



UNIVERSIDAD DEL AZUAY

FACULTAD DE MEDICINA

**Revisión sistemática sobre ventajas y desventajas del test prenatal no
invasivo en el control del embarazo**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Médico General

**Autores: Joaquina Juliana Idrovo Yanza y
Madia Gisel Illescas Larco**

Director: Dra. Vivian Alejandra Neira Molina

Cuenca, junio de 2024

Revisión sistemática sobre ventajas y desventajas del test prenatal no invasivo en el control del embarazo

RESUMEN

Objetivos: Conocer las ventajas y desventajas del uso del NIPT en el control del embarazo. Reconocer la seguridad y la precisión diagnóstica del NIPT frente a las pruebas tradicionales de tamizaje. Comprender los retos y/o dificultades en la implementación del NIPT.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada entre los años 2013 y 2023 en línea en las bases de datos DOAJ, Pubmed y Scielo. Tras la exclusión de artículos duplicados y que no cumplían con los criterios de inclusión se obtuvo un total de 40 artículos con lo que se realizó el respectivo análisis.

Resultados: La muestra incluyó un total de 677,992 mujeres embarazadas, con edades maternas que oscilaron entre 15 y 59 años. La efectividad del NIPT se reportó en el 62.5% de los casos y se detectaron aneuploidías en el 1.1% de las participantes, siendo la trisomía 21 la más común. El 85% de los estudios destacan la alta precisión del NIPT, aunque solo el 10% menciona la seguridad del procedimiento. La utilidad del NIPT varía, siendo efectivo en la detección de las trisomías más comunes y, en menor medida, otras aneuploidías.

Conclusiones: NIPT posee una alta precisión para la detección de aneuploidías cromosómicas fetales. Se sugiere su consideración como estudio de tamizaje de primera línea, sin embargo, existe la necesidad de nuevos estudios al respecto. La implementación de NIPT ha significado una reducción significativa en el uso de procedimientos invasivos, no obstante, son necesarios para confirmar los resultados positivos. Aún quedan por realizar nuevas investigaciones en otras poblaciones de interés. Su costo y la necesidad de profesionales capacitados representan barreras para su implementación.

Palabras clave: NIPT, ventajas, desventajas, seguridad, desafíos

ABSTRACT

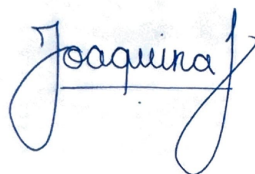
Objectives: To understand the advantages and disadvantages of using NIPT in pregnancy management. To recognize the safety and diagnostic accuracy of NIPT compared to traditional screening tests. To comprehend the challenges and/or difficulties in implementing NIPT.

Methodology: A systematic review of the literature published between 2013 and 2023 was conducted online in the DOAJ, PubMed, and Scielo databases. After excluding duplicate articles and those not meeting inclusion criteria, a total of 40 articles were obtained for analysis.

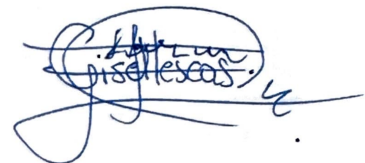
Results: The sample included a total of 677,992 pregnant women, with maternal ages ranging from 15 to 59 years. The effectiveness of NIPT was reported in 62.5% of cases, and aneuploidies were detected in 1.1% of participants, with trisomy 21 being the most common. 85% of the studies highlight the high precision of NIPT, although only 10% mention the safety of the procedure. The utility of NIPT varies, being effective in detecting the most common trisomies and, to a lesser extent, other aneuploidies.

Conclusions: NIPT demonstrates high accuracy in detecting fetal chromosomal aneuploidies. Its consideration as a first-line screening study is suggested; however, further studies are needed in this regard. The implementation of NIPT has led to a significant reduction in the use of invasive procedures; nevertheless, these procedures are necessary to confirm positive results. Further research is still needed in other populations of interest. Cost and the requirement for trained professionals represent barriers to its implementation.

Key words: NIPT, advantages, disadvantages, security, challenges



Joaquina Idrovo Yanza
Estudiante



Madia Illescas Larco
Estudiante

Dra. Vivian Neira Molina
Directora

Introducción

Entre las décadas de 1980 y 1990 se desarrollaron métodos no invasivos para la detección prenatal de aneuploidías que combinaban parámetros bioquímicos y ecográficos, a pesar de las ventajas que ofrecía, este método cuenta con una baja tasa de sensibilidad (50% y el 95%) y una alta tasa de falsos negativos (12% y el 23%) (1). Los resultados positivos requerían la realización de procedimientos de diagnóstico invasivos como la amniocentesis y la toma de muestra de las vellosidades coriónicas que suponen un riesgo adicional de aborto espontáneo.

En respuesta a estos inconvenientes, surge el NIPT (prueba prenatal no invasiva) como método de tamizaje alternativo que ofrece mayor precisión y seguridad a las pacientes. Esta prueba tiene su base en el descubrimiento de células fetales en el año 1979 y del ADN fetal en la sangre materna en 1997, no obstante, no es hasta el año 2008 en que se demuestra su utilidad en la detección de trisomías. De esta manera, se han ido desarrollando nuevas técnicas cada vez más precisas (1).

El NIPT se ha implementado como una prueba de tamizaje, debido a la alta especificidad (97.95-100%) y sensibilidad (98.58-100%) que posee (2). Además, ha contribuido a la reducción de procedimientos invasivos que pondrían en riesgo el bienestar del binomio materno fetal.

A nivel mundial, la implementación de NIPT es diferente en cada zona geográfica, por lo que es importante analizar el origen de los países que lideran la investigación en este campo (3). En Latinoamérica y en Ecuador, estos procedimientos ya han sido incorporados en la atención privada de salud, sin embargo, aún no forman parte del sistema de atención en salud pública. Cabe destacar que en general los establecimientos privados no cuentan con bases de datos abiertas lo que dificulta obtener datos acerca de los resultados y su utilidad.

El análisis del impacto del NIPT en países que ya lo han implementado en su sistema de salud, permitirá comparar la situación con Latinoamérica y especialmente con el Ecuador para establecer si el NIPT pudiese ser una alternativa más segura y accesible comparada con los procedimientos invasivos como la amniocentesis.

El uso del NIPT en el control del embarazo ha ganado relevancia en los últimos años debido a sus numerosos beneficios. Sin embargo, como con cualquier tecnología médica, es esencial evaluar tanto sus ventajas como sus desventajas. Este análisis busca proporcionar una visión integral del NIPT en comparación con las pruebas tradicionales de tamizaje.

Los objetivos específicos de este estudio incluyen: comparar el procedimiento del NIPT con los métodos tradicionales de tamizaje, evaluar la seguridad y la precisión diagnóstica del NIPT frente a las pruebas convencionales, y comprender los retos y dificultades en la implementación del NIPT. Con esta información, se pretende ofrecer una guía más clara para su uso efectivo en el monitoreo prenatal.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada entre los años 2013 y 2023 en línea en las bases de datos DOAJ, Pubmed y Scielo. En la presente revisión se utilizaron los operadores booleanos AND y OR. Las combinaciones de palabras que se usaron fueron: NIPT, Pruebas no invasivas prenatales, (NIPT) AND (advantages), (NIPT) AND (disadvantages), (NIPT) AND (security), (NIPT) AND (sensitivity and specificity), (NIPT) AND (challenges in its implementation).

Los criterios de inclusión fueron: tipo de estudio: ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorizados y estudios observacionales; disponibilidad del texto: resumen, año de publicación: 2013 - 2023. Se incluyeron artículos en inglés y español.

La búsqueda en DOAJ identificó 460 artículos, en Pubmed 121 y en Scielo 2. Tras excluir a los artículos duplicados se procedió a la lectura de los títulos de los 542 artículos, donde se excluyeron 426 por no cumplir con los criterios de inclusión ya mencionados. Un total de 116 artículos pasaron a lectura de abstract, donde se eliminaron 19 artículos. Posteriormente, se revisó la metodología de cada estudio y fueron incluidos un total de 40 artículos. Todo el proceso se ilustra en la figura 1.

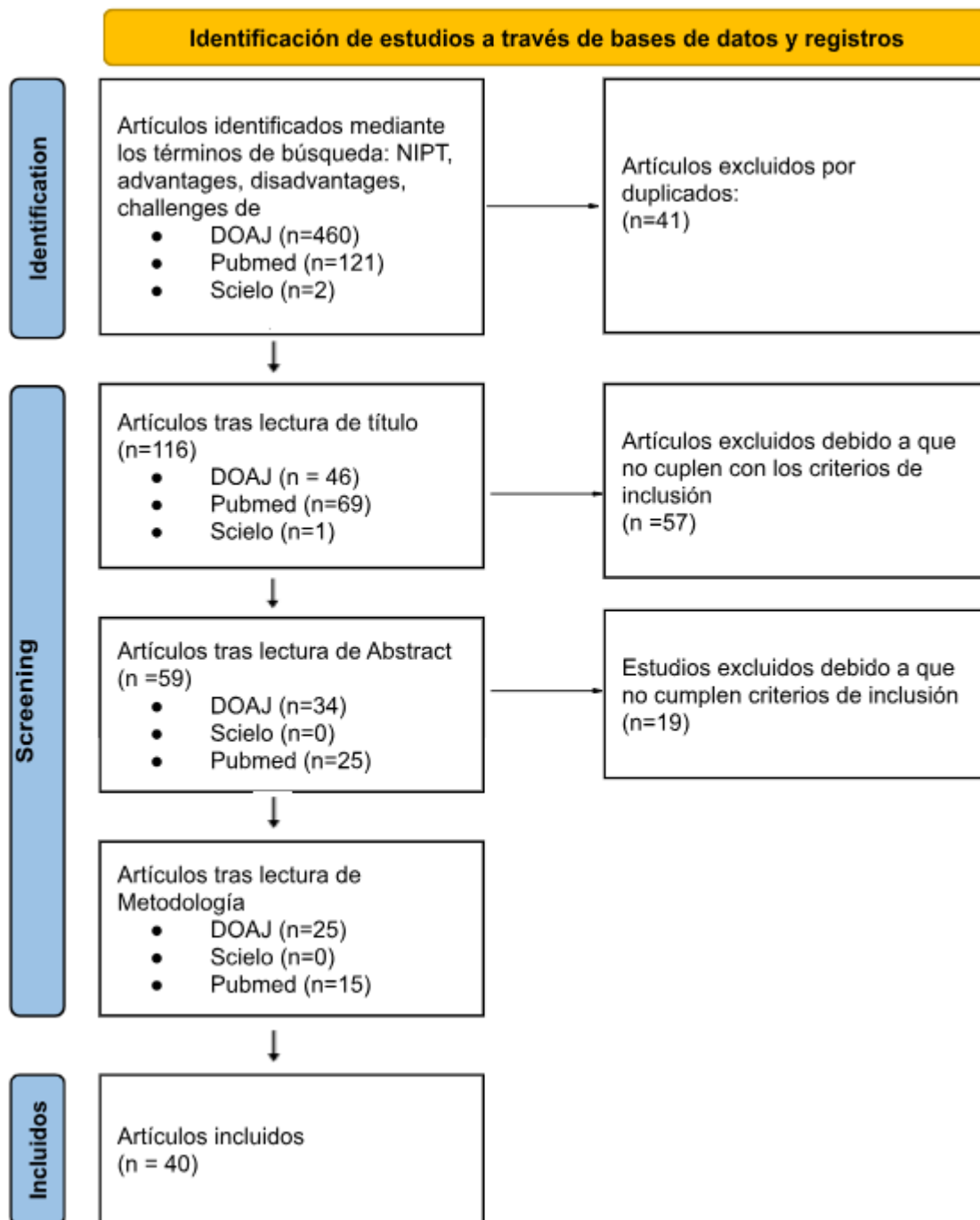


Figura 1: Flujograma del proceso de identificación de artículos.

Para el proceso de extracción de datos se creó una tabla en excel con 116 artículos, posteriormente se aplicó el análisis doble ciego para incluir aquellos de interés. La tabla estaba conformada por las siguientes columnas: autor, país de origen, año de publicación, título, doi, pregunta PICO y observaciones. A continuación, con los artículos incluidos para la revisión, se modificó la tabla en la que se combinaron las columnas autor, año y país de origen; también se añadió la columna de tipo de estudio, en cuanto a la pregunta PICO, las columnas de población, intervención y

resultados se mantuvieron, se eliminó la columna de comparación y se añadió la de aneuploidías detectadas. Adicionalmente se creó una tabla para distribuir los resultados según las aneuploidías detectadas en cada uno de los estudios.

Resultados

Para esta revisión sistemática fueron analizados 40 artículos publicados entre los años 2013 y 2023. Como se observa en la tabla 1, en los países de origen de los artículos, el 47.5% de los artículos seleccionados pertenecen a China, el 10% a Estados Unidos, el 7.5% a Italia, el 15% corresponde a Alemania, Irán y Taiwán y el 20% restante a otros países.

El 42.5% de los estudios son de tipo observacional prospectivo debido a que se observa a la población a lo largo del tiempo sin una intervención que altere los resultados, el 22.5% de los estudios son de tipo observacional retrospectivo, mientras que el 35% de los estudios restantes corresponden a otro tipo de investigaciones.

Para la realización del análisis, la muestra total fue de 677992 mujeres gestantes, el 0.7% de las cuales eran embarazos gemelares que representan el 20% de los estudios. El rango de edad materna en los estudios varió considerablemente, con una edad mínima de 15 años y una máxima de 59 años, sin embargo, el 30% de estudios no reporta esta variable.

En todos los estudios se implementó el NIPT como método de intervención para evaluar su efectividad en distintos escenarios. El dato respecto a las semanas de gestación en las que se realizó la prueba fue reportado en el 62.5% de los estudios y el rango abarcó desde las 9 hasta 36.4 semanas de gestación.

Tabla 1: Artículos incluidos en la revisión sistemática

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	ANEUPLOIDÍAS DETECTADAS	RESULTADOS
Wenqian Yu et al, China 2019	Estudio observacional prospectivo	1160 mujeres con embarazos gemelares. Edad materna: 20 – 54	NIPT	Trisomía 21: 14 casos Trisomía 18: 5 casos Trisomía 13: 3 casos Cromosomas sexuales: 4 casos	El NIPT es un método de cribado seguro y no presenta ningún riesgo
Ying Ping et al, China 2018	Estudio observacional multicéntrico retrospectivo	4194 mujeres embarazadas. Edad materna: 35 – 49	NIPT	Trisomía 21: 132 casos Trisomía 18: 37 casos Trisomía 13: 4 casos Cromosomas sexuales: 37 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 2 casos	Si bien NIPT es una herramienta valiosa, no es infalible y tiene sus limitaciones de modo que se debe considerar otros enfoques según el contexto clínico.
McLENNAN Andrew et al, Australia 2016	Estudio observacional prospectivo	5267 mujeres embarazadas. Edad materna: 36	NITP entre 10 - 35.7 SG	Trisomía 21: 47 casos Trisomía 18: 12 casos Trisomía 13: 2 casos Cromosomas sexuales: 62 casos	NIPT exhibe una especificidad elevada y una precisión notable en la identificación de aneuploidías. Además, ofrece la ventaja adicional de detectar anomalías estructurales fetales, así como algunas anomalías cromosómicas poco comunes.
Leilei Wang et al, Taiwan 2015	Estudio observacional prospectivo	917 mujeres embarazadas. Edad materna: 18 – 46	NIPT entre 14 - 26 SG	Trisomía 21: 25 casos Trisomía 18: 4 casos Cromosomas sexuales: 6 casos	NIPT posee una alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, se recomienda la confirmación del resultado mediante el cariotipo materno en situaciones donde se obtengan resultados anormales en el NIPT.

En Papageorgiou et al, Estados Unidos 2015	Estudio multicéntrico ciego	437 mujeres embarazadas. Edad materna: 18-55	NIPT entre 11 - 36.4 SG	Trisomía 21: 43 casos Trisomía 18:10 casos Trisomía 13: 5 casos	NIPT mostró una alta efectividad en la detección de las trisomías 21, 18 y 13 en embarazos gemelares.
Ron M. McCullough et al, Estados Unidos 2014	Estudio observacional retrospectivo	100000 mujeres embarazadas. Edad materna: 35	NIPT entre 9 - 36 SG	Trisomía 21: 532 casos Trisomía 18: 155 casos Trisomía 13: 50 casos	NIPT posee una alta sensibilidad y especificidad para detectar las aneuploidías más comunes. Su implementación ha demostrado reducir significativamente la necesidad de procedimientos invasivos.
Sebastian Grömminger et al, Alemania 2014	Estudio observacional retrospectivo y prospectivo	56 mujeres con embarazos gemelares	NIPT	Trisomía 21: 6 casos	La sensibilidad y la especificidad para la detección de trisomía 21, 18, 13 y aneuploidías de los cromosomas sexuales en embarazos múltiples fueron ligeramente menores en comparación con embarazos únicos, pero aún así altas.
a B. Eiben et al, Estados Unidos 2015	Estudio ciego retrospectivo	2942 mujeres embarazadas. Edad materna: 37	NIPT	Trisomía 21: 39 casos Trisomía 18: 9 casos Trisomía 13: 8 caso Cromosomas sexuales: 9	La NIPT es un método de detección confiable para evaluar el riesgo de aneuploidías de los cromosomas 21, 18 y 13. Su implementación ha demostrado reducir significativamente la necesidad de procedimientos invasivos.
Wai-Hou Li et al, Taiwan 2015	Estudio de cohorte prospectivo	169 mujeres con embarazos gemelares. Edad materna: 27- 44	NIPT	Trisomía 18: 1 caso Cromosomas sexuales: 1 caso	NIPT mostró una alta precisión para detectar aneuploidías fetales.

Jiexia Yang et al, China 2018	Estudio observacional prospectivo	432 mujeres con embarazos gemelares	NIPT desde la 9 SG	Trisomía 21: 3 casos Trisomía 18: 1	El NIPT es viable y puede aplicarse en la práctica clínica para detectar aneuploidías en embarazos gemelares. Sin embargo, se requiere una considerable cantidad de muestras clínicas para establecer la aplicabilidad de la detección de otras anomalías cromosómicas.
Errol R. Norwitz et al, Estados Unidos 2019	Estudio prospectivo ciego	117 mujeres con embarazos gemelares	NIPT	Trisomía 21: 5 casos Trisomía 18: 5 casos Trisomía 13: 1 casos	NIPT es una herramienta altamente efectiva y precisa para la detección de aneuploidías fetales en gestaciones gemelares. La prueba mostró alta sensibilidad y especificidad detección de aneuploidías fetales.
Elena Kypri et al, Chipre 2019	Estudio retrospectivos y prospectivo ciego	10564 mujeres embarazadas	NIPT desde la 9 SG	Trisomía 21: 3 casos Trisomía 18 1 casos Trisomía 13: 1 casos Cromosomas sexuales: 14 casos	NIPT mostró alta precisión para la detección de aneuploidías fetales y se puede aplicar de manera segura en el entorno clínico.
Yibo Chen et al, China 2019	Estudio observacional retrospectivo	42910 mujeres embarazadas. Edad materna: 18-49	NIPT entre Las 12-26.6 SG	Trisomía 21: 155 casos Trisomía 18: 44 casos Trisomía 13: 33 casos Cromosomas sexuales: 147 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 155 casos	NIPT detecta las trisomías más comunes, aneuploidías de cromosomas sexuales y otras aneuploidías cromosómicas. Sin embargo, aún se requieren estudios de validación clínica con tasas de detección precisas y tasas de falsos positivos en la práctica clínica.

Yiyang Zhu et al, China 2019	Estudio observacional prospectivo	802 mujeres embarazadas	NIPT	Trisomía 21: 10 casos Trisomía 18: 7 casos Trisomía 13: 1 casos Cromosomas sexuales: 6 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 44 casos	NIPT posee alta sensibilidad y especificidad para las trisomías más comunes y para las aneuploidías de los cromosomas sexuales, sin embargo, podría ser más sensible a otras aneuploidías cromosómicas. Es necesaria la confirmación mediante un método de diagnóstico invasivo.
Li Wang et al, China 2019	Estudio observacional prospectivo	8141 mujeres embarazadas. Edad materna: 15 – 46	NIPT entre las 9 - 34 SG	Trisomía 21: 36 casos Trisomía 18: 7 casos Trisomía 13: 11 casos Cromosomas sexuales: 34 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 51 casos	NIPT posee alta sensibilidad y especificidad para las trisomías más comunes, sin embargo, podría ser más sensible a otras aneuploidías cromosómicas.
Ying Xue et al, China 2019	Estudio observacional retrospectivo	57204 mujeres embarazadas. Edad materna: 15 – 50	NIPT entre las 11 - 30 SG	Trisomía 21: 327 casos Trisomía 18: 101 casos Trisomía 13: 41 casos Cromosomas sexuales: 295 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 92 casos	NIPT mostró un buen rendimiento para detectar T13, T18 y T21 y anomalías de los cromosomas sexuales. Sin embargo, la tasa de precisión de NIPT para detectar otras anomalías cromosómicas fue insuficiente.
Jianli Zheng et al, China 2020	Estudio observacional prospectivo	13121 mujeres embarazadas. Edad materna: 17-48	NIPT entre las 12-29 SG	Trisomía 21: 35 casos Trisomía 18: 11 casos Trisomía 13: 3 casos Cromosomas sexuales: 91 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 14 casos	NIPT posee una alta sensibilidad para detectar T21, T18 y aneuploidías de los cromosomas sexuales. Sin embargo, los valores predictivos positivos para trisomía 13 y otras aneuploidías cromosómicas fueron bajos.

Yanhui Liu et al, China 2020	Estudio de cohorte retrospectivo	42924 mujeres embarazadas. Edad materna: 18 – 47	NIPT entre las 8 - 32 SG	Trisomía 21: 87 casos Trisomía 18: 31 casos Trisomía 13: 22 casos Cromosomas sexuales: 141 casos	NIPT posee una alta precisión para detectar T21, T18 , T13 y aneuploidías de los cromosomas sexuales. NIPT podría reemplazar la detección de bioquímica sérica como prueba de primer nivel.
Katia Margiotti et al, Italia 2020	Estudio observacional retrospectivo	9985 mujeres embarazadas. Edad materna: 20- 50	NIPT entre las 10 - 26 SG	Cromosomas sexuales: 31 casos	Los resultados actuales confirman que NIPT es un método potencial para la detección de aneuploidías de los cromosomas sexuales, aunque esta tecnología debe investigarse más a fondo para mejorar el rendimiento de la prueba.
Yipeng Wang et al, China 2020	Estudio observacional prospectivo	12 243 mujeres embarazadas. Edad materna: 33	NIPT entre las 12 - 20 SG	Cromosomas sexuales: 44 casos	Los resultados actuales confirman que NIPT es un método potencial para la detección de aneuploidías de los cromosomas sexuales, no obstante, se requiere la realización de una prueba diagnóstica invasiva.
Mahtab Motevasselian et al, Irán 2020	Estudio observacional prospectivo	356 mujeres embarazadas	NIPT	Trisomía 21: 4 casos Trisomía 18: 2 casos Trisomía 13: 2 casos	Se recomienda el uso de NIPT como una herramienta de detección altamente eficaz.
Yu Pang et al, China 2021	Estudio observacional prospectivo	25.517 mujeres embarazadas. Edad materna: 16 – 48	NIPT entre las 11.5 - 30.6 SG	Trisomía 21: 44 casos Trisomía 18: 5 casos Trisomía 13: 2 casos Cromosomas sexuales: 23 casos	NIPT se recomienda para el cribado de trisomías 21, 18 y 13. Por otra parte, no se sugiere su aplicación en otras aneuploidías cromosómicas.

Yuan Cheng et al, China 2021	Estudio clínico prospectivo	1048 mujeres embarazadas. Edad materna: 18- 48	NIPT entre las 12 - 28 SG	Trisomía 21: 2 casos Trisomía 18: 1 caso Cromosomas sexuales: 7 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 3 casos	NIPT es una prueba segura y rápida; sin embargo, su valor predictivo positivo es limitado. Se debe hacer un uso cuidadoso en su aplicación en embarazos gemelares.
Yunsheng Ge et al, China 2021	Estudio de cohorte retrospectivo	18 516 mujeres embarazadas. Edad materna: 32.53	NIPT entre las 12 - 33 SG	Trisomía 21: 178 casos Trisomía 18: 51 casos Trisomía 13: 38 casos Cromosomas sexuales: 179 casos	NIPT ampliada detecta las trisomías fetales 21, 18 y 13 con alta sensibilidad y especificidad. La precisión de la detección de aneuploidías de cromosomas sexuales y otras aneuploidías cromosómicas sigue siendo deficiente.
Marco La Verde et al, Italia 2021	Estudio de cohorte retrospectivo	36456 mujeres embarazadas. Edad materna: 18-48	NIPT	Trisomía 21: 254 casos Trisomía 18: 69 casos Trisomía 13: 33 casos Cromosomas sexuales: 145 casos	NIPT para las trisomías más comunes y aneuploidías de cromosomas sexuales muestra excelentes tasas de detección y bajas tasas de falsos positivos.
Yusra Alyafee et al, Arabia Saudita 2021	Estudio observacional prospectivo	200 mujeres embarazadas. Edad materna: 21- 48	NIPT entre las 10 - 32 SG	Trisomía 21: 7 casos Trisomía 18: 5 casos Trisomía 13: 1 caso	La elevada precisión y sensibilidad en la detección de casos de alto riesgo sugieren que esta técnica puede ser una alternativa a las pruebas invasivas.

Yanchun Zhang et al, China 2022	Estudio observacional prospectivo	68.763 mujeres embarazadas	NIPT entre las 12 - 26 SG	Trisomía 21: 164 casos Trisomía 18: 70 casos Trisomía 13: 38 casos Cromosomas sexuales: 360 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 288 casos	La alta especificidad, eficiencia y seguridad de NIPT puede mejorar la tasa de detección de aneuploidía cromosómicas más comunes. Se precisa de la realización de una prueba de diagnóstico invasiva.
Elena E. Baranova et al, Rusia 2022	Estudio observacional prospectivo	12700 mujeres embarazadas. Edad materna: 15 – 59	NIPT entre 11 - 24 SG	Trisomía 21: 126 casos Trisomía 18: 40 casos Trisomía 13: 12 casos Cromosomas sexuales: 41 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 39 casos	NIPT posee una sensibilidad y especificidad elevadas para detectar aneuploidías comunes. Además podría reducir sustancialmente el número de procedimientos invasivos que se realizan en mujeres embarazadas.
Lun Wei et al, China 2023	Estudio observacional retrospectivo	12186 mujeres embarazadas.	NIPT	Trisomía 21: 161 casos Trisomía 18: 81 casos Trisomía 13: 41 casos Cromosomas sexuales: 89 casos	NIPT posee una alta tasa de detección de aneuploidías, por lo que se recomienda especialmente en pacientes con factores de riesgo.
Luigia De Falcó et al, Italia 2023	Estudio de cohorte retrospectivo	1244 mujeres con embarazos gemelares. Edad materna: 18- 48	NIPT entre las 11 - 18 SG	Trisomía 21: 18 casos Trisomía 18: 1 caso Otras aneuploidías cromosómicas: 10 casos	NIPT demostró alta sensibilidad y especificidad para detectar trisomías comunes y aneuploidías de los cromosomas sexuales en ambos gemelos.

Bernd Eiben et al, Alemania 2023	Estudio observacional prospectivo	1656 mujeres con embarazos gemelares. Edad materna: 25 - 45	NIPT entre las 10 - 13 SG	Trisomía 21: 20 casos Trisomía 18: 8 casos Trisomía 13: 3 casos	NIPT demostró alta sensibilidad y especificidad para detectar trisomías comunes y aneuploidías de los cromosomas sexuales en ambos gemelos.
H Zhang et al, China 2015	Estudio observacional multicéntrico prospectivo	146958 mujeres embarazadas. Edad materna: 18-46	NIPT entre las 9 - 36 SG	Trisomía 21: 781 casos Trisomía 18 : 218 casos Trisomía 13 : 22 casos	NIPT posee alta sensibilidad y especificidad para la detección de las trisomías más comunes y para las aneuploidías de los cromosomas sexuales. No obstante, es necesaria la confirmación mediante un método de diagnóstico invasivo.
Yueqiu Tan et al, China 2016	Estudio observacional prospectivo	565 mujeres con embarazos gemelares. Edad materna: 20-43	NIPT	Trisomía 21: 4 casos	NIPT demostró alta sensibilidad y especificidad para detectar trisomías 21, 18 y 13 en embarazos gemelares.
Jose J Noh et al, Corea del Sur 2019	Estudio observacional retrospectivo	817 mujeres embarazadas. Edad materna: 16 - 52	NIPT	Trisomía 13: 1 caso Cromosomas sexuales: 3 casos	La implementación de NIPT ha afectado significativamente el patrón de práctica de detección de aneuploidías prenatales al reemplazar la prueba integrada y disminuir las pruebas de diagnóstico invasivas.
Ikuno Kawabata et al, Japón 2022	Estudio observacional retrospectivo	764 mujeres embarazadas. Edad materna: ≥35	NIPT entre las 8 - 13.6 SG	Trisomía 21: 11 casos Trisomía 18: 4 casos Trisomía 13: 2 casos	NIPT posee alta sensibilidad y especificidad para la detección de las trisomías más comunes y para las aneuploidías de los cromosomas sexuales. No obstante, es necesaria la confirmación mediante un método de diagnóstico invasivo.

Rulin Dai et al, China 2021	Estudio observacional retrospectivo	17428 mujeres embarazadas	NIPT	Trisomía 21: 37 casos Trisomía 18: 16 casos Trisomía 13: 3 casos Cromosomas sexuales: 91 casos Otras aneuploidías cromosómicas: 55 casos	El valor predictivo positivo de T21 fue más elevado que el de otras trisomías como la 18 y 13. En caso de resultados positivos, se requiere un diagnóstico prenatal adicional.
Guijie Qi et al, China 2016	Estudio observacional retrospectivo	3018 mujeres embarazadas	NIPT entre las 11 - 30 SG	Trisomía 21: 21 casos Trisomía 18: 8 casos Trisomía 13: 2 casos	La sensibilidad y especificidad de NIPT para las trisomías 21, 18 y 13 fueron muy elevadas. Por el contrario, las tasas generales de pruebas invasivas se mantuvieron sin cambios.
Masoud Garshasbi et al, Irán 2019	Estudio observacional prospectivo	11.213 mujeres embarazadas	NIPT	Trisomía 21: 94 casos Trisomía 18: 39 casos Trisomía 13: 8 casos Cromosomas sexuales: 29 casos	NIPT demostró alta sensibilidad y especificidad para detectar trisomías 21, 18 y 13. NIPT redujo significativamente la necesidad de procedimientos de diagnóstico invasivos.
S Manotaya H Xu et al, Tailandia 2016	Estudio observacional multicéntrico prospectivo	4732 mujeres embarazadas	NIPT	Trisomía 21: 36 casos Trisomía 18: 19 casos Trisomía 13: 8 casos	NIPT mostró un rendimiento superior como prueba de detección para la detección de T21, T18 y T13 fetales en embarazos de riesgo mixto en Tailandia.
Mónica Aguinaga-Ríos et al, México 2015	Estudio observacional prospectivo	270 mujeres embarazadas. Edad materna: 21- 45	NIPT entre las 9 - 26.3 SG	Trisomía 21: 8 casos Trisomía 18: 1 caso Trisomía 13: 1 caso	NIPT es una prueba de tamizaje con el potencial de ser incorporado a los algoritmos actuales de atención prenatal, a partir de la novena semana de gestación.

Tabla de elaboración propi

Con respecto a las aneuploidías reportadas, se encontró que el 27.5% de los estudios analiza únicamente las anomalías: trisomía 21, trisomía 18 y trisomía 13; el 25 % analiza estas tres anomalías, además de que incluye a las aneuploidías de los cromosomas sexuales (SCA). El 22.5% de los estudios examina otras aneuploidías cromosómicas sumadas a las ya mencionadas; el 25% restante considera la combinación de otras aneuploidías al momento de reportar sus resultados.

De las 677992 participantes, se detectaron anomalías cromosómicas clínicamente relevantes en 7592 (1,1%). De estas pacientes, en el 45.7% se detectó trisomía 21, en el 14.2% trisomía 18, en el 5.3% se encontró trisomía 13, en el 24.9% existía una aneuploidía de los cromosomas sexuales y en el 9.9% restante se encontraron otras aneuploidías.

El 85% de los estudios señala que el NIPT posee alta precisión para la detección de aneuploidías cromosómicas, basándose en la sensibilidad y especificidad reportadas, sin embargo, tan solo el 10% resalta la seguridad del procedimiento. El 7.5% indica que la prueba cuenta con ciertas limitaciones por lo que se requiere una investigación más detallada para que esta pueda ser implementada.

De los 40 artículos revisados, el 17.5% destaca que se requiere de la realización de una prueba de diagnóstico invasiva para la confirmación de un resultado positivo obtenido mediante NIPT. Un 12.5% de los estudios resalta que a partir de la implementación de NIPT, las tasas de pruebas de diagnóstico invasivas han disminuido significativamente y únicamente un estudio menciona que no han habido cambios con respecto a estas cifras. Además, otro estudio apunta a NIPT como una posible alternativa a los métodos de diagnóstico invasivos tradicionales.

En cuanto a la utilidad de NIPT como método de tamizaje, este varía significativamente dependiendo de los escenarios. El 17.5% de las

investigaciones resalta la eficacia de NIPT para detectar únicamente las trisomías más comunes (T21, T18 y T13) mientras que el 15% de estudios menciona que, además de ser útil para estas aneuploidías, lo es para aquellas de los cromosomas sexuales. Dos análisis mencionan que NIPT puede ser conveniente para detectar las trisomías más comunes, pero no tanto para otras anomalías cromosómicas, mientras que otros estudios combinan estas variables sin representar cifras significativas.

De las investigaciones que analizaron gestaciones gemelares, una de ellas concluyó que NIPT resulta útil para la detección de aneuploidías fetales, no obstante, lo hace en menor medida que en los embarazos con fetos únicos.

Además, uno de los estudios cuestiona el papel de la detección bioquímica sérica y propone que sea reemplazada por NIPT como primera opción dentro de los métodos de tamizaje. Incluso otro estudio menciona que la prueba de detección bioquímica sérica ya fue sustituida.

Discusión

Los aspectos destacados de esta revisión sistemática incluyeron una búsqueda detallada de la literatura, la evaluación de la calidad de los estudios seleccionados, y la selección y extracción de datos por parte de dos autores.

En países desarrollados como China y Arabia Saudita se propone la incorporación de NIPT en el primer nivel de atención fundamentándose en datos obtenidos de trabajos de investigación desarrollados en estas regiones (4, 5), sin embargo, es oportuno resaltar que en la mayoría de países en los que esta prueba está disponible, son los proveedores de servicios médicos privados quienes la ofertan en lugar de los sistemas de salud nacionales debido a su alto costo, al equipo que se requiere y a la disponibilidad de profesionales capacitados, lo que dificulta su implementación como método de tamizaje a toda mujer embarazada (2, 6, 7).

Con respecto a los 40 estudios revisados, un número significativo de ellos analizó a poblaciones de mujeres con embarazos de alto riesgo, categorizados así por cumplir con al menos uno de los siguientes criterios: un resultado positivo en la prueba del primer trimestre, edad materna mayor de 35 años, IMC mayor o igual a 35 y antecedentes familiares de anomalías cromosómicas. En estos casos se concluyó que NIPT posee un valor predictivo positivo elevado en comparación al que se detecta en mujeres que no cumplen con estos criterios (6). Cabe destacar que existe un sesgo de selección de la muestra pues muy pocos estudios analizan a mujeres de bajo riesgo lo que hace necesarias más investigaciones en este grupo, adicionalmente, existen estudios que a pesar de incluir a mujeres con factores de riesgo no lo especifican en los resultados, dificultando de esta manera un análisis adecuado (2). Otro aspecto a considerar es la edad gestacional al momento de realizar el procedimiento; Taylor et al en un estudio de 2016 reporta que la precisión de NIPT es mejor cuando se aplica durante el segundo y tercer trimestre de gestación. Sin embargo, varios de los análisis incluidos en esta revisión no reportan la edad gestacional a la cual se llevó a cabo el procedimiento, y los que sí lo hacen no mencionan una relación entre este dato y la efectividad de la prueba (2).

Con respecto a las aneuploidías detectadas, se determinó una mayor tasa de detección para las trisomías 21, 18 y 13 debido a la alta sensibilidad y especificidad que la técnica de secuenciación masiva paralela (la más utilizada) presenta para estos cromosomas dada la naturaleza de su composición (8). Esto probablemente da origen a un sesgo al momento de seleccionar las aneuploidías a ser detectadas, ya que no todos los estudios analizados utilizaron la misma técnica de NIPT.

En la actualidad, se han desarrollado nuevas técnicas que contribuyen a la eliminación de este sesgo y amplían el análisis a aneuploidías de los cromosomas sexuales. Durante esta revisión se analizaron 2 artículos que implementan estas técnicas y se centran en el estudio de los cromosomas sexuales para determinar la eficacia de NIPT en estos casos. Se recomienda

este método de tamizaje por su potencial para la detección de aneuploidías de cromosomas sexuales, sin embargo, al comparar con otros estudios que analizan varias aneuploidías incluidas las SCA, aún se requiere de nuevas investigaciones que mejoren el rendimiento de la prueba (2, 9, 10).

En cuanto a la precisión del NIPT para la detección de aneuploidías cromosómicas, en la mayoría de los estudios se reporta una alta sensibilidad y especificidad de la prueba, el 99 % de los pacientes con resultados positivos en los que se aplica un método de diagnóstico invasivo serán verdaderos positivos, mientras que de aquellos en quienes se realiza la detección bioquímica sérica, únicamente del 2 - 4% tendrán la patología, disminuyendo la utilidad que esta prueba ofrece. Aunque estos hallazgos sugieren la consideración de NIPT como estudio de tamizaje de primera línea, aún la información disponible sigue siendo limitada, lo que genera nuevos desafíos técnicos y biológicos para los que se requieren más estudios (2, 6, 9, 11).

A pesar de que uno de los estudios señala que no existen cambios en las tasas de pruebas diagnósticas invasivas (5), tras la implementación de NIPT, son varios los artículos que demuestran la reducción significativa de estos procedimientos (12, 13, 14). Asimismo, es importante resaltar que se requiere del uso de las mismas para la confirmación de los resultados positivos obtenidos mediante NIPT, debido a que este no es un método de diagnóstico como señala Wang et al en su estudio de 2020 (5, 6, 15, 16).

Los hallazgos de nuestra revisión concuerdan con los resultados de investigaciones anteriores que afirman que NIPT tiene un menor rendimiento en embarazos gemelares que en embarazos únicos pues se requiere una mayor fracción fetal para asegurar la precisión de la prueba (6, 15). Adicionalmente, se señala que el número de investigaciones en embarazos gemelares es menor, como se refleja en los resultados, por lo tanto se requiere más investigación sobre el tema (6, 16, 17, 18, 19).

Un punto clave para lograr la implementación de la prueba es brindar información de calidad tanto a médicos como a las mujeres embarazadas acerca de NIPT, en relación a procedimiento, costos, resultados, interpretación de los mismos y conducta a seguir en cada caso. De esta forma, se aprovecharán los beneficios de esta prueba y los pacientes podrán tomar una decisión informada. Para lograr esto se requiere un análisis detallado acerca de la manera en la que médicos y pacientes perciben la información y las repercusiones tanto positivas como negativas que los resultados pueden generar en la vida de la paciente y su familia (6, 7).

Conclusiones

En esta revisión se destaca la alta precisión de NIPT para la detección de aneuploidías cromosómicas fetales sobre todo en el caso de trisomías, lo cual conlleva a un sesgo en la elección de otras aneuploidías. En respuesta a esta problemática, se han desarrollado nuevas técnicas que amplían el análisis a aneuploidías de los cromosomas sexuales. A pesar del potencial de estas nuevas técnicas, aún se requieren estudios adicionales para optimizar el rendimiento del NIPT.

La revisión también aborda la alta precisión del NIPT en comparación con otros métodos de detección, como las pruebas bioquímicas séricas, sugiriendo su consideración como un estudio de tamizaje de primera línea. Pese a ello, es fundamental señalar que, aunque el NIPT ha llevado a una reducción significativa en el uso de procedimientos invasivos, estos siguen siendo necesarios para confirmar los resultados positivos. Esto resalta la importancia de más investigaciones para evaluar completamente el impacto y la precisión del NIPT en diversos contextos clínicos y poblacionales.

Finalmente, la revisión subraya la importancia de considerar factores como los embarazos de alto riesgo, las gestaciones gemelares y la edad gestacional al evaluar la precisión de la prueba. También, se destacan las barreras para la implementación del NIPT en sistemas de salud pública debido a su costo y la necesidad de profesionales capacitados. La educación adecuada de médicos y

pacientes sobre el NIPT es esencial para maximizar sus beneficios y permitir decisiones informadas. Adicionalmente, se requiere más investigación en poblaciones de bajo riesgo y en embarazos gemelares para expandir la aplicabilidad y efectividad del NIPT.

Limitaciones

Si bien esta revisión sistemática proporciona información de calidad, las siguientes limitaciones deben ser consideradas al momento de interpretar y aplicar sus conclusiones:

- **Sesgo geográfico:** La mayoría de los estudios (47.5%) provienen de China, lo que puede condicionar un sesgo geográfico y limitar la generalización de los resultados a otras poblaciones.
- **Datos no reportados:** No todos los estudios reportan la edad materna ni las semanas de gestación en las que se aplicó el NIPT, lo que dificulta la interpretación completa de los resultados.
- **Diversidad de aneuploidías estudiadas:** La variabilidad en las aneuploidías analizadas en los estudios puesto que algunas se centran únicamente en trisomías comunes, mientras que otras incluyen aneuploidías sexuales y otras puede dificultar la comparación de los resultados.
- **Representación de embarazos múltiples:** únicamente el 0.7% de la población analizada correspondía a embarazos gemelares, lo que limita la extrapolación de los resultados en estos casos específicos.
- **Seguridad del procedimiento:** sólo el 10% de los estudios menciona la seguridad del NIPT, a pesar de ser un criterio importante para evaluar su posible aplicación en la práctica clínica.
- **Información limitada sobre NIPT:** El 7.5% de los estudios señala que aún no existe la suficiente información, por lo que se requiere más investigación antes de que se generalice su implementación.
- **Necesidad de confirmación invasiva:** Un 17.5% de los estudios sugiere la necesidad de pruebas de diagnóstico invasivas para confirmar

resultados positivos del NIPT, lo que podría limitar su uso como método de tamizaje independiente.

- Impacto en la práctica clínica: la mayoría de estudios no reporta si existe o no cambios en la tendencia del uso de pruebas de diagnóstico invasivas, por lo que no se puede evaluar de forma óptima esta variable.

Bibliografía:

1. Gregg AR, et al. Noninvasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: A position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med*. 2016. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098360021044488?via%3Dihub>
2. Hernández M, et al. Prueba prenatal no invasiva (NIPT) en sangre materna a través de secuenciación masiva paralela (MPS). Experiencia inicial en mujeres mexicanas y revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* . 83rd ed. 2015 Mar;277–88.
3. Suciú I, et al. First-trimester screening-biomarkers and cell-free DNA [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31766927/>
4. Yusra A, et al. Next Generation Sequencing Based Non-invasive Prenatal Testing (NIPT): First Report From Saudi Arabia. *Frontiers in Genetics*, 12. 2021. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/genetics/articles/10.3389/fgene.2021.630787>
5. Qi G, et al. Noninvasive prenatal testing in routine clinical practice for a high-risk population: Experience from a center. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(41):e5126. doi: 10.1097/MD.0000000000005126. PMID: 27741136; PMCID: PMC5072963.
6. Taylor-Phillips S, et al. Accuracy of non-invasive prenatal testing using cell-free DNA for detection of Down, Edwards and Patau syndromes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2016 Jan

- 18;6(1):e010002. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010002. PMID: 26781507; PMCID: PMC4735304.
7. Vanstone M, et al. Perspectives of Pregnant People and Clinicians on Noninvasive Prenatal Testing: A Systematic Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2019 Feb 19;19(5):1-38. PMID: 30838086; PMCID: PMC6398533.
 8. Jin J, et al. Revisión sistemática y metanálisis de pruebas de ADN prenatales no invasivas para la trisomía 21: implicaciones para la implementación en China . *Prenat Diagn* 2017; 37 : 864 – 873 . doi: 10.1002/pd.5111 .
 9. Margiotti K, et al. Detección de ADN libre de células para aneuploidías cromosómicas sexuales en 9985 embarazos: experiencia única italiana. *BMC Res Notas* 2020; 13 , 167. <https://doi.org/10.1186/s13104-020-05009-1>
 10. Wang Y, et al. Detección de ADN libre de células para detectar aneuploidías de cromosomas sexuales mediante pruebas prenatales no invasivas en plasma materno. *Mol Cytogenet* 2020; 13 , 10. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-0478-5>
 11. Brady P, et al. Implementación clínica de NIPT: desafíos técnicos y biológicos. *Clin Genet* 2016, 89: 523-530. <https://doi.org/10.1111/cge.12598>
 12. Garshasbi M, et al. Clinical Application of Cell-Free DNA Sequencing-Based Noninvasive Prenatal Testing for Trisomies 21, 18, 13 and Sex Chromosome Aneuploidy in a Mixed-Risk Population in Iran. *Fetal Diagn Ther* 2020;47(3):220-227. doi: 10.1159/000501014. 2019. PMID: 31487708.
 13. Joseph J. Noh, et al. A two-year experience of non-invasive prenatal testing (NIPT) at an urban tertiary medical center in South Korea, *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2019, Vol 58, Issue 4, Pages 545-551, ISSN 1028-4559, <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.05.021>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S102845591930>

14. Kim SM, et al. Cambio en las tasas de pruebas prenatales para detectar anomalías cromosómicas durante un período de 12 años en mujeres de edad materna avanzada. *Obstet Gynecol Sci* 2018;61:453. <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.4.453>.
15. Jayashankar SS, et al. E. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Reliability, Challenges, and Future Directions. *Diagnostics (Basel)*. 2023 Aug 2;13(15):2570. doi: 10.3390/diagnostics13152570. PMID: 37568933; PMCID: PMC10417786.
16. Bjerregaard L, et al. The rate of invasive testing for trisomy 21 is reduced after implementation of NIPT. *Dan Med J*. 2017 Apr;64(4):A5359. PMID: 28385172.
17. Grömminger S, et al. Detección de aneuploidías fetales mediante secuenciación de ADN libre de células para embarazos múltiples y problemas de calidad con gemelos desaparecidos. *Revista de Medicina Clínica* 2014; 3(3):679-692. <https://doi.org/10.3390/jcm3030679>
18. Yang J, et al. Realización de pruebas prenatales no invasivas para trisomías 21 y 18 en embarazos gemelares. *Mol Cytogenet* 2018; 11 , 47. <https://doi.org/10.1186/s13039-018-0392-2>
19. Norwitz ER, et al. Validación de una prueba prenatal no invasiva basada en polimorfismo de un solo nucleótido en gestaciones gemelares: determinación de cigosidad, sexo fetal individual y aneuploidía fetal. *Revista de Medicina Clínica* 2019; 8(7):937. <https://doi.org/10.3390/jcm8070937>
20. Yu W, Lv Y, Yin S, Liu H, Li X, Liang B, Kong L, Liu C. Screening of fetal chromosomal aneuploidy diseases using noninvasive prenatal testing in twin pregnancies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2019 Feb;19(2):189-196. doi: 10.1080/14737159.2019.1562906. PMID: 30582381.
21. Chen Y, et al, Not all chromosome aberrations can be detected by NIPT in women at advanced maternal age: A multicenter retrospective study, *Clinica Chimica Acta*, Volume 486,2018, Pages 232-236, ISSN 0009-8981, <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.08.018>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898118304121>)

22. McLennan A, et al, Pruebas prenatales no invasivas en la práctica clínica habitual: una auditoría de NIPT y combinadas Detección del primer trimestre en una población australiana no seleccionada. Aust NZJ Obstet Gynaecol 2016; 56: 22-28. <https://doi.org/10.1111/ajo.12432>
23. Wang L, et al , Maternal mosaicism of sex chromosome causes discordant sex chromosomal aneuploidies associated with noninvasive prenatal testing, Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2015; Vol 54, 5, Pages 527-531, ISSN 1028-4559, <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2014.10.009>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S102845591500>)
24. McKelvey A, et al, Evaluación clínica de la prueba IONA: una prueba de detección prenatal no invasiva para las trisomías 21, 18 y 13. Ultrasound Obstet Gynecol 2016; 47: 188-193. <https://doi.org/10.1002/uog.15791>
25. McCullough RM, et al. Non-Invasive Prenatal Chromosomal Aneuploidy Testing - Clinical Experience: 100,000 Clinical Samples. PLoS ONE 2014; 9(10): e109173. doi:10.1371/journal.pone.0109173
26. Eiben B, et al. Single nucleotide polymorphism-based analysis of cell-free fetal DNA in 3000 cases from Germany and Austria. Ultrasound Int 2015; 01(01):E8–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1555765>
27. Wai-Hou Li, et al, Noninvasive prenatal testing for fetal trisomy in a mixed risk factors pregnancy population, Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology 2015; Vol 54, Issue 2, Pages 122-125, ISSN 1028-4559, <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2015.02.001>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S102845591500>)
28. Kypri E, et al. Pruebas prenatales no invasivas de aneuploidías cromosómicas fetales: validación y desempeño clínico de la prueba de veracidad. Mol Cytogenet 2019; 12, 34. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0446-0>
29. Chen Y, et al. Pruebas prenatales no invasivas para aneuploidías cromosómicas y microdeleciones/microduplicaciones subcromosómicas en una cohorte de 42,910 embarazos únicos con diferentes

- características clínicas. Hum Genomics 2019; 13, 60.
<https://doi.org/10.1186/s40246-019-0250-2>
30. Zhu Y, et al. Comparison of efficiencies of non-invasive prenatal testing, karyotyping, and chromosomal micro-array for diagnosing fetal chromosomal anomalies in the second and third trimesters. Front Genet 2019;10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2019.00069>
31. Hu H, et al. Pruebas prenatales no invasivas para aneuploidías cromosómicas y microdeleciones/microduplicaciones subcromosómicas en una cohorte de 8141 embarazos únicos. Hum Genomics 2019; 13 , 14. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0198-2>
32. Xue Y, et al. Pruebas prenatales no invasivas para detectar aneuploidías cromosómicas en 57.204 embarazos. Mol Cytogenet 2019; 12 , 29. <https://doi.org/10.1186/s13039-019-0441-5>
33. Zheng J, et al. The clinical utility of non-invasive prenatal testing for pregnant women with different diagnostic indications. Front Genet 2020; 11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2020.00624>
34. Motevasselian M, et al. Prueba prenatal no invasiva para detectar trisomías comunes en embarazos gemelares. Mol Cytogenet 2020; 13 , 5. <https://doi.org/10.1186/s13039-020-0475-8>
35. Pang Y, et al. Aplicación clínica de pruebas prenatales no invasivas en la detección de enfermedades cromosómicas fetales. Mol Cytogenet 2021; 14 , 31. <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00550-5>
36. Cheng Y, et al. Realización de pruebas prenatales no invasivas para detectar anomalías cromosómicas fetales en 1048 embarazos gemelares. Mol Cytogenet 2021; 14 , 32. <https://doi.org/10.1186/s13039-021-00551-4>
37. Ge Y, et al. Pruebas prenatales no invasivas ampliadas para aneuploidía fetal y variaciones en el número de copias y disposición de los padres para un diagnóstico invasivo en una cohorte de 18.516 casos. BMC Med Genomics 2021; 14 , 106. <https://doi.org/10.1186/s12920-021-00955-6>
38. La Verde M, et al. Realización de pruebas prenatales no invasivas basadas en secuenciación de ADN libre: experiencia en 36.456

- embarazos únicos y múltiples. BMC Med Genomics 2021; 14 , 93.
<https://doi.org/10.1186/s12920-021-00941-y>
39. Zhang Y, et al. Non-invasive prenatal testing for the detection of trisomy 13, 18, and 21 and sex chromosome aneuploidies in 68,763 cases. Front Genet 2022; 13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fgene.2022.864076>
 40. Baranova EE, et al. Pruebas prenatales no invasivas del genoma completo en el algoritmo de detección prenatal: experiencia clínica de 12.700 embarazos. BMC Embarazo Parto 2022; 22 , 633. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04966-8>
 41. Wei L, et al. Asociación de factores de riesgo maternos con aneuploidía fetal y la precisión de la detección de aneuploidía prenatal: un análisis de correlación basado en 12,186 informes de cariotipo. BMC Embarazo Parto 2023; 23 , 136. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05461-4>
 42. De Falco L, et al. Experiencia clínica con el cribado prenatal no invasivo de todo el genoma en una gran cohorte de embarazos gemelares. Genes . 2023; 14(5):982. <https://doi.org/10.3390/genes14050982>
 43. Eiben B, et al. Experiencia clínica con pruebas prenatales no invasivas en muestras de embarazos gemelares en un único centro en Alemania. J Lab Physicians 2023; 15:590–595. DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-1770066>.
 44. Zhang H, et al, Pruebas prenatales no invasivas para trisomías 21, 18 y 13: experiencia clínica de 146 958 embarazos. Ultrasonido Obstet Gynecol 2015; 45: 530-538. <https://doi.org/10.1002/uog.14792>
 45. Broncearse Y ,et al. Pruebas prenatales no invasivas (NIPT) en embarazos gemelares con tratamiento de técnicas de reproducción asistida (TRA) en un solo centro . Prenat Diagn 2016; 36 : 672 – 679. doi: 10.1002/pd.4837 .
 46. Kawabata I, et al, Resultados de 8 años de pruebas prenatales no invasivas en el Hospital de la Escuela de Medicina de Nippon , Rev Esc de Med de Nipp 2022; Vol 89, Número 5, Páginas 520-525, https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2022_89-512 ,

https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnms/89/5/89_JNMS.2022_89-512/_article/-char/en

47. Yang PhD, et al. Análisis de 17.428 mujeres embarazadas algunas a pruebas prenatales no invasivas de cromosoma fetal en el noreste de China. Medicina 2021; 100(6):pe24740. DOI: 10.1097/MD.00000000000024740
48. Manotaya S, et al. Experiencia clínica de Tailandia: pruebas prenatales no invasivas como pruebas de detección de trisomías 21, 18 y 13 en 4736 embarazos . Prenat Diagn 2016; 36 : 224 – 231. doi: 10.1002/pd.4775 .
49. Sánchez-Usabiaga RA, et al. Implementación clínica del estudio prenatal no invasivo para la detección de aneuploidías mediante ADN fetal con base en polimorfismos de nucleótido único: dos años en México. Ginecol Obstet Mex 2015; 83:220-231.