Artículo original
Ginecol Obstet Mex. 2017 diciembre;85(12):787-798.

Corrección de medianas de la fracción beta libre de gonadotrofina coriónica humana y proteína plasmática A del embarazo del primer trimestre para una muestra de población mexicana

Oviedo-Cruz H,[1] Reyes-Mendoza MA,[2] Mestizo-Reyes V[3]

Resumen

OBJETIVO: determinar si en una muestra de población mexicana la distribución de los marcadores séricos del primer trimestre difiere del modelo de riesgos de *The Fetal Medicine Foundation* y calcular los factores de corrección necesarios para un desempeño adecuado de la prueba.

MATERIALES Y MÉTODOS: estudio descriptivo y transversal en el que se midieron las concentraciones de beta-hCG-libre y proteína plasmática A del embarazo en sueros maternos del primer trimestre, por ensayo de electroquimioluminiscencia aprobado por la *Fetal Medicine Foundation*. Se obtuvieron los múltiplos de mediana ajustados por el algoritmo de la *Fetal Medicine Foundation* (*astraia*). Para describir la distribución de cada marcador y probar su diferencia estadística con la media 0.000, se hizo su transformación a log10 ideal mediante la prueba de t para una muestra. Además, se describen las distribuciones de los múltiplos de mediana por características del embarazo y lote de reactivo.

RESULTADOS: en 1008 sueros, el log10 MoM global fue de -0.121 ± 0.2706 para beta-hCG-libre y -0.049 ± 0.2372 para proteína plasmática A del embarazo.

CONCLUSIONES: en esta muestra poblacional mexicana las distribuciones de beta-hCG-libre y proteína plasmática A del embarazo difieren de las esperadas para población similar a la hispana europea. Se recomienda aplicar los respectivos factores de corrección de 0.756 y de 0.893 para las medianas del algoritmo.

PALABRAS CLAVE: aneuploidias, β-hCG-libre, tamizaje combinado, tamizaje de trisomía 21, tamizaje de preclampsia en el primer trimestre.

[1] Departamento de Innovación e Implementación Clínica.
[2] Departamento de Asistencia Médica.
[3] Laboratorio, Responsable Sanitario y de Calidad.

Centro Médico para Atención Fetal Especializada, Ciudad de México.

Recibido: diciembre 2016

Aceptado: octubre 2017

Correspondencia
Héctor Oviedo Cruz
hector.oviedo@antesdelparto.com

Este artículo debe citarse como
Oviedo-Cruz H, Reyes-Mendoza MA, Mestizo-Reyes V. Corrección de medianas de la fracción beta libre de gonadotrofina coriónica humana y proteína plasmática A del embarazo del primer trimestre para una muestra de población mexicana. Ginecol Obstet Mex. 2017 diciembre;85(12):787-798. DOI: https://doi.org/10.24245/gom.v85i12.994

Ginecol Obstet Mex. 2017 Dec;85(12):787-798.

Medians correction of free beta subunit of human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A during the first trimester for a Mexican population sample.

Oviedo-Cruz H,[1] Reyes-Mendoza MA,[2] Mestizo-Reyes V[3]

Abstract

OBJECTIVE: To determine whether first trimester serum markers distribution on a Mexican population sample differ from The Fetal Medicine Foundation (FMF) risks model, and to calculate the necessary correction factors for accurate test performance.

MATERIALS AND METHOD: Transverse descriptive study, Free-beta-hCG and PAPP-A were measured on unselected first trimester maternal sera using FMF approved electrochemiluminescence assay, the adjusted MoM were obtained from FMF algorithm (*astraia*); they were log10 transformed to describe each marker distribution and to test their statistical difference with the 0.000 ideal mean by one sample t-test. MoM distributions for pregnancy characteristics and reagent lot are additionally described.

RESULTS: On 1008 sera, the overall adjusted log10MoM was -0.121 ± 0.2706 SD for Free-beta-hCG and -0.049 ± 0.2372 SD for PAPP-A; these distributions differed significantly from tåzhe expected by FMF risks model.

CONCLUSIONS: Free-beta-hCG and PAPP-A distributions on this Mexican population sample differ from expected for population similar to Hispanic European, median correction factors of 0.756 MoM and of 0.893 MoM, respectively, are recommended for the algorithm.

KEYWORDS: Aneuploidies; Free-beta-hCG; Combined screening; Trisomy 21 screening; First trimester screening preeclampsia

[1] Departamento de Innovación e Implementación Clínica.
[2] Departamento de Asistencia Médica.
[3] Laboratorio, Responsable Sanitario y de Calidad.

Centro Médico para Atención Fetal Especializada, Ciudad de México.

Correspondence
Héctor Oviedo Cruz
hector.oviedo@antesdelparto.com

ANTECEDENTES

Los marcadores bioquímicos,[1,2] junto con la ecografía de la translucencia nucal, crearon la prueba combinada del primer trimestre del embarazo,[3-5] con mejor desempeño como tamiz prenatal de aneuploidias y posible predicción temprana de preeclampsia, entre otros desenlaces perinatales adversos.[6-14]

La determinación de estos marcadores bioquímicos se inició y difundió en México con el ensayo

de quimioluminiscencia (*Siemens, Immulite®, Diagnostic Products Corp*., Los Angeles, CA, USA) que ha demostrado un desempeño menor al esperado debido a un coeficiente de variación inaceptablemente alto y un sesgo en los múltiplos de la mediana de embarazos afectados con fetos trisómicos.[15] Para *The Fetal Medicine Foundation* esta metodología no es aceptable para el tamiz prenatal combinado del primer trimestre y no se incluye en el módulo *astraia®* (Alemania, en lo siguiente, *astraia*), programa de cómputo preferido por más de mil profesionales de la salud en México (*https://fetalmedicine.org/education/the-11-13-weeks-scan*).

Con el propósito de ofrecer marcadores bioquímicos prenatales de calidad, adecuados a nuestra población y la visión de ser referente en el tamiz de aneupliodias y la predicción de preeclampsia, se fundó un laboratorio especializado en bioquímica prenatal con la participación de uno de los autores de este artículo. La implementación de los marcadores bioquímicos del primer trimestre requiere establecer con precisión las semanas de embarazo y corregir los múltiplos de la mediana al método de concepción, la corionicidad en embarazos dobles, el hábito tabáquico, el tipo de diabetes, la paridad, el peso materno y la etnia.[16-23] El factor etnia puede corregirse mediante la construcción de medianas en cada población o aplicando un factor de ajuste en las curvas de referencia, casi siempre preinstaladas, por defecto, en los programas de cómputo. Al momento de fundar el laboratorio sólo se encontraron publicaciones acerca del efecto de la etnia hispana en los marcadores bioquímicos del segundo trimestre[24, 25] y ninguna de la distribución de marcadores bioquímicos del primer o segundo trimestres en población mexicana.

A partir del inicio se reconoció que la población mexicana no es una etnia en sí, sino un mosaico de etnias; algunas hispanoamericanas o hispanas europeas, otras indígenas, de origen africano o caribeño. Hay mestizas diversas y migrantes de diferentes regiones. México es un país conformado por una población mixta. La búsqueda inicial en PubMed con los términos *MeSH Chorionic Gonadotropin, beta Subunit, Human[Mesh])* y *Pregnancy-Associated Plasma Protein-A[Mesh]) AND Mexico[Mesh]* no arrojó resultados y sólo se contaba con las medianas predefinidas por el programa *astraia* para población hispana europea.

El objetivo de este estudio es: determinar si la distribución de los marcadores séricos del primer trimestre en una muestra de población mexicana difiere del modelo de riesgos de la *Fetal Medicine Foundation*, basado en población caucásica e hispana europea, para calcular los factores de corrección necesarios que mejoren el desempeño de la prueba.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo y transversal inserto en una cohorte prospectiva de embarazadas que ingresaron, consecutivamente, a un tamiz prenatal combinado de aneupliodias y de riesgos perinatales en el primer trimestre,[26] según la metodología de la *Fetal Medicine Foundation*.[27]

Determinar en suero los marcadores bioquímicos del primer trimestre: fracción beta libre de gonadotrofina coriónica humana (beta-hCG-libre) y la proteína plasmática A del embarazo mediante electroquimioluminiscencia. Esta metodología cuenta con la aprobación de la *Fetal Medicine Foundation*, que utiliza un equipo Cobas e411 (Roche®, Suiza). Para fines de este estudio se siguieron las normas de operación del fabricante y el lineamiento de la *Fetal Medicine Foundation*.[28] La calibración del analizador se efectúa periódicamente y con cada lote nuevo de reactivos. Los sueros control se procesan con cada corrida y existen tres niveles. El mismo equipo calcula, automáticamente, el coeficiente de variación y

sólo se procede a analizar muestras si éste es menor de 6%.

Los materiales y métodos de los criterios de inclusión, recolección y captura de datos, toma o recepción de muestras, almacenamiento de sueros, procesamiento, reporte de marcadores bioquímicos por el analizador, conversión de unidades para captura en el programa de cómputo, secuencia para la inclusión de marcadores ecográficos y bioquímicos, su interpretación para aneuploidías, entrega de resultados y obtención de cariotipos, ya están descritos para esta cohorte.[26]

Con fines informativos se describe la distribución que tuvieron las variables de corrección que utiliza *astraia* en su algoritmo de riesgo:[16-23] etnia, peso materno, hábito tabáquico, método de concepción, tipo de diabetes, semanas de embarazo al momento de la muestra y corionicidad en gestaciones dobles. La descripción de la estatura materna y el índice de masa corporal son complementarias.

Puesto que la población mexicana no es una etnia en sí misma, sino un mosaico étnico (v. *supra*) cuya composición varía según la región geográfica y accesibilidad a los servicios de salud, se recomienda categorizar y describir la composición de cada muestra poblacional que sea motivo de cualquier estudio en México. En nuestra cohorte, cada paciente embarazada asignó su etnia,[26] siguiendo la metodología de la *Fetal Medicine Foundation*[23] y porque se confía en que nadie mejor puede conocer el origen de sus ancestros (el objetivo del estudio no es investigar el aspecto ancestral de la muestra poblacional). Para categorizar la etnia de la embarazada, en el cuestionario inicial la pregunta "¿De qué origen étnico se considera la embarazada?" ofrece las opciones del programa *astraia*, basadas en la clasificación de la *Fetal Medicine Foundation*[23] (caucásico, europeo, hispánico, Oriente Medio, África del Norte), negro (africano, caribeño, afro-americano), asiático (indio, pakistaní, bangladesí), este asiático-oriental (chino, coreano, japonés), mixta u otra: (especificar).

Las semanas de embarazo se establecieron con base en la longitud corona-cauda (LCC)[29,30] fetal que va de 45 a 84 mm. Las muestras bioquímicas se consideran válidas cuando se toman entre los 57 y 99 días de gestación.

Las concentraciones absolutas de los marcadores bioquímicos se expresan en unidades internacionales por litro (UI/L); se describen mínimos, máximos y se grafican junto con la mediana de referencia en el modelo de la *Fetal Medicine Foundation* de riesgos (*astraia*), con fines de inspección visual. Debido a que este referente proviene de población caucásica e hispana europea, se asume que nuestra muestra poblacional se compara con ella. Los valores absolutos de cada marcador se convirtieron en múltiplos de la mediana ajustados a las semanas de embarazo, el peso materno y las características relevantes del embarazo.[16-23] Estos múltiplos de la mediana corregidos se transformaron en su logaritmo base 10, log10 (MoM) en lo sucesivo, para asegurar el supuesto de normalidad gaussiana requerido por las pruebas inferenciales del diseño del estudio.

Se utilizan media y desviación estándar de los valores log10 (MoM) para describir la distribución de cada marcador en la muestra poblacional y aplicar la prueba estadística de t para una media, con el valor 0.000 como el ideal y una p significativa menor de 0.05. Con fines de representación visual de lo anterior el histograma de frecuencias para los log10 (MoM) de cada marcador se grafica junto con la curva esperada para una población similar a la hispana europea.

Se calculó un tamaño de muestra global para todas las semanas de gestación, porque la transformación MoM ajusta este factor y así ya no se

requiere calcular el tamaño de muestra para cada semana de gestación.

Con base en los datos descritos para la cohorte[26] se estimó un log10 (MoM) esperado para beta-hCG-libre = -0.127 (IC95%: -0.145; -0.109) ± 0.2712 desviación estandar y un log10 (MoM) esperado para la proteína plasmática A del embarazo = -0.056 (IC_{95} -0.071; -0.041) ± 0.2374 DE. Para la media esperada en el cálculo de muestra se prefirió utilizar el límite superior de cada IC95% estimado, junto con la desviación estándar respectiva, 0.000 como la media conocida, $\alpha = 0.001$ y $\beta = 0.20$ se obtiene una n = 105 para beta-hCG-libre y n = 585 para proteína plasmática A del embarazo; se consideró la mayor (n = 585) como el tamaño de muestra mínimo para el estudio. Debido a que el lineamiento de la *Fetal Medicine Foundation* y la configuración del programa *astraia* demanda, al menos, n = 1000 sueros para habilitar los ajustes de medianas[28] y sobrepasa el tamaño de muestra mínimo requerido, se prefirió hacer el análisis estadístico con este número de observaciones.

Con fines informativos también se describe la distribución de los MoM para cada marcador según el percentil de interés, las semanas de gestación, las características relevantes del embarazo[16-23] y por lote de reactivo;[31] por diseño, no se puede hacer análisis inferencial de estos datos.

El análisis estadístico de los marcadores bioquímicos, los resultados y gráficas se obtuvieron principalmente desde la aplicación "auditoría del primer trimestre" del programa *astraia* y directamente de la base de datos de la cohorte. El factor de corrección para cada marcador se calculó e hizo efectivo sobre el algoritmo de riesgos mediante la aplicación "ajuste de los valores log10" incluido en el programa; los análisis adicionales se realizaron con Excel® Microsoft (EUA) y con SPSS® IBM (EUA).

RESULTADOS

Al momento del corte transversal (26 de junio del 2014) se habían reunido 1176 embarazadas ingresadas a la cohorte. Los marcadores bioquímicos solo se midieron en 1008 embarazadas de 16 a 52 años de edad, 400 (39.7%) de 35 años o más. La mayor edad a la que se consiguió el embarazo espontáneo fue a los 47 años; las de mayor edad lo consiguieron mediante donación de ovocitos. Se asignaron 907 mujeres a la etnia caucásica hispana y 91 a "otra" etnia, ya sea sin especificar o especificando "mexicana", "latina", "latinoamericana" o "mestiza"; no hubo indígenas (**Cuadro 1**).

Los pesos de las madres se registraron entre 41 y 106 kg, con mediana de 61.5 kg. La mediana de la estatura fue de 159 cm y el IMC 24.2, con 188 (18.7%) obesas (IMC ≥ 28). Sólo 44 (4.4%) pacientes reportaron que fumaban al inicio del embarazo, el resto refirió haberlo suspendido cuando ingresaron al estudio.

Se contaron 373 (37.3%) pacientes con paridad previa y 140 (13.9%) embarazadas mediante reproducción asistida: 119 (11.8%) por fertilización *in vitro* (FIV) y 21 (2.1%) con inductores de la ovulación sin FIV. Ninguna diabética.

El tiempo de embarazo al momento de la toma de la muestra fue de 61 (8 semanas, 5 días) a

Cuadro 1. Etnia materna en la muestra poblacional mexicana (n = 1008 embarazadas)

Etnia	n	%
Caucásico (europeo, hispánico, Oriente Medio, África del norte)	907	90.0
Negro (africano, caribeño, afro-americano)	1	0.1
Asiática (indio, pakistaní, bangladeshí)	1	0.1
Este Asiático-Oriental (chino, coreano, japonés)	8	0.8
Otra (**mexicana**, **latina**, **latinoamericana**, **mestiza** y **sin especificar**)	91	9.0

99 días (14 semanas, 1 día). Sólo se contaron 99 (9.8%) embarazos dobles, 16 monocoriales y 83 bicoriales.

Los valores absolutos de beta-hCG-libre fueron de 2.7 a 348.6 UI/L; 90% de las mediciones se reportaron entre 10.2 y 98.3 UI/L. Su distribución por semanas de embarazo se grafica en la **Figura 1** junto con el trazo de la mediana de referencia en el modelo *Fetal Medicine Foundation* de riesgos (*astraia*, población caucásica e hispana europea). Las mediciones mayores de 150 UI/L se graficaron sobre este límite. Los valores absolutos de proteína plasmática A del embarazo se encontraron entre 0.230 y 49.500 UI/L; 90% de las mediciones se reportaron entre 1.023 y 12.213 UI/L, su distribución por edad de la gestación se grafica en la **Figura 2** junto con el trazo de la mediana de referencia en el modelo de la *Fetal Medicine Foundation* de riesgos (*astraia*, población caucásica e hispana europea). Las mediciones mayores de 8000 UI/L se graficaron sobre este límite. El coeficiente de variación medio reportado por el analizador para beta-hCG-libre fue de 3.4% (mínimo 1.7%, máximo 5.2%) y para proteína plasmática A del embarazo de 3.7% (mínimo 2.0%, máximo 5.1%), siempre menor al 6% requerido.

Los valores log10 corregidos para beta-hCG-libre resultaron desde 0.086 hasta 8.712 MoM, con un valor medio de 0.756 MoM (IC95%: 0.728-0.787, **Cuadro 2**), equivalente a un valor log10 (beta-hCG-libre MoM) = -0.121 (DE = 0.2706). (**Figura 3**) La diferencia entre la mediana hipotética ideal y la real es -0.121 (IC95: -0.138; -0.104), el valor t = 14.1967 con 1007 grados de libertad resulta en una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$) por la prueba de t para una media.

Los valores log10 corregidos para proteína plasmática A del embarazo resultaron desde 0.058

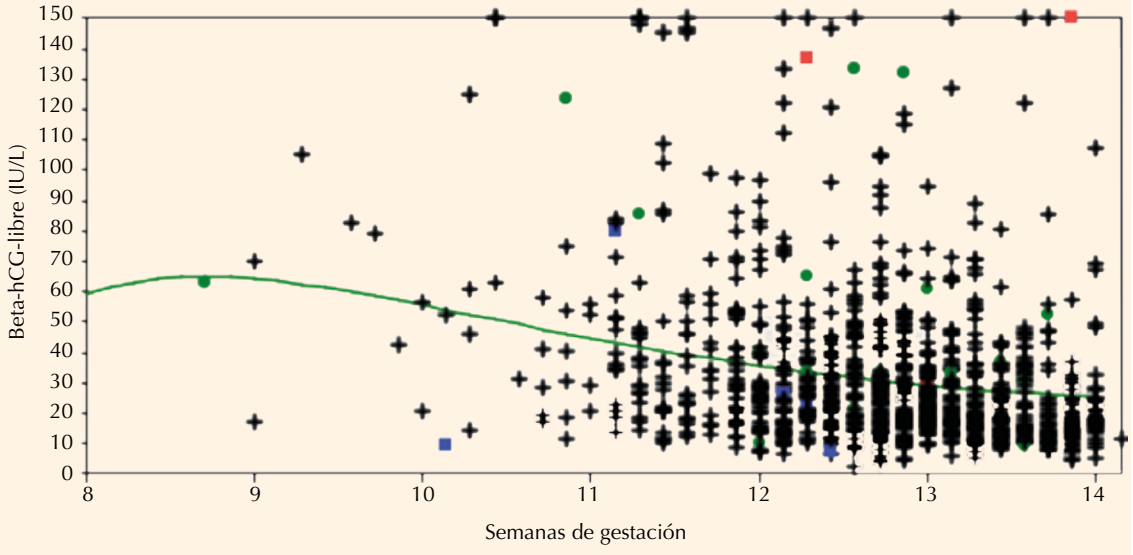


Figura 1. Distribución de beta-hCG-libre (UI/L) en el primer trimestre para la muestra poblacional mexicana en estudio (n = 1008 muestras de sueros).

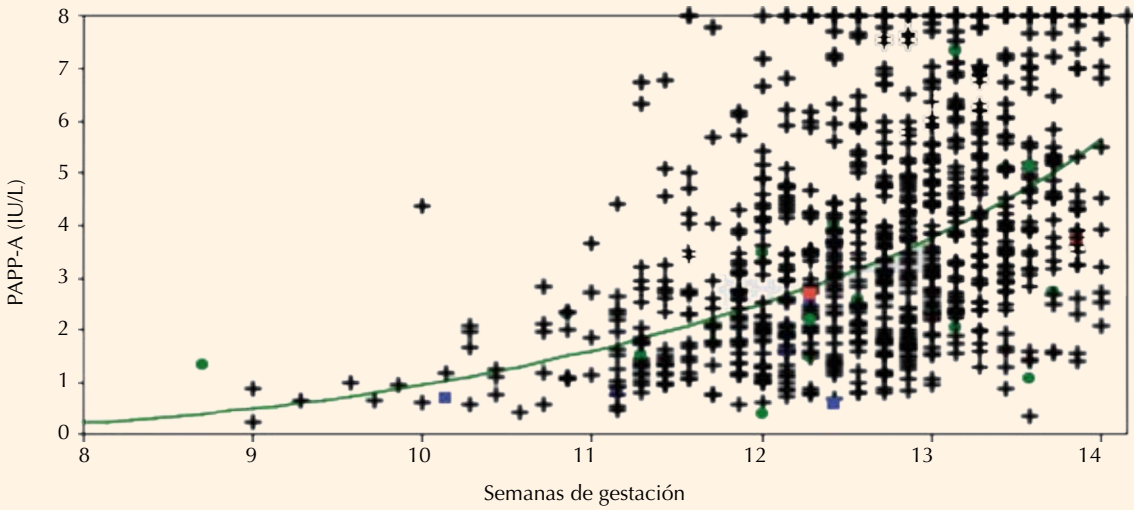


Figura 2. Distribución de PAPP-A (UI/L) en el primer trimestre para la muestra poblacional mexicana en estudio (n = 1008 muestras de sueros).

Cuadro 2. Distribución de los múltiplos de la mediana para marcadores bioquímicos en la población mexicana *versus* los valores esperados para una población similar a la hispana europea (n = 1008 muestras de sueros)

Marcador	p5	Mediana	p95	Percentil de interés
beta-hCG-libre	0.288	**0.756** (IC_{95} 0.728;0.787)	2.236	**3.3% > p95**
Esperado	0.382	1.000	2.621	**5%** (IC_{95} 3.8 - 6.5%)
PAPP-A	0.382	**0.893** (IC_{95} 0.864;0.924)	2.164	**8.5% < p5**
Esperado	0.434	1.000	2.304	**5%** (IC_{95} 3.8 - 6.5%)

hasta 8.125 MoM, con un valor medio de 0.893 MoM (IC95%: 0.864-0.924; **Cuadro 2**), equivalente a un valor log10 (PAPP-A MoM) = -0.049 (DE = 0.2372). (**Figura 4**) La diferencia entre la mediana hipotética ideal y la real es -0.049 (IC95 = -0.064; -0.034), el valor t = 6.5586 con 1007 grados de libertad resulta en una diferencia estadísticamente significativa (p < 0.001) por la prueba de t para una media.

Con fines informativos se describe para los valores log10 de cada marcador: la distribución por semanas cumplidas de gestación y por grupos de peso materno en las **Figuras 5** y **6**; la distribución para cada característica relevante del embarazo en el **Cuadro 3**; la distribución por lote de reactivo para beta-hCG-libre en el **Cuadro 4** y la distribución por lote de reactivo para proteína plasmática A del embarazo en el **Cuadro 5**; la

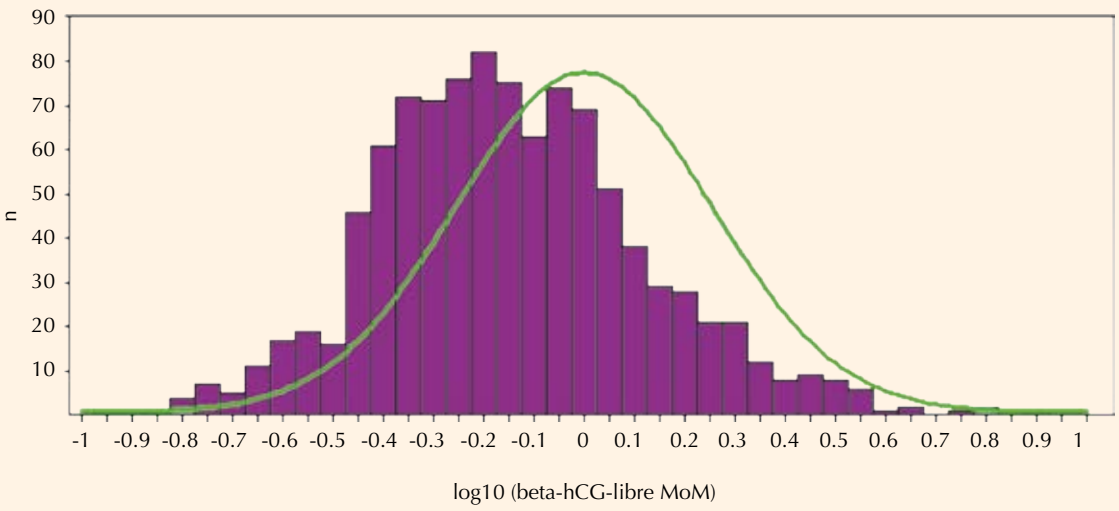


Figura 3. Distribución de log10 (beta-hCG-libre MoM) en el primer trimestre para población mexicana (n = 1008 muestras de sueros, histograma de barras) y la curva de dispersión esperada (—) para la mediana ideal (FMF, astraia); media = -0.121 (DE = 0.2706).

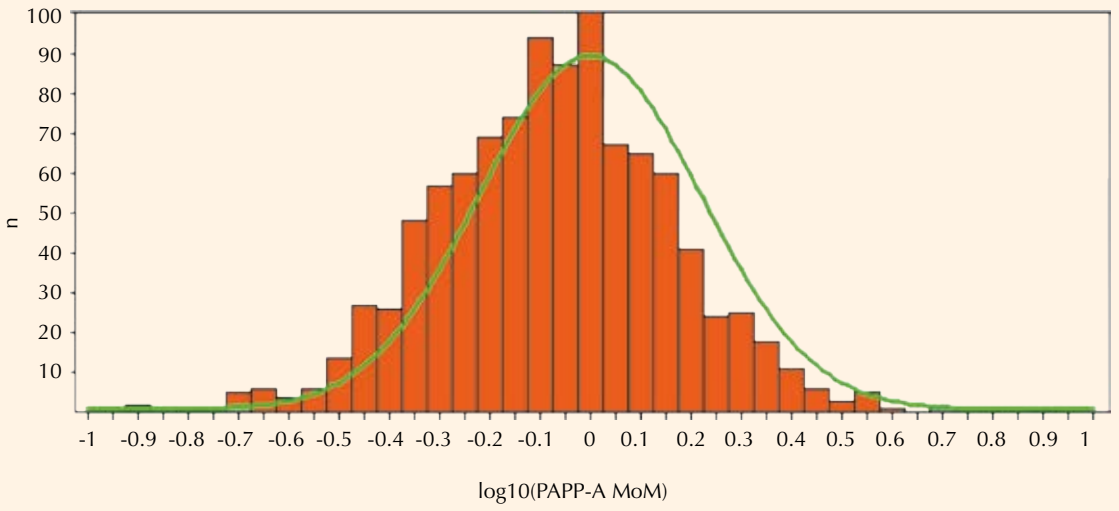
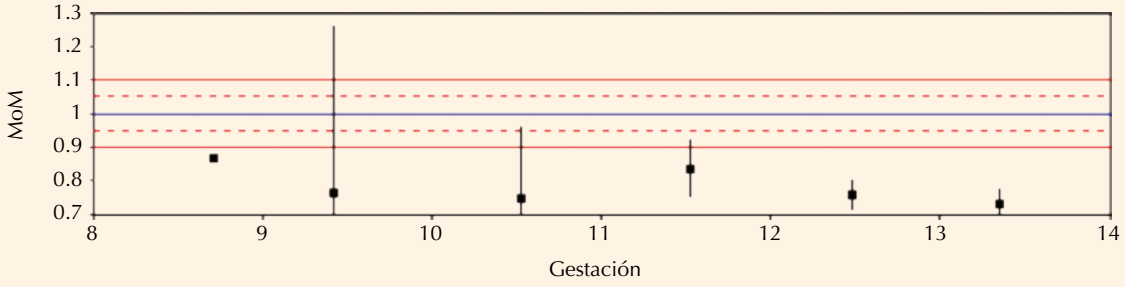


Figura 4. Distribución de log10(PAPP-A MoM) en el primer trimestre para población mexicana (n = 1008 muestras de sueros, histograma de barras) y la curva de dispersión esperada (—) para la mediana predefinida (FMF, astraia); media = -0.049 (DE = 0.2372).

Semanas de gestación

	8	9	10	11	12	13	Total
n	1	6	24	142	422	378	1008
Log MoM	-0.063	-0.116	-0.127	-0.080	-0.122	-0.138	-0.121
MoM	0.864	0.765	0.746	0.832	0.755	0.728	0.756



Peso por grupo (kg)

	40	50	60	70	80	90	100	110	Total
n	87	345	340	161	59	2	2	0	1008
Log MoM	-0.076	-0.108	-0.148	-0.135	-0.097	-0.154	-0.154		-0.121
MoM	0.839	0.780	0.711	0.734	0.799	0.701	0.701		0.756

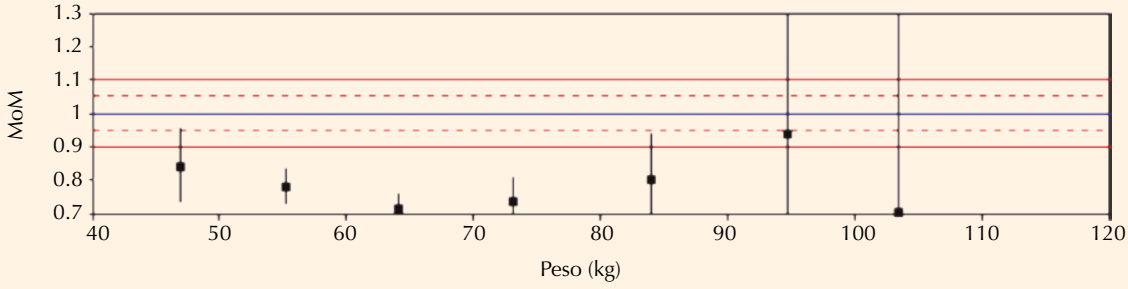


Figura 5. Distribución de beta-hCG-libre por grupos de semanas y de peso.

variación entre lotes para beta-hCG-libre fue del 3.4% y del 4.8% para proteína plasmática A del embarazo.

DISCUSIÓN

Las características maternas y gestacionales de esta muestra poblacional son similares a lo previamente descrito para esta cohorte,[26] la distribución global de cada marcador cae dentro del intervalo de confianza estimado pero difieren del modelo de riesgos de la *Fetal Medicine Foundation*, por lo que se tiene evidencia suficiente para inferir que nuestra cohorte mexicana es bioquímicamente diferente de la población europea.

En programas de tamiz prenatal, con marcadores bioquímicos, se esperan diferencias entre centros y laboratorios que pueden atribuirse a factores poblacionales (etnia y otras características del embarazo)[16-23] o a variables específicas del laboratorio (el ensayo bioquímico,[15,28] el lote de reactivo[31] y diversos procesos internos) que requieren ajustes locales y periódicos para cada

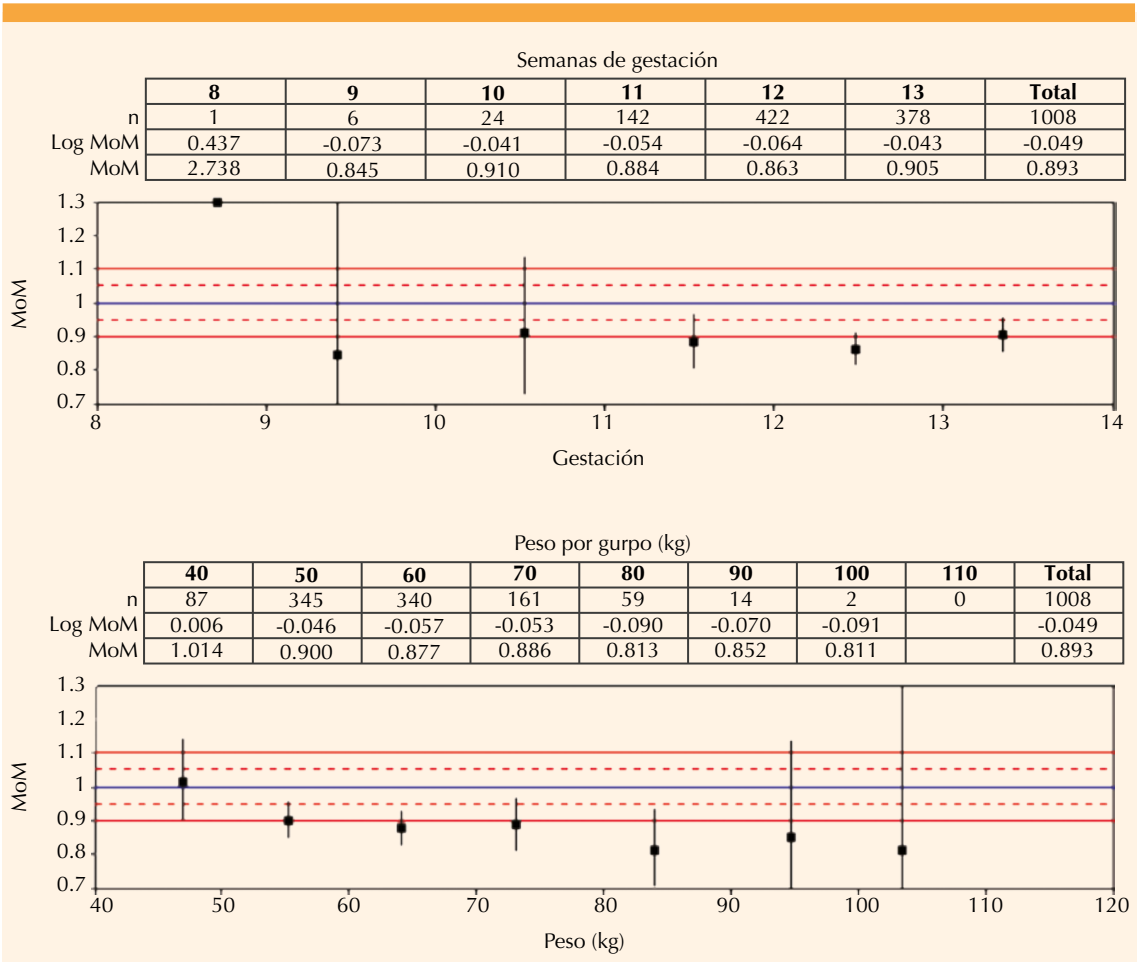


Figura 6. Distribución de PAPP-A por grupos de semanas y de peso.

centro o laboratorio. No hay otra información publicada acerca de marcadores bioquímicos del primer trimestre en población mexicana, además de lo ya conocido de nuestra cohorte;[26] este es el primer estudio formal al respecto.

Limitaciones del estudio: por el diseño transversal y sin resultados perinatales no pueden hacerse ciertas inferencias. Por diseño y número de observaciones, tampoco se puede hacer un análisis estratificado. Por las variaciones seculares esperadas de la población y otras variaciones inherentes al proceso, como los lotes de reactivos, tampoco se puede asegurar que estos factores de corrección se van a mantener constantes a lo largo del tiempo, aún para el propio laboratorio. Los factores de corrección aquí expuestos pueden aplicarse a poblaciones mexicanas similares utilizando el mismo modelo de riesgos (*Fetal Medicine Foundation*, *astraia*), pero el centro o laboratorio que los utilice deberá realizar ajustes adicionales y periódicos con su propia población.

Fortalezas del estudio: el estudio está inserto en una cohorte con procesos estandarizados y

Cuadro 3. Factores de corrección para los múltiplos de la mediana de beta-hCG-libre y PAPP-A en población mexicana (n = 1008 sueros)

	Tabaquismo		Paridad		Concepción			
	No	Sí	0	> 0	Espontáneo	FIV	Inductores	Global
n	964	44	632	376	868	119	21	1008
beta-hCG-libre MoM	0.755	0.743	0.727	0.808	0.755	0.741	0.939	0.756
PAPP-A MoM	0.882	1.136	0.903	0.875	0.874	1.042	0.893	0.893

Cuadro 4. Distribución de los múltiplos de la mediana para beta-hCG-libre por lote de reactivo (n = 1008 muestras de sueros)

Lote de reactivo	n	p5	Mediana	p95	% > p95
167721	160	0.303	0.729	1.945	2.5
170492	666	0.273	0.725	2.288	3.8
173418	182	0.378	0.759	2.108	2.1

Cuadro 5. Distribución de los múltiplos de la mediana para PAPP-A por lote de reactivo (n = 1008 muestras de sueros)

Lote de reactivo	n	% < p5	p5	Mediana	p95
170028	482	8.5	0.383	0.886	2.003
173095	526	7.6	0.396	0.934	2.240

registrado en una base de datos periódicamente auditada, por lo que es sólida y confiable; se siguieron los lineamientos de la *Fetal Medicine Foundation* para el análisis de los marcadores bioquímicos y para el ajuste de medianas, que son procesos estandarizados y reconocidos a nivel internacional. El tamaño de muestra es considerablemente mayor al requerido para conseguir poder estadístico de las inferencias diana. Por todo lo anterior puede decirse que los factores de corrección aquí obtenidos pueden aplicarse, de primera intención, en poblaciones mexicanas de características similares, tratadas de manera estandarizada y utilizando el mismo algoritmo de riesgos.

CONCLUSIONES

Los marcadores bioquímicos del primer trimestre (beta-hCG-libre y proteína plasmática A del embarazo) en esta muestra poblacional mexicana tienen una distribución significativamente diferente a la de la población hispana europea, referente del modelo de riesgos de la *Fetal Medicine Foundation* del programa *astraia*. Se sugiere realizar más estudios en la población mexicana, con la finalidad de considerar factores de corrección para las medianas bioquímicas preinstaladas en el programa *astraia* y, posteriormente, establecer medianas específicas para cada población. Además, cada centro o laboratorio deberá realizar ajustes locales y periódicos.

REFERENCIAS

1. Cuckle HS and van Lith JM. Appropriate biochemical parameters in first-trimester screening for Down syndrome. Prenat Diagn 1999;19:505-12.
2. de Graaf IM, Pajkrt E, Bilardo CM, Leschot NJ, Cuckle HS, et al. Early pregnancy screening for fetal aneuploidy with serum markers and nuchal translucency. Prenat Diagn 1999;19:458-62.
3. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:231-7.
4. Spencer K, Spencer CE, Power M, Dawson C and Nicolaides KH. 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 2003;110:281-6.

5. Cicero S, Bindra R, Rembouskos G, Spencer K and Nicolaides KH. Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free beta-hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. Prenat Diagn 2003;23:306-10.
6. Haddad B, Abirached F, Louis-Sylvestre C, Le Blond J, Paniel BJ, et al. Predictive value of early human chorionic gonadotrophin serum profiles for fetal growth retardation. Hum Reprod 1999;14:2872-5.
7. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, et al. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:1762-7.
8. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F and Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:15-9.
9. Spencer K, Cowans NJ, Molina F, Kagan KO and Nicolaides KH. First-trimester ultrasound and biochemical markers of aneuploidy and the prediction of preterm or early preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:147-52.
10. Spencer K, Cowans NJ and Nicolaides KH. Low levels of maternal serum PAPP-A in the first trimester and the risk of pre-eclampsia. Prenat Diagn 2008;28:7-10.
11. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, Akolekar R and Nicolaides KH. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. Hypertension 2009;53:812-8.
12. Poon LC, Maiz N, Valencia C, Plasencia W and Nicolaides KH. First-trimester maternal serum pregnancy-associated plasma protein-A and pre-eclampsia. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:23-33.
13. Poon LC, Akolekar R, Lachmann R, beta J and Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks. Ultrasound Obstet Gynecol 2010;35:662-70.
14. Poon LC, Stratieva V, Piras S, Piri S and Nicolaides KH. Hypertensive disorders in pregnancy: combined screening by uterine artery Doppler, blood pressure and serum PAPP-A at 11-13 weeks. Prenat Diagn 2010;30:216-23.
15. Spencer K. First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an evaluation of the DPC Immulite 2000 free beta-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A assays. Ann Clin Biochem 2005;42:30-40.
16. Spencer K, Ong CY, Liao AW and Nicolaides KH. The influence of ethnic origin on first trimester biochemical markers of chromosomal abnormalities. Prenat Diagn 2000;20:491-4.
17. Cicero S, Spencer K, Avgidou K, Faiola S and Nicolaides KH. Maternal serum biochemistry at 11-13(+6) weeks in relation to the presence or absence of the fetal nasal bone on ultrasonography in chromosomally abnormal fetuses: an updated analysis of integrated ultrasound and biochemical screening. Prenat Diagn 2005;25:977-83.
18. Krantz DA, Hallahan TW, Macri VJ and Macri JN. Maternal weight and ethnic adjustment within a first-trimester Down syndrome and trisomy 18 screening program. Prenat Diagn 2005;25:635-40.
19. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY and Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. Prenat Diagn 2005;25:365-9.
20. Ardawi MS, Nasrat HA, Rouzi AA, Qari MH, Al-Qahtani MH, et al. Maternal serum free-beta-chorionic gonadotrophin, pregnancy-associated plasma protein-A and fetal nuchal translucency thickness at 10-13(+6) weeks in relation to co-variables in pregnant Saudi women. Prenat Diagn 2007;27:303-11.
21. Sahota DS, Leung TY, Fung TY, Chan LW, Law LW, et al. Medians and correction factors for biochemical and ultrasound markers in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;33:387-93.
22. Kagan KO, Wright D, Baker A, Sahota D and Nicolaides KH. Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:618-24.
23. Kagan KO, Wright D, Spencer K, Molina FS and Nicolaides KH. First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:493-502.
24. Benn PA, Clive JM and Collins R. Medians for second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. Clin Chem 1997;43:333-7.
25. Wetta L, Biggio J and Owen J. Use of ethnic-specific medians for Hispanic patients reduces ethnic disparities in multiple marker screening. Prenatal Diagnosis 2011;31:331-333.
26. Oviedo-Cruz H, Hernandez-Paredez J and Ruiz-Ramirez AV. Tamiz prenatal de aneuploidías en el primer trimestre: auditoría a un centro de medicina fetal con laboratorio especializado en México. Ginecol Obstet Mex 2015;83:259-76.
27. Nicolaides KHFO. La ecografía de las 11–13+6 semanas. Londres, Reino Unido: Fetal Medicine Foundation; 2004. Dreccion URL: <http://fetalmedicine.org/the-11-13-weeks-scan>.
28. Spencer K. FMF Certification of Biochemical Laboratories. dirección URL: <http://www.fetalmedicine.com/synced/fmf/FMF Certification of Biochemical Laboratories.pdf>.
29. Robinson HP and Fleming JE. A critical evaluation of sonar "crown-rump length" measurements. Br J Obstet Gynaecol 1975;82:702-10.
30. Loughna P, Chitty L, Evans T and Chudleigh T. Fetal Size and Dating: Charts Recommended for Clinical Obstetric Practice. Ultrasound 2009;17:160-166.
31. van Heesch PN, de Rijke YB, Laudy JA and Wildschut HI. Erroneous production of PAPP-A kits: the impact of a downward shift in PAPP-A concentration on the test performance of first-trimester combined screening for Down syndrome. Prenat Diagn 2011;31:821-6.