



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"**

**«RESULTADOS DEL TAMIZAJE DE CROMOSOMOPATÍAS DEL PRIMER
TRIMESTRE Y SU CORRELACIÓN CON RESULTADOS PERINATALES EN
MUJERES EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE MEDICINA
MATERNO FETAL DEL CMN "20 DE NOVIEMBRE" EN 2018-2022»**

RPI: 093.2023

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA

DR. LUIS GERARDO BERMÚDEZ RENTERÍA

ASESOR

DRA. EMMA KARINA CANTÚ SEGOVIA

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2023



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.



«RESULTADOS DEL TAMIZAJE DE CROMOSOMOPATÍAS DEL PRIMER TRIMESTRE Y SU CORRELACIÓN CON RESULTADOS PERINATALES EN MUJERES EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL SERVICIO DE MEDICINA MATERNO FETAL DEL CMN “20 DE NOVIEMBRE” EN 2018-2022»



RPI 093.2023

AUTORIZACIONES

Dra. Denisse Añorve Bailón

Subdirectora de Enseñanza e Investigación

Paul Mondragón Terán
Coordinador de Investigación

Dr. Paul Mondragón Terán

Coordinador de Investigación

Dr. José Luis Aceves Chimal

Encargado de la coordinación de enseñanza

Dr. Fernando Escobedo Aguirre
Profesor Titular del Curso de Medicina Materno Fetal

Dr. Fernando Escobedo Aguirre

Profesor Titular del Curso de Medicina Materno Fetal

Dra. Emma Karina Cantú Segovia

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Materno Fetal y Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se me incluye este. Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

Gracias, madre y padre

A mis hermanos, ustedes son mi mano derecha, han estado ahí presentes siempre, y mucho más cuando les he necesitado. Quiero agradecer en esta ocasión tan especial por todas sus ayudas y su compromiso, les agradezco de corazón. Que dios les bendiga.

Tú, quien has sido mi mano derecha durante todo este tiempo; te agradezco por tu desinteresada ayuda, por echarme una mano cuando siempre la necesité. Te agradezco no solo por la ayuda brindada, sino por los buenos momentos en los que convivimos. Eres una gran persona, y me encanta tenerte a mi lado como un gran amigo. ¡Muchas gracias!

A mi asesor de tesis, la Dra. Emma Karina Cantú Segovia, ya que sin su ayuda no hubiera obtenido este logro tan especial. Gracias por sembrar buenas ideas en mi proyecto que los años lograrán hacerlas florecer en mi corazón.

Por último, quiero agradecer a mi casa el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", a mi jefe de servicio el Dr. Fernando Escobedo, a mis maestros el Dr. Milton Lugo, el Dr. Ricardo Solís y el Dr. José Martín Hilton, por todos los momentos que pasamos juntos y tengan presente que no los olvidaré, porque gracias a ustedes tuve la oportunidad de tener una excelente formación como Médico Materno Fetal.

A ti, por ser incondicional en mi vida, si tu más que tus ojos, pues yo MÁS con mis bujeros.

ÍNDICE.

Resumen	5
Introducción	8
Antecedentes	9
Planteamiento del problema	12
Justificación	13
Hipótesis	14
Objetivo General	14
Objetivos particulares	14
Metodología de la Investigación	14
Aspectos éticos	19
Consentimiento informado	19
Conflicto de intereses	19
Condiciones de bioseguridad	20
Recursos	20
Resultados	21
Discusión	29
Conclusión	30
Referencias bibliográficas	31

RESUMEN

«Resultados del tamizaje de cromosomopatías del primer trimestre y su correlación con resultados perinatales en mujeres embarazadas atendidas en el servicio de Medicina Materno Fetal del CMN “20 de Noviembre” en 2018-2022»

Bermúdez Luis G, Cantú Emma K.

Servicio Medicina Materno Fetal
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Antecedentes: Las cromosomopatías se presentan en 1 de cada 150 embarazos. Estas representan la principal causa de mortalidad perinatal y de disfunción cognitiva y física. Es por esto que es de suma importancia realizar un tamizaje prenatal en el primer trimestre que prediga el riesgo de cromosomopatías.

Objetivo: Determinar la precisión diagnóstica del tamizaje combinado del primer trimestre para determinar cromosomopatías.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional, transversal, analítico. Se incluyeron a mujeres embarazadas mayores de 18 años que se realizaron un tamizaje combinado entre la semana 11-14 de gestación y que incluyó: edad materna, medición de fracción beta libre (β -hCG) y de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), medición de Translucencia nucal (TN) y ausencia de hueso nasal (AHN) por ultrasonido. Se recabaron esos datos y se registraron las complicaciones y desenlaces negativos perinatales. Se determinó la sensibilidad y especificidad, así como la tasa de falsos positivos y falsos negativos del triple screening para cromosomopatías.

Resultados: El estudio conformado por un total de 90 pacientes. Las características de la población estudiada fueron una edad promedio de 33.21 años (Desviación Estándar ± 7.36 años) con un rango de 21 a 44 años. El número de embarazos promedio fue de 2 (DE ± 1.22) con un mínimo de 1 embarazo y un máximo de 4 embarazos. La edad gestacional promedio

fue de 35.4 (± 7.47). La edad de riesgo logró una sensibilidad del 100 % con una tasa de falsos positivos del 47%, una especificidad del 53 % con una tasa de falsos negativos del 0%, un valor predictivo positivo del 15.2 % y un valor predictivo negativo del 100 %. Por un lado, los niveles alterados de β -hCG por si solos lograron una sensibilidad del 42.8 % con una tasa de falsos positivos del 93%, una especificidad del 7 % con una tasa de falsos negativos del 57.2%, un valor predictivo positivo del 3 % y un valor predictivo negativo del 60 %, por otro lado, los niveles alterados de por PAPP-A por si solos lograron una sensibilidad del 100 % con una tasa de falsos positivos del 92%, una especificidad del 7 % con una tasa de falsos negativos del 0%, un valor predictivo positivo del 8 % y un valor predictivo negativo del 100 %. La evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal (TN) por si sola logró una sensibilidad del 85.7 % con una tasa de falsos positivos del 3%, una especificidad del 97.6 % con una tasa de falsos negativos del 15%, un valor predictivo positivo del 75 % y un valor predictivo negativo del 98.8 %. Y la precisión diagnóstica del triple screening (edad materna, los niveles de β -hCG y de la proteína plasmática asociada al embarazo en el suero materno, junto con la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal), se identificó una sensibilidad del 85.7 % con una tasa de falsos positivos del 6%, una especificidad del 94 % con una tasa de falsos negativos del 15%, un valor predictivo positivo del 54.5 % y un valor predictivo negativo del 98.7 %.

Conclusiones: En el presente estudio se cumplió la hipótesis de trabajo en donde se encontró una precisión diagnóstica del tamizaje combinado del primer trimestre para determinar cromosopatías con una sensibilidad por arriba del 70% y una especificidad por arriba del 90%. De igual forma, se identificó que el mejor método individual con mejor precisión diagnóstica para identificar alguna cromosopatía es la translucencia nucal, y que el triple screening (edad materna, los niveles de β -hCG y de la proteína plasmática asociada al embarazo en el suero materno, junto con la evaluación ultrasonográfica de la

translucencia nucal), también tienen muy buena sensibilidad y especificidad, lo cual ayuda a realizar un tamizaje prenatal en el primer trimestre que prediga con la mayor certeza posible el riesgo de cromosopatías.

INTRODUCCIÓN.

La aneuploidía se define como la presencia de cromosomas extras o ausencia de cromosomas. Las aneuploidías fetales (cromosomopatías) representan una de las principales causas de mortalidad perinatal, abortos y de discapacidad intelectual y física. Estas, afectan a uno de cada 150 embarazos aproximadamente, siendo la más común la trisomía 21 (síndrome de Down)¹.

El tamizaje prenatal tiene como objetivo la detección temprana de las cromosomopatías fetales compatibles con la vida y se recomienda que se realice en todos los embarazos en el primer trimestre. Además, el tamizaje prenatal se asocia a reducción en el uso de procedimientos invasivos asociados con riesgo de aborto espontáneo, como la biopsia de vellosidades coriónicas, entre otros ¹.

El método de cribado de elección en el primer trimestre de embarazo, es el tamizaje combinado, también conocido como *“triple screening”*. Este se caracteriza por combinar la edad materna, los niveles de gonadotropina coriónica humana fracción beta libre (β -hCG) y de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en el suero materno y de la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal (TN). Cada factor por sí solo predice riesgo de cromosomopatías; sin embargo, al combinarlos, la tasa de detección de aumenta. De hecho, se reporta que este tamizaje es capaz de detectar el $\approx 70\%$ de los síndromes de Down ².

En México se realiza el tamizaje combinado prenatal en el primer trimestre del embarazo, entre las semanas 11 y 13 de gestación, para la detección de cromosomopatías. Sin embargo, no hay estudios publicados en población mexicana en donde se describa su capacidad diagnóstica y su correlación con desenlaces perinatales. Es por esto que el objetivo de este estudio será correlacionar los resultados del tamizaje combinado del primer trimestre con los desenlaces perinatales.

ANTECEDENTES.

Las anomalías cromosómicas afectan aproximadamente a uno de cada 150 embarazos y son responsables del 50 % de los abortos^{1,2}. La aneuploidía se define como la presencia de cromosomas extras o ausencia de cromosomas y representa una de las principales causas de mortalidad perinatal y de discapacidad física y cognitiva³.

El tamizaje prenatal tiene como objetivo la detección temprana de las formas más comunes de cromosopatías compatibles con la supervivencia del neonato. Actualmente, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología recomienda el tamizaje prenatal en el primer trimestre para detectar cromosopatías, a todas las mujeres embarazadas⁴.

El tamizaje prenatal del primer trimestre se realiza entre las semanas 11 y 13 de gestación. Este, permite evaluar el riesgo de cromosopatías fetales y se asocia a reducción en el uso de procedimientos invasivos asociados con riesgo de aborto espontáneo (ej. biopsia de vellosidades coriónicas)⁵⁻⁷.

El tamizaje combinado del primer trimestre, también llamado “*triple screening*” es el método de elección para la detección temprana de cromosopatías fetales. Este tamizaje se basa en la combinación de la edad materna, los niveles de gonadotropina coriónica humana fracción beta libre (β -hCG) y de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en el suero materno y de la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal (TN). El tamizaje combinado no solo permite el diagnóstico temprano de cromosopatías, sino que también brinda una opción de interrupción del embarazo más temprana y segura⁸. Según diversos autores, el tamizaje combinado permite la detección del \approx 80-90% de todos los casos de trisomía 21⁹⁻¹¹

El riesgo de cromosopatías aumenta con la edad materna avanzada. Por ejemplo, el riesgo de que una mujer dé a luz a un recién nacido vivo con trisomía 21 (síndrome de

Down) aumenta de uno en 1480 a los 20 años a uno en 85 a los 40 años¹. En un embarazo sano, los niveles séricos de PAPP-A aumentan exponencialmente, mientras que los niveles de la β -hCG disminuyen después de un aumento ligero entre las semanas 10 y 14¹². Por otra parte, la Translucencia nucal se refiere a un espacio sonoluciente o lleno de líquido claramente delimitado detrás del cuello fetal. Este espacio está presente en todos los fetos, pero un aumento de la medición, se asocia significativamente con trisomía 21 y otras formas de cromosomopatías^{13,14}. La medición de la TN sola tiene una tasa de detección de SD de ~70 % con una tasa de falsos positivos del 5 %. En general, la medición de TN tiene una utilidad limitada como prueba independiente debido a la mayor sensibilidad que se logra con la incorporación de marcadores séricos del primer trimestre⁴.

Se han hecho estudios en donde valoran el rendimiento diagnóstico del tamizaje combinado en el primer trimestre del embarazo. Por ejemplo, en un estudio realizado en Corea, estudiaron el rendimiento del tamizaje combinado en 1,156 mujeres entre las semanas de gestación 10 y 13. Reportaron que la tasa de detección para trisomía 21 era del 80% y para trisomía 13 y 18, del 100%. La tasa de falsos positivos fue de 7.73% para trisomía 21 y de 1.21% para trisomía 18¹⁵.

De igual manera, en un estudio realizado en Brasil, estudiaron el rendimiento del tamizaje prenatal combinado en el primer trimestre. Utilizaron las siguientes variables: edad materna, translucencia nucal, presencia de hueso nasal en US, niveles séricos de PAPP-A y de β -hCG. Analizaron a 2,748 pacientes. La prueba combinada del primer trimestre logró una sensibilidad del 71.4 % con una tasa de falsos positivos del 7.4%, una especificidad del 92.6 %, un valor predictivo positivo del 6.91 % y un valor predictivo negativo del 99.76 %¹⁶.

En un estudio realizado en China, estudiaron el rendimiento del cribado prenatal en el primer trimestre (edad materna, translucencia nucal, marcadores bioquímicos). Analizaron 21,723 embarazos. La tasa de detección del tamizaje combinado para síndrome de Down fue de

72.73% y la tasa de falsos positivos del 2.49%; la tasa de detección de trisomía 18 fue de 73.68% y la tasa de falsos positivos del 0.39%¹⁷.

Así mismo, se han hecho estudios en donde integran otros marcadores al tamizaje combinado tradicional, para tratar de aumentar la capacidad de detección de cromosomopatías. Por ejemplo, en un estudio prospectivo publicado por Nemescu et al en donde incluyeron 1358 mujeres embarazadas, calcularon el riesgo de cromosomopatía con los siguientes marcadores: translucencia nucal, frecuencia cardiaca fetal, hueso nasal, flujo tricúspideo, ducto venoso, niveles de β -hCG y PAPP-A y lo compararon con el tamizaje combinado tradicional. Reportaron que el tamizaje combinado con todos los marcadores ultrasónicos adicionales, no mostró mejoría significativa en la tasa de detección de cromosomopatías¹⁸.

Actualmente se dispone de un nuevo método para la detección de aneuploidías fetales en el primer trimestre: pruebas prenatales no invasivas (NIPT). Este método se puede realizar desde la semana 10 y se basa en el análisis de ADN libre de células en la sangre materna.

El ADN libre de células fetales está presente en la sangre materna y representa el genotipo fetal completo. Por ejemplo, si el feto tiene síndrome de Down, habrá más ADN específico del cromosoma 21 en la circulación materna^{19, 20}. Sin embargo este método es costoso y se encuentra por lo general solo en el sector privado²¹.

Este método ha sido ampliamente validado y se ha comparado con el tamizaje combinado, y ha demostrado ser una prueba de detección de alta precisión con alta sensibilidad (99 %) y especificidad (99.5 %) para trisomía 21, para trisomía 18, las cifras reportadas fueron 96.8 % (sensibilidad) y 99.85% (especificidad) y para trisomía 13 fueron del 92.1 y 99.80% respectivamente. ^{22,23}. Aunque este método tiene mejor rendimiento diagnóstico que el

tamizaje combinado, es muy costoso y no está disponible en todos los hospitales. En nuestro medio, solo disponemos del tamizaje combinado. Es por esto que en presente estudio, analizaremos la capacidad de detección de cromosomopatías por el tamizaje combinado y correlacionaremos su resultado con los desenlaces perinatales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Las cromosomopatías representan una de las principales causas de mortalidad perinatal, abortos tempranos y discapacidad física y cognitiva. Además, se asocian a altos costos sanitarios. Estas se presentan en uno de cada 150 embarazos. Es por esto que el tamizaje prenatal para identificar cromosomopatías es tan importante. Actualmente, se recomienda que todas las embarazadas se sometan a tamizaje prenatal en el primer trimestre para identificar cromosomopatías. El tamizaje prenatal combinado representa la primera elección para identificar de manera temprana cromosomopatías. Este se caracteriza por combinar la edad materna, los niveles de β -hCG y de PAPP-A en el suero materno y de la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nuchal. Con este método, se detectan alrededor del 70% de los casos de cromosomopatías. En México se realiza tamizaje prenatal combinado a todas las mujeres embarazadas entre las semanas 11 y 14 de gestación. Sin embargo, no hay estudios en donde describan su precisión diagnóstica con los desenlaces perinatales. Es por esto que el objetivo de este estudio fue correlacionar los resultados del tamizaje de cromosomopatías del primer trimestre con los desenlaces perinatales. Por lo anterior, surgió la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la precisión diagnóstica del tamizaje combinado del primer trimestre para determinar cromosomopatías?

JUSTIFICACIÓN.

Las anomalías cromosómicas están presentes en ≈ 1 de cada 150 embarazos. Del 3 al 5% de los embarazos son complicados por defectos congénitos y cromosomopatías. Las

malformaciones congénitas representan la principal causa de mortalidad perinatal y son la principal causa de muerte en la infancia. La cromosomopatía más común es la trisomía 21 (síndrome de Down) con una incidencia de 1 en cada 800 nacidos vivos, seguida de la trisomía 13 (1/ 7500 recién nacidos vivos) y la trisomía 18 (1/ 15000 recién nacidos vivos).

El riesgo de cromosomopatías aumenta con la edad materna; sin embargo, existen otros factores (ej. translucencia nucal) que también pueden predecir cromosomopatías. El tamizaje prenatal combinado se caracteriza por combinar la edad materna, los niveles de gonadotropina coriónica humana fracción beta libre (β -hCG) y de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) en el suero materno y de la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal (TN). Y se ha demostrado que, con este tamizaje, se detectan $\approx 70\%$ de los casos de trisomía 21, 18 y 13.

Evaluar la precisión diagnóstica del tamizaje combinado del primer trimestre para determinar cromosomopatías, permitirá realizar un tamizaje prenatal en el primer trimestre que prediga con la mayor certeza posible el riesgo de cromosomopatías.

HIPÓTESIS.

La precisión diagnóstica del tamizaje combinado del primer trimestre para determinar cromosomopatías tendrá una sensibilidad por arriba del 70% y una especificidad por arriba del 90%.

OBJETIVO GENERAL.

Determinar la precisión diagnóstica del tamizaje combinado del primer trimestre para determinar cromosomopatías

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Describir a la población incluida en el estudio.
2. Describir las comorbilidades de las mujeres embarazadas incluidas en el estudio.
3. Describir los malos desenlaces perinatales.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION

Diseño y tipo de estudio.

Según la interferencia del investigador: OBSERVACIONAL.

Según la secuencia temporal: TRANVERSAL.

Según la finalidad: ANALÍTICO.

Según el momento de ocurrencia de información en relación con el inicio del estudio: RETROSPECTIVO.

Población de estudio.

Mujeres embarazadas mayores de 18 años que se realizaron un tamizaje de cromosomopatías en el primer trimestre de embarazo.

Universo de trabajo.

Se incluyó una muestra consecutiva de mujeres embarazadas mayores de 18 años que hayan acudido al servicio de Medicina Materno Fetal del CMN "20 de Noviembre" del 1 de enero del 2018 al 31 de diciembre del 2022.

Tiempo de ejecución.

Del 1 de agosto del 2022 al 30 de abril de 2023.

Definición del grupo control.

Por ser un estudio de recolección de datos de expediente clínico y totalmente descriptivo, un grupo de control no aplicó.

Definición del grupo a intervenir.

Por ser un estudio de recolección de datos de expediente clínico y totalmente descriptivo, un grupo de intervención no aplicó.

Criterios de inclusión.

1. Mujeres embarazadas mayores de 18 años de edad.
2. Que tengan tamizaje de cromosopatías completo entre la semana 11-14 de gestación (PAPPa y β -hCG, medición de translucencia nucal y presencia de hueso nasal por ultrasonido).

Criterios de exclusión.

1. Mujeres con cualquier enfermedad congénita (ej., fibrosis quística, síndrome de Down).

Criterios de eliminación.

1. Expediente clínico incompleto, sin datos del resultado de cromosopatías y tipo de cromosopatías.

Muestreo no probabilístico.

Se utilizó un muestreo consecutivo el cual representa un muestro de tipo no probabilístico.

Descripción operacional de las variables.

Variable	Tipo	Definición conceptual	Codificación de la variable
Edad	Cuantitativa Discreta	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha de consulta registrada en el expediente	Años
Número de gesta	Cuantitativa Discreta	Número de gestas de la paciente	Número de embarazos
Número de abortos	Cuantitativa Discreta	Número de abortos de la paciente	Número de abortos

Número de partos	Cuantitativa Discreta	Número de partos de la paciente	Número de partos
Número de cesáreas	Cuantitativa Discreta	Número de cesáreas de la paciente	Número de cesáreas
Edad gestacional	Cuantitativa Discreta	Edad gestacional actual	Semanas de gestación
Diabetes	Categórica Nominal	Presencia de diabetes gestacional	0=ausencia 1=presencia
Hipertensión Arterial sistémica	Categórica Nominal	Presencia de trastorno hipertensivo del embarazo	0=ausencia 1=presencia
Dislipidemia	Categórica Nominal	Presencia de Dislipidemia	0=ausencia 1=presencia
Enfermedad autoinmune	Categórica Nominal	Presencia de enfermedad autoinmune	0=ausencia 1=presencia
Tabaquismo	Categórica Nominal	Presencia de tabaquismo	0=ausencia 1=presencia
Alcohol	Categórica Nominal	Presencia de alcoholismo	0=ausencia 1=presencia
Ácido fólico	Categórica Nominal	Consumo de ácido fólico	0=ausencia 1=presencia
Cromosomopatía	Categórica Nominal	Presencia de cromosomopatías	0=ausencia 1=presencia
Tipo de cromosomopatía	Categórica Nominal	Tipo de cromosomopatías encontrado	1= Síndrome de Down 2= Síndrome de Edwards 3= Síndrome de Turner
PAPPa	Cuantitativa Continua	Cuantificación de PAPPa	mIU/mL

B HCG	Cuantitativa Continua	Cuantificación de B HCG	mIU/mL
Translucencia nugal	Categórica Nominal	Presencia de translucencia nugal	0=ausencia 1=presencia
Ausencia de hueso nasal	Categórica Nominal	Ausencia de hueso nasal en el feto	0=ausencia 1=presencia
Bajo peso al nacer	Categórica Nominal	Presencia de bajo peso al nacer	0=ausencia 1=presencia
Aborto	Categórica Nominal	Presencia de aborto	0=ausencia 1=presencia
Amenaza de aborto	Categórica Nominal	Presencia de amenaza de aborto	0=ausencia 1=presencia
Restricción del crecimiento intrauterino	Categórica Nominal	Presencia de restricción en el crecimiento intrauterino	0=ausencia 1=presencia
Sufrimiento fetal	Categórica Nominal	Presencia de sufrimiento fetal	0=ausencia 1=presencia
APGAR 1	Cuantitativa Discreta	Puntaje APGAR	Calificación en puntos del 0 al 10 obtenida al minuto de nacimiento
APGAR 2	Cuantitativa Discreta	Puntaje APGAR	Calificación en puntos del 0 al 10 obtenida a los 5 minutos de nacimiento
Síndrome genético	Categórica Nominal	Presencia de síndrome genético al nacimiento	0=ausencia 1=presencia
Internamiento en UCI	Categórica Nominal	El recién nacido requirió internamiento por UCI	0=ausencia 1=presencia

Técnicas y procedimientos a emplear.

Se recabaron los datos relevantes como la edad, antecedentes gineco-obstétricos, comorbilidades, entre otros datos, de expedientes clínicos de mujeres mayores de 18 años embarazadas en el primer trimestre y que se hayan realizado un tamizaje de cromosomopatías. También se identificaron las complicaciones y desenlaces negativos perinatales que las mujeres embarazadas presentaron. No se realizó ninguna intervención, ni se sometió a las pacientes a pruebas extras respecto a lo que se realiza de forma habitual. Tampoco recolectamos muestras de ningún tipo de tejido.

Procesamiento y análisis estadístico.

Se utilizó el programa SPSSStatistics versión 22 para el análisis estadístico. Se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para corroborar la distribución de las variables numéricas. Todas presentaron distribución normal, por lo cual se describieron a través de media y desviación estándar. Las variables categóricas, como la presencia de cromosomopatías o la presencia de complicaciones perinatales, fueron descritas con frecuencias y porcentajes. Se realizó análisis bivariado a través de la prueba exacta de Fisher para la presencia de cromosomopatías en el tamizaje y los desenlaces perinatales negativos como bajo peso al nacer, amenaza de aborto, restricción del crecimiento intrauterino, y requirió Unidad de Cuidados Intensivos. En todas las pruebas se consideró un valor de p menor a 0.05 como significativo. Finalmente se obtuvo la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, tasa de falsos positivos y negativos del triple screening comparado con cada prueba por separado.

ASPECTOS ÉTICOS.

Se trabajó con información registrada en los expedientes clínicos del archivo del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre". La información se manejó de manera anónima y no se utilizaron los nombres de las personas para ningún análisis o presentación de la información obtenida.

Dado que es un estudio de tipo retrolectivo y la obtención de la base de datos fueron expedientes clínicos, se utilizó confidencialidad de datos según lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012.

La investigación se realizó de acuerdo a los estándares nacionales e internacionales de investigación según la Ley General de Salud, las pautas éticas para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos de la Organización Mundial de la Salud, y la declaración de Helsinki.

Protocolo evaluado como protocolo retrospectivo y/o sin riesgo en sesión conjunta por los comités de Investigación. Ética en Investigación y Bioseguridad locales quedando aprobado y registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: 093.2023.

Consentimiento informado.

Por ser un estudio de recolección de datos de expedientes clínicos, y descriptivo, la aplicación de consentimiento no aplicó.

Conflicto de intereses.

Los autores de esta tesis declaran que no existen conflicto de interés en la ejecución y/o publicación de este artículo.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

El estudio se ajusta a la norma oficial mexicana NOM-012-SSA 3-2012 donde se indica que el estudio es sin riesgo, puesto que sólo se evaluó información documental.

RECURSOS.

Registros de embarazos del servicio de medicina materno fetal.

Archivo del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Expediente electrónico: Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH).

RECURSOS HUMANOS.

Dra. Emma Karina Cantú Segovia, médico adscrito al servicio de medicina materno fetal del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

Dr. Luis Gerardo Bermúdez Rentería, médico residente de la subespecialidad de medicina materno fetal, adscrito al Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

RECURSOS MATERIALES.

Hojas de papel.

Pluma.

Lápiz.

Computadora.

Impresora.

RECURSOS FINANCIEROS.

Por ser un estudio descriptivo, sin ningún tipo de intervención, se utilizaron pocos recursos financieros:

- 1 paquete de hojas en blanco: \$60.00.
- 1 cartucho de tinta negra: \$240.00.
- Plumas/Lápiz

El recurso financiero fue directamente a cargo del Tesista.

RESULTADOS

El estudio conformado por un total de 90 pacientes, en donde sus expedientes cumplieron con los criterios de inclusión y con las variables seleccionadas para estudio. Las características de la población estudiada fueron una edad promedio de 33.21 años (DE

± 7.36 años) con un rango de 21 a 44 años. El número de embarazos promedio fue de 2 (DE ± 1.22) con un mínimo de 1 embarazo y un máximo de 4 embarazos. La edad gestacional promedio fue de 35.4 (± 7.47). El valor promedio de la PAPPa fue de 0.86 (DE ± 0.85) con un valor mínimo de 0.48 y un máximo de 8.6; mientras que para la BHCG la media fue de 1.88 (DE ± 2.43) y un rango de 0.73 a 9.9. Otros datos se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población de estudio

Variable	Media (Desviación estándar)	Mínimo-máximo
Edad	33.21 (± 7.36)	21-44
Número de embarazos	2.32 (± 1.22)	1-4
Número de abortos	0.84 (± 1.02)	0-3
Número de partos	0.41 (± 0.92)	0-3
Número de cesáreas	16 (17.8%)	
Edad gestacional	35.4 (± 7.47)	12.6-39.6
PAPPa	0.86 (± 0.85)	0.48-8.6
BHCG	1.88 (± 2.43)	0.73-9.9
APGAR-1 minuto	7.01 (± 1.84)	2-8
APGAR- 5 minutos	7.9 (± 2.15)	2-9

En relación con las comorbilidades el 81.1% (73 mujeres) no tuvieron antecedentes de diabetes, mientras que el 18.9% restante sí. Para la hipertensión arterial, solo el 3.3% reportaron tenerla, mientras que el 96.7% no reportó estar enferma. Por otro lado, 82 mujeres (91.1%) reportaron no tener ninguna enfermedad auto-inmune, mientras que 8 de ellas si mencionaron tenerla (8.9%). Ninguna mujer refirió antecedente de alcoholismo, ni de tabaquismo. Y el 100% de ellas (90 mujeres) mencionaron que si tomaron ácido fólico. Otros datos se pueden observar en la tabla 2.

Tabla 2. Comorbilidades de la población de estudio.

Variable	Frecuencia (%)
Diabetes Mellitus	

Sí	17 (18.9)
No	73 (81.1)
<hr/>	
Hipertensión Arterial	
Sí	3 (3.3)
No	87 (96.7)
<hr/>	
Dislipidemia	
Sí	35 (38.9)
No	55 (61.1)
<hr/>	
Enfermedad Autoinmune	
Sí	8 (8.9)
No	82 (91.1)
<hr/>	
Alcoholismo	
Sí	0 (0)
No	90 (100)
<hr/>	
Tabaquismo	
Sí	0 (0)
No	90 (100)
<hr/>	
Tomó Ácido Fólico	
Sí	90 (100)
No	0 (0)

Al analizar los malos desenlaces perinatales de la población de estudio, se encontró que las cromosomopatías se presentaron en 7 casos (7.8%), de estos 7 casos el 71.4 fueron Síndrome de Down (5 casos), el 14.3 % para Síndrome de Edwards (1 caso) y Síndrome de Turner (1 caso) respectivamente. La translucencia nucal se presentó en el 8.9% del total de los casos, mientras que, la ausencia de hueso nasal solo en el 5.6% del total de los casos. El bajo peso al nacer se presentó en 19 casos (21.1%). La Restricción del Crecimiento Intrauterino se presentó en el 10%, mientras que, el sufrimiento Fetal Agudo solo en el 2.2% de los casos. El Uso de la unidad de Cuidados Intensivos se observó en 7 casos (7.8%). Otros datos se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Malos desenlaces perinatales de la población de estudio.

Variable	Frecuencia (%)
Cromosomopatías	
Sí	7 (7.8)
No	83 (92.2)
<hr/>	
Tipo de Cromosomopatías	
Síndrome de Down	5 (71.4)
Síndrome de Edwards	1 (14.3)

Síndrome de Turner	1 (14.3)
TN	
No	82 (91.1)
Sí	8 (8.9)
HN	
No	85 (94.4)
Sí	5 (5.6)
Aborto	
Sí	10 (88.9)
No	80 (11.1)
Bajo peso al nacer	
No	61 (67.8)
Sí	19 (21.1)
No Valorable	10 (11.1)
Amenaza de aborto	
No	61 (67.8)
Sí	19 (21.1)
No valorable	10 (11.1)
Restricción del crecimiento intrauterino	
No	71 (78.9)
Sí	9 (10)
No valorable	10 (11.1)
Sufrimiento Fetal Agudo	
No	78 (86.7)
Sí	2 (2.2)
No valorable	10 (11.1)
Síndrome genético	
No	80 (88.9)
Sí	0 (0)
No valorable	10 (11.1)
Requirió Unidad de Cuidados Intensivos	
No	73 (81.1)
Sí	7 (7.8)
No valorable	10 (11.1)

Todas las variables tuvieron una distribución normal, se realizó análisis bivariado de los resultados del tamizaje de cromosopatías del primer trimestre con aquellas mujeres que tuvieron un aborto, lo cual fue estadísticamente significativo (ver tabla 4).

Tabla 4. Análisis bivariado de cromosopatías y aborto.

Aborto Cromosopatías

	Sí	No	Valor p*
Sí	4	6	<0.01
No	3	77	

*Valor de p <0.01 a través de la prueba exacta de Fisher.

De igual forma se analizó la variable de cromosomopatías con la de bajo peso al nacer, y con un valor de p <0.01, lo cual fue estadísticamente significativo (ver tabla 5).

Tabla 5. Análisis bivariado de cromosomopatías y bajo peso al nacer.

Bajo peso al nacer	Cromosomopatías		Valor p*
	Si	No	
Si	2	17	<0.01
No	1	60	
No valorable	4	6	

*Valor de p <0.01 a través de la prueba exacta de Fisher.

El análisis de las cromosomopatías con las mujeres que presentaron amenaza de aborto se obtuvo un valor de p <0.01, lo cual fue estadísticamente significativo (ver tabla 6).

Tabla 6. Análisis bivariado de cromosomopatías y amenaza de aborto.

Amenaza de aborto	Cromosomopatías		Valor p*
	Si	No	
Si	2	17	<0.01
No	1	60	
No valorable	4	6	

*Valor de p <0.01 a través de la prueba exacta de Fisher.

Para la restricción en el crecimiento intrauterino y su relación con las cromosomopatías, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ver tabla 7).

Tabla 7. Análisis bivariado de cromosomopatías y restricción en el crecimiento intrauterino.

Restricción en el crecimiento	Cromosomopatías		Valor p*
	Si	No	
Si	2	7	<0.01
No	1	70	
No valorable	4	6	

*Valor de p <0.01 a través de la prueba exacta de Fisher.

En la tabla 8 se puede observar el análisis bivariado del sufrimiento fetal agudo y las cromosomopatías, la cual fue estadísticamente significativa con un valor de p <0.01.

Tabla 8. Análisis bivariado de cromosomopatías y sufrimiento fetal agudo.

Sufrimiento fetal agudo	Cromosomopatías		Valor p*
	Si	No	
Si	3	4	<0.01
No	0	73	
No valorable	4	6	

*Valor de p <0.01 a través de la prueba exacta de Fisher.

Cuando se realizó el análisis de la presencia de cromosomopatías y el uso de los Cuidados Intensivos, se encontró un valor de p <0.01, lo cual fue estadísticamente significativo (Ver tabla 9).

Tabla 9. Análisis bivariado de cromosomopatías y requirió Unidad de Cuidados Intensivos.

Requirió Unidad de Cuidados	Cromosomopatías		Valor p*
	Si	No	
Si	0	2	
No	3	75	<0.01
No valorable	4	6	

*Valor de p <0.01 a través de la prueba exacta de Fisher.

La edad de riesgo logró una sensibilidad del 100 % con una tasa de falsos positivos del 47%, una especificidad del 53 % con una tasa de falsos negativos del 0%, un valor predictivo positivo del 15.2 % y un valor predictivo negativo del 100 %. (Ver tabla 10).

Tabla 10. Precisión diagnóstica de la edad de riesgo para determinar cromosomopatías.

Edad de riesgo	Cromosomopatías		Valores predictivos
	Si	No	
Si	7	39	15.2%***
No	0	44	100%****
	100%*	53%**	

*Sensibilidad, **Especificidad, ***Valor predictivo positivo, ****Valor predictivo negativo

Los niveles alterados de β -hCG por si solos lograron una sensibilidad del 42.8 % con una tasa de falsos positivos del 93%, una especificidad del 7 % con una tasa de falsos negativos del 57.2%, un valor predictivo positivo del 3 % y un valor predictivo negativo del 60 %. (Ver tabla 11).

Tabla 11. Precisión diagnóstica de la alteración de los niveles de β -hCG para determinar cromosomopatías.

Cromosomopatías

Alteración de los niveles de β -hCG	Cromosomopatías		Valores predictivos
	Si	No	
Si	3	77	3%***
No	4	6	60%****
	42.8%*	7%**	

*Sensibilidad, **Especificidad, ***Valor predictivo positivo, ****Valor predictivo negativo

Los niveles alterados de por PAPP-A por si solos lograron una sensibilidad del 100 % con una tasa de falsos positivos del 92%, una especificidad del 7 % con una tasa de falsos negativos del 0%, un valor predictivo positivo del 8 % y un valor predictivo negativo del 100 %. (Ver tabla 12).

Tabla 12. Precisión diagnóstica de la alteración de los niveles de PAPP-A para determinar cromosomopatías.

Alteración de los niveles de PAPP-a	Cromosomopatías		Valores predictivos
	Si	No	
Si	7	77	8%***
No	0	6	100%****
	100%*	7%**	

*Sensibilidad, **Especificidad, ***Valor predictivo positivo, ****Valor predictivo negativo

La evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal (TN) por si sola logró una sensibilidad del 85.7 % con una tasa de falsos positivos del 3%, una especificidad del 97.6 % con una tasa de falsos negativos del 15%, un valor predictivo positivo del 75 % y un valor predictivo negativo del 98.8 %. (Ver tabla 13).

Tabla 13. Precisión diagnóstica de la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal para determinar cromosomopatías.

Cromosomopatías

Alteración de la translucencia nucal	Cromosomopatías		Valores predictivos
	Si	No	
Si	6	2	75%***
No	1	81	98.8%****
	85.7%*	97.6%**	

*Sensibilidad, **Especificidad, ***Valor predictivo positivo, ****Valor predictivo negativo

Finalmente, cuando se evaluó la precisión diagnóstica del triple screening (edad materna, los niveles de β -hCG y de la proteína plasmática asociada al embarazo en el suero materno, junto con la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal), se identificó una sensibilidad del 85.7 % con una tasa de falsos positivos del 6%, una especificidad del 94 % con una tasa de falsos negativos del 15%, un valor predictivo positivo del 54.5 % y un valor predictivo negativo del 98.7 %. (Ver tabla 14).

Tabla 14. Precisión diagnóstica del triple screening para determinar cromosomopatías.

Alteración del triple screening	Cromosomopatías		Valores predictivos
	Si	No	
Si	6	5	54.5%***
No	1	78	98.7%****
	85.7%*	94%**	

*Sensibilidad, **Especificidad, ***Valor predictivo positivo, ****Valor predictivo negativo

DISCUSIÓN.

Con los resultados de este estudio se pudo comprobar que el tamizaje combinado tiene muy buena certeza diagnóstica con una sensibilidad y especificidad por arriba del 85% para detectar cromosomopatías, similar a lo reportado por diversos autores, (detección del ≈80-90% de todos los casos de trisomía 21) ⁹⁻¹¹.

En un embarazo sano, los niveles séricos de PAPP-A aumentan exponencialmente, mientras que, los niveles de la β -hCG disminuyen. Los niveles alterados de por PAPP-A tuvieron una mayor sensibilidad comparada con los niveles alterados de la β -hCG, sin embargo, ambas pruebas por si solas, son muy poco específicas.

La translucencia nuchal en este estudio demostró ser la prueba individual con mayor sensibilidad y especificidad para detectar cromosomopatías, una sensibilidad del 85.7 % y una especificidad del 97.6 %, con detección diagnóstica mayor a lo reportado en la literatura, en donde mencionan que la medición de la TN sola tiene una tasa de detección de cromosomopatías como el Síndrome de Down de ~70 % con una tasa de falsos positivos del 5 % ^{13,14}.

Al evaluarse el triple screening en este trabajo, se identificó que tiene una sensibilidad y especificidad por arriba del 85%, similar a lo reportado a un estudio en Corea, en 1,156 mujeres entre las semanas de gestación 10 y 13, en donde reportaron que el rendimiento del tamizaje combinado de la tasa de detección para cromosomopatías fue arriba del 80% ¹⁵, y una sensibilidad superior a lo reportado en Brasil, donde analizaron a 2,748 pacientes, y reportaron el rendimiento del tamizaje prenatal combinado en el primer trimestre con una sensibilidad del 71.4 % ¹⁶, y también con una sensibilidad mayor al estudio realizado en China con 21,723 embarazos, que reportó una tasa de sensibilidad del 72.73% ¹⁷.

Por otro lado, se ha realizado estudios en donde integran otros marcadores al tamizaje combinado tradicional para tratar de aumentar la capacidad de detección de cromosomopatías como la translucencia nucal, frecuencia cardiaca fetal, hueso nasal, flujo tricúspideo, ducto venoso, niveles de β -hCG y PAPP-A, comparándolo con el tamizaje combinado tradicional, sin embargo, no se ha demostrado una mejoría significativa en la tasa de detección de cromosomopatías con estos marcadores extras¹⁸.

Finalmente, hoy en día existe un nuevo método para la detección de aneuploidías fetales en el primer trimestre conocido como pruebas prenatales no invasivas (NIPT), con una tasa de precisión más alta por arriba del 90%, sin embargo, este método es más costoso y no se encuentra disponible en hospitales públicos como en donde se realizó este estudio ^{19,20,21}.

CONCLUSIÓN

En el presente estudio se cumplió la hipótesis de trabajo en donde se encontró una precisión diagnóstica del tamizaje combinado del primer trimestre para determinar cromosomopatías con sensibilidad por arriba del 70% y una especificidad por arriba del 90%.

De igual forma, se identificó que el mejor método individual con mejor precisión diagnóstica para identificar alguna cromosomopatía es la translucencia nucal, y que el triple screening (edad materna, los niveles de β -hCG y de la proteína plasmática asociada al embarazo en el suero materno, junto con la evaluación ultrasonográfica de la translucencia nucal), también tienen muy buena sensibilidad y especificidad, lo cual ayuda a realizar un tamizaje prenatal en el primer trimestre que prediga con la mayor certeza posible el riesgo de cromosomopatías.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- American College of Obstetricians and Gynecologists. 'Committee on Practice Bulletins—Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal–Fetal Medicine. 2016. *Practice bulletin*, (162), 976-978.
- 2.- American College of Obstetricians and Gynecologists. (2018). ACOG Practice Bulletin No. 200: early pregnancy loss. *Obstetrics and gynecology*, 132(5), e197-e207.
- 3.- Dashe, J. S. (2016). Aneuploidy screening in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 128(1), 181-194.
- 4.- ACOG Committee on Practice Bulletins. (2007). ACOG Practice Bulletin No. 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol*, 109(1), 217-227.
- 5.- Kotarski, J., Wielgoś, M., Brązert, J., Czajka, R., Czekierdowski, A., Drews, K., ... & Węgrzyn, P. (2009). Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego dotyczące postępowania w zakresie diagnostyki prenatalnej. *Ginekologia Polska*, 80(5).
- 6.- Wielgoś M (2009). Diagnostyka prenatalna z elementami perinatologii. *Via Medica*, 1–45.
- 7.- Ziolkowska, K., Dydowicz, P., Sobkowski, M., Tobola-Wrobel, K., Wysocka, E., & Pietryga, M. (2019). The clinical usefulness of biochemical (free β -hCg, PaPP-a) and ultrasound (nuchal translucency) parameters in prenatal screening of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Ginekologia Polska*, 90(3), 161-166.
- 8.- Spencer, K., Spencer, C. E., Power, M., Dawson, C., & Nicolaides, K. H. (2003). Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one-stop clinic: a review of three years prospective experience. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*, 110(3), 281-286.
- 9.- Nicolaides, K. H. (2003). Screening for chromosomal defects. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 21(4), 313-321.
- 10.- Avgidou, K., Papageorghiou, A., Bindra, R., Spencer, K., & Nicolaides, K. H. (2005). Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *American journal of obstetrics and gynecology*, 192(6), 1761-1767.
- 11.- Sieroszewski, P., Słowakiewicz, K., & Perenc, M. (2010). Interpretacja fałszywie dodatnich wyników biochemicznych testów prenatalnych. *Ginekol Pol*, 81, 210-214.

- 12.- Sofija, M. S., Małgorzata, P., Grażyna, D., & Piotr, S. (2009). Nieinwazyjny test prenatalny w I trymestrze ciąży (pomiar NT oraz oznaczenia β -hCG i PAPP-A) w diagnostyce wad płodu w populacji polskiej—porównanie biochemicznych norm własnych i danych światowych. *Ginekol Pol*, 80, 851-855.
- 13.- Nicolaides, K. H. (2004). Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *American journal of obstetrics and gynecology*, 191(1), 45-67.
- 14.- Snijders, R. J., Noble, P., Sebire, N., Souka, A., & Nicolaides, K. H. (1998). Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. 1998. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchaltranslucency thickness at 10–14 weeks of gestation. *Lancet*, 352(9125), 343-346.
- 15.- Park, S. Y., Jang, I. A., Lee, M. A., Kim, Y. J., Chun, S. H., & Park, M. H. (2016). Screening for chromosomal abnormalities using combined test in the first trimester of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology Science*, 59(5), 357-366.
- 16.- Abib, L. P. A., Sá, R. A. M. D., & Peixoto-Filho, F. M. (2018). First-trimester combined screening test for aneuploidies in Brazilian unselected pregnancies: diagnostic performance of fetal medicine foundation algorithm. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 40, 384-389.
- 17.- Luo, W., Pang, L., He, B., Han, D. W., Lai, Y., Hu, T., ... & Liu, S. L. (2020). Analysis of 21 723 Pregnant Women's First Trimester Screening for Down Syndrome in Sichuan Province. *Sichuan da xue xue bao. Yi xue ban= Journal of Sichuan University. Medical Science Edition*, 51(1), 49-53.
- 18.- Nemescu, D., Bratie, A., Mihaila, A., Navolan, D., & Tanase, A. (2018). First trimester combined screening for fetal aneuploidies enhanced with additional ultrasound markers: an 8-year prospective study. *Ginekologia polska*, 89(4), 206-211.
- 19.- Lo, Y. D., Tein, M. S., Lau, T. K., Haines, C. J., Leung, T. N., Poon, P. M., ... & Hjelm, N. M. (1998). Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *The American Journal of Human Genetics*, 62(4), 768-775.

- 20.- Fan, H. C., Blumenfeld, Y. J., Chitkara, U., Hudgins, L., & Quake, S. R. (2008). Noninvasive diagnosis of fetal aneuploidy by shotgun sequencing DNA from maternal blood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(42), 16266-16271.
- 21.- Minear, M. A., Lewis, C., Pradhan, S., & Chandrasekharan, S. (2015). Global perspectives on clinical adoption of NIPT. *Prenatal diagnosis*, 35(10), 959-967.
- 22.- Norton, M. E., Jacobsson, B., Swamy, G. K., Laurent, L. C., Ranzini, A. C., Brar, H., ... & Wapner, R. J. (2015). Cell-free DNA analysis for noninvasive examination of trisomy. *New England Journal of Medicine*, 372(17), 1589-1597.
- 23.- Gil, M. M., Accurti, V., Santacruz, B., Plana, M. N., & Nicolaidis, K. H. (2017). Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 50(3), 302-314