



Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina

Ginecología y Obstetricia

Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

**DIAGNÓSTICO PRENATAL DE TRISOMÍA 21 A 21 AÑOS
DE LA SECUENCIACIÓN DEL CROMOSOMA 21.
EXPERIENCIA DE 5 AÑOS EN EL HOSPITAL GENERAL
DE MÉXICO DR. EDUARDO LICEAGA**

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA MATERNO FETAL

PRESENTA:

Dra. Yamile Alfonso Guillén

Asesor:

Dr. Ricardo Juan García Cavazos

Especialista en Genética Clínica y Especialidad en Morfología.
Director de Educación y Capacitación en Salud Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

México, Ciudad de México 27 de octubre de 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

CONTENIDO

<u>AGRADECIMIENTOS</u>	IV
<u>ABREVIATURAS</u>	V
<u>RESUMEN</u>	VI
<u>INTRODUCCIÓN</u>	VI
<u>MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES</u>	21
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	21
<u>OBJETIVOS</u>	22
<u>OBJETIVO GENERAL</u>	22
<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	22
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	23
<u>TIPO DE ESTUDIO</u>	23
<u>POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA</u>	23
<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN</u>	23
<u>VARIABLES</u>	24
<u>RECOLECCIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS</u>	26
<u>IMPLICACIONES ÉTICAS DEL ESTUDIO</u>	26
<u>RESULTADOS</u>	28
<u>DISCUSIÓN</u>	34
<u>CONCLUSIONES</u>	38
<u>REFERENCIAS</u>	39

LISTA DE TABLAS

<u>Tabla 1</u> Marcadores ecográficos del Ier trimestre en fetos con Trisomía 21	29
<u>Tabla 2</u> Marcadores ecográficos del IIdo trimestre en fetos con Trisomía 21.....	30
<u>Tabla 3</u> Hallazgos fenotípicos postnatales en recién nacidos con T 21.....	31

LISTA DE GRÁFICAS

<u>Figura 1</u> Diagnóstico prenatal de Trisomía 21	28
<u>Figura 2</u> Distribución de frecuencias por año de diagnóstico prenatal de Trisomía 21.....	28
<u>Figura 3</u> Distribución de realización de estudios invasivos en fetos con sospecha de Trisomía 21	31
<u>Figura 4</u> Condiciones asociadas a la trisomía 21.....	32
<u>Figura 5</u> Distribución según frecuencia del seguimiento postnatal	33

AGRADECIMIENTOS

A nuestro creador por las gratas experiencias de vida a lo largo de mi formación profesional.

A mis padres: María Elsa Guillén y Alberto Alfonso Pérez, que han sido mi máximo ejemplo a seguir, brindándome día a día amor incondicional, fortaleza y apoyo ante los obstáculos de la vida, simbolizando lo más grande que el ser humano puede tener: El Hogar.

A mi hermana Adela Alfonso Guillén por toda su protección, cariño y la certeza de que será por siempre mi compañera en esta aventura que llamamos vida.

A todos los maestros que de una u otra manera dejaron un granito de arena en mi formación como Médico Materno Fetal, en especial al Dr. Ricardo Juan García Cavazos, por sus enseñanzas y su tutoría en el presente trabajo, al Dr. Alberto Carranco quien a diario me transmitió no solo conocimientos científicos, sino también la pasión por la Medicina Materno Fetal, y al Dr. Juan Carlos de León Carbajal, quien aparte de ser un maestro en todo el sentido de la palabra, fue un hermano durante mi formación como médico materno fetal.

A la mujer mexicana embarazada, que fue un libro abierto, el mejor del mundo, para afianzar mis conocimientos no solo científicos, sino de valentía y amor al ser más querido, su hijo.

ABREVIATURAS

SD: Síndrome de Down

T21: Trisomía 21

OMS: Organización Mundial de la Salud

TN: Translucencia nucal

HN: Hueso nasal

DV: Ductus venoso

RT: Regurgitación tricuspídea

VM: Ventriculomegalia

PN: Pliegue nucal

B-Hcg: Fracción beta de gonadotropina coriónica humana

AFP: Alfafetoproteína

PAPP-A: Proteína A asociada al embarazo

uE3: Estriol no conjugado

InA: Inhibina A

MoM: Múltiplos de la mediana

BVC: Biopsia de vellosidades coriales

FCF: Frecuencia cardíaca fetal

TD: Tasa de detección

CIV: Comunicación interventricular

LLA: Leucemia linfoblástica aguda

LMA: Leucemia mieloblástica aguda

EH: Enfermedad de Hirschprung

ACF: Alteraciones cromosómicas fetales

RESUMEN

La trisomía del cromosoma 21, es la cromosomopatía más frecuente con una incidencia de 1 por cada 650 recién nacidos vivos. La finalidad del diagnóstico prenatal de Trisomía 21 es integrar un manejo protocolizado y multidisciplinario a fin de mejorar las condiciones al nacimiento.

OBJETIVO: Analizar los datos de registro de la población de recién nacidos con diagnóstico de Trisomía 21 atendida en el Hospital General de México durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a julio de 2021.

MATERIAL Y METODO: Estudio de tipo Descriptivo observacional, cuya realización implicó la descripción de los recién nacidos con diagnóstico de Trisomía 21, detallando el diagnóstico en vida y la confirmación postnatal, así como la descripción de las condiciones clínicas asociadas en orden de frecuencia y si se brindó un seguimiento postnatal.

RESULTADOS: El 76.1% de los pacientes se diagnosticó en vida prenatal. La ecografía del Ier en el 85% de los pacientes tuvo marcadores positivos siendo el aumento en la TN el marcador de mayor prevalencia. La ecografía del II trimestre estuvo alterada en el 94% de los casos siendo el aumento del pliegue nucal el marcador de mayor relevancia. Se realizó pruebas serológicas en el 23.8% de los pacientes. La amniocentesis fue el estudio invasivo que más se realizó en estos pacientes. Los hallazgos fenotípicos característicos del síndrome fueron similares a los reportados en estudios previos, y las condiciones asociadas de mayor prevalencia fueron las anomalías neurológicas (92.5%). El seguimiento postnatal se brindó en el 58.2% de los casos.

CONCLUSIONES: Se debe establecer un protocolo institucional estandarizado en la atención de pacientes con Trisomía 21. La ecografía es la herramienta de diagnóstico prenatal de mayor utilidad en la detección de pacientes que serán sometidos a estudios de diagnóstico definitivo. Las pruebas invasivas para estudio genético son métodos de diagnóstico definitivo seguros en vida prenatal. Las características fenotípicas del síndrome son similares a la población mundial. Las alteraciones que más se asociaron al síndrome fueron las neurológicas. El seguimiento postnatal se completó en más del 50% de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 es el trastorno cromosómico mejor conocido en el ser humano. Se considera la principal causa de discapacidad intelectual de origen genético y su incidencia global está influenciada por la edad materna. La relación estimada de casos de SD es de uno por cada 1,000-1,100 nacimientos vivos, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud ⁽⁸⁾. Datos de la Secretaría de Salud, a través del Centro de Equidad de Género y Salud Reproductiva, en su Lineamiento Técnico para la Atención Integral de la persona con Síndrome de Down, reportan en México un caso de SD por cada 650 recién nacidos. ⁽⁹⁾

El diagnóstico prenatal de síndrome de Down, se basa en algoritmos escalonados, que incluyen determinación de riesgo por la historia clínica, marcadores serológicos, ecográficos, y de ser necesario estudios genéticos para integrar un diagnóstico definitivo. El diagnóstico post natal, se basa en los hallazgos clínicos de la exploración física, tomando en cuenta el patrón característico de expresión fenotípica del síndrome.

BASES CROMOSÓMICAS

El cromosoma 21 es un cromosoma autosómico de morfología acrocéntrica que forma parte del grupo G que incluye a los más pequeños del genoma humano. La hipótesis más convincente en la patogénesis del SD, es la de la dosificación genética que establece que se debe a la presencia dentro del genoma de una copia extra parcial o completa del cromosoma 21 y los genes que contiene. Se reconoce complejidad genética y la variabilidad fenotípica del síndrome.

El diagnóstico prenatal de esta cromosomopatía, se ha perfeccionado a lo largo de los años con la implementación de estudios invasivos y no invasivos. Es así, que

a mediados de la década de los años cincuenta, se reporta la amniocentesis entre las 14 y 17 semanas de gestación, como técnica de diagnóstico prenatal. ⁽³⁾

En 1960, Polani y cols. reportaron la translocación como un tipo de anomalía cromosómica y en 1961, Clarke y cols reportan el mosaicismo en el grupo cromosómico G extra o adicional. Investigaciones posteriores centraron su atención en la búsqueda de los sitios específicos de los genes situados en el brazo largo del cromosoma 21. En 1974, Nebuhr sugirió como causa del síndrome, la duplicación de únicamente una parte del cromosoma 21 (banda 21q22), la cual por sí sola representa aproximadamente la mitad del brazo largo.

Las diferentes expresiones génicas que originan esta anomalía cromosómica son:

-Trisomía completa: es la presencia de una copia extra completa del cromosoma 21 y la causa más frecuente. Se conoce que la no disyunción materna en meiosis I es el origen más común de las aneuploidías en el humano, y que el riesgo de no disyunción se relaciona significativamente con la edad materna, con un gran incremento a partir de los 35 años, y parejas jóvenes con un producto previo afectado tienen 1% de riesgo de recurrencia en contraste al 0.14% de la población general. Por otro lado, la recombinación muy cercana al centrómero favorece la no disyunción tanto en meiosis I como en meiosis II, la cual también se asocia a envejecimiento. ⁽¹⁰⁾

-Traslocación Robertsoniana: cambio robertsoniano o polimorfismo robertsoniano, ocurre solo en el 2-4% de los casos (frecuencia de 1/1 000). Se forman por la rotura a nivel de centrómeros y fusión de brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos.

En este tipo de translocación, se pierden los brazos cortos de dos cromosomas no homólogos y los largos se unen por el centrómero, formando un cromosoma único. En humanos afecta mayoritariamente a los **cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22**, pues

los brazos cortos de estos cromosomas acrocéntricos son muy pequeños y contienen material genético no esencial. Las translocaciones recíprocas y robertsonianas pueden tener origen de *novo* o ser transmitidos en varias generaciones.

-Mosaicismos: La no disyunción puede suceder también durante las primeras divisiones mitóticas del cigoto, lo que da origen a mosaicos celulares. Si ocurre en la primera división se producen dos líneas, una con monosomía (45 cromosomas) y la otra con trisomía (47 cromosomas). Si el error es posterior, se producen tres líneas; monosómica, trisómica y la línea original disómica. Se debe aclarar que la condición monosómica por lo general es incompatible con la supervivencia celular normal, por lo tanto, en el cariotipo de pacientes con mosaicismo pudiera detectarse sólo la línea normal y la trisómica. ⁽¹⁰⁾

- Isocromosoma. Se refiere a un cromosoma que muestra una imagen en espejo de dos brazos cromosómicos iguales a ambos lados del centrómero. El mecanismo por el cual se originan estos cromosomas es rotura y fusión de las cromátidas hermanas de un cromosoma duplicado, involucrando el centrómero, también se propone la división horizontal del centrómero conocida como **fisión centromérica**. Ambos mecanismos provocan que el brazo p o q de un cromosoma formen el cromosoma en espejo y dan lugar a un i(p) o un i(q); esta alteración puede ser meiótico o poscigótico.

Es importante también mencionar que algunos isocromosomas del 21q se han identificado como translocaciones entre cromosomas homólogos y no entre cromátidas hermanas.

-Duplicación de la banda del 22 q 21: Se debe a una duplicación parcial del cromosoma 21, sobre todo de su "región crítica" dentro de la banda 21q22. Esta anomalía se cree que es responsable de varios fenotipos del SD, incluyendo

anomalías cráneo faciales, defectos cardíacos congénitos de los cojines endocárdicos, clinodactilia del quinto dedo y retraso mental. ^(10, 11)

DIAGNÓSTICO PRENATAL:

CARACTERÍSTICAS ECOGRÁFICAS:

La ecografía ha sido una herramienta relevante en el diagnóstico prenatal a lo largo de los años, con perfeccionamiento técnico y mejoras en la adquisición de imágenes fetales, lo que ha permitido detectar algunos marcadores ecográficos en todos los trimestres de la gestación, que pueden ser sugerentes de anomalías cromosómicas.

En los años noventa, inicia la era del diagnóstico prenatal por ultrasonido, y es el Dr. Kypros Nicolaidis quien reporta el aumento de translucencia nucal entre las 11-13.6 semanas de gestación, como hallazgo característico en este tipo de pacientes, siendo en la actualidad el hallazgo ecográfico de mayor peso diagnóstico el cual, combinado con la edad materna y los marcadores serológicos previamente descritos, ofrece un método eficaz de *screening* o cribado para la trisomía 21; con una tasa de técnicas invasivas del 5%, pueden identificarse alrededor del 75% de las trisomías. ⁽⁶⁾

Marcadores ecográficos en 1er Trimestre:

La edad gestacional óptima para la evaluación ecográfica de alteraciones cromosómicas es entre 11–13+6 semanas, la longitud cráneo-rabadilla mínima es de 45 mm y la máxima de 84 mm. Debe cumplirse con aspectos mínimos necesarios para la adecuada evaluación que incluye aspectos técnicos del equipo (ecógrafo de alta resolución con función de video-loop y calipers o medidores que permitan medir décimas de milímetro), así como entrenamiento estandarizado del personal que llevará a cabo el estudio.

Translucencia nugal (TN):

Este hallazgo es la representación ecográfica de la colección de líquido bajo la piel en la nuca del feto en el primer trimestre de embarazo. El grosor de la translucencia nugal fetal en la ecografía de las 11–13+6 semanas se ha combinado con la edad materna para ofrecer un método eficaz de screening o cribado para la trisomía 21; con una tasa de técnicas invasivas del 5%, pueden identificarse alrededor del 75% de las trisomías.

La TN fetal normalmente aumenta con la gestación (longitud cráneo-rabadilla o LCR). En un feto con una determinada LCR, la medida de la TN representa un cociente de probabilidad que se multiplica por el riesgo a priori basado en las edades materna y gestacional para calcular un nuevo riesgo. A mayor grosor de la TN, mayor es el cociente de probabilidad y, por lo tanto, mayor es el nuevo riesgo.

Además de su papel en el cálculo del riesgo de trisomía 21, el aumento de la translucencia nugal también puede identificar un elevado porcentaje de otras anomalías cromosómicas, y se asocia a anomalías mayores del corazón y los grandes vasos y a un amplio espectro de síndromes genéticos.

La medida de la TN no se ve afectada de forma clínicamente relevante por la raza, la paridad, el consumo de tabaco, el control de la diabetes, el uso de técnicas de reproducción asistida, el sexo fetal o el sangrado al comienzo del embarazo. ⁽⁶⁾

Ausencia de Hueso nasal (HN):

En 1866 Langdon Down observó que una característica común de los pacientes con trisomía 21 era una nariz pequeña. Estudios antropométricos en pacientes con síndrome de Down han informado que la profundidad de la raíz nasal es anormalmente pequeña en el 50% de los casos.

El hueso nasal no es visible mediante ecografía entre las 11–13+6 semanas en el 60–70% de los fetos con trisomía 21 y en alrededor del 2% de los fetos cromosómicamente normales. Consideraciones especiales se deberá tener en la población de raza negra, en quienes, por la morfología facial, la ausencia del hueso nasal puede ser ligeramente mayor, sin tener esto una base cromosómica asociada. ⁽⁶⁾

Estudios ecográficos a las 15–24 semanas de gestación han informado que en alrededor del 65% de los fetos con trisomía 21 el hueso nasal está ausente o es hipoplásico. ⁽⁶⁾

Frecuencia cardiaca fetal: En los embarazos normales, la frecuencia cardiaca fetal (FCF) aumenta desde aproximadamente 100 lpm a las 5 semanas de gestación hasta 170 lpm a las 10 semanas, disminuyendo a 155 lpm a las 14 semanas. En la trisomía 21, existe un aumento moderado de la frecuencia cardiaca fetal. Es poco probable que la medida de la FCF mejore el cribado de la trisomía 21 en el primer trimestre. ⁽⁶⁾

Doppler del Ductus venoso: El ductus venoso es un shunt único que dirige sangre oxigenada desde la vena umbilical hacia la circulación coronaria y cerebral gracias a un paso preferencial de sangre hacia la aurícula izquierda a través del foramen ovale.

A las 11–13+6 semanas el flujo anormal del ductus se asocia a anomalías cromosómicas, cardiopatías y resultados perinatales adversos. A las 11–13+6 semanas existe un flujo anormal en el ductus venoso en alrededor del 80% de los fetos con trisomía 21 y en alrededor del 5% de los fetos cromosómicamente normales. La evaluación del ductus venoso puede combinarse con la medida de la TN para mejorar la eficacia del cribado ecográfico precoz para la trisomía 21. ⁽⁶⁾

Regurgitación tricúspide (RT): El examen Doppler pulsado y color a través de la válvula tricúspide se usa comúnmente en el primer trimestre para evaluar la

presencia de insuficiencia de la válvula tricúspide. La presencia de RT en el primer trimestre se ha asociado con anomalías cromosómicas. En el primer trimestre, la RT se encuentra en menos del 5% de los fetos cromosómicamente normales y en más del 65% de los fetos con trisomía 21. ⁽¹³⁾

Marcadores ecográficos en 2do trimestre:

En 2013, se publica por el grupo del profesor Kyross Nicolaides, un meta análisis en el que se incluyen marcadores ecográficos sugerentes de trisomía 21, con los cuales se establecieron tasas de detección agrupadas y aisladas que se detallan en la Tabla 2. Los cocientes de probabilidad calculados para cada marcador, derivan de la división matemática entre el número de fetos afectados cromosómicamente con trisomía 21 dividido entre la totalidad de fetos con dicho marcador sin afección cromosómica. ⁽¹⁴⁾

Tabla 2. Tasas de detección agrupadas, tasas de falsos positivos y negativos de los marcadores sonográficos para trisomía 21, y Cociente de probabilidad estimado para marcadores aislados.

Marcador ecográfico	Tasa de detección (IC 95%)	Tasa de falsos positivos (IC 95%)	Cociente de probabilidad + (IC 95%)	Cociente de probabilidad – (IC 95%)	Cociente de probabilidad con marcador aislado *
Foco eco génico intracardiaco	24.4 (20.9-28.2)	3.9 (3.4-4.5)	5.83 (5.02-6.77)	0.80 (0.75- 0.86)	0.95
Ventriculomegalia leve	7.5 (4.2- 12.9)	0.2 (0.1-0.4)	27.52 (13.61-55.68)	0.94 (0.91-0.98)	3.81
Pliegue nucal aumentado	26.0 (20.3-32.9)	1.0 (0.5-1.9)	23.30 (14.35-37.83)	0.80 (0.74-0.85)	3.79
Intestino eco génico	16.7 (13.4-20.7)	1.1 (0.8-1.5)	11.44 (9.05-14.47)	0.90 (0.86-0.94)	1.65
Hidronefrosis leve	13.9 (11.2-17.2)	1.7 (1.4- 2.0)	7.63 (6.11- 9.51)	0.92 (0.89-0.96)	1.08
Húmero corto	30.3 (17.1- 47.9)	4.6 (2.8- 7.4)	4.81 (3.49-6.62)	0.74 (0.63- 0.88)	0.78
Fémur corto	27.7 (19.3-38.1)	6.4 (4.7-8.8)	3.72 (2.79-4.97)	0.80 (0.73-0.88)	0.61
Arteria subclavia derecha aberrante	30.7 (17.8-47.4)	1.5 (1.0-2.1)	21.48 (11.48-40.19)	0.71 (0.57-0.88)	3.94
Hueso nasal ausente/hipoplásico	59.8 (48.9-69.9)	2.8 (1.9-4.0)	23.27 (14.23-38.06)	0.46 (0.36-0.58)	6.58

*Derivado de multiplicar el Cociente de probabilidad positivo para un determinado marcador, por el cociente de probabilidad negativo del resto de marcadores, excepto del humero corto, arteria subclavia derecha aberrante, hueso nasal ausente.

TAMIZAJE BIOQUÍMICO

Es aplicable a todas las embarazadas independientemente de su edad y al combinar sus resultados con los hallazgos de ultrasonido, la tasa de detección puede llegar a ser mayor de 70%. Estas pruebas disminuyen el número de procedimientos invasivos y el riesgo de pérdida para los fetos sanos.

Gonadotropina coriónica (hCG, por sus siglas en inglés) es una glucoproteína compuesta por una subunidad alfa (sub- α) de 92 aminoácidos idéntica a la de las hormonas LH, FSH, TSH y ACTH, y por una subunidad beta (sub- β) de 145 aminoácidos, única de esta hormona y por ende la que le confiere su especificidad biológica.

Esta glucoproteína es sintetizada fundamentalmente por el sincitiotrofoblasto; sin embargo, otros tejidos como el hepático y el renal fetal, la hipófisis y los tumores de células germinales también la producen.

La utilidad de esta hormona en la detección de alteraciones cromosómicas fetales fue puesta de manifiesto en 1987, cuando Bogart y cols. al reportaron su elevación en sangre materna en embarazos con fetos con SD (superior a 1 MoM), y sugirieron que su medición podía detectar hasta 76% de estos casos con una tasa de procedimientos invasivos del 4%. Desde entonces hGC se ha asociado a AFP en la identificación de ACF, constituyendo la prueba doble o doble marcador.

En 1989, Petrocik y cols. mencionaron que la determinación de la subunidad beta (hGC- β) podría incrementar aún más la tasa de detección (TD) que tenía la molécula completa, lo cual fue confirmado un año más tarde por Macri y cols., quienes alcanzaron una TD para ACF de hasta 80%. Diversos estudios desde entonces han mencionado que la determinación de la hGC- β es más efectiva que la de la molécula completa.

Proteína plasmática A asociada al embarazo (PPAP-A)

La proteína plasmática-A asociada al embarazo (PPAP-A), es una metaloproteasa con peso molecular de 500 kDa, aislada por primera vez por Lin y cols. en la sangre de mujeres embarazadas. En el embarazo es producida por la placenta y la decidua y secretada al compartimento materno.

PPAP-A es el principal marcador de alteraciones cromosómicas fetales en el primer trimestre del embarazo. Al combinar la medición de la translucencia nuchal, PPAP-A, hCG- β y edad materna, se ha informado de una TD mayor a 80% de casos con síndrome de Down y 62% para anomalías de los cromosomas sexuales.

(17.18.19.20.21)

Alfa feto proteína (AFP): es la proteína más abundante en el feto y es análoga a la albúmina en el adulto. Es sintetizada sucesivamente en el saco vitelino y el hígado fetal. Su producción máxima se alcanza entre las 13-14 semanas de gestación (concentración en sangre fetal 2-3 g/L).

La AFP es normalmente secretada hacia el líquido amniótico, donde su concentración alcanza 1% de los valores en sangre fetal, además atraviesa la barrera placentaria por lo que también puede medirse en sangre materna.

Valores bajos de la concentración materna de AFP (0.5-0.8 MOM) se asocian a la presencia de alteraciones cromosómicas fetales (ACF); esta asociación de AFP con ACF fue descrita inicialmente por Cukle y cols., en 1984, quienes además propusieron un método para calcular el riesgo fetal de síndrome de Down (SD), combinando los valores séricos maternos de AFP con el riesgo basado en la edad materna.

Estriol no conjugado

El estriol (E3) es un estrógeno sintetizado por la placenta a partir del 16-hidroxisulfato de dehidroepiandrosterona (16-OH-DHEAS) de origen fetal. Aproximadamente 90% del E3 pasa a la circulación materna, donde se puede detectar desde la semana nueve de gestación a una concentración aproximada de 0.05 ng/mL, y aumenta progresivamente, hasta alcanzar 10 a 30 ng/mL al término del embarazo.

El E3 tiene una vida media de 20 a 30 minutos. Al llegar al hígado materno es conjugado a través de una glucoroniltransferasa para aumentar su solubilidad, permitiendo su eliminación con la orina y la bilis. En plasma materno, E3 se encuentra en 91% en su forma conjugada y sólo en 9% en forma no conjugada (E3nc). La reducción en los valores de E3nc se asocia a deficiencia de sulfatasa placentaria, anencefalia, enfermedad hipertensiva del embarazo, restricción en el crecimiento intrauterino, muerte fetal y SD.

La asociación entre niveles bajos de E3nc (inferiores a 0.5-2 MoM) y alteraciones cromosómicas fetales fue descrita originalmente por Canick y cols., en 1988. En ese mismo año, Wald y cols. informaron que los niveles de E3nc eran independientes de los valores de AFP, lo que permitía combinarlos junto con hCG y la edad materna como método de selección de fetos con ACF, en el segundo trimestre del embarazo, lo que constituye el llamado tamizaje con Triple Marcador.

(22,23,24,25,26)

Inhibina-A (Inh-A)

En el embarazo, la Inh-A es producida inicialmente por el cuerpo lúteo y a partir de la semana ocho por el trofoblasto y en menor cantidad por las membranas fetales.

Durante el embarazo, los valores séricos maternos de Inh-A presentan dos fases de máxima concentración: la primera, en el primer trimestre en las 8-10 semanas de gestación con valores aproximados de 1.76 µg/ L; y la segunda, a las 36-37 semanas de 5.68 µg/L, disminuyendo radicalmente después del parto.

El primer reporte de correlación entre Inh-A y SD fue publicado en 1992 por Van Lith, quien tras la medición de esta inhibina inmunorreactiva en mujeres embarazadas con fetos afectados por SD en el segundo trimestre del embarazo, concluyó que al fijar un punto de corte arbitrariamente elegido en 2.4 MoM se podrían detectar 40% de los casos de SD, con 5% de falsos positivos. Así, se consideró por vez primera a la inhibina inmunorreactiva como un posible marcador útil para la detección de fetos portadores de SD en el segundo trimestre del embarazo.

Distintos estudios han reportado para la inhibina A tasas de detección de 37, 62 y 70%, cuando se utiliza como marcador individual. Valores aumentados de Inh-A en sangre materna en el segundo trimestre del embarazo (superiores a 1 MoM), se asocian con el desarrollo de restricción del crecimiento fetal, la enfermedad hipertensiva asociada al embarazo y la enfermedad trofoblástica gestacional.
(27,28,29,30,31,32)

Consideraciones en embarazos gemelares:

En los embarazos gemelares, el valor de la mediana de los marcadores séricos maternos, como la AFP, hCG, b-HCG libre e inhibina A, es aproximadamente el doble que en los embarazos únicos. Al tener esto en cuenta en el modelo matemático para calcular los riesgos, se ha estimado que el cribado sérico en gemelos puede identificar alrededor del 45% de los fetos afectados con una tasa de falsos positivos del 5%.

En los embarazos gemelares cromosómicamente normales, en comparación con los embarazos únicos, la mediana de las concentraciones séricas de b-hCG libre y PAPP-A, ajustada al peso materno, es alrededor de 2,0 MoM. En los embarazos gemelares con trisomía 21, la mediana de los niveles de b-hCG libre es significativamente mayor y la de la PAPP-A menor que en los gemelos cromosómicamente normales.

Con una tasa de falsos positivos del 10% (comparado con el 5% en los embarazos únicos), el cribado mediante la combinación de la TN y la bioquímica sérica materna puede identificar al 85–90% de los embarazos con trisomía 21. La corionicidad no se asocia con diferencias significativas en los valores séricos de la b-hCG libre o la PAPP-A en el primer trimestre. ⁽⁶⁾

ADN FETAL:

Aproximadamente del 5% al 20% del ADN libre de células que circula en el plasma materno proviene del feto, por lo que el análisis de éste ha llevado al desarrollo de técnicas de detección prenatal no invasivas. El ADN fetal circulante es predominantemente un producto de la apoptosis placentaria en contraposición a la degradación de los eritroblastos fetales.

El ADN fetal se libera continuamente a la circulación materna con una vida media estimada en 16 minutos a término. Los niveles aumentan hasta alrededor de las 10 semanas de gestación, permanecen nivelados entre 10 y 21 semanas, para luego continuar aumentando hasta el tercer trimestre, siendo indetectables sobre 2 horas después del nacimiento.

El tamizaje de trisomías en embarazos únicos por ADN fetal en sangre materna, puede detectar más del 99% de los casos de fetos con trisomía 21. En embarazos gemelares, las tasas de detección también son prometedoras, pero el número de casos reportados es pequeño, por lo que aún se debe tomar precauciones en la utilización en este tipo de pacientes.

Se publicó por el grupo del profesor Kypros Nicolaidis en el año 2017, un meta análisis que incluyó 30 estudios para evaluar la utilidad de ADN fetal para el diagnóstico de Trisomía 21. Un total de 1963 casos de trisomía 21 se incluyeron y 223 932 pacientes sin trisomía en embarazos únicos. Entre los individuos estudiados, las tasas de detección variaron entre 94.4% y 100% y las tasas de falsos positivos se mantuvo entre 0% y 0.94%. La tasa de detección agrupada fue del 99.7%, con un intervalo de confianza del 95% (99.1–99.9%) con una tasa de falsos positivos del 0.04% (95% CI, 0.02–0.07%).⁽³³⁾

El 5% de las muestras puede ser inicialmente inaceptables para el análisis por varias razones, incluido un bajo porcentaje de ADN fetal (menor al 3.5% de ADN fetal en la muestra recolectada), obesidad (probablemente debido al aumento de la apoptosis de las células maternas lo que reduce las concentraciones de ADN fetal), así como el uso de algunos fármacos entre ellos corticoides, ácido acetilsalicílico y heparina por su reconocido efecto en la reducción de las concentraciones de ADN fetal en sangre materna, por lo que en pacientes sometidas a estos efectos farmacológicos, deberá considerarse la utilidad de la prueba.⁽³⁴⁾

INVASIVOS

Las recomendaciones de guías en diversas regiones del mundo, establecen de riesgo para aneuploidias en diferentes software que toman en cuenta historia clínica materna, hallazgos ecográficos y concentraciones serológicas de marcadores bioquímicos tomando puntos de corte desde 1/100 hasta 1/300, que determinan la necesidad de someter a la paciente a un estudio invasivo confirmatorio. La decisión de cada punto de corte está en relación con el tipo de población estudiada y el juicio clínico del médico tratante.

Estos procedimientos deben ser llevados a cabo únicamente por personal entrenado, en centros de atención especializados en diagnóstico prenatal entre las 10-13 semanas de gestación, en el caso de la biopsia de vellosidades coriales ya que la realización del mismo semanas previas se asocia con mayor riesgo de pérdida gestacional, defectos transversos de los miembros, así como micrognatia y macroglosia. La principal ventaja de la BVC, es que sus resultados se obtienen en estadios tempranos de la gestación, permitiendo la opción de una terminación más temprana de la misma en caso de obtener un resultado anormal en el estudio.

(35, 36)

La amniocentesis por su parte, es un estudio invasivo que se realiza luego de las 15 semanas de gestación. La obtención de líquido amniótico a través de una punción abdominal bajo guía ecográfica, permite la obtención de amniocitos, que serán posteriormente cultivados para la detección o análisis de cariotipo o microarreglos. ⁽⁶⁾

FENOTIPO

El diagnóstico de esta trisomía es clínico y se confirma por citogenética. El patrón de características físicas observables es altamente sugestivo, así como las alteraciones sistémicas, sin embargo, no todas las alteraciones están presentes en cada individuo afectado.

Hall y cols. en 1966, analizaron a 48 recién nacidos afectados encontrando que 100% de los RN afectados tuvieron 4 o más características y 89% tuvieron 6 o más. Desde entonces, estas características se utilizan para evaluar a todo recién nacido vivo, conocidas como criterios de Hall. (Tabla No 1).

Los individuos afectados pueden ser prematuros y presentar peso y talla bajos. La restricción del crecimiento continúa en etapa postnatal, por lo que se han desarrollado curvas de crecimientos especiales para el síndrome de Down.

La hipotonía es generalizada, el cráneo es pequeño con tendencia a braquicefalia. El perfil facial es aplanado y el puente nasal deprimido, las fisuras palpebrales son cortas, oblicuas hacia arriba y con epicanto, hay tendencia a protruir la lengua, manifestada sobre todo por la hipotonía. Los pabellones auriculares son pequeños y displásicos, el cuello es corto con redundancia de piel en la nuca. (Fig 1)

A nivel abdominal pueden presentar diástasis de rectos y hernia umbilical, en extremidades hay laxitud ligamentaria, las manos son anchas con braquidactilia y clinodactilia del quinto dedo, además de pliegues palmares transversos, en pies tienen muy a menudo separación y surco plantar entre el primero y segundo ortejos. La piel se describe con aspecto marmoráceo, áspera en palmas y plantas. (10,12)

Tabla No 1.
CRITERIOS DE HALL Y FRECUENCIA EN RECIÉN NACIDOS CON TRISOMÍA 21 ⁽¹⁰⁾

DATOS	PORCENTAJE %
Perfil facial plano	90
Pobre reflejo de Moro	85
Hiperextensibilidad articular	80
Hipotonía	80
Pliegue nucal redundante	80
Displasias de pelvis	70
Fisuras palpebrales oblicuas	80
Clinodactilia en quintos dedos	60
Pabellones auriculares anormales	60
Pliegue palmar transverso	45



Figura 1: Fenotipo Trisomía 21

ABORDAJE POSTNATAL

Se establecen pautas o intervenciones a llevar a cabo en los diferentes periodos, tomando en cuenta las posibles manifestaciones de la patología en cada uno de las etapas de la vida del paciente.

Es de vital importancia, conocer la afección de diversos genes que al expresarse, condicionan la aparición de enfermedades concomitantes, tales como CRELD-1 (anomalías cardíacas), DSCAM (anomalías gastrointestinales, miRNA hsa-miR-155 (hipertensión), APP, BACE 2, PICALM, APOE (Alzheimer), así como GATA 1 AMKL Y JAK2 ALL, estos últimos asociados a predisposición a leucemia, de ahí que la suplementación con ácido fólico en estos pacientes en vida postnatal, garantizará la regulación a través de procesos de metilación de dichos genes, por lo que se reduce parcialmente el riesgo de presentar dichas alteraciones en vida postnatal.

CONDICIONES CLÍNICAS ASOCIADAS AL SÍNDROME DE DOWN:

Las diversas condiciones clínicas asociadas con el síndrome de Down son demencia tipo Alzheimer, defectos cardíacos, anomalías hematológicas, hipertensión y trastornos gastrointestinales. El mecanismo de patogénesis molecular de estos fenotipos relacionados con el SD debe estudiarse junto con sus agentes causantes para tener una mejor comprensión de la enfermedad.

Anomalías neurológicas:

Prácticamente todos los pacientes con síndrome de Down tienen retraso mental entre moderado y grave, y los adultos cursan con una importante predisposición para desarrollar demencia de tipo Alzheimer, por lo que, en el sexto decenio de la vida, la mitad estarán afectados, se reporta que luego de los 50 años, el riesgo de desarrollar demencia aumenta en los pacientes con SD hasta un 70%. ⁽¹¹⁾

Anomalías cardíacas:

La incidencia de cardiopatía en recién nacidos con síndrome de Down es de hasta el 50%. El canal auriculoventricular, es la forma más común y afecta hasta al 40% de los pacientes. La comunicación interventricular (CIV) también está presente en esta población y afecta hasta al 35% de los pacientes. Este tipo de anomalías condiciona shunt de derecha izquierda, con hipertensión pulmonar asociada, lo que ocasiona mayor mortalidad en los pacientes afectados por este tipo de anomalías. ^(37,38) En adultos se describe riesgo de disfunción valvular. ⁽¹⁰⁾

Alteraciones hematológicas

Los pacientes con SD muestran un espectro único de neoplasias, reportándose un RR para leucemia de 10-20, con un riesgo acumulado del 2% a los 5 años y del 2.7% a los 30 años. Constituyen aproximadamente el 2% de toda la leucemia linfoblástica aguda (LLA) pediátrica y aproximadamente el 10% de la leucemia mieloide aguda (LMA) pediátrica. Esta predisposición se asocia a la presencia de mutaciones somáticas que involucran el gen GATA 1 (o también llamado factor de unión a GATA 1), que es un factor de transcripción ligado al cromosoma X esencial para la diferenciación eritroide y megacariocítica. ^(39,40,41,42)

Trastornos gastrointestinales:

A nivel gastrointestinal se deben descartar defectos congénitos como páncreas anular, membrana duodenal o enfermedad de Hirschsprung entre otras. La estenosis duodenal y el ano imperforado tienen 260 y 33 veces más probabilidades de producir SD. La enfermedad de Hirschsprung es una forma de obstrucción intestinal baja causada por la ausencia de células ganglionares mientéricas normales en un segmento del colon. ^(46,47,48)

Alteraciones ortopédicas:

Las alteraciones ortopédicas que aparecen con mayor frecuencia en los pacientes con Síndrome de Down son, escoliosis, inestabilidad de cadera, inestabilidad femoro-patelar y pie plano. Las causas principales son la laxitud y la hipotonía

muscular, que están presentes debido a la alteración del cromosoma 21 encargado de la síntesis de colágeno ⁽⁴⁹⁾.

INTERVENCIONES EN SEGUIMIENTO POR ETAPAS DE VIDA EN PACIENTES CON SINDROME DE DOWN

Nacimiento:

Intervención	Complicación esperada	Frecuencia
Diagnóstico por cariotipo		
Vigilar ausencia de evacuaciones, vómito	Atresia duodenal o de otra parte del tubo digestivo	12%
Vigilar estreñimiento	Enfermedad de Hirshprung (alteraciones en la migración de células de la cresta neural y la inervación parasimpática gastrointestinal)	<1%
Realizar tamiz para hipotiroidismo	Hipotiroidismo	1%

El tamiz neonatal en este tipo de pacientes deberá tomar en cuenta valoración auditiva, oftálmica, metabólica, cardíaca, así como revisión profunda del fenotipo de cadera.

1er mes de vida:

Intervención	Complicación esperada	Frecuencia
Valoración cardiológica	Cardiopatía congénita	50%
Valoración oftalmológica	Estrabismo, alteraciones de la refracción, nistagmos (traduce mayor afección motora y en neurodesarrollo, por lo que se debe priorizar estimulación temprana)	60%
	Cataratas	15%

1er año de vida:

Intervención	Complicación esperada	Frecuencia
Vigilar potenciales auditivos (luego de 2 meses de vida, para disminuir falsos positivos)	Hipoacusia	

Vigilar infecciones respiratorias	Otitis media serosa (alteraciones en la disposición del conducto auditivo interno).	50-60%
Perfil tiroideo	Hipotiroidismo	15%
Inmunizaciones	Infecciones por pneumococo e influenza	
Estimulación temprana (desde primeros 15 días de vida)	Mejora en estimulación neuromotora	

2-5 años de vida:

Intervención	Complicación esperada	Frecuencia
Perfil tiroideo anual	Hipotiroidismo, ocasiona mayor impacto en el neurodesarrollo	15%
Vigilar infecciones óticas	Pueden causar sordera por cronicidad	50-60%
Valoración oftalmológica	Errores de refracción (necesidad de lentes)	50%
Valoración ortopédica	Luxación de cadera	6%
Radiografía de cuello cada 3 años	Inestabilidad Atlanto-axial	20%
Vigilar alteraciones del sueño (apnea, ronquera)	Alteraciones neurológicas u otorrinolaringológicas	
Terapia física de lenguaje y ocupacional	Máximo desarrollo potencial en estos campos	
Valoración dental inicial		
Establecer rutinas de ejercicios	Riesgo de obesidad	
Integrar a escuela de educación espacial	Mejora a la adaptación social	

IMPLICACIONES PRECONCEPCIONALES

Suplemento de Ácido fólico:

La literatura actual contempla al menos tres polimorfismos en las vías metabólicas del ácido fólico que se asocian a un mayor riesgo materno de trisomía 21. Se ha sugerido que la metilación aberrante de regiones pericéntricas del cromosoma 21, favorecen a su segregación anómala durante la meiosis materna y predispone a la formación de ovocitos con 2 copias del cromosoma 21, mismo que al ser fertilizado, dará origen a un cigoto trisómico.

Se establece entonces que una dieta materna en el periodo periconcepcional rica en folatos provee sustratos para llevar a cabo adecuadamente el proceso Meiótico, y puede ser relevante para evitar la segregación inadecuada del cromosoma 21 durante la fertilización, disminuyendo la expresión de polimorfismos en los genes que participan en el metabolismo de folatos y que puedan contribuir epigenéticamente a disminuir el riesgo de un hijo con trisomía 21. ⁽⁵⁰⁾

Consejería pre- concepcional sobre probabilidad de recurrencia

El riesgo de trisomías en mujeres que han tenido previamente un feto o hijo afectado con una trisomía es mayor que el esperado en función de su edad únicamente. En mujeres que han tenido un embarazo previo con trisomía 21, el riesgo de recurrencia en el siguiente embarazo es un 0.75% mayor que el riesgo basado en la edad materna y la edad gestacional. Por tanto, en una mujer de 35 años de edad que ha tenido un embarazo previo con trisomía 21, el riesgo a las 12 semanas de gestación aumenta de 1/249 (0.40%) a 1/87 (1.15%), y, en una mujer de 25 años, aumenta de 1/946 (0.106%) a 1/117 (0.856%).

En la mayoría de las parejas (más del 95%), el riesgo de recurrencia no está aumentado. La evidencia disponible actualmente sugiere que la recurrencia es cromosomo-específica; por lo tanto, en la mayoría de los casos, el mecanismo más probable es el mosaicismo parental. ⁽⁶⁾

JUSTIFICACIÓN

El SD, al ser la alteración cromosómica más frecuente mundialmente reportada, amerita un protocolo de abordaje integral, que incluya aspectos relacionados con las características de la población atendida, aspectos logísticos y administrativos de las diferentes instituciones de salud, así como consideraciones científicas inherentes al personal de salud que brinda la atención a este tipo de pacientes.

El Hospital General de México "*Dr. Eduardo Liceaga*", con aproximadamente 116 años de atención a la población general, cuenta en la actualidad con más de 80 especialidades, entre las que destaca Genética, Medicina Materno Fetal, Neonatología, Obstetricia, Pediatría General, Cardiología Pediátrica, Fisioterapia, Psicología entre otras, que forman parte del equipo multidisciplinario necesario para el diagnóstico, seguimiento prenatal, nacimiento y abordaje postnatal que amerita este tipo de pacientes.

Se reporta en el presente estudio, la experiencia en las modalidades de diagnóstico prenatal del síndrome de Down en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, plasmando los datos estadísticos de 5 años de experiencia en el abordaje de esta patología, a fin de establecer pautas de manejo integral, secuencial y protocolario. La información recopilada en la presente tesis, sirve de antecedente para crear un protocolo de abordaje integral que incluya aspectos en la etapa preconcepcional, prenatal, neonatal, y posnatal enfatizando en intervenciones preventivas y/o terapéuticas en la línea de vida de los niños y niñas con Trisomía 21 independientemente del tipo cromosómico.

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar los datos de registro de la población de recién nacidos con diagnóstico de Trisomía 21 atendida en el Hospital General de México durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a julio de 2021.

Objetivos específicos.

- Determinar la población neonatal atendida en el Hospital General de México con Trisomía 21 (Síndrome de Down), durante los últimos 5 años.
- Describir los hallazgos ecográficos prenatales según edad gestacional de los recién nacidos con Trisomía 21.
- Mencionar los resultados en cuanto a exámenes serológicos moleculares y de ADN fetal durante la gestación en madres de recién nacidos con Trisomía 21.
- Describir la frecuencia de diagnóstico de Trisomía 21 a través de estudios invasivos prenatales en pacientes con Trisomía 21.
- Identificar las condiciones clínicas asociadas a la Trisomía 21 que se presentaron en orden de frecuencia y el seguimiento posnatal al que se sometieron los pacientes con Trisomía 21.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo y diseño de estudio:

Según la finalidad: Transversal

Según la interferencia del investigador: Observacional

Según la secuencia temporal: Retrolectivo

Según el momento de incurrencia de información en relación con el inicio del estudio: Retrospectivo

Población:

Pacientes con Trisomía 21 que nacieron en Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el periodo comprendido entre enero de 2016 hasta julio de 2021, constituyéndose por 88 pacientes con diagnóstico clínico y/o genético de Trisomía 21.

Unidad de análisis: El expediente clínico de las pacientes y sus recién nacidos seleccionadas para el estudio.

Tamaño de la muestra

Técnica de muestreo fue no probabilístico tomando el total de las pacientes con diagnóstico de Trisomía 21 nacidos en el Hospital General de México durante el periodo de estudio, y que cumplieran con los criterios de inclusión, obteniendo una n=67 pacientes.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Inclusión

-Pacientes con diagnóstico clínico y/o citogenético de Trisomía 21 nacidos en Hospital General de México en el periodo comprendido entre enero de 2016 y julio de 2021.

Exclusión

- Diagnósticos negativos con Cariotipo.
- Pacientes que nacieron en otra institución.

Eliminación

- Características clínicas sugestivas con estudio citogenético normal.

Operacionalización de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Valores
Translucencia nugal	Representación ecográfica de la colección de líquido bajo la piel en la nuca del feto en el primer trimestre de embarazo	Cuantitativa continua	Milímetros	<2.5 2.5-3.5 3.5-4.5 >4.5
Hueso nasal ausente	Ausencia o hipoplasia ecográfica de hueso nasal	Cualitativa dicotómica	Si No	Presente Ausente
Doppler alterado del ductus venoso	Onda a ausente o reversa en ductus venoso a la aplicación de Doppler espectral.	Cualitativa policotómica	Si No	Presente Ausente Reversa
Regurgitación tricuspídea patológica	Presencia ecográfica de insuficiencia de la válvula tricúspide a la aplicación de Doppler pulsado en su localización anatómica	Cualitativa dicotómica	cm/segundos	Presente Ausente
Foco ecogénico intracardiaco	Imágen ecogénica en el músculo papilar de uno o ambos ventrículos cardíacos.	Cualitativa dicotómica	Si No	Presente Ausente
Ventriculomegalia leve	Aumento del tamaño del atrio ventricular menor a 15 mm secundario a la acumulación de LCR en este nivel.	Cualitativa dicotómica	Milímetros	Si No
Pliegue nugal aumentado	Medición ecográfica del pliegue nugal mayor a 6 mm en segundo trimestre de la gestación.	Cualitativa dicotómica	Milímetros	Si No
Intestino ecogénico	Aumento de la ecogenecidad intestinal en comparación con la ósea, evidenciada luego del primer trimestre de gestación.	Cualitativa dicotómica	Si No	Presente Ausente
Hidronefrosis leve	Dilatación piélica mayor a 4 mm antes de semana 28 y mayor a 7 mm luego de semana 32 de gestación	Cualitativa dicotómica	Milímetros	Si No
Humero corto	Medición de longitud del humero inferior a la esperada por edad gestacional	Cualitativa dicotómica	Milímetros	Si No

Fémur corto	Medición de longitud del fémur inferior a la esperada por edad gestacional	Cualitativa dicotómica	Milímetros	Si No
Arteria subclavia derecha aberrante	Emergencia anómala de arteria subclavia derecha directamente del llamado aórtico.	Cualitativa dicotómica	Si No	Si No
Concentración alta de Fracción libre de B-hCG	Elevación superior a 1 MoM en las concentraciones séricas maternas de B-hCG	Cualitativa dicotómica	Si No	Si No
Concentraciones bajas de PPAP-A	Niveles por debajo de 0.5 MoM en las concentraciones séricas maternas de PPAP-A	Cualitativa dicotómica	Si No	Si No
Concentraciones bajas de AFP	Niveles por debajo de 0.5 MoM en las concentraciones séricas maternas de AFP	Cualitativa dicotómica	Si No	Si No
Concentraciones bajas de E3 no conjugado	Niveles por debajo de 0.5 MoM en las concentraciones séricas maternas de E3 no conjugado	Cualitativa dicotómica	Si No	Si No
Concentraciones elevadas de Inhibina A	Elevación superior a 1 MoM en las concentraciones séricas maternas de Inhibina A	Cualitativa dicotómica	Si No	Si No
Diagnóstico de Trisomía 21 por ADN Fetal	Detección de trisomía 21 en cualquiera de sus variantes confirmadas por ADN Fetal.	Cualitativa	Si No	Si No
Diagnóstico de Trisomía 21 por Cariotipo de estudio invasivo.	Detección de trisomía 21 en cualquiera de sus variantes confirmada por cariotipo en tejido de vellosidad corial o en líquido amniótico fetal	Cualitativa	Si No	Si No
Datos fenotípicos de síndrome de Down	Presencia de datos clínicos fenotípicos característicos de Síndrome de Down.	Cualitativa	Si No	Si No
Condiciones asociadas al Síndrome de Down	Anomalías asociadas al síndrome de Down (neurológicas, cardíacas, hematológicas, hemodinámicas, gastrointestinales, ortopédicas).	Cualitativa	Si No	Si No
Seguimiento postnatal	Conjunto de intervenciones para el seguimiento postnatal en bebés con Síndrome de Down.	Cualitativa	Si No	Si No

RECOLECCION DE DATOS Y ANALISIS DE LOS RESULTADOS.

Se realizó una búsqueda dirigida en los datos estadísticos del servicio de Medicina Materno-Fetal y el servicio de Pediatría de pacientes con diagnóstico de Trisomía 21 durante el periodo comprendido entre enero de 2016 a julio de 2021.

Se determinó en el expediente materno, si hubo métodos de diagnóstico prenatal, detallando en caso de ser positivos, el tipo de modalidad ya sea ecográfica, serológica o genética. Se obtuvo también información en los expedientes de los recién nacidos, los datos sobre los hallazgos postnatales, y el tipo de seguimiento brindado.

La información recolectada se documentó en la base de datos previamente estructurada con las variables de interés a analizar, y se procedió a su análisis, organización y procesamiento para realizar las gráficas, con estadística descriptiva, obteniendo medidas de frecuencia correspondientes (prevalencia o incidencia) para las variables correspondientes.

Se utilizaron recursos informáticos Windows 10, Microsoft Office Word y Excel, Programa estadístico IBM SPSS Statistics 23 y Adobe Reader.

Implicaciones Éticas del Estudio

Se realizó una base de datos, donde se analizaron expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Trisomía 21. Dentro de los datos usados, se asignó un número de secuencia (código) a cada paciente, con la finalidad de garantizar la protección de datos personales, como lo dispuesto en la ley (Ley General de Protección de Datos Personales).

Los registros físicos o informáticos se custodiaron en el archivo de investigación de la Unidad de Ginecología y Obstetricia 112 del Hospital General de México.

El estudio se realizó dentro de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos según la Declaración de Helsinki - Asamblea General, Fortaleza, Brasil 2013, así como al artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, clasificándolo en la categoría I (Investigación sin riesgo).

RESULTADOS

Durante el periodo en el que se llevó a cabo el presente estudio, nacieron en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, un total de 88 pacientes con diagnóstico clínico y genético de Trisomía 21. El diagnóstico prenatal de esta patología, se concretó en 67 pacientes, constituyendo el 76.1% de diagnóstico prenatal. Los datos se representan en el gráfico 1.

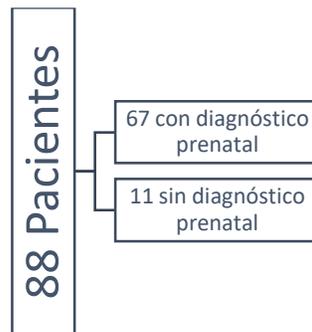


Gráfico 1. Diagnóstico prenatal de Trisomía 21.

La distribución de frecuencias de diagnóstico prenatal por año fue: en el año 2016 de 8/16 pacientes (detección prenatal del 58%), 2017 14/18 pacientes (detección prenatal del 88%), 2018 15/18 pacientes (detección prenatal 83%), 2019 17/22 pacientes (detección prenatal 77%), 2020 y 2021 6/6 pacientes y 7/7 pacientes, logrando detección prenatal del 100% en los últimos 2 años. Los datos se representan en el gráfico 2.

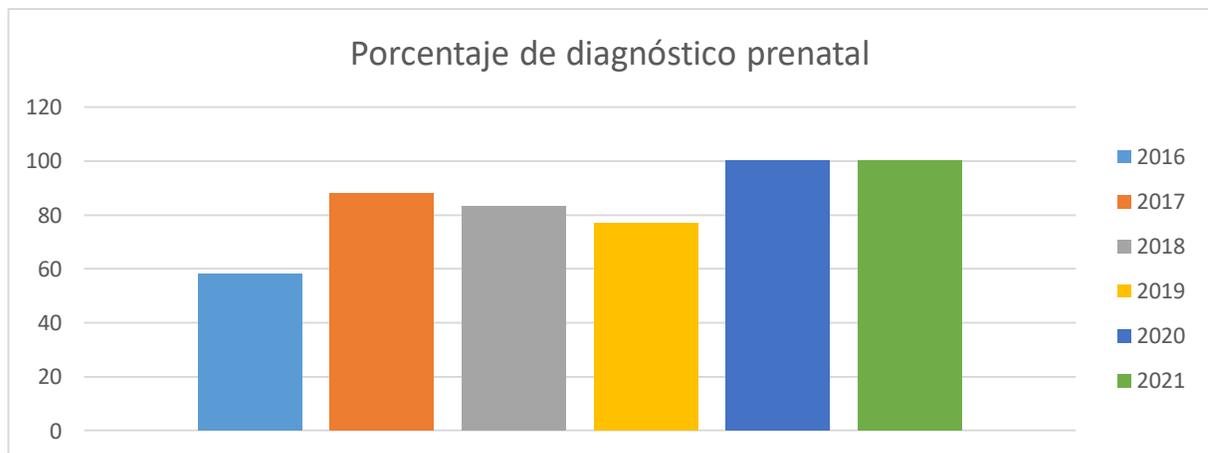


Gráfico 2. Porcentaje de diagnóstico prenatal por año.

En relación a las modalidades de diagnóstico prenatal, los hallazgos ecográficos se dividieron en marcadores del primer trimestre, y en marcadores evidenciados a partir del segundo trimestre. El 85% de los pacientes con trisomía 21 que fueron sujetos a diagnóstico prenatal, presentaron signos ecográficos sugestivos en la ecografía del primer trimestre, entre ellos: aumento del grosor de la translucencia nuchal (50/57) el 87.7% de los casos, ausencia o hipoplasia del hueso nasal (39/57) el 68.4%, alteración en la onda a del ductus venoso (43/57) el 75.4%, regurgitación tricuspídea (26/57) el 45.6%, y otros hallazgos (32/57) sugestivos el 61.4%.

TABLA No 1. Marcadores ecográficos del primer trimestre detectados en pacientes con diagnóstico prenatal de Trisomía 21. Hospital General de México 2016-2021.

Hallazgo ecográfico en ultrasonido de I trimestre	No de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Translucencia nuchal aumentada	50	87.7
Hueso nasal ausente/hipoplásico	39	68.4
Alteración en onda a del ductus venoso	43	75.4
Regurgitación tricuspídea	26	45.6
Otros	32	61.4

El 94% de los fetos con diagnóstico de trisomía 21, manifestaron imágenes sugerentes de la patología luego del segundo trimestre de gestación, y la distribución de dichos marcadores fue: aumento del pliegue nuchal (52/63) representando el 82.5%, ventriculomegalia (14/63) el 22%, foco ecogénico intracardiaco (6/63) el 9.5%, intestino hiperecogénico (17/63) el 26.9%, húmero corto (46/63) el 73%, fémur corto (36/63) el 57.1%, arteria subclavia derecha

aberrante (9/63) el 14.2%, y otro marcador ecográfico (32/63) el 50.7% de los casos.

TABLA No 2. Marcadores ecográficos del segundo trimestre detectados en pacientes con diagnóstico prenatal de Trisomía 21. Hospital General de México 2016-2021.

Hallazgo ecográfico en ultrasonido de II trimestre	No de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Pliegue nuchal aumentado	52	82.5
Ventriculomegalia	14	22
Foco hiperecogénico intracardiaco	6	9.5
Intestino hiperecogénico	17	26.9
Húmero corto	46	73
Fémur corto	36	57.1
Arteria subclavia derecha aberrante	9	14.2
Otros marcadores	32	50.7

Se realizó Dúo test (determinación en sangre materna de concentraciones de PAPP-A/ Fracción beta de HCG) en 16 de las 67 madres con fetos afectados por trisomía 21, constituyendo el 23.8% del total de pacientes, y a ninguna de las pacientes se le realizó prueba en sangre de ADN fetal.

Se reportó un total de 71 estudios invasivos en las gestantes de fetos con trisomía 21 durante el periodo de estudio, de ellos, el 67.6% fue de tipo amniocentesis (48/71), el 18.3% fue por biopsia de vellosidades coriales (13/71) y el 8.4% se llevó a cabo a través de cordocentesis (8/71).

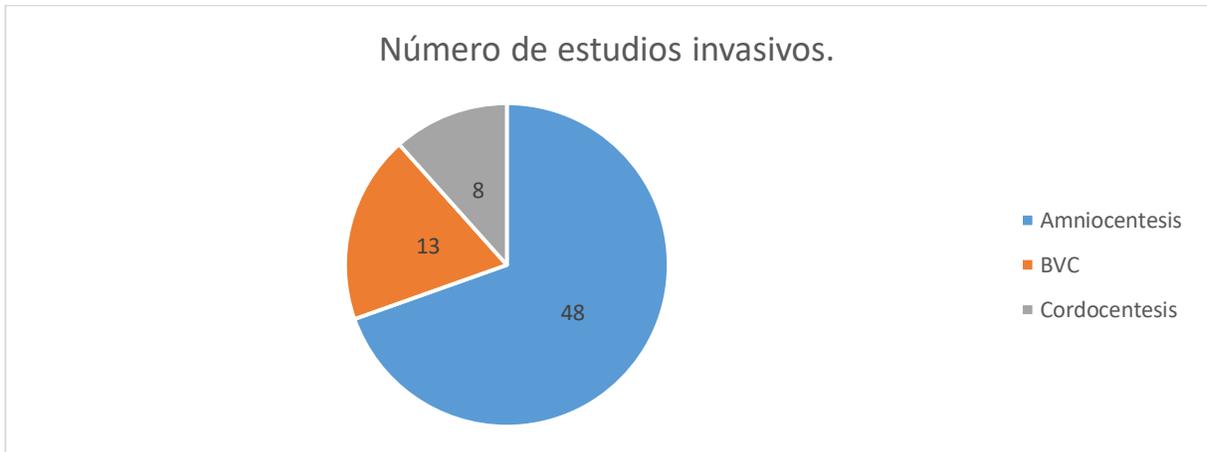


Gráfico 3. Número de estudios invasivos.

Los hallazgos postnatales que se evidenciaron en los recién nacidos con diagnóstico de trisomía 21 fueron en orden de frecuencia: perfil facial plano (58/67) en el 86.5% de los casos, fisura palpebral oblicua (56/67) en el 83.5% de los casos, hipotonía y pliegue nucal redundante (52/67) en el 77.6% de los casos respectivamente, cara redondeada en el (50/67) en el 74.6% de los casos, pliegue palmar transversal (45/67) en el 67.1% de los casos, hiperextensión articular (42/67) en el 62.6% de los casos, pobre reflejo de Moro (36/67) en el 53.7% de los casos, clinodactilia (26/67) en el 38.8% de los casos y Manchas de Brushfield (10/67) en el 14.9% de los casos.

TABLA No 3. Hallazgos fenotípicos postnatales detectados en pacientes con diagnóstico prenatal de Trisomía 21. Hospital General de México 2016-2021.

Hallazgo fenotípico	No de pacientes (n)	Porcentaje (%)
Perfil facial plano	58	86.5
Fisura palpebral oblicua	56	83.5
Hipotonía	52	77.6
Pliegue nucal redundante	52	77.6

Cara redonda	50	74.6
Pliegue palmar transverso	45	67.1
Hiperextensión articular	42	62.6
Pobre reflejo de Moro	36	53.7
Clinodactilia	26	38.8
Manchas de Brushfield	10	14.9

Entre las condiciones asociadas reportadas en estos pacientes, se detectaron en orden de frecuencia, anomalías neurológicas en el 92.5% de los casos (62/67), anomalías cardíacas (42/67) en el 62.6% de los casos, ortopédicas (20/67) en el 29.8% de los casos, hematológicas (7/67) en el 10.4% de los casos y en menor frecuencia 4.4% (3/67) anomalías de tipo gastrointestinal.

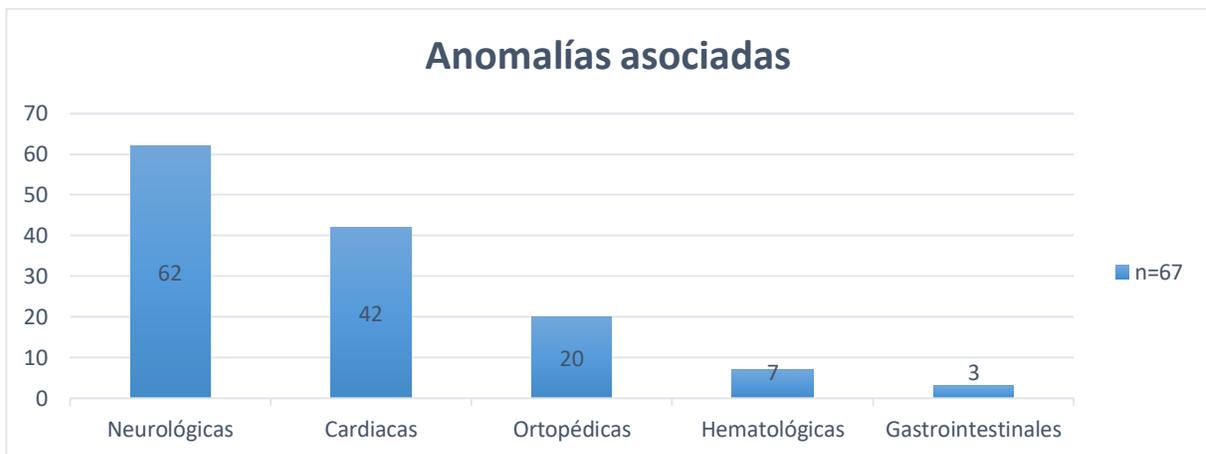


Gráfico 4. Anomalías asociadas.

El seguimiento postnatal se completó en 39 de los 67 pacientes con trisomía 21 constituyendo el 58.2%. En el restante 41.8% (28 pacientes), no se logró completar el seguimiento postnatal ofertado en el establecimiento de salud en estudio.

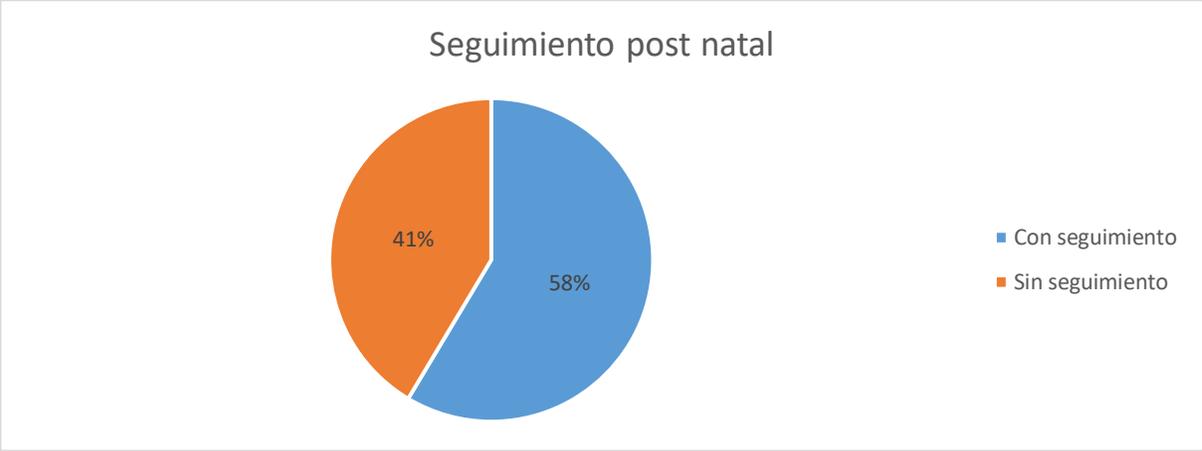


Grafico 5. Seguimiento postnatal.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

La trisomía 21 es la cromosomopatía más prevalente en la especie humana. El conocimiento de su etiología, así como de la amplia variedad clínica tanto en vida prenatal como postnatal, se ponen de manifiesto lo que hace que sea una patología sujeta a diagnóstico prenatal, haciendo cada vez más necesario detectar a los pacientes con esta alteración cromosómica para mejorar las condiciones al nacimiento y mejorar el pronóstico postnatal.

El diagnóstico prenatal de esta patología, se logró en $\frac{3}{4}$ partes de la totalidad de pacientes que nacieron en el Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga en el periodo de estudio (76.1%). Esta tasa de detección varía en dependencia de las pruebas diagnósticas con las que se cuentan en las unidades de salud. (Ver Gráfico 1).

El Hospital General de México Dr Eduardo Liceaga, al ser un hospital del sistema público de salud, no cuenta con todos los exámenes actualmente disponibles, tanto moleculares como genéticos en el 100% de los pacientes. Así mismo, al dirigir su atención hacia población de clase media y baja, se tienen limitaciones en cuanto al diagnóstico prenatal y al apego a las consultas prenatales de manera oportuna que permitan iniciar un screening cromosómico oportuno.

Es importante mencionar, que las tasas de detección han tenido un aumento paulatino desde el año 2016 con un 58%, a una detección prenatal del 100% de los casos en lo que va del año 2021 (100%), esto quizás se deba a las mejoras en cuanto a la tecnología de diagnóstico prenatal en el servicio de Medicina Materno Fetal, en equipos de ecografía de mayor resolución, así como a la mayor disponibilidad de personal entrenado en la toma de muestras de estudios invasivos y la mayor disponibilidad de estudios genéticos en la unidad de salud en los últimos años. (Ver Gráfico 2)

Se detecta también una disminución importante en el número de nacimientos durante 2020 y 2021, esto quizás se deba a la actual pandemia de Coronavirus en la que el Hospital General de México sufrió un proceso de reconversión, limitando el número de pacientes atendidas en consulta externa, y dirigiendo la atención al grupo de pacientes embarazadas infectadas del virus, disminuyendo así la proporción de pacientes con patología fetal que acudió a la unidad en este periodo de tiempo.

En cuanto a los hallazgos de ecografía prenatal, se reportó alteración en la ecografía del primer trimestre en el 85% de los fetos con trisomía 21, siendo el aumento del grosor de la trisomía 21 el principal hallazgo en un 87.7% de los casos. Esto coincide con la literatura previamente reportada donde se establece este hallazgo ecográfico aunado a la edad materna, como los principales parámetros a tomar en cuenta en el tamizaje cromosómico del primer trimestre, tal como lo reportó el Dr Kyrpos Nicolaidis et al en año 2003, en el que se reportan tasas de detección del 75% al combinar ambos parámetros. (Ver Tabla 1)

Se detectó también en el grupo de estudio hipoplasia o ausencia del hueso nasal en una menor proporción a lo reportado en la literatura consultada, sin embargo, la alteración en la onda de velocidad de flujo del ductus venoso en un 75% de la población, coincide con lo reportado por el Dr Nicolaidis en su escrito sobre “La ecografía de las 11-13.6 semanas” en el año 2003. (Ver Tabla 2).

La ecografía del segundo trimestre, presentó alteraciones sugestivas del síndrome en el 94% de los fetos con diagnóstico prenatal, siendo el marcador ecográfico de mayor prevalencia el aumento del pliegue nucal, así como el humero y el fémur corto. Este dato coincide con lo reportado en el metaanálisis sobre Marcadores ecográficos del segundo trimestre por el Dr. K. Nicolaidis, donde se reportan cocientes de probabilidad mayores a estos 3 marcadores, con tasas de detección del 26,30 y 27 % respectivamente con IC del 95%. Por otro lado, la presencia de

ventriculomegalia y arteria subclavia aberrante en el grupo de estudio, tuvo una prevalencia menor a la reportada en la literatura consultada.

La realización de pruebas moleculares serológicas fue únicamente en el 23.8% de la población, siendo el único test enviado el Dúo test, basado en las concentraciones séricas de PAPP-A y Fracción beta de HCG, esto difiere de la literatura consultada, en la que se sugiere que todas las gestantes deben ser sometidas a un estudio molecular para complementar la sospecha de anomalía cromosómica. Esto quizás se deba a la poca accesibilidad para este tipo de estudios en la unidad de estudio, y a la presencia de otros estudios definitivos de tipo genético que tienden a ser más costo efectivo en la población estudiada.

El diagnóstico prenatal se completó en el 100% de las pacientes gracias a la realización de estudios invasivos para la obtención de biopsia coriales, amniocitos o linfocitos fetales, según el tipo de procedimientos, siendo la amniocentesis la de mayor frecuencia en su realización. Esto se debe quizás a la menor complejidad del procedimiento, así como a la edad gestacional a la que se presentó la sospecha de la cromosomopatía. (Ver Gráfico 3)

Las características fenotípicas encontradas en vida postnatal, no difieren de los hallazgos clínicos previamente descritos en la literatura por Hall en 1966, lo que puede estar en relación con el patrón variable, pero característico de este tipo de pacientes, cuyo fenotipo es bastante característico, siendo incluso el aspecto clínico al nacimiento uno de los principales métodos de diagnóstico. (Ver Tabla 3)

Las condiciones asociadas a la trisomía 21 reportadas en el grupo de estudio, constituyeron en un 92.5%, las de índole neurológica, hecho que coincide con la literatura consultada en la que se reporta la trisomía como la principal causa de retraso mental de origen genético, detectado por un retraso en los hitos del desarrollo del grupo en estudio. Las alteraciones cardiacas siguieron en frecuencia, hecho similar a lo reportado por Babcock D y Robinson SW en el 2006, en donde

se establecen alteraciones en la expresión de genes relacionados con el desarrollo del tabique interventricular y la adecuada morfología de los cojinetes endocárdicos, lo que propicia la aparición de comunicación interventricular y canal auriculoventricular, las dos anomalías cardíacas más frecuentemente reportadas por la literatura en este tipo de pacientes.

De la totalidad de pacientes con trisomía 21 detectadas en vida prenatal, únicamente el 58.2% se sometieron a un seguimiento postnatal integrado por diversos servicios, sin embargo no se completaron las valoraciones pertinentes por la totalidad de los servicios implicados, esto puede deberse a la falta de protocolos estandarizados para este tipo de pacientes, y a la previamente mencionada pandemia de los dos últimos años, que limitó el funcionamiento de la consulta externa en la unidad en estudio.

CONCLUSIONES

El hospital General de México al ser una institución de referencia para las complicaciones fetales/neonatales, será centro de atención prenatal, nacimiento y seguimiento postnatal de pacientes con Trisomía 21, por lo que es necesario establecer un protocolo de atención estandarizado que incluya aspectos preconceptionales, prenatales y del seguimiento postnatal que integre a las diferentes disciplinas clínicas pertinentes en el manejo de este tipo de pacientes.

Los hallazgos ecográficos tanto de ecografía del primer como del segundo trimestre, son particularmente sensibles y permiten determinar qué grupo de pacientes deberá ser sometida a estudios de diagnóstico definitivo.

Existió limitación en cuanto a la realización de estudios moleculares (marcadores serológicos) así como de tamizaje genético temprano (ADN Fetal) en sangre materna, asociado a la falta de disponibilidad de los mismos en la unidad de estudio.

Los estudios invasivos en pacientes con sospecha de trisomía 21, constituyen la modalidad diagnóstica definitiva en pacientes con trisomía 21 y, en manos bien entrenadas, son de gran utilidad en este tipo de pacientes.

Las condiciones asociadas de mayor prevalencia en los pacientes con Trisomía 21, fueron las de origen neurológico, hecho que avala el retraso intelectual inherente de la patología lo que, aunado a las diversas condiciones también reportadas, amerita un seguimiento postnatal estrecho en este tipo de pacientes, mismo que debe ser también protocolizado y estandarizado según las condiciones de la población y la unidad de salud.

La pandemia de Coronavirus 19, tuvo un impacto en el seguimiento por consulta externa y manejo de este tipo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Francisco Cammarata-Scalisi, Gloria Da Silva, Graciela Cammarata-Scalisi, Adalgisa Sifuentes. Historia del síndrome de Down: Un recuento lleno de protagonistas. *Can Pediatr* 2010; 34 (3) : 157-159.
2. Patricia M López Morales, Rubén López Pérez, Gustavo Parés Vidrio. Reseña histórica del síndrome de Down. *Revista ADM*, Vol. LVII, No. 5 Septiembre-Octubre 2000 pp 193-199.
3. Pueschel SM. Síndrome de Down. Hacia un futuro mejor. Fundación Síndrome de Down de Cantabria. España: Masson. 1991: 31-36.
4. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148: 886–94.
5. Jacob Canick, Prenatal screening for trisomy 21: recent advances and Guidelines. *Clin Chem Lab Med* 2011;49(12): DOI 10.1515/CCLM.2011.671
6. Kypros H. Nicolaidis, Orlando Falcón. La ecografía de las 11–13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004
7. M. Agathokleous, P. Chaveeva, L. C. Y. Poon, P. Kosinski and K. H. Nicolaidis, Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 247–261
8. Naciones Unidas. Día mundial del síndrome de Down, 21 de marzo. Antecedentes [consultado 20 May 2014]. Disponible en: <http://www.un.org/es/events/downsyndromeday/background.shtml> 16.

9. Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Atención integral de la persona con síndrome de Down. Lineamiento técnico. Secretaría de Salud 2007 [consultado 13 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/Síndrome Down lin 2007. Pdf>
 10. Del Castillo Victoria, Dulijh Rafael, Zafra Gildardo. Genética clínica. 2012 por Editorial El Manual Moderno.
 11. Ambreen Asim, Ashok Kumar, Srinivasan Muthuswamy, Shalu Jain and Sarita Agarwal. Down syndrome: an insight of the disease Asim et al. Journal of Biomedical Science (2015) 22:41
DOI 10.1186/s12929-015-0138-y
 12. Oxford monographs on medical genetics no. 61 Chromosome abnormalities and genetic counseling. 2012 Fourth edition.
 13. Alfred Abuhamad, Virginia Rabih Chaoui. First Trimester Ultrasound Diagnosis of Fetal Abnormalities. First edition. 2018.
 14. M. Agathokleous*, P. Chaveeva*, L. C. Y. Poon*, P. Kosinski* and K. H. Nicolaidis*† Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol 2013; 41: 247–261
 15. Gerulewicz-Vannini D, Hernández-Andrade E. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. Perinatol Reprod Hum 2005; 19: 106-117
-

16. Lee IS, Chung DY, Cole LA, Copel JA, Isozaki T, Hsu CD. Elevated serum nicked and urinary beta-core fragment hCG in preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 889-92.
17. Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN, Berne BH. Plasma concentrations of four pregnancy proteins in complications of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 808-10
18. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002; 22: 778-82
19. Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. 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: 1762-67
20. Aitken DA, Ireland M, Berry E, Crossley JA, Macri JN, Burn J, et al. Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1999; 19: 706-10.
21. Spencer K, Tul N, Nicolaides KH. Maternal serum free beta-hCG and PAPP-A in fetal sex chromosome defects in the first trimester. *Prenat Diagn* 2000; 20: 390-4.
22. Lindberg BS, Johansson ED, Nilsson BA. Plasma levels of nonconjugated oestrone, oestradiol-17beta and oestriol during uncomplicated pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1974; 32: 21-36.
-

23. Schleifer RA, Bradley LA, Richards DS, Ponting NR. Pregnancy outcome for women with very low levels of maternal serum unconjugated estriol on second-trimester screening. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1152-6.
24. Newby D, Aitken DA, Howatson AG, Connor JM. Placental synthesis of oestriol in Down's syndrome pregnancies. *Placenta* 2000; 21: 263-7
25. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 330-3.
26. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Canick JA, Haddow JE, et al. Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 334-41.
27. Wallace EM, Riley SC, Crossley JA, Ritoe SC, Horne A, Shade M, et al. Dimeric inhibins in amniotic fluid, maternal serum, and fetal serum in human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 218-22.
28. Riley SC, Leask R, Balfour C, Brennand JE, Groome NP. Production of inhibin forms by the fetal membranes, decidua, placenta and fetus at parturition. *Hum Reprod* 2000; 15: 578-83.
29. Wallace EM, Harkness LM, Burns S, Liston WA. Evaluation of maternal serum immunoreactive inhibin as a first trimester marker of Down's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1994; 41: 483-6.
30. Van Lith JM, Pratt JJ, Beekhuis JR, Mantingh A. Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn* 1992; 12: 801-6.
-

31. Cuckle HS, Holding S, Jones R. Maternal serum inhibin levels in second-trimester Down's syndrome pregnancies. *Prenat Diagn* 1994; 14: 387-90.
32. Lambert-Messerlian GM, Canick JA, Palomaki GE, Schneyer AL. Second trimester levels of maternal serum inhibin A, total inhibin, alpha inhibin precursor, and activin in Down's syndrome pregnancy. *J Med Screen* 1996; 3: 58-62.
33. (NICO) M. M. Gil, V. Accurti, B. Santacruz, M. N. Plana and K. H. Nicolaides. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 302–314
34. Creasy and Resnik's *Maternal-Fetal Medicine. PRINCIPLES AND PRACTICE*. Seventh Edition. 2014. ISBN: 978-1-4557-1137-6
35. Yair J. Blumenfeld, Jane Chueh, Chorionic villus sampling: technique and training. *Prenatal diagnosis*. DOI:10.1097/GCO.0b013e3283372365
36. G. Barki, Y Ville, K. Hecher, E. Gratacos, K. Nicolaides. *Endoscopy in fetal medicine*. Third Edition. The EUROFETUS and Eurotwin2twin Projects. 2007.
37. Urbano R. *Problemas de salud en personas con síndrome de down*. 2012. Maslen
38. CL, Babcock D, Robinson SW, Bean LJ, Dooley KJ, Willour VL, et al. Las mutaciones CRELD1 contribuyen a la aparición de defectos del tabique auriculoventricular cardíaco en el síndrome de Down. *Soy J Med Genet*. 2006; 140: 2501 - 5.
-

39. Brewster HF, Cannon HE. Leucemia linfática aguda: Reporte de un caso en el undécimo mes mongolín idiota. *Nueva Orleans Med Surg J.* 1930; 82: 872 - 3. Krivit

40. W, Good RA. Aparición simultánea de mongolismo y leucemia; informe de una encuesta a nivel nacional. *AMA J Dis Child.* 1957; 94: 289 - 93.

41. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Riesgos de leucemia y tumores sólidos en personas con Down 's síndrome. *Lanceta.* 2000; 355: 165 - 9.

42. Wechsler J, Greene M, McDevitt MA, Anastasi J, Karp JE, Le Beau MM, et al. Mutaciones adquiridas en GATA1 en la leucemia megacarioblástica del síndrome de Down. *Nat Genet.* 2002; 32 (1): 148 - 52.

43. Draheim CC, McCubbin JA, Williams DP. Diferencias en el riesgo de enfermedad cardiovascular entre adultos no diabéticos con retraso mental con y sin síndrome de Down. *Soy J Ment Retard.* 2002; 107: 201 - 11. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin

44. M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS, et al. El microARN-155 humano en el cromosoma 21 interactúa diferencialmente con su objetivo polimórfico en el AGTR1 3' región no traducida: mecanismo de polimorfismos funcionales de un solo nucleótido relacionados con fenotipos. *Soy J Hum Genet.* 2007; 81: 405 - 13.

45. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F. Incidencia y curso de la demencia en personas con Down 's síndrome s: hallazgos de un estudio poblacional. *J Intelecto Disabil Res.* 2000; 44: 138 - 46.

46. T, Lamas M, Gutiérrez J. Anomalías congénitas del intestino delgado, colon y recto. *Radiografía Radiol Bras.* 1999; 19: 1219 - 36. Amiel J, Sproat-Emison

47.E, García-Barceló M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, et al. Enfermedad de Hirschsprung, síndromes asociados y genética: una revisión. J Med Genet. 2008; 45: 1 - 14.

48.Tabor A, Alfirevic Z. Actualización sobre los riesgos relacionados con el procedimiento para las técnicas de diagnóstico prenatal. Fetal Diagn Ther. 2010; 27 (1): 1 - 7.

49. López A, Cristina, Prats Baldiri., Podological pathology in the patient with Down Syndrome. Bibliographic review. Universitat de Barcelona. 2013.

50. Coppedé F (2015) The genetics of folate metabolism and maternal risk of birth of a child with Down síndrome and associated congenital heart defects. Front. Genet. 6:223. Doi: 10.3389/fgene.2015.0022

ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Diagnóstico prenatal de Trisomía 21 a 21 años de la secuenciación del Cromosoma 21. Experiencia de 5 años en el Hospital General de México

Dr. Eduardo Liceaga.

No de ficha _____ Diagnóstico prenatal Sí _____ No _____ No Expediente: _____

HALLAZGO PRENATAL

Ecografía:

- * Marcador ecográfico de primer trimestre Sí _____ No _____
TN aumentada _____ HN ausente _____ Doppler de DV alterado _____
RT _____
Otro _____
- * Marcador de segundo trimestre Sí _____ No _____
VM _____ Pliegue nucal aumentado _____ Foco ecogénico intracardiaco _____ Intestino ecogénico _____ Hidronefrosis leve _____ Húmero corto _____ Fémur corto _____
ARSA _____ Otro _____
- * Marcadores serológicos Sí _____ No _____
Concentración alta de Fracción libre de B-Hcg _____ MoM _____
Concentración baja de AFP _____ MoM _____
Concentraciones bajas de PPAP-A _____ MoM _____
Concentraciones bajas de E3 no conjugado _____ MoM _____
Concentraciones elevadas de Inhibina A _____ MoM _____

Diagnóstico de Trisomía 21 por ADN Fetal _____

Estudios Invasivos

Diagnóstico de Trisomía 21 por Cariotipo _____ Muestra de líquido amniótico _____
BVC _____ Cordocentesis _____

HALLAZGOS POSTNATALES

Datos fenotípicos de T21

Perfil facial plano _____ Pobre reflejo de Moro _____ Hiperextensibilidad articular _____
Hipotonía _____ Pliegue nucal redundante _____ Displasias de pelvis _____ Fisuras palpebrales oblicuas _____
Clinodactilia en quintos dedos _____ Pabellones auriculares anormales _____ Pliegue palmar transversal _____ Nariz en silla de montar _____ Manchas de Brushfield _____ Cara redondeada _____

CONDICIONES CLINICAS ASOCIADAS

Neurológicas _____ Tipo _____
Cardíacas _____ Tipo _____
Hematológicas _____ Tipo _____

Gastrointestinales ____ Tipo _____
Ortopédicas _____ Tipo _____

SEGUIMIENTO POSTNATAL

No ____

Si ____

Nacimiento _____

Confirmación por cariotipo _____ Tamiz auditivo ____ Tamiz oftálmico ____ Tamiz
metabólico ____ Tamiz cardiaco _____ Tamiz ortopédico _____

1er mes de vida _____

Valoración cardiaca ____ Valoración oftalmológica ____ Estimulación temprana ____

1er año de vida _____

Valoración auditiva ____ Valoración metabólica ____ Estimulación temprana ____

2-5 años de vida _____

Valoración oftalmológica ____ Valoración ortopédica ____ Valoración dental inicial ____
Integrado a educación especial _____ Estimulación física y ocupacional _____