



MEDFAMYC

REVISTA DE MEDICINA FAMILIAR Y COMUNIDAD
UNIVERSIDAD NACIONAL DE ASUNCIÓN

ISSN: 3105-9899 | Vol. 2 Núm. 2 | Julio-diciembre, 2025

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Diagnóstico prenatal del síndrome de Down: Factores de riesgo y métodos de cribado

Deborah Jacobina Rodrigues¹, Kassiano Santos Armiliato¹, Rodrigo de Alencar Brito¹, Dayssy Lorena Franco Torres¹

¹Universidad Central del Paraguay, Ciudad del Este, Paraguay

DOI: [10.66476/mf.v2n2.7221](https://doi.org/10.66476/mf.v2n2.7221)



RESUMEN

Introducción: El síndrome de Down, causado por la trisomía del cromosoma 21, es la aneuploidía autosómica más frecuente compatible con la vida y la primera causa genética de discapacidad intelectual. La atención prenatal es el espacio donde se estima el riesgo de que el feto esté afectado y donde se ofrece, a todas las gestantes, la posibilidad de un cribado y de una confirmación diagnóstica. Esta revisión narrativa sintetiza la evidencia publicada hasta diciembre de 2025 sobre los factores de riesgo del síndrome de Down y los métodos de cribado y de diagnóstico prenatal, con atención a su aplicación en la atención primaria y en contextos de recursos limitados. **Materiales y métodos:** Revisión narrativa de la evidencia publicada hasta diciembre de 2025. **Resultados:** La edad materna avanzada es el principal factor de riesgo conocido: la probabilidad de un feto con trisomía 21 aumenta de forma progresiva a partir de los 35 años, aunque la mayoría de los casos ocurre en mujeres más jóvenes, que son las que más se embarazan. El antecedente de un hijo con trisomía y, en menor medida, algunos polimorfismos del metabolismo del folato también se han asociado con el riesgo. El cribado combinado del primer trimestre —edad materna, translucencia nuchal y marcadores bioquímicos— detecta alrededor de nueve de cada diez casos con una tasa de falsos positivos del 5 %. El análisis del ADN fetal libre en sangre materna alcanza tasas de detección superiores al 99 % con menos del 0,1 % de falsos positivos, pero sigue siendo una prueba de cribado: un resultado de alto riesgo debe confirmarse mediante amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas, cuyo riesgo de aborto atribuible es hoy muy bajo. **Conclusión:** Existe una secuencia bien establecida de pruebas para identificar el síndrome de Down antes del nacimiento; su valor depende de que el cribado se ofrezca de forma equitativa, se acompañe de información comprensible y no condicionada, y garantice el acceso a la confirmación diagnóstica.

Enviado: 20 de octubre, 2025 | **Aceptado:** 17 de noviembre, 2025 | **Publicado:** 2 de diciembre, 2025

Correspondencia: Dayssy Lorena Franco Torres. Universidad Central del Paraguay, Ciudad del Este, Paraguay.

Financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

Palabras clave: síndrome de Down, trisomía 21, diagnóstico prenatal, tamizaje prenatal, translucencia nuchal, ácidos nucleicos libres de células, amniocentesis, atención primaria de salud.

INTRODUCCIÓN

La atención prenatal es un componente esencial de la salud materno-infantil: un conjunto de consultas y estudios que buscan asegurar la evolución normal del embarazo, detectar y tratar de forma temprana las complicaciones y preparar a la mujer para el parto y la crianza. La Organización Mundial de la Salud recomienda un mínimo de ocho contactos a lo largo de la gestación e integra, entre sus contenidos, la información y la oferta de estudios para valorar el bienestar y las características del feto (1). Dentro de esa función, la evaluación del riesgo de anomalías cromosómicas ocupa un lugar propio, porque se apoya en pruebas específicas y en decisiones que corresponden a la mujer y a su pareja.

El síndrome de Down es la consecuencia clínica de la presencia de una copia extra, total o parcial, del cromosoma 21. Es la aneuploidía autosómica más frecuente compatible con la supervivencia posnatal y la causa genética más común de discapacidad intelectual, con una prevalencia al nacimiento cercana a 1 por cada 1000 nacidos vivos en ausencia de programas de interrupción del embarazo (2). Se asocia con una constelación característica de rasgos físicos, con hipotonía, con un riesgo elevado de cardiopatía congénita —presente en cerca de la mitad de los casos— y con otras comorbilidades endocrinas, sensoriales y hematológicas que requieren seguimiento a lo largo de la vida (2).

En América Latina, la Red Latinoamericana de Vigilancia de Anomalías Congénitas (ReLAMC), que integra registros nacionales y regionales —entre ellos el Registro Nacional de Defectos Congénitos del Paraguay—, estimó una prevalencia de síndrome de Down de 5,33 por cada 10 000 nacimientos sobre una población de más de nueve millones de nacidos, con heterogeneidad marcada entre registros (3). Esta cifra, inferior a la prevalencia esperada al momento de la concepción, refleja tanto diferencias metodológicas como el efecto de la mortalidad prenatal y de las decisiones reproductivas donde estas son legales.

El cribado prenatal de las anomalías cromosómicas ha evolucionado desde el uso aislado de la edad materna hacia estrategias que combinan marcadores bioquímicos y ecográficos y, más recientemente, el análisis del ADN fetal libre en sangre materna. Las guías actuales coinciden en que a toda gestante, con independencia de su edad o de su riesgo basal, debe ofrecérsele información sobre las opciones de cribado y de diagnóstico, y que la decisión de

aceptarlas o rechazarlas le corresponde tras un asesoramiento adecuado (4). El objetivo de esta revisión narrativa es sintetizar la evidencia disponible sobre los factores de riesgo del síndrome de Down y sobre el rendimiento, los beneficios y las limitaciones de los métodos de cribado y de diagnóstico prenatal, con énfasis en su aplicación en el primer nivel de atención y en contextos de recursos limitados.

EL SÍNDROME DE DOWN: CITOGÉNÉTICA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cariotipo humano normal consta de 46 cromosomas. El síndrome de Down resulta de la presencia de material genético adicional del cromosoma 21 y se presenta en tres formas citogenéticas. La trisomía 21 libre, por falta de disyunción meiótica, explica alrededor del 95 % de los casos; en la mayoría, el error ocurre en la meiosis materna y su frecuencia aumenta con la edad de la mujer. La translocación robertsoniana —habitualmente entre el cromosoma 21 y otro cromosoma acrocéntrico— representa cerca del 3 % al 4 %, puede ser heredada de un progenitor portador y no depende de la edad materna, por lo que obliga a estudiar el cariotipo parental y a ofrecer asesoramiento sobre el riesgo de recurrencia. El mosaicismismo, con una población celular normal y otra trisómica, corresponde al 1 % al 2 % restante y puede acompañarse de un fenotipo más variable (2).

La expresión clínica es amplia. Además de la discapacidad intelectual, de gravedad variable, y de los rasgos craneofaciales y la hipotonía característicos, destaca la cardiopatía congénita —sobre todo el defecto del septo auriculoventricular—, presente en aproximadamente la mitad de los recién nacidos con síndrome de Down, así como una mayor frecuencia de atresias digestivas, hipotiroidismo, hipoacusia, alteraciones oftalmológicas, trastornos hematológicos transitorios y leucemia, y, en la vida adulta, enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (2). El reconocimiento prenatal o neonatal permite anticipar la evaluación cardiológica y el resto del seguimiento.

Los datos epidemiológicos regionales son consistentes con la asociación con la edad materna. En Costa Rica, un estudio de base poblacional sobre los nacimientos entre 1996 y 2016 encontró una prevalencia de síndrome de Down de 1,02 por cada 1000 nacidos vivos, con un incremento a expensas de las madres de 35 años o más, cuya prevalencia específica pasó de 4,27 a 5,44 por cada 1000

(5). En una provincia del sudeste de China, la proporción de casos de trisomía 21 diagnosticados antes de las 22 semanas de gestación aumentó del 20,8 % al 70,1 % entre 2014 y 2020, y la razón de prevalencia para las mujeres de 35 años o más, frente a las de 25 a 29 años, fue de 5,40 (6). El aumento de la edad materna al concebir y la difusión de nuevas herramientas de cribado explican buena parte de las tendencias observadas.

FACTORES DE RIESGO

La **edad materna avanzada** es el factor de riesgo mejor establecido para la trisomía 21 libre. El riesgo de que un feto esté afectado crece de forma continua con la edad de la mujer y se acelera a partir de los 35 años, umbral que durante décadas se usó para ofrecer pruebas invasivas y que hoy ha perdido valor como punto de corte único, pues el cribado se ofrece a todas las gestantes (4,5). Un matiz importante para la práctica es que, aunque el riesgo individual sea mayor en las mujeres de más edad, la mayor parte de los embarazos —y, por tanto, la mayor parte de los casos de síndrome de Down en términos absolutos— corresponde a mujeres menores de 35 años; por eso una estrategia basada solo en la edad deja sin detectar a una proporción sustancial de los casos.

La **edad paterna avanzada** se ha propuesto como factor contribuyente, con evidencia menos consistente. En un estudio brasileño sobre más de 380 000 nacidos vivos, el síndrome de Down se asoció de forma independiente con la edad materna igual o mayor de 35 años y con la edad paterna igual o mayor de 30 años, además de con la prematuridad y el bajo peso al nacer, que son consecuencia y no causa de la condición (7).

El **antecedente de un embarazo previo con trisomía** aumenta el riesgo de recurrencia, tanto en la trisomía libre —por un pequeño incremento del riesgo respecto al esperado para la edad— como, de manera mucho más marcada, cuando uno de los progenitores es portador de una translocación equilibrada (2).

Se han investigado **factores genético-metabólicos maternos** relacionados con el metabolismo del folato y de la homocisteína. Un metaanálisis de 42 estudios de casos y controles, con más de 4000 madres de personas con síndrome de Down, halló una asociación entre el polimorfismo *MTHFR* C677T materno y el riesgo de tener un hijo con la condición, con magnitud variable según la población —significativa en poblaciones asiáticas, norteamericanas, sudamericanas y de Oriente Medio, y no significativa en europeas—, mientras que el polimorfismo A1298C no mostró asociación (8). Estos hallazgos son de interés fisiopatológico, pero su efecto individual es pequeño y no tienen, por ahora, aplicación en el cribado clínico.

Otros factores ambientales y de estilo de vida (tabaquismo, exposición a radiación, anticoncepción hormonal) se han estudiado con resultados no concluyentes y no forman parte de la evaluación de riesgo habitual (2,7).

CRIBADO PRENATAL NO INVASIVO

El cribado no diagnóstica: estima la probabilidad de que el feto tenga una anomalía cromosómica y separa a las gestantes en grupos de mayor o menor riesgo, para orientar la decisión sobre una prueba diagnóstica. Ningún método de cribado confirma ni descarta el síndrome de Down, ni predice la gravedad de la afectación (4).

Cribado combinado del primer trimestre

La estrategia más difundida combina la edad materna, la medición ecográfica de la **translucencia nuchal** entre las semanas 11 y 13 + 6 días, y los marcadores bioquímicos séricos **proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A)** y **fracción libre de la gonadotropina coriónica humana beta (β -hCG libre)**. Una revisión sistemática Cochrane que evaluó combinaciones de marcadores del primero y del segundo trimestre concluyó que las estrategias que incorporan la translucencia nuchal junto con marcadores séricos de ambos trimestres y la edad materna detectan alrededor de nueve de cada diez fetos con síndrome de Down para una tasa de falsos positivos del 5 %, y que son superiores a las que prescinden de la ecografía del primer trimestre; la evidencia no permitió recomendar una única combinación como la mejor en todos los contextos (9). A la translucencia nuchal pueden añadirse marcadores ecográficos accesorios —hueso nasal, flujo en el ductus venoso, regurgitación tricuspídea— que mejoran el rendimiento en centros con capacitación específica. La translucencia nuchal es el marcador ecográfico aislado más útil para el síndrome de Down, y su medición requiere entrenamiento y control de calidad (10).

Cribado del segundo trimestre

Cuando la gestante llega a la consulta después del primer trimestre, el cribado bioquímico del segundo trimestre —doble, triple o cuádruple marcador (alfafetoproteína, hCG, estriol no conjugado e inhibina A)— ofrece tasas de detección del 60 % al 80 % para una tasa de falsos positivos del 5 %, inferiores a las del cribado combinado del primer trimestre. La ecografía morfológica del segundo trimestre puede identificar malformaciones mayores y marcadores «blandos» que modifican el riesgo, pero su ausencia no descarta la condición (4,9).

ADN fetal libre en sangre materna

El análisis del **ADN fetal libre circulante** (cell-free DNA) en plasma materno —también llamado prueba prenatal no invasiva— cuantifica la proporción relativa de secuencias del cromosoma 21 y puede realizarse a partir de las 10 semanas. Un metaanálisis que reunió 1963 casos de trisomía 21 y 223 932 embarazos únicos sin trisomía 21 estimó una tasa de detección ponderada del 99,7 % con una tasa de falsos positivos del 0,04 % para la trisomía 21; el rendimiento fue algo menor, aunque alto, para las trisomías 18 y 13 (11). En embarazos gemelares, la información acumulada indica una tasa de detección de la trisomía 21 en torno al 98 %, similar a la de los embarazos únicos y superior a la del cribado combinado, si bien el número de casos es todavía limitado (12).

Pese a este rendimiento, el ADN fetal libre **sigue siendo una prueba de cribado, no diagnóstica**. Sus limitaciones incluyen los resultados no informativos por fracción fetal baja —más frecuentes en el sobrepeso materno y en edades gestacionales tempranas—, un valor predictivo positivo que depende de la prevalencia y que es más bajo en poblaciones jóvenes o de bajo riesgo, y un rendimiento inferior para otras alteraciones cromosómicas. Una revisión sistemática Cochrane de 65 estudios y más de 86 000 gestantes concluyó que, aunque los métodos genómicos son sensibles y muy específicos para las trisomías 21, 18 y 13, su desempeño no es suficiente para sustituir a las pruebas invasivas, y que un resultado de alto riesgo debe confirmarse con cariotipo fetal antes de tomar decisiones irreversibles (13). Las guías actuales recomiendan ofrecer el ADN fetal libre a todas las gestantes con independencia de la edad o del riesgo basal, informando de sus ventajas y de sus límites (4).

CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA: PRUEBAS INVASIVAS

El diagnóstico de certeza del síndrome de Down antes del nacimiento requiere obtener células de origen fetal y analizar su dotación cromosómica. La **biopsia de vellosidades coriónicas**, realizada habitualmente entre las semanas 11 y 14, obtiene tejido placentario; la **amniocentesis**, a partir de las 15 semanas, obtiene amniocitos del líquido amniótico. Sobre la muestra se realiza el cariotipo convencional y, cada vez más, técnicas rápidas como la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente (QF-PCR) y el análisis cromosómico por micromatrices, que además detecta desequilibrios submicroscópicos (4).

El principal inconveniente de estos procedimientos es el riesgo de pérdida gestacional. Un metaanálisis actualizado que incluyó estudios controlados con más de 63 000

amniocentesis y 13 000 biopsias de vellosidades coriónicas estimó un riesgo de aborto atribuible al procedimiento del 0,30 % (intervalo de confianza del 95 %: 0,11 a 0,49) para la amniocentesis y del 0,20 % (intervalo de confianza del 95 %: -0,13 a 0,52) para la biopsia de vellosidades coriónicas; cuando se compararon grupos con un perfil de riesgo cromosómico similar, la diferencia atribuible al procedimiento fue prácticamente nula (14). Estas cifras son sensiblemente menores que las citadas de forma tradicional (1 %) y son relevantes para el asesoramiento, porque el temor a la pérdida fetal condiciona con frecuencia la decisión de la gestante.

El análisis citogenético también permite distinguir la forma de síndrome de Down —trisomía libre, translocación o mosaicismo— y, en casos seleccionados, identificar mosaicos de baja proporción. En una serie colombiana de 4755 líquidos amnióticos estudiados por amniocentesis con indicación de edad materna avanzada o riesgo sérico aumentado, se detectaron 263 anomalías cromosómicas, entre ellas casos de mosaicismo de trisomía 21 que ilustran la variabilidad diagnóstica de esta técnica (15). La indicación de una prueba invasiva se apoya hoy en el resultado del cribado —combinado o por ADN fetal libre—, en los hallazgos ecográficos y en la preferencia informada de la mujer, y no en la edad materna de forma aislada (4).

DISCUSIÓN

La identificación prenatal del síndrome de Down se apoya en una secuencia coherente de pruebas. Primero, la evaluación del riesgo mediante el cribado combinado del primer trimestre o el análisis del ADN fetal libre; después, si el riesgo es alto o la ecografía muestra hallazgos sugestivos, la confirmación mediante una prueba invasiva con estudio citogenético (4,9,11,13). Cada eslabón tiene un rendimiento conocido y limitaciones propias, y ninguno sustituye a los demás.

Los factores de riesgo orientan, pero no seleccionan por sí solos a quién estudiar. La edad materna avanzada multiplica el riesgo individual, pero la mayoría de los casos nace de mujeres menores de 35 años; el antecedente de trisomía y la condición de portador de una translocación exigen asesoramiento específico; y los factores metabólicos maternos, como el polimorfismo *MTHFR* C677T, tienen interés fisiopatológico pero no aplicación clínica en el cribado (2,7,8). De ahí que las recomendaciones actuales hayan abandonado el corte de edad como criterio y ofrezcan el cribado a todas las gestantes (4).

El cambio más importante de la última década es la incorporación del ADN fetal libre, con tasas de detección de la trisomía 21 superiores al 99 % y muy pocos falsos positivos (11,12). Su principal ventaja es reducir el número

de pruebas invasivas y, con ellas, las pérdidas fetales asociadas; su principal riesgo es que se interprete como una prueba diagnóstica y que un resultado de alto riesgo lleve a decisiones irreversibles sin confirmación citogenética, un error que las revisiones sistemáticas y las guías advierten de forma explícita (4,13). El riesgo de aborto atribuible a la amniocentesis y a la biopsia de vellosidades coriónicas, además, es hoy mucho menor de lo que se creía, lo que debe transmitirse con precisión en el asesoramiento (14).

Para el Paraguay y para otros países de la región, el cuello de botella no es la falta de conocimiento sobre las pruebas, sino su disponibilidad y su equidad. El cribado combinado del primer trimestre exige ecografistas capacitados y control de calidad de la translucencia nuchal; el ADN fetal libre tiene un costo que limita su uso poblacional; y las pruebas invasivas y el estudio citogenético se concentran en centros de referencia. La proporción de casos diagnosticados antes del nacimiento es baja donde estos recursos escasean, como muestra el contraste con contextos que han ampliado el acceso (3,6). En este escenario, la atención primaria cumple funciones concretas: captar tempranamente el embarazo para que el cribado del primer trimestre sea posible, informar de forma comprensible y no condicionada sobre las opciones disponibles, derivar de manera oportuna a los servicios de medicina fetal, y acompañar a la familia tanto si decide estudiar al feto como si no, y tanto ante un resultado normal como ante un diagnóstico confirmado.

El cribado prenatal plantea, por último, cuestiones éticas que no pueden separarse de su dimensión técnica. La información debe permitir una decisión libre e informada, sin dirigir hacia una opción determinada; el resultado de

una prueba de cribado nunca debe presentarse como un diagnóstico; y el objetivo del programa es ampliar las opciones de la mujer y de su familia y anticipar los cuidados del recién nacido, no reducir la prevalencia de la condición (4). La equidad en el acceso —que todas las gestantes, y no solo las de centros urbanos o con cobertura de seguro, puedan acceder al cribado, a la confirmación y al acompañamiento— es el principio que permanece incompletamente realizado.

Esta revisión tiene limitaciones. Es una síntesis narrativa, no sistemática, y por tanto sujeta a sesgo de selección de las fuentes; buena parte de la evidencia sobre el rendimiento de las pruebas procede de poblaciones de países de ingresos altos; y no se abordan en profundidad el diagnóstico genético preimplantacional ni el manejo posnatal. Su fortaleza es reunir, en un marco orientado a la práctica del primer nivel, los factores de riesgo y los métodos de cribado y diagnóstico con sus cifras de rendimiento y sus límites.

En conclusión, el diagnóstico prenatal del síndrome de Down dispone de una secuencia bien establecida de pruebas de cribado y de confirmación, cuyo rendimiento ha mejorado de forma sustancial con el análisis del ADN fetal libre y con la reevaluación a la baja del riesgo de las pruebas invasivas. La edad materna avanzada sigue siendo el principal factor de riesgo, pero el cribado debe ofrecerse a todas las gestantes. Su valor real depende menos de la tecnología que de tres condiciones: que se ofrezca de forma equitativa, que se acompañe de información comprensible y no condicionada, y que garantice el acceso a la confirmación diagnóstica y al acompañamiento de la familia, con la atención primaria como articuladora del proceso.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Recomendaciones de la OMS sobre atención prenatal para una experiencia positiva del embarazo. Ginebra: OMS; 2016.
2. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
3. Orioli IM, Dolk H, Lopez-Camelo JS, Groisman B, Benavides-Lara A, Gimenez LG, et al. The Latin American network for congenital malformation surveillance: ReLAMC. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2020;184(4):1078-91. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31872>
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal chromosomal abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):e48-69. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004084>
5. Benavides-Lara A, Barboza-Argüello M de la P. Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. *Acta Méd Costarric*. 2019;61(4):177-82.
6. Chen X, Lin D, Ye Y, Zhang X, Chen D. Trends in the prevalence, prenatal diagnosis, and outcomes of births with chromosomal abnormalities: a hospital-based study in Zhejiang Province, China during 2014-2020. *Orphanet J Rare Dis*. 2022;17(1):446. <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02594-1>
7. Laignier MR, Lopes-Júnior LC, Santana RE, Leite FMC, Brancato CL. Down syndrome in Brazil: occurrence and associated factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22):11954. <https://doi.org/10.3390/ijerph182211954>

8. Ginani CTA, da Luz JRD, de Medeiros KS, Sarmento ACA, Coppedè F, das Graças Almeida M. Association of C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene with maternal risk for Down syndrome: a meta-analysis of case-control studies. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2023;792:108470. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2023.108470>
9. Alldred SK, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson JP, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(3):CD012599. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012599>
10. Viteri Rodríguez JA, López Barrionuevo CG, Arellano Oleas YE. Métodos para el diagnóstico prenatal precoz del síndrome de Down. *Rev Cienc Méd Pinar Río.* 2023;27:e6293.
11. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;50(3):302-14. <https://doi.org/10.1002/uog.17484>
12. Gil MM, Galeva S, Jani J, Konstantinidou L, Akolekar R, Plana MN, et al. Screening for trisomies by cfDNA testing of maternal blood in twin pregnancy: update of The Fetal Medicine Foundation results and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(6):734-42. <https://doi.org/10.1002/uog.20284>
13. Badeau M, Lindsay C, Blais J, Nshimyumukiza L, Takwoingi Y, Langlois S, et al. Genomics-based non-invasive prenatal testing for detection of fetal chromosomal aneuploidy in pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(11):CD011767. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011767.pub2>
14. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(4):442-51. <https://doi.org/10.1002/uog.20353>
15. Prieto MP, Arteaga MX, Fernández I, Lechtig S, Ciro C, Maldonado V, et al. Detección de un mosaico de trisomía 21 en líquido amniótico. *Nova.* 2020;18(33):81-9. <https://doi.org/10.22490/24629448.3698>