

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL SÍNDROME DOWN

DOWN SYNDROME CLINICAL PRACTICE GUIDELINE

Gioconda Manassero Morales^{1,2}

RESUMEN

El síndrome Down es la causa genética más frecuente de retardo mental en los seres humanos. Uno de cada 700 – 800 niños nace con esta patología. En nuestro país no existen datos epidemiológicos que reporten su incidencia ni su prevalencia. Dado que la expectativa de vida de las personas con síndrome Down se ha incrementado dramáticamente en las dos últimas décadas, los profesionales de la salud y en especial los médicos tanto de niños como de adultos, se enfrentan al reto de atenderlos en las diferentes especialidades clínicas o quirúrgicas. El propósito de presentar esta guía de práctica clínica es dar a conocer aspectos genéticos, clínicos y de diagnóstico del síndrome Down, así como proponer de una manera sencilla y ordenada, las pautas de seguimiento para las personas con síndrome Down.

PALABRAS CLAVE: Genética, Síndrome Down, Cariotipo, Guía de práctica clínica.

ABSTRACT

Down syndrome is the most common genetic cause of mental retardation in humans. One in every 700 to 800 children is born with this condition. In our country there are no epidemiological data to report its incidence or prevalence. Since the life expectancy of people with Down syndrome has increased dramatically over the past two decades, health professionals, especially medical doctors attending both children and adults are challenged to treat them in either clinical or surgical specialties. The purpose of presenting this clinical practice guideline is to introduce genetic, clinical and diagnostic aspects of Down syndrome and propose a simple and systematic follow up guidelines for people with Down syndrome.

KEY WORDS: Genetics, Down syndrome, Karyotype, Clinical guideline.

¹Jefe del Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

^aMédico Pediatra.

^bEspecialista en Genética y Endocrinología.

^bMagister.

Correspondencia:

Gioconda Manassero Morales

Dirección:

Servicio de Genética del Instituto Nacional de Salud del Niño, San Borja.

Teléfono:

230-0600

Correo electrónico:

manassero.gioconda@gmail.com

I.-DEFINICIÓN DE SÍNDROME DOWN

El Síndrome Down es una alteración cromosómica numérica que origina retardo mental y otros trastornos del desarrollo, frecuentemente asociado a defectos congénitos importantes¹. Es causado por la presencia de una dosis extra de genes que se encuentran en la región crítica en el cromosoma 21, que origina el fenotipo característico de la trisomía 21 o Síndrome Down. Registrado con los códigos CIE 10: Q90.0 – Q90.9².

II.-ASPECTOS GENÉTICOS

Los cromosomas son estructuras de ácido desoxirribonucleico (ADN) que se encuentran en el núcleo de todas las células del organismo. Los cromosomas contienen aproximadamente 24,000 genes, que se encuentran distribuidos en los 46 cromosomas que presenta el ser humano, llevan la información para el desarrollo, funcionamiento y características de cada individuo. Cada cromosoma tiene un brazo corto denominado "p", un brazo largo denominado "q" unidos en el centrómero.

Los cromosomas se agrupan según su tamaño y localización del centrómero. Los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22 son llamados acrocéntricos, porque su centrómero está ubicado en un extremo del cromosoma y su brazo corto está formado por secuencias de DNA llamadas satélites, que por lo general son no codificantes^{3,4}.

El ser humano tiene 23 pares de cromosomas. Los pares son numerados del 1 al 22. El par 23 corresponde a los cromosomas sexuales, XY para los varones (figura 1) y dos cromosomas X para las mujeres (figura 2).

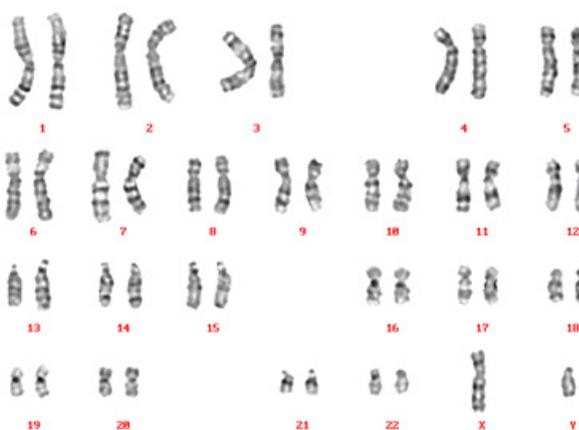


Figura 1. Cariotipo normal de un varón: 46, XY.



Figura 2. Cariotipo femenino normal. La flecha señala el par 21.

La representación ordenada de los cromosomas en metafase, es decir en el periodo de división celular en el que los cromosomas están condensados, se denomina cariograma. Los cromosomas son analizados mediante microscopía óptica, como estructuras alargadas, con bandas claras y oscuras empleando el bandeado G (tinción con Giemsa) (figura 3). La fórmula cromosómica se reporta de acuerdo a los lineamientos establecidos por el Sistema Internacional para la Nomenclatura de Citogenética Humana (An International System for Human Cytogenetic Nomenclature), cuyas siglas son ISCN⁵.

Los cromosomas 21 son los más pequeños; y de acuerdo a la clasificación por la posición del centrómero son acrocéntricos, por presentar el centrómero en un extremo y satélites en lugar de brazos cortos.

Durante la gametogénesis puede ocurrir un error en la separación de los cromosomas ocasionando la no-disyunción, ocasionando la presencia de un cromosoma 21 extra en algunos de ellos. Al ocurrir la fecundación de una célula haploide normal (23 cromosomas) y una célula aneuploide (con 24 cromosomas), se origina un cigoto con que contiene 47 cromosomas, ocasionando la trisomía 21 (figuras 3 y 4); si el cigoto conserva los 3 cromosomas en las subsecuentes divisiones celulares de todas las células del organismo, tendremos trisomía 21 libre, condición presente en la mayoría de las personas con Síndrome de Down³.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

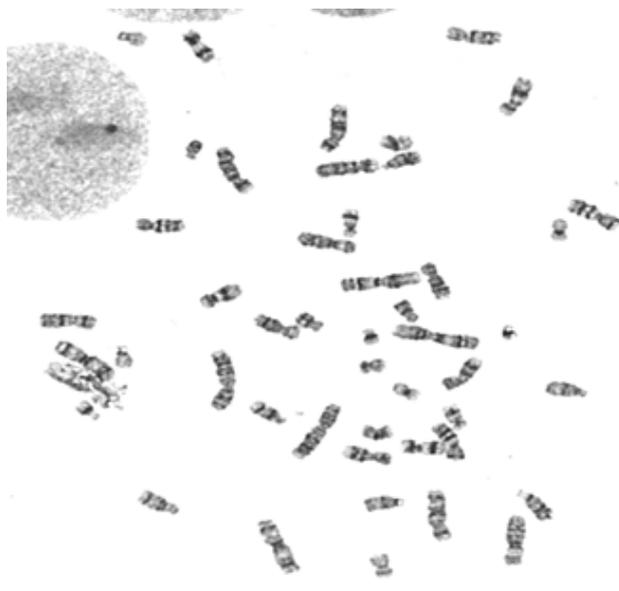


Figura 3. Imagen mostrando los cromosomas en una metafase vista al microscopio. Las flechas señalan los tres cromosomas 21.



Figura 4. Imagen mostrando los cromosomas ordenados en un cariotipo. La flecha señala los tres cromosomas 21.

Si durante el proceso de división celular, uno de los cromosomas 21 extra se elimina de forma espontánea o de ocurrir el error de no-disyunción durante las divisiones celulares mitóticas postcigóticas, llevando cualquiera de los dos procesos a un estado en el que algunas células serán diploides y otras aneuploides en el mismo organismo, se establece así la condición de mosaicismo⁴.

La trisomía 21 también puede presentarse por alteraciones cromosómicas estructurales, en las que el número total de cromosomas en un cariotipo es de 46, pero la dosis génica es equivalente a una trisomía 21, que puede ser total (como en el caso de

translocaciones robertsonianas o isocromosomas 21q) o parcial, con la presencia de 3 dosis génicas de la región crítica para el síndrome de Down (21q22), por duplicación o inserción cromosómicas⁶.

Es necesario contar con el cariotipo de un paciente con Síndrome Down para determinar la variante citogenética que condiciona el síndrome, ya que sólo por el fenotipo no es posible establecerlo. Es particularmente importante en los casos en que los padres sean jóvenes o se trate del primer descendiente de una pareja, independientemente de la edad de cualquiera de los dos, ya que el diagnóstico de la alteración citogenética permitirá brindar el asesoramiento genético respectivo a la familia⁷.

Al completarse la secuenciación del cromosoma 21 en el año 2000, se describieron 329 genes: 127 genes conocidos, 98 por predecir y 59 pseudogenes, actualmente en las bases de datos internacionales describen que el cromosoma 21 contiene 46 709 983 pares de bases, 233 genes codificantes, 447 genes no codificantes y 185 pseudogenes^{8,9}.

Al menos 16 genes o probables genes parecen participar en la generación de energía por la mitocondria y el metabolismo de las especies reactivas del oxígeno. Estos genes intervienen en el desarrollo del sistema nervioso central, regulan la transcripción del metabolismo oxidativo de las proteínas de unión. Entre éstos destacan la superóxido-dismutasa que es captora de radicales libres y por ende está involucrada en los procesos de envejecimiento y limitación de daños celulares y tisulares y otros genes relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

III. EPIDEMIOLOGÍA

La frecuencia de malformaciones congénitas en recién nacidos es de 3-4%, la del síndrome de Down es en promedio de 1/800 nacimientos. Representa el 5% de los abortos espontáneos y 80% de las concepciones con esta patología son abortadas¹⁰.

En el Perú actualmente no se cuenta con estudios epidemiológicos adecuados que permitan determinar la incidencia ni la prevalencia de esta entidad.

Cuando no hay antecedentes familiares sugestivos, el único factor asociado al desarrollo de la trisomía 21 regular es la edad materna (ver tabla 1), percibiéndose un franco aumento de la incidencia directamente proporcional al aumento de la edad. Una mujer en cualquier momento de su etapa reproductiva puede

tener un descendiente con síndrome de Down, tanto condicionado por una trisomía 21 regular, como por algún otro de los tipos de alteraciones cromosómicas descritas. La incidencia de trisomía 21 regular

y la probabilidad de encontrarse ante una alteración estructural, se ha calculado de acuerdo a la edad materna. Pueden ocurrir alteraciones también en la meiosis paterna¹¹.

Tabla 1. El Riesgo de Síndrome Down y edad materna.

EDAD (AÑOS)	20	30	34	36	38	40	45
RIESGO	1/1500	1/900	1/500	1/300	1/200	1/100	1/30

Fuente: Read A, Donnai D. New clinical genetics. 1st ed Delhi: Scion publishing limited, 2007.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

1) DIAGNÓSTICO PRE-IMPLANTACIONAL

En la actualidad es posible detectar en aquellas parejas que requieren de procedimientos de reproducción asistida, las alteraciones cromosómicas numéricas más frecuentes como trisomía del 13, del 18 o del 21 antes de implantar el embrión en estadio de blastocisto en el endometrio. Se estudia una blastómera en el estadio embrionario correspondiente a 8 células mediante la técnica de FISH (Hibridación fluorescente in situ)¹².

2) DIAGNÓSTICO PRENATAL

Luego de informar a la pareja sobre los riesgos y beneficios que conlleva cada procedimiento, la pareja puede escoger algún procedimiento de diagnóstico prenatal, o ninguno de ellos. Cualquiera que sea su decisión, debe ser respetada.

Saber o no si el bebé presenta trisomía 21, o cualquier otra anomalía cromosómica, puede significar para los padres prepararse psicológicamente para recibir a un bebe que va a representar asumir retos diferentes a los usuales^{13,14}.

Existen indicaciones médicas para el diagnóstico prenatal.

Tabla 2. Indicaciones para estudio prenatal.

1. Edad materna >35-38 años
2. Angustia materna
3. Hijo previo con cromosopatía
4. Dos o más abortos sin explicación
5. Padres portadores de translocación balanceada
6. Hijo previo con defectos congénitos y cariotipo desconocido
7. Ultrasonido anormal
8. Marcadores bioquímicos en suero materno alterados.

2.1 DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO

En la etapa prenatal pueden realizarse pruebas no invasivas como: estudio de ADN fetal en sangre materna, el tamizaje en sangre materna o los estudios ultrasonográficos.

I) DETERMINACIÓN DE ADN FETAL EN SANGRE MATERNA

Permite analizar el material genético (ADN) del feto que se encuentra circulando en la sangre de la madre a partir de la semana 10 de embarazo. Detecta trisomías del 13, 18, 21 y anomalías numéricas de los cromosomas sexuales^{15,16}.

II) TAMIZAJE PRENATAL EN SANGRE MATERNA ¹⁷:

Permite analizar el material genético (ADN) del feto que se encuentra circulando en la sangre de la madre a partir de la semana 10 de embarazo. Detecta trisomías del 13, 18, 21 y anomalías numéricas de los cromosomas sexuales^{15,16}.

• TAMIZAJE SÉRICO MATERNO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN:

Incluye la cuantificación de la proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A) y la subunidad beta de gonadotropina coriónica (β hCG) entre la semana 11 y 13 de la gestación.

Valores de β HCG altos, PAPP-A bajos asociados a translucencia nucal elevada son sospechosos de Síndrome Down, con una tasa de detección cercana al 85%.

• TAMIZAJE TRIPLE O CUÁDRUPLE EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACIÓN:

Incluye la cuantificación de alfa feto proteína (AFP), subunidad beta de gonadotropina coriónica (β hCG) y estriol no conjugado (uE3). La combinación de niveles de AFP baja, β HCG alta y estriol bajo es sospechosa de trisomía 21. La prueba triple tiene una tasa de detección de trisomía 21 de 69%. del 13, 18, 21 y anomalías numéricas de los cromosomas sexuales^{15,16}.

• TAMIZAJE CUÁDRUPLE EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTACIÓN:

La prueba de tamizaje cuádruple incluye también un cuarto marcador bioquímico, que es la inhibina A dimérica, con ello la tasa de detección de Síndrome Down se incrementa a 81%.

Tabla 3. Niveles de los marcadores para Trisomía 21 (Semanas 15-20).

AFP	uE3	hCG/Inhibina	Riesgo de
BAJO	BAJO	ALTO	T21

Los valores bioquímicos obtenidos, combinados con la edad materna y los factores de corrección se analizan mediante análisis de regresión múltiple con un programa computacional que determina y estima el riesgo en Múltiplos de la Mediana (MoM), considerando los valores normales de éstos de 0.50 a 2.00 MoM.

La edad gestacional exacta es un parámetro indispensable para la interpretación adecuada de los marcadores séricos, por lo que si se la tiene estimada por ultrasonido durante el primer trimestre, se considera más confiable en caso de que la fecha de última menstruación sea incierta.

III) EVALUACIÓN ULTRASONOGRÁFICA

• ULTRASONIDO EN EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN:

La morfometría y morfología fetal se evalúa entre las semanas 11 y 14, se buscan marcadores ecográficos sugerentes de trisomía tales como la translucencia nucal (TN) y la ausencia de hueso nasal (6,18). El parámetro más útil es la translucencia nucal (TN) mayor o igual a 3 mms. Este valor correlaciona especialmente con la trisomía 21 identificando hasta 77% de los casos con una tasa de falsos positivos de 6%¹⁹.

Otros marcador ultrasonográfico del primer trimestre utilizado en el tamiz de síndrome Down, es la detección de hipoplasia o ausencia de hueso nasal; para este parámetro se ha descrito un valor predictivo positivo de 69 % con 2.8 % de falsos positivos²⁰.

• ULTRASONIDO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN:

La evaluación de la imagen fetal por ultrasonido entre las semanas 18 y 22 detecta aproximadamente el 50-60% de fetos con síndrome Down. Se analizan varias características anatómicas y antropométricas que permiten identificar al feto con trisomía 21. El ultrasonido llevado a cabo alrededor de la semana 15 con frecuencia no visualiza claramente todas las estructuras fetales y no descarta de manera fehaciente anomalías estructurales asociadas a este síndrome^{4,13,17,21}.

Tabla 3. Marcadores ecográficos básicos.

MARCADORES ECOGRÁFICOS BÁSICOS	PORCENTAJE DE DETECCIÓN DEL SÍNDROME DOWN
Engrosamiento Nucal >6 mm Acortamiento de fémur y/o húmero	40%
Dilatación pielocalicial-pielectasias Intestino hiperecogénico	25% 14%
Hipoplasia de falange media del 5º dedo de la mano Atresia duodenal	75%
Cardiopatía congénita (CIV, defecto de almohadilla Endocárdica Higroma quístico Hidrops no inmune Ventriculomegalia cerebral moderada)	80%
Aumento de la relación BDP- LF (Diámetro biparietal-longitud femoral)	50%

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Estas pruebas no son diagnósticas, sólo establecen la sospecha, pero al combinar edad materna con el tamizaje, la tasa de detección de trisomía 21, puede llegar a 90% (3). Es decir que en el 90% de los fetos con Síndrome Down estas pruebas establecerán la sospecha; para el diagnóstico confirmatorio prenatal es necesario un cariotipo en células fetales.

2.2 DIAGNÓSTICO PRENATAL INVASIVO

- **Biopsia de vellosidades coriales (BVC):**

Es un método invasivo de diagnóstico prenatal, donde se obtiene por aspiración vía transabdominal, un fragmento de tejido placentario para estudio citogenético directo y el cultivo de células trofoblásticas para el análisis de los cromosomas. Tiene un riesgo del 2% de pérdida del producto dependiendo de la edad gestacional y la destreza y experiencia del médico que realiza el procedimiento²².

- **Amniocentesis:**

La amniocentesis transabdominal se realiza entre las semanas 14 y 20, es una de las herramienta de diagnóstico prenatal invasiva más usada para estudios citogenéticos a través del cultivo de amniocitos obtenidos del líquido, pueden realizarse también estudios genéticos moleculares o determinaciones bioquímicas de

sustancias como la AFP. También se puede optar por un estudio de FISH (hibridación fluorescente in situ con fluorescencia), que detecta el número de copias de determinados cromosomas. Usualmente se usan sondas para los cromosomas 13, 18, 21, X e Y. (23)

- **Cordocentesis:**

El estudio citogenético se puede realizar también a partir de células que provienen del cordón umbilical. Se hace un cultivo de las células obtenidas, para luego ser analizadas y obtener el cariotipo²⁴.

3) DIAGNÓSTICO NEONATAL

Los neonatos con Síndrome Down generalmente nacen a término, con un peso promedio de 2500 g. Se han descrito múltiples signos de este síndrome, pero los más frecuentes se señalan en la tabla siguiente:

- **Citados en el Libro Síndrome Down: Aspectos médicos actuales²⁵:**

El diagnóstico definitivo del Síndrome Down se realiza mediante el cariotipo en sangre periférica, realizando el análisis citogenético empleando el bandeo G^{21,26}.

Cabe resaltar que son pocos los hospitales en nuestro país que cuentan con la posibilidad de emplear esta herramienta diagnóstica.

Tabla 4. Marcadores ecográficos básicos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PORCENTAJE DE APARICIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PORCENTAJE DE APARICIÓN
Retraso mental.	100%	Microdoncia total o parcial.	60%
Retraso del crecimiento.	100%	Puente nasal deprimido.	60%
Dermatoglifos atípicos.	90%	Clinodactilia del 5º dedo.	52%
Diástasis de músculos abdominales.	80%	Hernia umbilical.	51%
Hiperlaxitud ligamentosa.	80%	Cuello corto.	50%
Hipotonía.	80%	Manos cortas/braquidactilia.	50%
Braquiocefalia/región occipital plana.	75%	Cardiopatía congénita.	45%
Genitales hipotróficos.	75%	Pliegue palmar transversal.	45%
Hendidura palpebral.	75%	Macroglosia.	43%
Extremidades cortas.	70%	Pliegue epicántico.	42%
Paladar ojival.	69%	Estrabismo.	40%
Oreja redonda de implantación baja.	60%	Manchas de Brushfield (iris).	35%

ARTÍCULO DE REVISIÓN

V. ASESORÍA GENÉTICA

La asesoría genética consiste en informar a la pareja sobre un desorden genético, en este caso cromosómico, incluyendo detalles sobre el diagnóstico, causa, riesgo de recurrencia y formas de prevención¹.

En el caso de un bebé con una trisomía 21 libre o trisomía por mosaicismo, el riesgo de recurrencia en un siguiente embarazo en una mujer menor de 30 años es de 1 en 150. Para una mujer mayor de 30 años el riesgo depende de su edad¹¹.

El riesgo de recurrencia para una trisomía 21 por translocación robertsoniana puede llegar a 100% según el cariotipo de los padres.

El paciente que presenta la condición de Síndrome Down tiene derecho a recibir atención médica integral, odontológica, psicológica y funcional y otros servicios que aseguren el aprovechamiento máximo de sus facultades y aptitudes y aceleren el proceso de su integración o reintegración social

(Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad, Organización de las Naciones Unidas)²⁷.

VI. GUÍA DE MANEJO PARA SEGUIMIENTO PEDIÁTRICO

Las personas con síndrome Down pueden tener una mayor prevalencia de trastornos en distintos órganos y sistemas, tales como la detección de anomalías congénitas a nivel del aparato digestivo, cardiovascular, esquelético, o la detección de pérdida de audición, los problemas oftálmicos, otorrinolaringológicos, endocrinológicos, neurológicos u ortopédicos, los cuales necesitan ser identificados y tratados en forma temprana.

Por ello se plantea el seguimiento pediátrico de acuerdo a la siguiente guía, con la cual, de acuerdo a la edad del niño, éste deberá ser sometido a las evaluaciones que sean necesarias para identificar la presencia o ausencia de probables patologías asociadas al Síndrome Down.

GUÍA DE MANEJO PARA PERSONAS CON SÍNDROME DOWN

Recién nacido:

- Evaluación física completa.
- Cariotipo; Estudio de Cromosomas.
- Hemograma y Tamizaje neonatal: TSH.
- Ecografía de caderas para descartar de Displasia congénita.
- Cronograma de inmunizaciones.
- Inicio de Estimulación Temprana.
- Acercamiento a un grupo de padres de niños con Síndrome Down.

Primer mes:

- Evaluación física completa.
- Hemograma completo.
- Evaluación cardiológica con Ecocardiograma.
- Descarte de hipotiroidismo: dosaje de T4 libre y TSH.
- Evaluación oftalmológica para descartar de catarata, glaucoma, etc.
- Programa de estimulación Temprana debe incluir terapia física y oro-facial.

Sexto mes:

- Evaluación física completa.
- Hemograma completo.
- Potenciales evocados auditivos.
- Evaluación del neurodesarrollo, evaluar eficacia de estimulación temprana.
- Programa de estimulación Temprana debe incluir terapia física, ocupacional y oro-facial.
- Evaluar cumplimiento del Cronograma de inmunizaciones.

Al año de edad:

- Evaluación física completa.
- Hemograma completo.
- Potenciales evocados auditivos, si se halló disfunción a los seis meses.
- Descarte de hipotiroidismo: dosaje de T4 libre y TSH.
- Evaluación del neurodesarrollo, evaluar eficacia de estimulación temprana.
- Inicio de terapia de lenguaje.

A los dos y tres años de edad:

- Evaluación física completa.
- Hemograma completo.
- Potenciales evocados auditivos.
- Descarte de hipotiroidismo: dosaje de T4 libre y TSH.
- Evaluación del neurodesarrollo, evaluar eficacia de estimulación temprana.

A los cuatro años de edad:

- Evaluación física completa.
- Hemograma completo.
- Radiografía de la columna cervical para descartar de luxación atlanto-axial.
- Evaluar cumplimiento del Cronograma de inmunizaciones.
- Descarte de hipotiroidismo: dosaje de T4 libre y TSH.
- Evaluación del neurodesarrollo, evaluar eficacia de estimulación temprana.

A partir de los seis años, anualmente:

- Evaluación física completa.
- Hemograma completo.
- Potenciales evocados auditivos o audiometría.
- Descarte de hipotiroidismo: dosaje de T4 libre y TSH.
- Evaluación odontológica.
- Evaluación oftalmológica.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado.

Conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

Recibido: 13/01/2016

Aprobado: 18/03/2016

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Health Supervision for Children With Down Syndrome | From the American Academy of Pediatrics | Pediatrics [Internet]. [citado 11 de junio de 2016]. Recuperado a partir de: <http://pediatrics.aappublications.org/content/128/2/393>.
2. Salud OP de la. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Pan American Health Org; 1995. 4189 p.
3. Turnpenny PD, Ellard S. Emery's Elements of Medical Genetics. Elsevier Health Sciences; 2011. 1766 p.
4. Solari AJ. Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina. Ed. Médica Panamericana; 2004. 572 p.
5. Nomenclature ISC on HC. ISCN 2013: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (2013). Karger Medical and Scientific Publishers; 2013. 148 p.
6. Ronan A, Fagan K, Christie L, Conroy J, Nowak NJ, Turner G. Familial 4.3 Mb duplication of 21q22 sheds new light on the Down syndrome critical region. *BMJ Case Rep.* 2009;2009.
7. Gardner RJ., Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling [Internet]. Oxford University Press; 2011 [citado 11 de junio de 2016]. Recuperado a partir de: <http://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195375336.001.0001/med-9780195375336>.
8. Human chr21:1-48129895 - UCSC Genome Browser v333 [Internet]. [citado 13 de junio de 2016]. Recuperado a partir de: http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgTracks?db=hg19&lastVirtModeType=default&lastVirtModeExtraState=&virtModeType=default&virtMode=0&nonVirtPosition=&position=chr21%3A1%2D48129895&hgid=498785299_wS6XqpvJt3I3aj97EJ0MyXjelEp
9. Chromosome 21: 1-1 - Chromosome summary - Homo sapiens - Ensembl genome browser 84 [Internet]. [citado 13 de junio de 2016]. Recuperado a partir de: http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Location/Chromosome?r=21
10. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* diciembre de 2010;88(12):1008-16.
11. Read AP, Donnai D. *New Clinical Genetics.* Scion; 2007. 452 p.
12. Hacker NF, Gambone JC, Hobel CJ. Hacker & Moore's Essentials of Obstetrics and Gynecology. Elsevier Health Sciences; 2009. 1867 p.
13. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de ética biomédica. Masson; 1999. 522 p.
14. Fetal Chromosomal Abnormalities: Antenatal Screening and Diagnosis - American Family Physician [Internet]. [citado 11 de junio de 2016]. Recuperado a partir de: <http://www.aafp.org/afp/2009/0115/p117.html>
15. Long AA, Abuhamad AZ, Warsof SL. Modifying Risk of Aneuploidy with a Positive Cell-Free Fetal DNA Result. *Clin Lab Med.* junio de 2016;36(2):249-59.
16. Benn P. Expanding non-invasive prenatal testing beyond chromosomes 21, 18, 13, X and Y. *Clin Genet.* 10 de junio de 2016;
17. Funai EF, Evans MI, Lockwood CJ. High risk obstetrics. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2008.
18. Simpson JL. Choosing the best prenatal screening protocol. *N Engl J Med.* 10 de noviembre de 2005;353(19):2068-70.
19. Onyecholem I, Kleiner B, Hull AD, Chibuk J, Romine L, Anton T, et al. Setting up a Nuchal Translucency Clinic: What Radiologists Need to Know. *Ultrasound Q.* marzo de 2016;32(1):3-14.
20. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaidis K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet Lond Engl.* 17 de noviembre de 2001;358(9294):1665-7.
21. de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. [Heart malformations in children with Down syndrome]. *Rev Esp Cardiol.* septiembre de 2003;56(9):894-9.
22. Marshall NE, Fraley G, Feist C, Burns MJ, Pereira L. Chorionic villus sampling for abnormal screening compared to historical indications: prevalence of abnormal karyotypes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* agosto de 2012;25(8):1463-6.
23. Zhang Y, Wu J, Li X, Lei C, Xu J-Z, Yin M. [Karyotype analysis of amniotic fluid cells and comparison of chromosomal abnormality rate during second trimester]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* septiembre de 2011;46(9):644-8.
24. Comas C, Echevarria M, Rodríguez I, Serra B, Cirigliano V. Prenatal invasive testing: a 13-year single institution experience. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* agosto de 2014;27(12):1209-12.
25. Down FCS de. Síndrome de Down: aspectos médicos actuales. Elsevier España; 2005. 412 p.
26. Arroyo-Yllanes ME, Ramirez-Sánchez EV, Pérez-Pérez JF, Magaña-García M. Refractive errors in normal children and children with down syndrome or cerebral palsy. *Am Orthopt J.* 2005;55:122-7.
27. Olga SM M^a, Ignacio SC José. La Convención Internacional sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad y su impacto en la legislación Autonómica de Cantabria. Propuestas de Reforma Legislativa. Librería-Editorial Dykinson; 2015. 384 p.