

**Detección prenatal del riesgo de Síndrome de Down**  
**Reporte de caso clínico**  
**Prenatal detection of the risk of Down syndrome**  
**Clinical case report.**

Silva A Jissela\*, Silva A. Angélica \*\*

\*Universidad Técnica de Ambato. Hospital Provincial Docente Ambato. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2681-6265>

\*\*Médico Libre ejercicio profesional. <https://orcid.org/0000-0001-9625-8644>

[jisselasilva19@gmail.com](mailto:jisselasilva19@gmail.com)

Recibido: 31 de enero del 2023

Revisado: 25 de abril del 2023

Aceptado: 16 de junio del 2023

**Resumen.**

**Introducción:** El síndrome de Down es la cromosomopatía humana más común y la principal causa de discapacidad intelectual congénita, aunque puede presentarse a cualquier edad materna, se ha establecido la edad sobre los 35 años como uno de los principales factores de riesgo, actualmente se ha establecido programas de cribado para mejorar las tasas de detección prenatal temprana, el screening de Test combinado ampliado, que consta de marcadores ecográficos primarios y secundarios y marcadores bioquímicos asociados a la edad materna presenta una tasa de detección del 93% con una tasa de falsos positivos del 2.5%.

**Objetivo:** Describir el caso de una paciente con detección temprana de alto riesgo de Síndrome de Down en el embarazo mediante el test combinado ampliado del primer trimestre y su confirmación en el recién nacido

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo. Reporte de caso clínico.

**Resultados:** Paciente gestante de 43 años, sin antecedentes patológicos de importancia. En screening del primer trimestre se reporta alto riesgo de Síndrome de Down de 1/4 con el uso del Test combinado ampliado, aunque no se realizó la prueba confirmatoria de estudio citogénético la paciente acude al parto con alta sospecha de feto con trisomía 21. Desde el nacimiento se verifica el diagnóstico con el fenotipo del neonato y se confirma con el estudio de cariotipo 47, XX+21.

**Conclusiones:** Aunque las cromosomopatías aumentan con la edad materna se recomienda realizar el screening de aneuploidías cuidadosamente a todas las gestantes en el primer trimestre, aplicando el test combinado ampliado por su alta tasa de detección y baja tasa de falsos positivos.

**Palabras clave:** Trisomía, Síndrome, Down, cribado, Test ampliado.

**Abstract**

**Introduction:** Down syndrome is the most common human chromosomopathy and the main cause of congenital intellectual disability, although it can occur at any maternal age, age over 35 years has been established as one of the main risk factors, currently it has been Established screening programs to improve early prenatal detection rates, the Expanded Combined Test screening, which consists of primary and secondary ultrasound markers and biochemical markers associated with maternal age, has a detection rate of 93% with a false positive rate of 2.5%.

**Objective:** To describe the case of a patient with early detection of high risk of Down Syndrome in the pregnancy through the extended combined test of the first trimester and its confirmation in the newborn.

**Materials and methods:** Descriptive, retrospective study, clinical case report.

**Results:** A 43-year-old pregnant patient with no significant pathological history. In the first trimester screening, a high risk of Down syndrome of 1/4 was reported with the use of the expanded combined test, although the

confirmatory cytogenetic study test was not performed, the patient attended the delivery with a high suspicion of a fetus with trisomy 21. At birth, the diagnosis is verified with the neonate's phenotype and confirmed with the 47, XX+21 karyotype study.

Conclusions: Although chromosomopathies increase with maternal age, it is recommended to carefully screen all pregnant women in the first trimester for aneuploidies, applying the extended combined test due to its high detection rate and low false positive rate.

Key words: Trisomy, Syndrome, Down, screening, Extended Test.

### **Introducción.**

Las anomalías cromosómicas son patologías producidas por alteración en cantidad mayor o menor de material hereditario, además de ser los causales de varias malformaciones congénitas, son la primera causa de pérdidas embrionarias y fetales del primer trimestre (1).

El síndrome de Down constituye la alteración genética humana más común y la principal causa de discapacidad intelectual congénita (2). El nombre de este síndrome se lo atribuye al médico británico John Langdon Haydon Down, quien, en el año de 1866, fue el primero en describir ciertas características clínicas que tenían en común un grupo específico de personas, pero que no se podía determinar la causa. No fue hasta julio de 1958, gracias al genetista francés Jérôme Lejeune, que se descubrió que este síndrome consiste en una alteración cromosómica numérica del par 21. Así, la trisomía 21 resultó ser la primera alteración de este tipo descubierta en el humano (2).

La incidencia de este síndrome es de aproximadamente 1 por cada 500 a 800 nacidos vivos (2, 3). Se asocia con una disparidad del crecimiento físico y de la habilidad cognitiva, físicamente presentan rasgos característicos faciales, cerca del 50 % de los pacientes con síndrome de Down sufren de defectos congénitos cardiovasculares y son propensos a padecer enfermedades como Alzheimer, leucemia y epilepsia. En cuanto a la expectativa de vida, más de la mitad llegan por encima de los 50 años de edad, algunos pueden tener problemas leves e incluso llevar una vida relativamente normal (3,4). Sin embargo, un 20 % puede fallecer cerca de los 5 años (2,3).

Los defectos congénitos asociados a la trisomía son los mayores responsables de la morbimortalidad perinatal e infantil, además de causar complicaciones y secuelas con diferentes grados de discapacidad que comprometen el desarrollo y la

integración social del individuo (5). Por este motivo se ha considerado realizar programas de detección temprana de las anomalías cromosómicas con el fin de identificar de forma prenatal estos defectos y realizar una preparación en la madre y la familia previo al nacimiento del producto, brindar el asesoramiento genético y permitir un adecuado manejo obstétrico y pediátrico (6).

### **Diagnóstico Prenatal**

El diagnóstico prenatal de las trisomías ha sido una prioridad que ha evolucionado a través del tiempo. El objetivo principal del tamizaje de cromosopatías ha sido la detección del síndrome de Down por su mayor frecuencia, el retraso mental severo que conlleva y, además, por su favorable supervivencia postnatal (3).

El cribado prenatal inicio a partir de 1970 con la realización de amniocentesis a las gestantes de más de 35 años, pues se conocía que las probabilidades de tener un hijo con cromosopatía aumentaban con la edad (4). Sin embargo, al ser un método invasivo, conlleva un costo relativamente alto, implica riesgos, y amerita personal y equipo especializado. Por esta razón, constantemente se han investigado métodos no invasivos que logren cumplir con el objetivo de detección temprana del riesgo (4-7).

Posteriormente, en la década del 80 se descubrió la asociación entre el síndrome de Down y determinados marcadores séricos, como la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) y la fracción  $\beta$  libre de la hormona coriónica humana ( $\beta$ hCG), con lo que fue posible implementar el examen de suero materno, que mejoró la tasa de detección (5).

Gracias a los avances en Medicina materno fetal y principalmente gracias al desarrollo de la ultrasonografía, se han establecido programas de cribado dirigidos a conseguir mejorar las tasas de

detección del riesgo de una cromosomopatía de forma no invasiva (5). Hasta la actualidad se considera a la ecografía como el mejor método de screening prenatal disponible, y se ha establecido que debe ser realizado de forma universal a todas las gestantes, considerando que todos los fetos deberían ser explorados como si se trataran de alto riesgo (5).

Como ya se mencionó, el síndrome de Down está asociado con varias características fenotípicas como restricción en el crecimiento, una serie de rasgos faciales y defectos congénitos cardiovasculares. Estas características anatómicas pueden visualizarse mediante la ultrasonografía, por lo que ha sido posible definir ciertos marcadores ecográficos desde el primer trimestre para identificar a las gestantes que tienen un riesgo incrementado de fetos con síndrome de Down (6). En general, los marcadores ecográficos de cromosomopatías conceptualmente se definen como alteraciones que no pueden catalogarse como malformaciones, sino que se tratan de variantes de la normalidad, y constituyen signos de alerta que obligan a descartar la presencia de una alteración cromosómica (7).

Entre los marcadores ecográficos de trisomías se encuentran: el aumento del grosor de la piel de la nuca, conocido como translucencia nucal (TN) presente en un 75% de los fetos con síndrome de Down, ausencia de hueso nasal (HN) en 2/3 de los casos, y en un 50% aproximadamente, alteraciones hemodinámicas visibles mediante Doppler pulsado, como la alteración de la onda de flujo a través del ductus venoso (DV) y de la compliancia cardíaca, con la aparición de regurgitación o insuficiencia tricúspidea (IT) (6). La tasa de detección de trisomía 21 basado en estos cuatro marcadores es muy alta, se ha reportado en aproximadamente un 93% con una tasa de falsos positivos del 2,5% (6-8).

Otro método de diagnóstico con elevadas tasas de detección es el Test Combinado, el cual considera la edad materna, los marcadores bioquímicos séricos y los marcadores ecográficos primarios (translucencia nucal). El screening se lo debe realizar durante el primer trimestre entre 11 a 14 semanas, este test presenta una tasa de detección del 90% con una tasa de falsos positivos del 5% (9).

Los hallazgos de este cribado resultan en tres niveles de riesgo: bajo riesgo con una probabilidad de aneuploidía de  $<1/1000$ , riesgo intermedio entre  $1/101$  y  $1/1000$ , y alto riesgo  $>1/100$  (9).

En caso de obtener un riesgo igual o mayor a  $1/200$  se recomienda la realización de una prueba invasiva que permita realizar el estudio citogenético, considerado hasta el momento como el método definitivo del diagnóstico de cromosomopatías. Las pruebas invasivas recomendadas son la amniocentesis, que se puede realizar desde las 14 semanas de embarazo y la Biopsia de Vellosidades coriales (BVC) que se realizan en embarazos menores a las 13 semanas (10,11). Aunque la amniocentesis genética fue el procedimiento invasivo más utilizado en años anteriores, en la actualidad se acepta la BVC como procedimiento de elección, por la ventaja de tener los resultados más tempranamente. La obtención de la muestra de células fetales para la amniocentesis y BVC implica un riesgo de pérdida fetal de 0,5 a 1% (12).

Con un resultado de riesgo intermedio la recomendación es complementar el estudio con los marcadores ecográficos secundarios de primer trimestre (Ductus venoso, hueso nasal, y regurgitación tricúspidea), lo que se conoce como Test combinado ampliado y posteriormente se recalcula el riesgo para trisomía 21 (12).

El caso clínico descrito a continuación presenta el cribado con el uso del Test combinado ampliado utilizando el cálculo de la edad materna, marcadores ecográficos primarios y secundarios más los marcadores bioquímicos realizado en el primer trimestre con reporte de alto riesgo de trisomía 21 y su confirmación clínica y genética al nacimiento.

**Objetivo:** Describir el caso clínico de una paciente con detección temprana de alto riesgo de Síndrome de Down en el embarazo mediante el test combinado ampliado y su confirmación en el recién nacido

**Materiales y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo de caso clínico, con complementación de revisión bibliográfica en bases de datos disponibles.

**Resultados:**

Descripción de caso clínico

Paciente gestante de 43 años, casada, nivel de instrucción: primaria incompleta, ocupación comerciante, católica. Sin antecedentes patológicos de importancia. Antecedentes Gineco-obstétricos: Gestas previas: 3, abortos 2, partos 1, hace 24 años. Gesta actual con edad gestacional: 37.3 semanas (momento del parto). Ecos: 7. Controles prenatales:8. Se realiza screening de cromosopatías del primer trimestre utilizando el Test combinado ampliado con los siguientes resultados:

Screening Test combinado ampliado:

1. Ecografía de marcadores cromosómicos: 13 semanas

Feto único, activo. Frecuencia cardiaca fetal 152 latidos por minuto. Placenta implantada en región anterior. Líquido amniótico normal.



Figura 1. Longitud Cráneo Caudal (CRL): 71.5 mm correspondientes a 13.2 sem. Sin alteraciones mayores en anatomía fetal

Tabla 1. Marcadores ecográficos de cromosopatía de primer trimestre		Condición
Translucencia Nucal	1.66 mm	NORMAL
Hueso Nasal	Presente. 2.9 mm	NORMAL
Ductus Venoso	Onda auricular normal IP: 1.14	NORMAL
Onda tricúspide	Signos de Regurgitación de flujo. (Figura 2)	PATOLÓGICO

Cálculo del Test Combinado ampliado

Tabla 2. Screening de Aneuploidias: Cálculo realizado con Software Fetal Test v 4.1

	Riesgo basado en edad materna (TD 30%)	Riesgo basado en edad, marcadores ecográficos (TD 70%)	Riesgo basado en Test combinado ampliado. Edad + Ecografía + Bioquímica (TD 90%)
Trisomía 21 (SD. Down)	1/32	1/152 Riesgo Incrementado	1/4 Riesgo Incrementado
Trisomía 18 (SD. Edwards)	1/72	1/669 Riesgo intermedio	1/27 Riesgo Incrementado
Trisomía 13 (SD. Patau)			1/33 Riesgo Incrementado

Conclusión: Alto riesgo de cromosopatía. Se recomienda realizar estudio invasivo (Amniocentesis), pero paciente NO acepta la realización del procedimiento por alto costo de la prueba

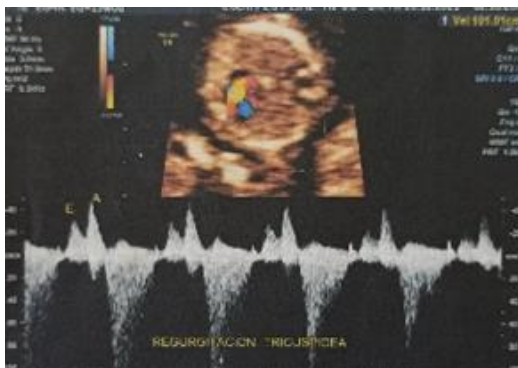


Figura 2. Signo de regurgitación de flujo.

2. Estudio Bioquímico (13.2 semanas):

- PAPP-A: Múltiplo de la Mediana: MOM 1.47
- Free B-HCG: Múltiplo de la Mediana: MOM 0.87

**Ecografía Morfológica Fetal: Semana 22.3 semanas**

Paciente se realiza ecografía de detalle morfológico en donde se ratifica hallazgo del primer trimestre de flujo de regurgitación tricuspídea con velocidad de 120 cm/seg (Insuficiencia tricuspídea leve). No se detectaron más anomalías anatómicas.

Diagnóstico diferencial y discusión del caso

Las anomalías cromosómicas pueden ser detectadas durante el período del primer trimestre de la gestación mediante el uso de marcadores de cromosopatías. Un factor de riesgo de gran importancia es la edad materna, pues se ha determinado que desde los 35 años se incrementa la probabilidad de tener un hijo con alguna enfermedad cromosómica. Además, mediante el uso de los marcadores ecográficos y bioquímicos se ha logrado aumentar la detección temprana de riesgo, a través de técnicas no invasivas con altas tasas de efectividad (13).

Aunque el objetivo del cribado se ha orientado principalmente a detectar la anomalía cromosómica más prevalente, la trisomía 21; la detección de otras cromosopatías, especialmente la trisomía 13 y la trisomía 18, han sido una consecuencia beneficiosa de este cribado (14-15).

El diagnóstico diferencial ante hallazgos compatibles con alto riesgo de aneuploidías debe darse entre la trisomía 21, y las trisomías 13, y 18. Además las alteraciones en el Ductus venoso o regurgitación tricuspídea podrían ser reflejo de la



presencia de una cardiopatía estructural visible semanas más tarde (7). Por lo que es necesario una evaluación cardíaca exhaustiva en los próximos trimestres.

#### **Decisión final y tratamiento efectuado**

Paciente inicia labor de parto espontánea a las 37.5 semanas, produciéndose parto cefalo vaginal sin complicaciones. Se recibe a recién nacido vivo, femenino, peso: 3430 gramos, talla 48 cm. APGAR

8 – 9. Al examen físico presenta: Cara con puente nasal aplanado, ojos rasgados, orejas de implantación baja, cuello corto (Figura 3). En palmas pliegues normales. No se observa el pliegue palmar único característico. Se considera como fenotipo de Síndrome de Down.

Se realiza estudio citogenético con resultado que confirma el diagnóstico de trisomía 21. Cariotipo 47, XX+21



Figura 3. Características fenotípicas del Recién Nacido. Ojos rasgados, orejas de implantación baja, cuello corto, puente nasal aplanado

#### **Conclusión**

El síndrome de Down es la anomalía cromosómica más frecuente, por lo que a través del tiempo se han desarrollado técnicas de cribado más efectivas, que permitan mayor tasa de detección. La aplicación del test combinado en donde se incluye la edad materna, marcadores bioquímicos y la translucencia nucal (marcador primario), permite una tasa de detección que se ubica en el 90% con baja tasa de falsos positivos (5%). La tasa de detección puede ser mejorada con el uso del test combinado ampliado que incluye la valoración de marcadores secundarios como la regurgitación tricúspidea, ductus venoso y hueso nasal.

El caso presentado fortalece la necesidad de implementar el Test combinado ampliado a todas las pacientes en el primer trimestre, como método de screening de elección, ya que incrementa la tasa de detección y disminuye la tasa de falsos positivos. La paciente presentó como principales factores que ayudaron a la detección, la edad materna avanzada y un marcador ecográfico secundario, la regurgitación tricúspidea, con un cálculo de probabilidad de alto riesgo de 1 en 4.

Aunque las cromosopatías aumentan la probabilidad con el aumento de la edad materna se recomienda realizar el screening de aneuploidías cuidadosamente a todas las gestantes en el primer trimestre.

#### **Conflicto de interés.**

Las autoras declaran no tener conflicto de interés en la presente investigación

#### **Referencias.**

1. Esparza-García E, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, et al. Cromosomas, cromosopatías y su diagnóstico. *Rev Mex Pediatr.* 2017;84(1):30-39.
2. Federación DOWN ESPAÑA. *El Síndrome de Down hoy.* 2018. ISBN: 978-84-09-05201-1.
3. Vazquez-Martinez Y, Carrillo-Bermúdez L, Lemus-Valdés M. Síndrome de Down y su pesquisa durante el primer trimestre de la gestación. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet].* 2020 [citado 30 Mar 2023]; 45 (4) Disponible en:

<https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/440>

4. Alldred S, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks JJ, Neilson J, Alfirevic Z. First trimester ultrasound tests alone or in combination with first trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. No.: CD012600. DOI: 10.1002/14651858.CD012600
5. Bennasar M, Borobio V, Puerto B. Screening ecográfico fetal. *Hospital Clinic*. Barcelona. Octubre 2016.
6. Vázquez Y, Carrillo L, Lemus M. Síndrome de Down y su pesquisa durante el primer trimestre de la gestación. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2019 Dic [citado 2022 Jun 28] ; 45( 4): e440. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2019000400004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000400004&lng=es). Epub 01-Ago-2020.
7. Bravo C, León J. Valor del estudio de marcadores ecográficos de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación: translucencia nucal, hueso nasal, ductus venoso, insuficiencia tricuspídea. *Editorial Médica Panamericana. Material Didáctico Experto en Ecografía Obstétrica. Sección II*. 2020; 7:1-8
8. Bravo Arribas C, León-Luis J, Gámez Alderete F. Nuevos marcadores ecográficos en diagnóstico prenatal. *Matronas hoy* 2013; 1(1):40-6.
9. Pérez-Moneo P, Aparicio B, Taqua B, Badía P1, García C, Balanzá R. Rol de los marcadores ecográficos secundarios de primer trimestre para la detección de trisomía 21. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2016; 81(4): 297 – 301.
10. Castaño Carlos Alberto, LLambias Alfredo, Espinosa Dania. Marcadores ecográficos en la detección del síndrome de Down. *Cuba. Mediciego* 2018. Vol.24. No1. ISSN 1029 - 3035/RNPS:1821
11. Bernal Luz Mery , Bernal María Consuelo, Gollop Thomaz. Amniocentesis precoz y biopsia de vellosidad corial. Pérdidas fetales y anomalías congénitas en un grupo de gestantes brasileñas. *Brasil. NOVA*. 2018; 16 (29): 51-61
12. Huamán G Moisés, Quiroga de Michelena María Isabel, St. Martin Brad, Huamán Moisés. Diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas: Chorionic villous sampling and amniocentesis for fetal karyotyping. *Biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis para cariotipo fetal*. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2016 Jul [citado 2022 Jun 28] ; 62(3): 269-277. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S230451322016000300009&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S230451322016000300009&lng=es)
13. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Trochimiuk A, Ławicki S, Krętowski AJ, Zbucka-Krętowska M. Novel Approaches to an Integrated Route for Trisomy 21 Evaluation. *Biomolecules*. 2021 Sep 8;11(9):1328. doi: 10.3390/biom11091328. PMID: 34572541; PMCID: PMC8465311
14. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(6):605-629
15. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2344-2352. doi: 10.1056/NEJMra1706537. PMID: 32521135