



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**Preferencias de métodos de detección de cromosomopatías en
el primer trimestre del embarazo en mujeres mexicanas
posterior a consejo genético.**

Autonomía de la pareja.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

DRA. EVELYN MICHAN HUSNY

ASESOR DE TESIS

DR. NESTOR MEDINA CASTRO

CIUDAD DE MÉXICO. JULIO 2017.



HOSPITAL ESPAÑOL



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Preferencias de métodos de detección de cromosopatías en el primer trimestre del embarazo en mujeres mexicanas posterior a consejo genético. Autonomía de la pareja

AUTORIZACIONES

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Jefe del Departamento de Enseñanza e
Investigación del
Hospital Español de México

Dr. Juan Manuel Medina Lomelí
Profesor Titular del curso de Ginecología y
Obstetricia

Han pasado 4 años desde el día en el que decidí realizar esta especialidad, la cual día a día me ha enamorado, me apasiona y me llena, sin embargo, el camino es largo, y aún más el que está por venir.

Muchos retos, muchas enseñanzas y aprendizajes, las cuales no culminan en este año, se quedan para toda la vida, un camino en el cual no estuve sola y sé que no lo estaré.

Hoy me queda agradecer, agradecer aquellos que estuvieron a mi lado, que me fortalecieron, me enseñaron, me acompañaron, me motivaron y me dieron la mano cuando lo necesité.

Primero que nada quiero agradecer a D-s, pues fielmente creo en él y lo poderosa que puede ser la fe.

A mis padres Carlos y Sara, mi hermana Esther junto con mis abuelos, tíos primos y mi novio me han acompañado en este largo proceso, siempre a mi lado, siempre orgullosos, estando conmigo en los momentos difíciles y en los felices, siempre enseñándome lo importante de la vida y el amor que me tienen.

A mis maestros, pilares en mi formación, pues que sería de los alumnos sin ellos, sin sus enseñanzas, sin sus consejos, regaños, mi crecimiento profesional es gracias a ellos, ejemplos no solo como médicos sino de vida.

A mis compañeros que caminaron junto a mi estos 4 años, a los que conocí, respete y con los que aprendí no solo de medicina, sino de la vida, aprendí a dar, ayudar y que siempre hay que ser compañeros.

Este solo es el principio de muchos retos, aprendizajes y experiencias que están por venir. Gracias a todos soy quien soy.

Y con mucho cariño a mis maestros:

Dr. Manuel Álvarez Navarro

Dr. Juan Manuel Medina Lomelí

Dr. Dante Carbajal Ocampo

Dr. Xavier Aguirre Osete

Dr. Francisco Bernárdez Zapata

Dr. José Alberto Sahagún Quevedo

Dr. Efrén Porras García

Dr. Guillermo Santibañez

Dr. Néstor Medina Castro

Dr. Gerardo Velázquez Cornejo

Dr. Héctor Luis Mondragón

Dr. Sergio Dávila Varga

Dr. Carlos Gerardo Salazar López Ortíz.

Dr. Jorge Gálvez Muñoz

Dr. Sergio Pedraza Barajas

Dr. Oscar Mújica Calderón

Dr. Guillermo T. Ortiz Mani

Dr. Efraín Vázquez Martínez de Velasco

Dr. Leonel Pedraza González

Dr. Sergio Téllez Velasco

Dr. Fernando Pineda de la Rosa

ÍNDICE

- I. MARCO TEÓRICO**
 - A. MARCO CONCEPTUAL**
 - B. TAMIZAJE DE PRIMER TRIMESTRE**
 - C. DNA LIBRE EN SANGRE MATERNA**
 - D. DIAGNÓSTICO DE CROMOSMOPATIAS**
 - E. MODELOS UNIVERSALES**
- II. ANTECEDENTES**
- III. JUSTIFICACIÓN**
- IV. OBJETIVOS**
- V. MATERIAL Y MÉTODOS**
- VI. RESULTADOS**
- VII. DISCUSIÓN**
- VIII. CONCLUSIONES**
- IX. BIBLIOGRAFÍA**

I. Marco teórico

A. Marco Conceptual

La detección de los defectos congénitos es uno de los objetivos principales en la vigilancia prenatal; la incidencia precisa de las anomalías congénitas, es difícil de determinar, sin embargo se calcula un 2-3% de todos los embarazos, la etiología se puede determinar aproximadamente en el 40% de los casos. (1)

Las cromosomopatías ocupan el 6% de las anomalías congénitas, de las cuales las trisomías ocupan el 55% de los abortos y 98% de los recién nacidos vivos con anomalías cromosómicas. (1) El síndrome de Down es la principal trisomía, con una incidencia mundial de 1 de cada 1000 nacidos vivos, seguida por la trisomía 18, la cual tiene una incidencia de 1 en 6000 a 8000 nacidos vivos, en tercer lugar la trisomía 13 con una incidencia de 1 en 8000 a 15000 nacidos vivos. (17)

En México el INEGI muestra a un total de 5.1% de personas con discapacidad, entre las que se incluyen aquellas con síndrome de Down, sin embargo no hay un porcentaje específico para este grupo, sin embargo se calculan 250,000 personas en México con Sd. De Down, con una prevalencia de 11 por cada 10,000 nacimientos.

El Síndrome de Down (SD), también llamado trisomía 21, es la causa más frecuente de retraso mental identificable de origen genético. Se trata de una anomalía cromosómica que aumenta su incidencia con la edad materna, además de ser la entidad que más nacidos vivos reporta y que pueden llegar a la vida adulta, es por ello, que el tamizaje de cromosomopatías va enfocado principalmente a la trisomía 21, por las consecuencias que puede traer al individuo, la familia y a la sociedad, tanto psicológicas, sociales y económicas. (1,8)

Es por esto que se volvió una necesidad tener un diagnóstico temprano, es decir, prenatal. (3,7)

El tamizaje o escrutinio como definición se refiere a “el uso de una prueba sencilla en una población saludable, para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntomas” o también “aquellas acciones preventivas en las cuales una prueba o examen sistematizado es usado, para identificar a los pacientes que requieren una intervención especial”(18). Hay ciertos criterios que debemos saber para poder emplear una prueba de tamizaje como: conocimiento de la enfermedad, conocimiento de la prueba, tratamiento de la enfermedad y consideraciones económicas. (18)

De esta manera inicia la historia del tamizaje de primer trimestre del embarazo, en 1970 el 5% de la población eran mujeres embarazadas mayores de 35 años, en las cuales se observó que el 30% tenían hijos con síndrome de Down, desde ese entonces se consideró la edad materna como un factor importante para la detección de mujeres embarazadas con probabilidad de tener un hijo con trisomía 21. Teniendo una tasa de detección del 30% con un índice de falsos positivos del 5%(2)

En 1980 se introdujo un nuevo método de cribado que tenía en cuenta no sólo la edad materna sino también la unión de varios productos feto-placentarios en la circulación materna. A las 16 semanas de gestación, la mediana de las concentraciones séricas maternas de a-fetoproteína (AFP), estriol no conjugado (E3), gonadotropina coriónica humana (hCG) (total y fracción b libre) e inhibina A en embarazos con trisomía 21 difieren lo suficiente de los valores normales para permitir el uso de combinaciones de algunas o todas estas sustancias en la selección de un grupo de “alto riesgo”. (1, 4) Este método de cribado es más efectivo que el que tiene en cuenta únicamente la edad materna

y, con una misma tasa de técnicas invasivas (alrededor del 5%), teniendo una mayor tasa de detección del 60% con un índice de falsos positivos del 5%. (2,3)

En 1990 con el uso del ultrasonido en el primer trimestre del embarazo, se describió como el exceso de piel de los individuos con síndrome de Down podía visualizarse mediante ecografía como un aumento de la translucencia nucal en el tercer mes de vida intrauterina. (2,6) El grosor de la translucencia nucal fetal en la ecografía de las 11–13+6 semanas se ha combinado con la edad materna para ofrecer un método eficaz de cribado para la trisomía 21; con lo que pueden identificarse alrededor del 75 al 80% de las trisomías. (8, 9,10 ,11)

En el año 2001 se encontró que en el 60–70% de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal no es visible mediante ecografía entre las semanas 11 y 13+6 y que este puede incrementar la tasa de detección de la ecografía del primer trimestre al 90%, con una tasa de falsos positivos del 5%. (2,4, 7)

En los 2000-2010, se unieron todos estos datos ecográficos + la edad materna avanzada + los parámetros bioquímicos, resultando en el test o prueba combinando, dando una tasa de detección del 95%. Sin embargo, se identificaron otros marcadores en el ultrasonido como la regurgitación tricúspide, aumento del índice de pulsatilidad del ducto venoso y aumento de la velocidad de la arteria hepática, dando una tasa de detección del 97% con un índice de falsos positivos del 3%. (2)

B. Tamizaje de primer trimestre

Dentro de los beneficios del tamizaje de primer trimestre está el realizar un cribaje temprano y no esperar hasta el segundo trimestre para sospechar cromosomopatías o sea tarde para interrumpir el embarazo. (2,12)

- Cromosomopatías:

El síndrome de Down es la cromosomopatía principal, por su tasa de nacidos vivos y de posibilidad de llegar a la vida adulta, sin embargo, este tamizaje nos sirve para otras enfermedades como la trisomía 18 y 13, las cuales comparten 3 cosas:

- 1.- Edad materna avanzada
- 2.- Aumento de PAPP
- 3.- Traslucencia nucal aumentada; La translucencia nucal esta aumentada no solo en cromosomopatías sino también en cardiopatías, síndromes genéticos, displasia esquelética entre otras. (2,4)

La tasa de detección de estas dos cromosomopatías es cerca del 95%.

- Defectos Mayores

El ultrasonido de primer trimestre, permite evaluar defectos mayores como acrania, holoprocencefaloa, gastrosquisis, etc. (2)

Estos defectos se detectan en el 31 % de los casos.

Para los defectos cardiacos mayores, se utilizan marcadores como le regurgitación tricúspide, aumento del índice de pulsatilidad del ducto venoso, detectando así hasta el 75% de estas malformaciones. (2,6)

C. DNA libre en sangre materna

Durante los últimos treinta años, investigaciones exhaustivas han pretendido desarrollar un método no invasivo de diagnóstico prenatal basado en el aislamiento y estudio de las células fetales que se encuentran en la circulación materna. (4,6)

En la sangre materna hay miles de fragmentos de DNA, de los cuales un 10% son del feto. (10) Aproximadamente 1 de cada 103–107 células nucleadas de la sangre materna son fetales. Sin embargo, con el uso de sondas de ADN cromosomo-específicas y la hibridación in situ con fluorescencia (FISH), es posible sospechar la trisomía fetal por la presencia de núcleos con tres señales en alguna de las células de la sangre materna enriquecida con células fetales. (2)

En base a la tecnología disponible actualmente, el estudio de células fetales en la sangre periférica materna es más probable que encuentre una aplicación como método de estimación de riesgo, que como método de diagnóstico prenatal no invasivo de anomalías cromosómicas. (2,6)

La sensibilidad de este método es comparable al cribaje bioquímico en suero materno. Sin embargo, al contrario que con el estudio bioquímico que es relativamente fácil de aplicar para el cribaje poblacional, el análisis de células fetales en la sangre materna es una tarea laboriosa y que requiere personal altamente cualificado, así como los altos costos. (4)

Esta prueba tiene una tasa de detección del 99% con un índice de falsos positivos del 0.05%, para síndrome de Down, factores que influyen en esta prueba es un bajo peso materno, una alta masa placentaria y si el PAPP-A es muy bajo es más difícil la detección. (2)

Debido a que su tasa de detección no es del 100%, no es una prueba diagnóstica, es por ello que debemos llamarla como una prueba de tamizaje prenatal no invasiva (NIPT). (2,6)

Para otras trisomías su tasa de detección es menor, en la trisomía 18 es del 96-97% con FP de 0.15%, en la trisomía 13 la TD es menor del 92% con FP del 0.2%. (2)

D. Diagnóstico de cromosomopatías

- Amniocentesis

La amniocentesis consiste en la punción del amnios, para extraer líquido amniótico. Este tipo de procedimiento se realiza alrededor de la semana 15, con el fin de obtener células fetales útiles para el análisis (9).

La amniocentesis también es posible a las 10–14 semanas de gestación. Sin embargo, estudios randomizados han demostrado que tras la amniocentesis precoz el índice de pérdidas fetales es alrededor de un 2% mayor, y la incidencia de pie equino-varo es un 1,6 % mayor que tras la biopsia de vellosidades coriales del primer trimestre o la amniocentesis del segundo trimestre. (12)

- Biopsia de vellosidades coriónicas

La biopsia de vellosidades coriónicas consiste en la obtención de material coriónico; es decir, células del trofoblasto. Este procedimiento permite obtener muestras entre las semanas 10 y 12, pero (representa más riesgos para la madre y el feto (9). Igualmente, en ocasiones, las células embrionarias obtenidas pueden encontrarse contaminadas con las células maternas, lo que impide la efectividad del examen. (5)

Estudios randomizados han demostrado que el índice de pérdidas fetales tras la biopsia de vellosidades coriónicas por vía abdominal es el mismo que tras la amniocentesis del segundo trimestre. (2,5, 9)

Lo más probable es que en centros con experiencia en procedimientos invasivos guiados por ecografía los riesgos de la amniocentesis y la biopsia coriónica sean los mismos, independientemente de la vía de abordaje. (12)

Existe una asociación entre la biopsia de vellosidades coriónicas antes de la semana 10 y anomalías de las extremidades fetales, micrognatia y microglosia. Resulta por tanto obligatorio que sea realizada únicamente después de la semana 11 y por profesionales adecuadamente formados. (2)

E. Modelos Universales

Es por esto que se han creados modelos universales de tamizaje, Nicholaides, propone los siguientes:

- Primer Modelo Universal

El modelo ideal, sería aquel en el que se realiza la prueba de DNA placentario en todas las embarazadas, si este saliera de alto riesgo se procede a realizar una prueba invasiva, si es de bajo riesgo ya no se realiza nada más, pero si no hay un resultado contundente hay que realizar el test combinado con ultrasonido y marcadores bioquímicos, si sale alto riesgo se procede a prueba invasiva y si es de bajo riesgo ya no se realiza nada más.

Aunque este pareciera el modelo ideal por la alta tasa de detección que nos brinda el DNA placentario, los costos superan los 6,000 dls en cada prueba, lo que hace muy costoso este modelo y poco probable a nivel poblacional. Así como el tiempo que tarda el resultado que varía de 9 a 14 días.

- Segundo modelo universal

La primera línea de tamizaje consiste en realizar el test combinado (ultrasonido + marcadores bioquímicos), si el riesgo resulta bajo, no se realiza nada más, pero si el riesgo es alto, se procede a realizar DNA placentario, si resulta en alto riesgo se realiza una prueba invasiva, si es de bajo riesgo no se realiza nada más.

Con este modelo se estima una tasa de detección para síndrome de Down del 86%, para trisomía 18 y 13 del 89% y el uso de pruebas invasivas en un 0.14% (2)

- Tercer modelo universal

Este optimiza gastos y hace más viable el cribaje del primer trimestre en toda la población, consiste en realizar el test combinado del primer trimestre, si el riesgo resulta en $<1:2500$ ya no se realiza nada más.

Si el riesgo es $> 1:10$, es decir hay un alto riesgo, se procede a realizar pruebas invasivas, y para el grupo con riesgo intermedio es decir $1:11-1:2500$, se realizará DNA placentario, si este resulta de alto riesgo se realiza prueba invasiva, si es de bajo riesgo no se hace nada más, y si no hay resultado concluyente se vuelve a realizar el test combinado y obtener un riesgo alto si es $>1:100$ y riesgo bajo si es $<1:100$. (2)

II. Antecedentes

Los programas prenatales para la detección de anomalías cromosómicas, desde su origen en Inglaterra, han sido adoptados en muchos países de todo el mundo. Sin embargo, cada paciente, debe tomar la decisión de realizar una prueba de detección de anomalías cromosómicas, la cual se ve influida por cuestiones culturales, religiosas, éticas y emocionales.

Los estudios que han investigado las preferencias de la mujer embarazada a la hora de elegir un método de cribado, han informado que la gran mayoría lo prefiere en el primer, en lugar del segundo trimestre. Se ha criticado al cribado mediante la TN el hecho de que algunas mujeres con aumento de la TN fetal deben enfrentarse a decisiones innecesarias en lo referente a técnicas invasivas e interrupción del embarazo en una gestación que, de otro modo, hubiera terminado en aborto espontáneo. En un estudio sobre las preferencias de la mujer, alrededor del 70% contestó que hubieran elegido el cribado mediante la TN incluso aunque todos los embarazos con síndrome de Down identificados con éste método hubiesen terminado en aborto antes del segundo trimestre. Las mujeres querían saber si su feto estaba afectado por el síndrome de Down independientemente del resultado final del embarazo, y valoraron positivamente el hecho de conocer la causa del aborto si éste tenía lugar.

La introducción en la práctica clínica de las nuevas tecnologías, tales como ADN placentario y de microarreglos, han ampliado aún más las opciones para las pruebas prenatales. Además, estudios recientes han mostrado una tasa de pérdida fetal menor para procedimientos invasivos. Estos avances han impactado en la decisión que toman los padres en el primer trimestre.

En la práctica clínica el ultrasonido de las 11 a 13.6 semanas es la prueba más rentable para la detección de anomalías cromosómicas. Una combinación de marcadores cromosómicos del primer trimestre pueden detectar alrededor del 90% de los fetos con síndrome de Down, con una tasa de falsos positivos del 5%.

El beneficio del ultrasonido del primer trimestre puede ser mejorado mediante la adición de marcadores bioquímicos en sangre materna (es decir, la PAPP-A y b-hCG libre).

Teniendo en cuenta la precisión de estas pruebas, hoy en día la mejor detección no invasiva de la trisomía 21 es el ADN placentario, sin embargo, es una prueba costosa y que implica al menos dos semanas para obtener el resultado, con una tasa de fracaso entre 2 y 4%.

Sin embargo, estas pruebas son de cribaje, el diagnóstico de anomalías cromosómicas se apoya en procedimientos invasivos como la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas, que en centros con experiencia producen pérdidas con poca frecuencia. Esta información es relevante para los pacientes con el fin de garantizar su autonomía.

III. Justificación

El síndrome de Down es el día de hoy una de las cromosomopatías más estudiadas y con mayor relevancia médica. Desde hace mucho tiempo el ultrasonido del primer trimestre, junto con otros datos como la edad materna avanzada, nos han ayudado como método de cribaje para la sospecha de esta enfermedad, sin embargo, hoy en día contamos con métodos complementarios a éste como los marcadores bioquímicos, con los cuales tenemos una detección hasta del 95% y el DNA placentario con el cual tenemos una tasa de detección hasta del 99%.

También contamos con métodos diagnósticos como la amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas, sin embargo, en nuestro país hemos observado diferentes métodos de cribado del primer trimestre, es por ello la importancia de la asesoría genética a los padres para que ellos conozcan las opciones y respetar sus preferencias.

La Ley de Investigación Biomédica, define el Consejo genético como “El Procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genéticos y sus ventajas y riesgos y, en su caso, para asesorarla en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis. Tiene lugar tanto antes como después de una prueba o cribados genéticos e incluso en ausencia de los mismos”.

IV. Objetivos

Objetivos de Estudio

Objetivo primario

Investigar las preferencias de las mujeres mexicanas en cuanto a la decisión de realizar pruebas adicionales al ultrasonido de primer trimestre (11-13.6SDG), para la detección de cromosomopatías, previo consejo genético en la Unidad de Evaluación fetal.

Objetivo secundario

Clasificar de acuerdo al riesgo obtenido por ultrasonido, que prueba adicional para la detección o diagnóstico de cromosomopatías en el primer trimestre fue la elegida.

Evaluar qué factores intervinieron en la decisión de la pareja para realizar o no pruebas adicionales, teniendo la información y el consejo genético adecuado.

V. Material y métodos

Se trata de un estudio realizado en La Unidad de Evaluación Fetal, en donde se revisaron expedientes clínicos de 2014 al 2016, se identificaron las variables más importantes de esta población como: Edad, raza, paridad, IMC, antecedentes personales patológicos, comorbilidades y método de detección.

- Es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, no aleatorizado, transversal.
- La población en estudio son pacientes embarazadas de 11 a 13.6 semanas de gestación, que acuden a la Unidad de Evaluación Fetal, para realizarse el ultrasonido correspondiente a las semanas, por un médico materno fetal experto.
- Este estudio se basa en la búsqueda de material en los registros de archivo, es por ello que es retrospectivo, se seleccionan los casos que cumplan con los criterios de inclusión, descritos más adelante, es descriptivos ya que no se cuenta con grupo control, observacional y no aleatorizado, en donde se tomaran registro de los datos en estudio una sola vez, por lo tanto también es transversal.
- El estudio se realizará en un solo centro (Unidad de Evaluación Fetal)
- Se realizara una revisión retrospectiva de los últimos 3 años
- Se buscará en los expedientes clínicos de la unidad de evaluación fetal y se reclutaran todas aquellas mujeres con embarazo entre las 11 y 13.6 semanas de gestación que se hayan realizado el ultrasonido de primer trimestre para detección de cromosomopatías.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión de los sujetos

Para ser elegible en este estudio, los individuos deben cumplir con todos los criterios siguientes:

- Femenino de cualquier edad
- Embarazo intrauterino de 11 a 13.6 semanas de gestación
- Embarazos únicos o múltiples.
- Con ultrasonido de primer trimestre para detección de cromosomopatías realizado en la “Unidad de Evaluación Fetal”.

Criterios de exclusión de sujetos

Los individuos que tengan cualquiera de los siguientes criterios de exclusión no podrán participar en el estudio:

- Semanas de gestación menores de 11 semanas o mayores de 13.6 SDG.
- Primer ultrasonido no se haya realizado en la Unidad de Evaluación Fetal.

- Pacientes que ya hayan realizado pruebas diagnósticas.

VI. Resultados

Se eligieron a 1377 pacientes con embarazo entre las 11 y 13.6 semanas de gestación; La edad media de los pacientes fue de 33 años. Se analizaron diversas variables, como grupo étnico, peso, talla, obesidad, paridad, número de fetos, antecedente de hijo con cromosomopatía, comorbilidades, tipo de concepción, antecedente de parto pretérmino o pérdidas gestacionales, descritas en la *tabla 1*.

Tabla 1: características demográficas.

Características demográficas	N	%
Edad promedio	33	
Edad mínima	16	
Edad Máxima	47	
Mayores de 35 años	512	37.18%
Menores de 35 años	865	62.81%
Raza Blanca	1361	98.83%
Raza Este Asiático	13	0.94%
Raza Negra	3	0.2%
Feto único	1340	97.3%
Gemelares	37	2.7%
Paridad Promedio	0.6	
Edad gestacional Promedio	12.6	
Sin antecedentes de cromosomopatía	1372	99.6%
Con antecedentes de cromosomopatía	5	0.4%
Concepción Espontanea	1344	97.6%
Reproducción asistida	33	2.4%
Sin Comorbilidades	1326	96.2%
Con Comorbilidades	51	3.8%
Sin Parto pre término	1364	99%
Con parto pre término	13	1%
Pérdidas en promedio	0.03	
Obesidad (IMC > 30)	120	8.7%

La edad promedio de las pacientes fue de 33 años, con un mínimo de 17 años y una edad máxima de 47 años, el 37.18% de las pacientes fueron mayores de 35 años, con un predominio de más del 98% de la raza blanca.

Se analizaron embarazos únicos y múltiples con una edad gestacional promedio de 12.6 semanas de gestación. Solo el 0.4 % contaba con antecedente de un hijo previo con cromosomopatía.

El 97% de las concepciones fueron espontaneas, y solo el 3% de las pacientes tenían alguna comorbilidad. Entre las principales encontramos: Diabetes, hipertensión arterial sistémica, preeclampsia en embarazo previo, hipotiroidismo y tabaquismo principalmente. (Figura 1)

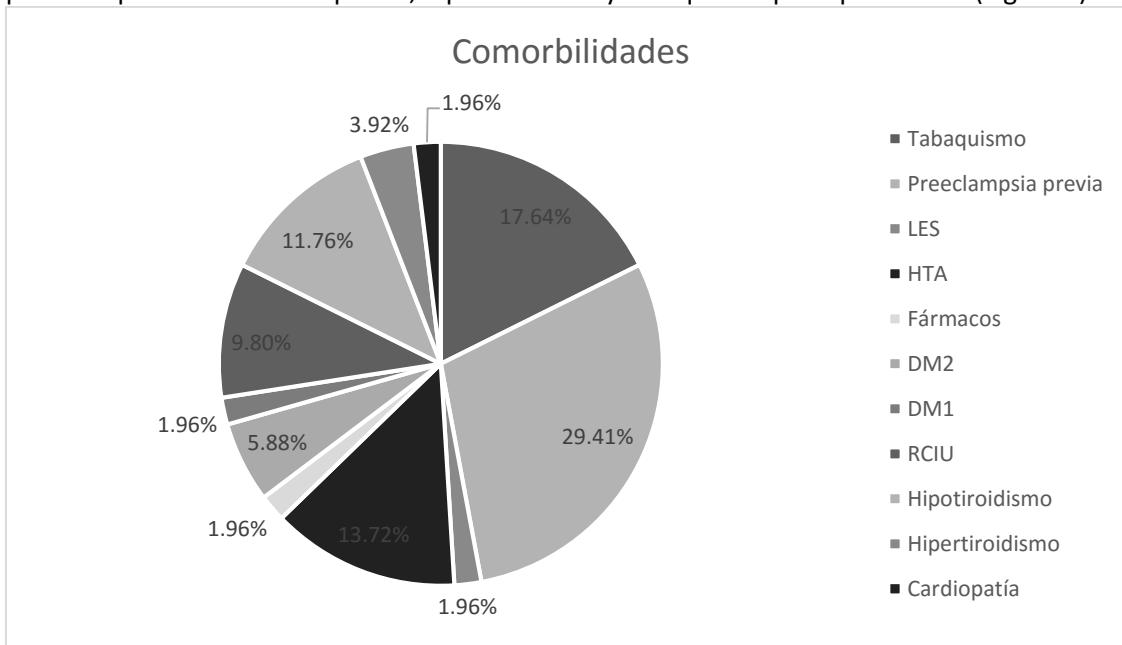


Figura 1: Pacientes con comorbilidades.

De las pacientes incluidas para el estudio, se dividieron en 3 grupos de riesgo por ultrasonido, aquellas de bajo riesgo comprendieron el 92.45%, riesgo intermedio 6.39% y alto riesgo 1.16% de las pacientes.

Una vez obtenido el riesgo por ultrasonido, se les dio consejo genético a cada pareja, en donde se les explicó el riesgo para tener un producto con cromosomopatía, según cada caso, así como las opciones para complementar el ultrasonido, como los son el DUO TEST, el DNA placentario (harmony) y el estudio invasivo, la amniocentesis. Se les explico riesgos, beneficios, alcances y desventajas de cada estudio, y respetando la autonomía de cada pareja se obtuvieron los siguientes resultados. (Tabla 2)

De las pacientes clasificadas en el grupo de bajo riesgo, solo 56 de ellas, es decir el 4.3 % solicitó un estudio adicional, el estudio que con mayor frecuencia se solicitó en este grupo fue el Dúo Test en el 51.7%, seguido del DNA placentario en el 42.8%, quedando solo 3 pacientes que solicitaron estudio invasivo.

En el grupo de riesgo intermedio aumento considerablemente la cantidad de pacientes que solicitaron un estudio adicional, siendo el 36.6% de ellas, el Dúo test siguió siendo el método de preferencia en estas pacientes con un 46.8%, seguido del DNA placentario en un 43.7% y solo el 9.5% solicitó amniocentesis.

En el grupo de alto riesgo, más de la mitad de las pacientes, el 56.22% solicitaron estudio adicional, en este grupo el 50% se realizó el DNA placentario, mientras que el 22.5% el Dúo test y el otro 22.5% se realizaron amniocentesis.

De las 1377 pacientes estudiadas, 97 si realizaron estudio adicional, es decir, el resto de las pacientes (1280) el 92.9%, decidieron que se quedarían solo con los resultados y el riesgo arrojado por el ultrasonido.

Grupo de Riesgo Por USG	Número de pacientes	Solicitan estudio adicional	1.-Dúo Test 2.- ADN p 3.- Invasivo	Probabilidad por el grupo de riesgo x USG	Pacientes mayores de 35 años	Px > 35 + estudio adicional	Pacientes con comorbilidades	Px con comorbilidades + estudio adicional
BAJO = ó > 1000	1,273 (%n=92.45%)	56 (4.3%)	29 (51.7%) 24 (42.86 %) 3 (5.3%)	1 de 44 1 de 53 1 de 424	438 (34.40%)	12 (41.3%) 19 (79.1%) 2 (66.6%)	43 (3.37%)	6 (20.6%) 6 (25.0%) 1 (33.3%)
INTERMEDIO >100 < 1000	88 (%n=6.39 %)	32 (36.3%)	15 (46.8%) 14 (43.7%) 3 (9.5%)	1 de 6 1 de 6 1 de 29	63 (71.59%)	9 (60.0%) 11 (78.5%) 2 (66.6%)	6 (6.81%)	1(6.66%) 1 (7.14%) 0 (0%)
ALTO < 100	16 (%n=1.16%)	9 (56.22%)	2 (22.5%) 5 (55%) 2 (22.5%)	1 de 8 1 de 3 1 de 8	11 (68.75%)	1 (50.0%) 2 (40.0%) 2 (100%)	2 (12.5%)	0 0 1 (50%)
TOTAL	1,377 (100%)	97 (7.04%)	97		512	60	51	16

Tabla 2: proporción de estudios adicionales por grupo de riesgo y características demográficas.

Las pacientes de bajo riesgo que solicitaron estudio adicional, de las 29 que solicitaron Dúo Test, 28 continuaron con el mismo riesgo que otorgó por USG, es decir el 96.5%, solo 1 resultado con riesgo Alto. (Tabla 3a) De las que realizaron DNA placentario 92% resultaron bajo riesgo, 2% riesgo intermedio y 2% alto riesgo para trisomía 21. (Tabla 3b); Por último de las 3 pacientes que se realizaron amniocentesis, las 3 tuvieron un cariotipo normal.

Riesgo Bajo por Ultrasonido	
Dúo Test (29)	Resultado
28 (96.5%)	Bajo Riesgo
1 (3.5%)	Alto Riesgo

Tabla 3a: Resultados de grupo de Bajo riesgo (Dúo Test)

Riesgo Bajo por Ultrasonido	
DNA p (24)	Resultado
22 (92%)	Bajo Riesgo
1 (2%)	Riesgo Intermedio
1 (2%)	Alto riesgo

Tabla 3b: Resultados de grupo de Bajo riesgo (DNA placentario)

Las pacientes de riesgo intermedio que solicitaron estudio adicional, de las 15 que solicitaron Dúo Test, el 46% resultaron en bajo riesgo, 27% en riesgo intermedio y 27% riesgo alto. (Tabla 4a) De las que realizaron DNA placentario 93% resultaron bajo riesgo, 7% alto riesgo para trisomía 13. (Tabla 4b); Por último de las 3 pacientes que se realizaron amniocentesis, las 66.6% tuvieron un cariotipo normal y 33.3% trisomía 21.

Riesgo Intermedio por Ultrasonido	
Dúo Test (15)	Resultado
7 (46%)	Bajo Riesgo
4 (27%)	Riesgo Intermedio
4 (27%)	Alto riesgo

Tabla 4a: Resultados de grupo de Riesgo Intermedio (Dúo Test)

Riesgo Intermedio por Ultrasonido	
DNA p (14)	Resultado
13 (93%)	Bajo Riesgo
1 (7%)	Alto riesgo

Tabla 4b: Resultados de grupo de Riesgo Intermedio (DNA P)

Las pacientes de alto riesgo que solicitaron estudio adicional, de las 2 que solicitaron Dúo Test, el 50% resultó en riesgo intermedio y 50% riesgo alto. (Tabla 5a) De las que realizaron DNA placentario que fueron 5, 80% resultaron bajo riesgo, 20% alto riesgo para trisomía 18. (Tabla 5b); Por último de las 2 pacientes que se realizaron amniocentesis, 1 tuvo cariotipo normal y la otra trisomía 21.

Alto Riesgo por Ultrasonido	
Dúo Test (2)	Resultado
1 (50%)	Riesgo Intermedio
1 (50%)	Alto riesgo

Tabla 5a: Resultados de grupo de Riesgo Alto (Dúo Test)

Alto Riesgo por Ultrasonido	
DNA p (5)	Resultado
4 (80%)	Bajo riesgo
1 (20%)	Alto riesgo

Tabla 5b: Resultados de grupo de Riesgo Alto (DNAp)

Dentro del riesgo obtenido en cada grupo, se sabe que la edad materna avanzada contribuye por si sola a este riesgo, es por ello que identificamos aquellas mujeres mayores de 35 años y observamos que tanto influye la edad en el riesgo así como el la decisión de realizar estudios adicionales. (Figura 2)

Dentro del grupo de bajo riesgo aquellas mujeres mayores de 35 años constituyeron el 34.4%, de ellas solo el 7.53% solicitó estudio adicional, siendo el DNA placentario en un 79.1% el de mayor prevalencia.

En aquellas mujeres con riesgo intermedio, el 71.59% fueron mayores de 35 años, de ellas, el 34.92% solicitó estudio adicional, siendo el DNA placentario en un 78.5% el de mayor prevalencia, seguido por amniocentesis en un 66.66%.

En el grupo de alto riesgo, las mujeres mayores de 35 años fueron el 68.75%, de ellas el 45.45% solicitaron estudio adicional, siendo el 100% de ellas las que solicitaron amniocentesis dentro de este grupo de riesgo.



Figura 2: Grupos de riesgo por ultrasonido en mayores de 35 años

Otro de los aspectos importantes que se evaluó en este estudio fueron las comorbilidades que presentaron las pacientes, siendo las más comunes el tabaquismo, diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertensión arterial, antecedente de preeclampsia en embarazo previo, cardiopatías y lupus.

Evaluamos aquellas pacientes con comorbilidad y en qué grupo de riesgo por ultrasonido estaban, así como si esta entidad afectó a la toma de decisiones o no. (Figura 3)

Obtuvimos los siguientes resultados: En el grupo de Bajo riesgo, el 3.37% tiene una comorbilidad, de ellas el 30.23% pidieron estudio adicional, siendo las que más solicitaron amniocentesis dentro de todo el grupo de riesgo.

En el grupo de riesgo intermedio, las pacientes con comorbilidad comprendieron el 6.8%, de ellas el 33.33% solicitaron estudio adicional, siendo el DNA placentario el de mayor prevalencia en este grupo de riesgo.

Las pacientes en el grupo de alto riesgo con comorbilidad fueron el 12.5%, de ellas el 50% solicitaron estudio adicional, el cual en el 100% fue amniocentesis.

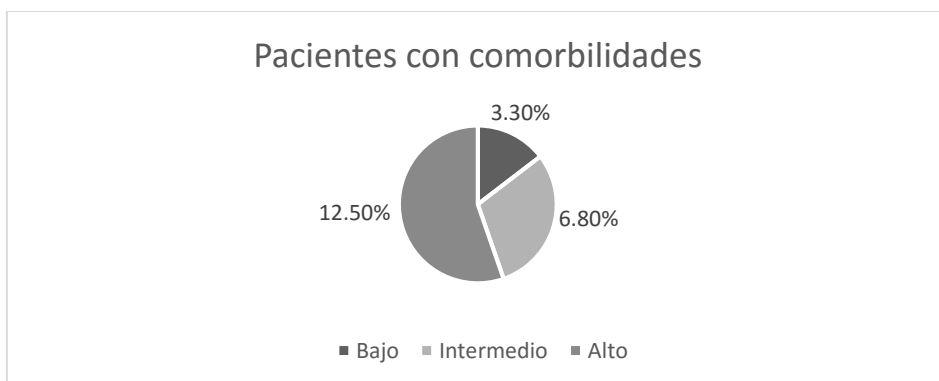


Figura 3: Grupos de riesgo por ultrasonido y comorbilidad

Una vez obtenidos los resultados de aquellas pacientes que solicitaron estudio adicional, aquellas que no se realizaron estudio diagnóstico, y seguían con incertidumbre, se les dio la opción de realizar algún estudio complementario y estos fueron los resultados. (Tabla 6)

Grupo de riesgo por USG	Px solicitan estudio complementario	Estudio previo realizado
Riesgo Bajo	1 Amniocentesis	ADN placentario
Riesgo Intermedio	1 Amniocentesis	ADN placentario
Riesgo Alto	2 Amniocentesis	Dúo Test y ADN Placentario

Tabla 6: Pacientes que solicitaron estudio complementario. .

VII. Discusión

La detección prenatal y el asesoramiento genético en cada pareja debe de ser una parte importante del cuidado prenatal del embarazo.

El ultrasonido de primer trimestre, es decir de la semana 11 a 13.6 semanas de gestación, es una de las claves cruciales para la detección de malformaciones mayores y de cromosomopatías.

El objetivo de este estudio, fue observar la decisión que tomaba cada pareja después de obtener un riesgo por ultrasonido para cromosomopatías y un adecuado asesoramiento genético.

En este estudio obtuvimos 1377 mujeres embarazadas entre la semana 11 y 13.6, que acudieron a la Unidad de Evaluación Fetal entre enero del 2014 hasta diciembre del 2016, se les realizó el ultrasonido de tamizaje para cromosomopatías, y se obtuvo un riesgo dependiendo de éste y otros factores como la edad materna, con ello clasificamos a las pacientes en 3 grupos dependiendo el riesgo, bajo, intermedio o alto.

En nuestro grupo el 92% de las mujeres obtuvieron un riesgo bajo por ultrasonido para cromosomopatías, 6% riesgo intermedio y solo 2% alto riesgo.

Una vez realizado el ultrasonido, a cada pareja se asesoró dependiendo el riesgo obtenido, se les proporcionó información acerca de las ventajas y desventajas del ultrasonido, se ejemplificó el riesgo obtenido y la probabilidad de tener un producto con alguna cromosomopatía, también se les orientó acerca de los distintos métodos de detección que existen, el Dúo Test, el DNA placentario y como método diagnóstico la amniocentesis, así como sus ventajas y desventajas.

Con la información recibida cada pareja, libremente, sin ser influenciada por el médico u orillada a tomar cierta conducta, decidieron realizar algún estudio adicional o quedarse con el resultado obtenido por el Ultrasonido.

Como es de esperarse y con un 90% de detección, la mayoría de las pacientes de bajo riesgo, casi el 96%, se quedaron con el ultrasonido. Observamos que de este grupo, aquellas que decidieron tomar un estudio adicional, la mayoría optó por el estudio más práctico y de bajo costo, el dúo test, en una proporción de 1 de cada 44 parejas, dejando solo en 3 casos opción a la amniocentesis en una proporción de 1 de 424 parejas.

Observamos en los resultados que precisamente aunque se hicieron estudios adicionales, alrededor del 90% continuo siendo de bajo riesgo e incluso aquellas que hicieron estudio diagnóstico, el resultado fue normal, concordando con la tasa de detección que nos da el ultrasonido.

En el caso del grupo de riesgo intermedio, el 6.39% de nuestra población, los resultados resultan estar en un punto medio, probablemente por el rango de riesgo que abarca este grupo (100-999), observamos que el 36% de las pacientes de este grupo solicitó estudio adicional, este es casi 6 veces más que las del grupo de bajo riesgo.

Considerando que este es el grupo que este entre el riesgo bajo y el alto, los resultados en éste fueron menos determinantes, de las pacientes que se realizaron como estudio adicional el Dúo test, con una proporción de 1 de cada 6 parejas, en el 46% disminuyó el riesgo a bajo, sin embargo más

de la mitad continuó o en: riesgo intermedio en el 27%, dejando en ese rango de “incertidumbre” a las pacientes y 27% aumento el riesgo a alto. Sin embargo, aquellas que hicieron el DNA placentario, las cuales fueron 1 de cada 6 parejas, con una tasa de detección de más del 99%, en más del 90% disminuyó el riesgo a bajo y solo 7% elevó el riesgo a alto, así como 2/3 partes de las pacientes que se realizaron amniocentesis, en una proporción de 1 de cada 29 parejas, resultaron con cariotipo normal, lo que nos demuestra que en este grupo hay mayor probabilidad de tener un producto sin alteraciones cromosómicas, que quizás cuando exista esta incertidumbre o ansiedad por los padres, una prueba con mayor tasa de detección como el DNA placentario, pueda ser una mejor elección para estos casos.

En el grupo de alto riesgo, siendo la minoría de las pacientes, en un 1.16% de toda la población, sin embargo, tan solo por el riesgo conferido por ultrasonido, más de la mitad de las pacientes decidieron realizar estudios adicionales, 1 de cada 8 parejas optaron por el Dúo test, en donde se mantuvo en un 50% el riesgo alto y el otro en riesgo intermedio, la mayoría, es decir una de cada 3 parejas optaron por realizar el DNA placentario, en donde el 80% disminuyó su riesgo a bajo, evitando un estudio invasivo. En este grupo fue en donde más parejas optaron por un método invasivo, lo hizo 1 de cada 8 parejas.

Con esto observamos que la mayoría de la población es de bajo riesgo y que mientras se encuentre en este riesgo, con un buen asesoramiento genético e información precisa y no manipulada, la mayoría de las parejas, se quedarán tranquilas con el ultrasonido, si es cierto, a medida que aumenta el riesgo de cromosomopatías, son más las parejas que realizan estudios adicionales y entre mayor el riesgo más estudios de alta detección como el DNA placentario o incluso invasivos.

Observamos que muchas pacientes, sobre todo aquellas con un riesgo bajo, tenían motivos agregados para solicitar estudios adicionales, como edad materna avanzada, antecedente de hijo con alguna cromosomopatía, pérdidas gestacionales recurrentes, ingesta de fármacos en el embarazo, embarazo producto de técnicas de reproducción asistida y en su mayoría ansiedad.

Uno de los factores que más influye en el riesgo obtenido es la edad materna, por lo general se utiliza 35 años como el punto de corte. En este estudio observamos que las mujeres de 35 para arriba fue el 37% de la población, la más grande de 47 años, observando que en el grupo de riesgo intermedio cerca del 70% eran mayores de 35 años y 68% del grupo de alto riesgo, lo cual, nos indica que la edad es uno de los factores más importantes para el riesgo de cromosomopatías, sin embargo, no debe ser tomado en cuenta aislado, sino junto con los demás marcadores del primer trimestre por ultrasonido.

En los 3 grupos las mujeres de 35 años o más que optaron por hacer un estudio adicional, la mayoría decidió por realizar DNA placentario o amniocentesis, sobre todo en el grupo de alto riesgo las amniocentesis solicitadas el 100% fueron por mujeres de este rango de edad.

También en este grupo de edad vimos la importancia que tiene tanto el ultrasonido como el consejo genético, ya que cerca del 90% de las parejas decidieron no solicitar estudio adicional, que en otros centros o con la información incorrecta, muchas parejas sin este asesoramiento, solo por la edad lo solicitarían.

Por último otros de los puntos destacados de este estudio fue determinar si las comorbilidades de las pacientes influyeron en el riesgo o en la decisión de realizar estudios adicionales.

De todas las pacientes incluidas en el estudio, el 3.7% de ellas tenían alguna comorbilidad, en su mayoría tabaquismo, hipotiroidismo, o algún estado hipertensivo. Sin embargo de toda la población que solicitó estudios adicionales solo el 1.16% tenían comorbilidades.

De las pacientes con comorbilidades, el 31.4% solicitó estudio adicional, más que aquellas que lo solicitaron por la edad, y la mayoría que lo hizo también pertenecía al grupo de alto riesgo.

Así que no se puede comprobar que estas comorbilidades influyen directamente en el riesgo de cromosomopatía, sin embargo, si lo hace para que sea un motivo adicional para solicitar otro estudio.

VIII. Conclusiones

Nuestro estudio evidencio la importancia que tiene el control prenatal en el embarazo, sobretodo en el primer trimestre para la detección de cromosopatías.

Hoy en día se cuenta con mucha información, quizás no toda es manejada de la forma adecuada o ética hacia los pacientes, el realizar un ultrasonido para la detección de cromosopatías puede generar mucho estrés e incertidumbre en las parejas, es por ello, que este estudio evidenció que el realizar un ultrasonido por manos expertas, con una tasa de detección del 90% o más, aunado a un consejo genético, en donde los padres entiendan los alcances, desventajas y ventajas de la tecnología y estudios adicionales, pero sobretodo, respetar su autonomía, que ellos sepan que la decisión final es de la pareja, ya que en muchos casos, hay parejas que no importando el resultado, continuarán con el embarazo, y es aquí en donde la información juega un papel fundamental para la toma de decisiones.

Otro de los puntos clave observados en este estudio, fue que a mayor riesgo por ultrasonido, fue mayor la cantidad de pacientes que solicitaron estudio adicional y con ello el tipo de estudio, ya que las parejas que tenían bajo riesgo, solicitaron en su mayoría el estudio menos costoso y más sencillo, el dúo test, sin embargo, conforme aumentó el riesgo, solicitaron no solo más estudios, sino que su tasa de detección fuera mayor, como el DNA placentario o incluso diagnóstico como la amniocentesis.

En el grupo en donde mayor incertidumbre existió fue el de riesgo intermedio, y así sus resultados los menos contundentes, aunque la mayoría, con una prueba de mayor detección o diagnóstica resultaron en bajo riesgo o incluso cariotipos normales.

La edad materna avanzada y las comorbilidad, son un punto clave en la decisión de la pareja, ya que muchas de ellas, a pesar de obtener un riesgo bajo, decidieron realizar estudio adicional por alguno de estos dos factores. Así mismo observamos que las pacientes de mayor edad aumentaban su riesgo por ultrasonido, observando que sigue siendo uno de los factores principales para riesgo.

Por último, lo más importante de este estudio es tener la información adecuada, no ser víctimas de la mercadotecnia o el dinero, como médicos mantener informados a nuestros pacientes, referirlos a un centro con experiencia en medicina materno fetal en donde el asesoramiento a nuestros pacientes sea el correcto y sobretodo respetar y no interferir en sus decisiones.

IX. Bibliografía

1. Nicolaides, Falcón. La ecografía de las 11–13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004
2. Casas-Patiño D et al. Ultrasonido en el primer trimestre del embarazo. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, México, 2012; 50 (5): 497-504498
3. Bevilacqua E., Gil M., Nicolaides KH., Ordoñez E. Performance of screening for aneuploidies by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancies. Ultrasound Obstet Gynecol, Londres, 2015;45:61-6
4. Akolekar R, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH Prediction of miscarriage and stillbirth at 11-13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. Prenat Diagnosis, Londres, 2011;31:38-45
5. Kagan KO, Wright D, Nicolaides KH First-trimester contingent screening for trisomies 21, 18 and 13 by fetal nuchal translucency and ductus venosus flow and maternal blood cell-free DNA testing. Ultrasound Obstet Gynecol, Londres, 2015;45:42-7
6. Hyett J., Mogra R., Sonek J. First Trimester Ultrasound Assessment for Fetal Aneuploidy. Clinical Obstetrics and Gynecology, Australia, 2014;57, (1), 142–158
7. Janneke T Gitsels, Verhoeven P., Manniën J., Martin L., et.al. Factors affecting the uptake of prenatal screening tests for congenital anomalies; a multicentre prospective cohort study Gitsels. BMC Pregnancy and Childbirth 2014, 14:264
8. Barrett AN, Advani HV, Chitty LS, Su LL, Biswas A, Tan WC, Hill M, Choolani M. Evaluation of preferences of women and healthcare professionals in Singapore for implementation of noninvasive prenatal testing for Down syndrome. Singapore Med J. 2016 Jun 29.
9. Carlsson T, Marttala UM, Mattsson E, Ringnér A. Experiences and preferences of care among Swedish immigrants following a prenatal diagnosis of congenital heart defect in the fetus: a qualitative interview study. BMC Pregnancy Childbirth. 2016 Jun 2;16(1):130.
10. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, Groenewoud H, van Vugt JM, Bekker MN. Women's and healthcare professionals' preferences for prenatal testing: a discrete choice experiment. Prenat Diagn. 2015 Jun;35(6):549-57.

11. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jan;45(1):16-26
12. Chard RL, Norton ME. Genetic Counseling for Patients Considering Screening and Diagnosis for Chromosomal Abnormalities. *Clin Lab Med.* 2016 Jun;36(2):227-36.
13. Marokakis S, Kasparian NA, Kennedy SE. Prenatal counselling for congenital anomalies: a systematic review. *Prenat Diagn.* 2016 Jul;36(7):662-71.
14. Ingvarsdottir S, Stefansdottir V, Gottfredsdottir H. Women's preferences for prenatal tests [A discrete choice experiment to contrast noninvasive prenatal testing with current invasive tests]. *Laeknabladid.* 2016 Jun;102(6):277-282.
15. Farrell RM, Nutter B, Agatista PK. Patient-centered prenatal counseling: aligning obstetric healthcare professionals with needs of pregnant women. *Women Health.* 2015;55(3):280-96.
16. Galvan JL. Pruebas de tamizaje. *Red de comunicación e integración Biomédica. México,* 2009; 1:6.
17. Farrell R, Hawkins A, Barragan D, Hudgins L, Taylor J. Knowledge, understanding, and uptake of noninvasive prenatal testing among Latina women. *PrenatDiagn.* 2015 Aug;35(8):748-53.
18. Carlsson T, Marttala UM, Mattsson E, Ringnér A. Experiences and preferences of care among Swedish immigrants following a prenatal diagnosis of congenital heart defect in the fetus: a qualitative interview study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016 Jun 2;16(1):130.
19. Beulen L, Grutters JP, Faas BH, Feenstra I, Groenewoud H, van Vugt JM, Bekker MN. Women's and healthcare professionals' preferences for prenatal testing: a discrete choice experiment. *PrenatDiagn.* 2015 Jun;35(6):549-57.
20. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015 Jan;45(1):16-26

21. Kuppermann M, Norton ME, Thao K, O'Leary A, Nseyo O, Cortez A, Kaimal AJ. Preferences regarding contemporary prenatal genetic tests among women desiring testing: implications for optimal testing strategies. *PrenatDiagn*. 2016 May;36(5):469-75.
22. Nicolaides KH. Screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003 Apr;21(4):313-21.
23. Gil MM, Quezada MS, Revello R, Akolekar R, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for fetal aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015 Mar;45(3):249-66.
24. Mayén Molina DG, Baez Reyes Mdel R, Grether González P, Aizpuru Akel E, Aguinaga Ríos M, García Cavazos R, Gómez Arteaga GM; Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Genetic counseling in perinatal field. *GinecolObstet Mex*. 2009 Jan;77(1):S1-25.
25. Chard RL, Norton ME. Genetic Counseling for Patients Considering Screening and Diagnosis for Chromosomal Abnormalities. *Clin Lab Med*. 2016 Jun;36(2):227-36.
26. Farrell RM, Nutter B, Agatisa PK. Patient-centered prenatal counseling: aligning obstetric healthcare professionals with needs of pregnant women. *Women Health*. 2015;55(3):280-96.