P035 DMD mix 2 probemix version B1. Detection of exon deletions and duplications in the human <i>DMD</i> gene (79 exons and Dp427c). This method does not detect small variants (missense, nonsense, small insertion and deletion, indel and splicing variants). NCBI Reference Sequence: NG_012232.1 (NM_004006.2).</p>	
<p><b>Result:</b> Neither deletions nor duplications were detected.</p>	
<p><b>Report interpretation:</b> The absence of deletions or duplications does not rule out the carrier status of dystrophinopathies in the counselee since deletions and duplications in the <i>DMD</i> gene are described in approximately 75 and 88% of the cases of Duchenne muscular dystrophy and Becker muscular dystrophy respectively. Since MLPA assay only detects deletion and duplication in the <i>DMD</i> gene; sequencing of the <i>DMD</i> gene is recommended to evaluate the presence of small variants. Copy number variants and sequencing analysis of the <i>DMD</i> gene offer ~99% sensitivity for the molecular diagnosis of dystrophinopathies. Due to the fact that the genetic cause of her maternal uncle neuromuscular disorder is unknown, a neuromuscular disease panel including the <i>DMD</i> gene could be considered. Genetic counselling is recommended.</p>	
<b>Reported by:</b> Name and signature Biochemist	Name and signature Biochemist
Page 1 de 1	

Figura 3B. Informe correspondiente al esquema distrofia muscular de Duchenne/Becker (*DMD*). Ejemplo de informe referido para estudio de portador. (Los datos filiatorios son ficticios).

obligado, etc. Cabe destacar en este último punto que pueden existir diferencias entre los distintos países, en cuál es el límite de responsabilidades entre el bioquímico o especialista del laboratorio y los médicos genetistas clínicos para comunicar este tipo de información. En el caso de la Argentina esta responsabilidad generalmente recae sobre los médicos genetistas clínicos. Sin embargo, frente al actual acceso de diferentes especialidades médicas a este tipo de estudios, resulta una buena práctica que los riesgos y otras indicaciones (que pueden incluir la necesidad de realizar otros estudios genéticos, estudios en familiares, etc.) queden documentados en el informe del laboratorio, con responsabilidad bioquímica, y sean posteriormente discutidos en el ámbito del asesoramiento genético.

Al analizar la evolución del desempeño en la categoría interpretación a lo largo de los nueve años de participación en los PEEC, considerando tanto los puntajes absolutos como los puntajes en relación a la media del resto de los laboratorios participantes obtenidos, se observó en ambos casos una mejora estadísticamente significativa. Este dato permite obtener una medida objetiva del impacto positivo de la participación en los PEEC en la calidad de nuestros estudios en los que se fue incorporando la información sugerida por el comité de expertos. La mejora en la interpretación de los informes a partir de la participación continua en PEEC ha sido documentada previamente por el programa UKNEQAS PT/EQA y el programa *CF Network* (11) (19). Asimismo, la participación anual en los PEEC es una instancia que permite revisar las guías de buenas prácticas disponibles para las patologías en las que se participó, como así también estar actualizados sobre cambios en la nomenclatura de las variantes según las recomendaciones de la *Human Genome Variation Society* (HGVS) y de la *International System for Human Cytogenomic Nomenclature* (ISCN) (20) (21).

Frente a la evolución continua de las tecnologías disponibles para el diagnóstico genético es indispensable garantizar una interpretación precisa de los resultados obtenidos y las limitaciones de los métodos utilizados. El Comité de Diagnóstico Molecular (C-MD) de la Federación Internacional de Química Clínica y Medicina de Laboratorio (IFCC) realizó recientemente una encuesta internacional en donde se destaca la necesidad de estandarizar y armonizar los informes de los diagnósticos genéticos (22). Asimismo, los PEEC resaltan esta misma necesidad y fomentan que los laboratorios revisen con frecuencia el formato de sus informes. A nivel europeo se han elaborado y publicado una serie de recomendaciones para informar los resultados de los estudios genómicos en cumplimiento de los requerimientos de la norma ISO 15189:2012 (23) (24). Estas recomendaciones, así como los PEEC en los que se participó, hacen hincapié en realizar informes claros y concisos en los que se pueda destacar la información importante a través, por ejemplo, de distintos formatos

de letra y/o tablas. Si bien se ha trabajado para poder adaptar los informes de los estudios genéticos al sistema informático de este hospital, el mismo aún cuenta con limitaciones para cumplir con los requerimientos que demanda este tipo de informes.

Finalmente, la participación en estos programas requiere de un gran esfuerzo y coordinación por parte de los distintos miembros del laboratorio ya que el envío mayoritario de muestras se concentra principalmente en un único mes del año. Una dificultad en la Argentina a la hora de participar en estos programas internacionales es la falta de una política de importación específica para este tipo de muestras, que quedan en muchas oportunidades retenidas en la aduana un tiempo considerable hasta su liberación y, por lo tanto, dificultan cumplir con los tiempos estipulados para el envío de resultados e incluso, han impedido la participación en este tipo de programas.

En conclusión, como se ha demostrado a través de este estudio, la participación continua en PEEC internacionales ha tenido un impacto positivo en la calidad de los estudios y permite realizar mejoras continuas a partir de las recomendaciones sugeridas por el grupo de evaluadores expertos en cada patología. Asimismo, la participación regular en PEEC es fundamental en la tarea de lograr que los laboratorios que realizan diagnóstico molecular se sumen al proceso de acreditación de los laboratorios bajo la norma ISO 15189, que ya se encuentra vigente en el Laboratorio Central de este hospital.

## Agradecimientos

El Laboratorio de Biología Molecular-Genética y la Unidad de Genómica del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan" agradecen el uso de los datos derivados de los materiales de EMQN CIC y *CF Network* para esta publicación. El uso de los datos de EMQN CIC y *CF Network* no implica que estas organizaciones respalden los métodos utilizados o la validez científica de los hallazgos de esta publicación. EMQN CIC (<https://www.emqn.org/>) es una empresa independiente de interés comunitario (CIC) que proporciona esquemas EQA en el campo de la genética hereditaria, la farmacogenética y la patología molecular, con el objetivo de garantizar que los resultados de las pruebas de laboratorio de diagnóstico genómico sean precisas, confiables y comparables dondequiera que se produzcan.

## Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haber recibido una financiación específica.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

## Correspondencia

Bioq. LUIS PABLO GRAVINA  
 Laboratorio de Biología Molecular-Genética. Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Combate de los Pozos 1881, C1245AAM, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
 Correo electrónico: pablogravina97@gmail.com

## Referencias bibliográficas

1. Nguengang Wakap S, Lambert DM, Olry A, Rodwell C, Gueydan C, Lanneau V, *et al.* Estimating cumulative point prevalence of rare diseases: analysis of the Orphanet database. *Eur J Hum Genet* 2020 Feb; 28 (2): 165-73.
2. Ley 26689. Ley Nacional de Enfermedades Poco Frecuentes. Art. 2 (2011).
3. Ferreira CR. The burden of rare diseases. *Am J Med Genet A* 2019 Jun; 179 (6): 885-92.
4. Online Mendelian inheritance in man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), {date}. World Wide Web URL: <https://omim.org/> (fecha de acceso: 31 de julio de 2023).
5. Horton RH, Lucassen AM. Recent developments in genetic/genomic medicine. *Clin Sci (Lond)* 2019 Mar 5; 133 (5): 697-708.
6. Hastings RJ, Howell RT. The importance and value of EQA for diagnostic genetic laboratories. *J Community Genet* 2010 Mar; 1 (1): 11-7.
7. Payne DA, Russomando G, Linder MW, Baluchova K, Ashavaid T, Steimer W, *et al.* External quality assessment (EQA) and alternative assessment procedures (AAPs) in molecular diagnostics: findings of an international survey. *Clin Chem Lab Med* 2020 May 8; 59 (2): 301-6.
8. ISO 15189:2012E 2012. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/56115.html>.
9. Richards CS, Grody WW. Alternative approaches to proficiency testing in molecular genetics. *Clin Chem* 2003 May; 49 (5): 717-8.
10. Stenhouse SA, Middleton-Price H. Quality assurance in molecular diagnosis: the UK experience. *Methods Mol Med* 1996; 5: 341-52.
11. Ramsden SC, Deans Z, Robinson DO, Mountford R, Sistermans EA, Grody WW, *et al.* Monitoring standards for molecular genetic testing in the United Kingdom, the Netherlands, and Ireland. *Genet Test* 2006 Fall; 10 (3): 147-56.
12. Müller CR; European Molecular Genetics Quality Network. Quality control in mutation analysis: the European Molecular Genetics Quality Network (EMQN). *Eur J Pediatr* 2001 Aug; 160 (8): 464-7.
13. Committee for Molecular Diagnostics (C-MD) of the IFCC. IFCClist of EQAs in molecular diagnostics. Disponible en: <https://ifcc.org/ifcc-scientific-division/sd-committees/c-md/externalqualityassessment-proficiency-testing-in-molecular-diagnostics/> (fecha de acceso: 31 de marzo de 2023).
14. Medical Genetics External Quality Control Assessment Schemes. Disponible en: [https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/genetischeuntersuchung/list-external-quality-control-assessment-schemes.pdf.download.pdf/list-eqc\\_12-2022.pdf](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/biomed/genetischeuntersuchung/list-external-quality-control-assessment-schemes.pdf.download.pdf/list-eqc_12-2022.pdf) (fecha de acceso: 31 de marzo de 2023).
15. Censi F, Tosto F, Florida G, Marra M, Salvatore M, Baffico AM, *et al.* The Italian National External quality assessment program in molecular genetic testing: results of the VII round (2010-2011). *Biomed Res Int* 2013; 2013: 739010.
16. Haselmann V, Geilenkeuser WJ, Helfert S, Eichner R, Hetjens S, Neumaier M, *et al.* Thirteen years of an international external quality assessment scheme for genotyping: results and recommendations. *Clin Chem* 2016 Aug; 62 (8): 1084-95.
17. van Veghel-Plandsoen MM, Wouters CH, Kromosoeto JN, den Ridder-Klünne MC, Halley DJ, van den Ouweland AM. Multiplex ligation-depending probe amplification is not suitable for detection of low-grade mosaicism. *Eur J Hum Genet* 2011 Sep; 19 (9): 1009-12.
18. Brioude F, Kalish JM, Mussa A, Foster AC, Blik J, Ferrero GB, *et al.* Expert consensus document: clinical and molecular diagnosis, screening and management of Beckwith-Wiedemann syndrome: an international consensus statement. *Nat Rev Endocrinol* 2018 Apr; 14 (4): 229-49.
19. Berwouts S, Girodon E, Schwarz M, Stuhmann M, Morris MA, Dequeker E. Improvement of interpretation in cystic fibrosis clinical laboratory reports: longitudinal analysis of external quality assessment data. *Eur J Hum Genet* 2012 Dec; 20 (12): 1209-15.
20. HGVS Sequence Variant Nomenclature. Disponible en: <https://varnomen.hgvs.org/> (fecha de acceso: 1 de marzo de 2022).
21. McGowan-Jordan J, Hastings RJ, Moore, S. ISCN 2020: an international system for human cytogenomic nomenclature. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06867-2> (fecha de acceso: 1 de julio de 2022).
22. Payne DA, Baluchova K, Russomando G, Ahmad-Nejad P, Mamotte C, Rousseau F, *et al.* Toward harmonization of clinical molecular diagnostic reports: findings of an international survey. *Clin Chem Lab Med* 2018 Dec 19; 57 (1): 78-88.
23. Deans ZC, Ahn JW, Carreira IM, Dequeker E, Henderson M, Lovrecic L, *et al.* Recommendations for reporting results of diagnostic genomic testing. *Eur J Hum Genet* 2022 Sep; 30 (9): 1011-6.
24. Association for Clinical Genetic Science (ACGS). General Genetic Laboratory Reporting Recommendations v1.1.\_media\_11649\_acgs-general-genetic-laboratory-reporting-recommendations-2020-v1-1

**Recibido: 3 de agosto de 2023**

**Aceptado: 21 de diciembre de 2023**