



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**DIAGNÓSTICO PRENATAL EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE DOWN. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: VALERIA YERILEN SÁNCHEZ VERA

DIRECTOR: MÉD. MARÍA TERESA DURÁN PALACIOS, MGS

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

DIAGNÓSTICO PRENATAL EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DOWN. REVISIÓN SISTEMÁTICA

PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA

AUTOR: VALERIA YERILEN SÁNCHEZ VERA

DIRECTOR: MÉD. MARÍA TERESA DURÁN PALACIOS, MGS

AZOGUES - ECUADOR

2025


DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Valeria Yerilen Sánchez Vera portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1311525271**. Declaro ser el autor de la obra: "**Diagnóstico prenatal en pacientes con síndrome de Down. Revisión Sistemática**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 27 de mayo de 2025


.....

Valeria Yerilen Sánchez Vera

C.I. 1311525271


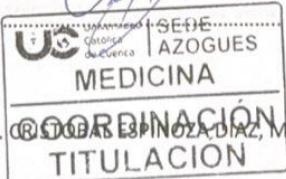
MD. CRISTÓBAL ESPINOZA DÍAZ, MGS

COORDINACIÓN DE LA UNIDAD DE TITULACIÓN

De mi consideración:

Yo, Cristóbal Espinoza Díaz certifico que el presente trabajo, denominado "Diagnóstico prenatal en pacientes con síndrome de Down. Revisión Sistemática", realizado por: Valeria Yerilen Sánchez Vera con documento de identificación: 1311525271 previo a la obtención del título de Médico ha sido asesorado, orientado, supervisado y revisado durante su ejecución en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 27 de Mayo del 2025



MD. CRISTÓBAL ESPINOZA DÍAZ, MGS

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de titulación con profundo amor y gratitud a quienes han sido pilares fundamentales en este camino.

A mis padres, Wagner Sánchez y Elly Vera, gracias por sostenerme con su amor incondicional, por ser luz y guía en los momentos de duda. Su ejemplo, amor, esfuerzo y fe en mí han sido el motor que me impulsó a seguir adelante.

A mi hermano, Joshuet Sánchez, por ser no solo mi compañero de vida, sino uno de mis mayores refugios. A ti y a tu esposa, Josselyn Intriago, gracias por su apoyo constante, por su fe en mí y por todo el amor que me han dado en cada paso de este camino.

A mis abuelos y tías, por su cariño, palabras de aliento y oraciones silenciosas que, sin saberlo, me han fortalecido más de lo que imaginan.

A mi enamorado, Jean Arroyave, gracias por caminar a mi lado, por tu paciencia, comprensión y por sostenerme con tu amor en los momentos en que más lo necesitaba.

A mis amigos, que en este trayecto se convirtieron en hermanos, gracias por acompañarme, por las risas en medio del cansancio, por escuchar, por compartir, por levantarme con su cariño, y por hacer de este trayecto algo más liviano y más humano.

Esta meta es también suya. Cada uno de ustedes ha dejado huellas en este logro, y por eso, este trabajo es un reflejo del amor, la paciencia y la compañía que me han regalado.

Diagnóstico prenatal en pacientes con síndrome de Down. Revisión Sistemática

Valeria Yerilen Sánchez Vera, María Teresa Durán Palacios

Universidad Católica de Cuenca, valeria.sanchez@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

A lo largo del tiempo, la asociación del síndrome de Down con el cromosoma 21 ha impulsado la evolución de numerosos estudios prenatales, reflejando así el constante progreso en el campo de la medicina. Estos avances han desempeñado un papel crucial al permitir una detección temprana y proporcionar a los profesionales de la salud herramientas más precisas. **Objetivo:** Reconocer las técnicas de diagnóstico prenatal disponibles para detectar el síndrome de Down. **Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática con enfoque descriptivo y retrospectivo. Para la búsqueda exhaustiva de estudios científicos, se utilizaron base de datos como Pubmed, Scopus, y Web of Science y se consideró información publicada desde el 2019 con apoyo de la GUÍA PRISMA 2020. **Resultados:** se incorporaron 8 estudios que incluyeron las técnicas de diagnóstico prenatal del síndrome de Down, indicando la precisión de cada técnica y resaltando la importancia del asesoramiento genético. **Conclusiones:** las técnicas de diagnóstico prenatal para la detección del síndrome de Down se dividen en métodos no invasivos e invasivos, mostrando una variabilidad en la precisión según la etapa de la edad gestacional en que se realice la prueba. Se destaca la importancia de un seguimiento desde el primer trimestre, respaldado por el asesoramiento genético, que no solo guía, sino que también proporciona las mejores opciones disponibles para cada pareja.

Palabras clave: síndrome de Down, método prenatal, diagnóstico prenatal

Prenatal Diagnosis in Patients with Down Syndrome: A Systematic Review

ABSTRACT

Over time, the association of Down syndrome with chromosome 21 has driven the development of numerous prenatal studies, reflecting the continuous advancements in the field of medicine. These advances have played a crucial role in enabling the early detection of Down syndrome and providing healthcare professionals with more accurate diagnostic tools. **Objective:** To identify the available prenatal diagnostic techniques for detecting Down syndrome. **Methods:** A systematic review with a descriptive and retrospective approach was conducted. Databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science were used for an exhaustive search of scientific studies, and information published since 2019 was considered with the support of the PRISMA 2020 GUIDE. **Results:** Eight studies involving prenatal diagnosis techniques for Down syndrome were included, indicating the accuracy of each technique and highlighting the importance of genetic counseling. **Conclusions:** Prenatal diagnostic techniques for the detection of Down syndrome are divided into non-invasive and invasive methods, showing variability in accuracy according to the stage of gestational age at which the test is performed. The importance of follow-up from the first trimester is emphasized, supported by genetic counseling, which not only guides but also provides the best available options for each couple.

Key words: Down syndrome, prenatal method, prenatal diagnosis

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	2
METODOLOGÍA	3
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	16
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	17
ANEXOS	20

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down es una condición genética de discapacidad intelectual, producida por la presencia parcial o total de una copia adicional del cromosoma 21, observable a nivel cromosómico bajo el microscopio. Su incidencia a nivel mundial, se incrementa con la edad de la madre y varía en distintas poblaciones; se calcula 1 caso por cada 1000 a 1100 nacidos vivos según la Organización Mundial de la Salud (OMS); no obstante, en Ecuador la tasa de síndrome de Down es mayor que la media mundial, ya que según la Organización de las Naciones Unidas (ONU) reporta en mujeres de 20 a 25 años, 1 caso por cada 550 nacidos vivos (1,2).

Esta trisomía tiene una alta frecuencia en la concepción, sin embargo, se produce una pérdida del 50 - 75% de estos fetos, ya que no llegan a completar el periodo gestacional. Es más común la aparición de trisomías autosómicas diferentes a la trisomía 21, pero la tasa de supervivencia en estos casos es significativamente inferior a la de pacientes con síndrome de Down (3).

La información genética del cuerpo se encuentra en los cromosomas, de los cuales el organismo posee 23 pares. El síndrome de Down se origina fundamentalmente por una duplicación autosómica, resultando en un cromosoma 21 adicional o una porción extra del cromosoma 21. En la mayoría de los casos, no es heredado, sino que surge a causa de un error que ocurre de manera aleatoria durante el proceso de la división celular (4,5).

El 95% de los casos se origina durante la formación del espermatozoide o del óvulo debido a un fallo en la separación del cromosoma 21, evento denominado como no disyunción, que da como resultado la presencia de un cromosoma 21 adicional completo; el 1% de los individuos afectados presentan mosaicismo, una condición en la que algunas células del cuerpo tienen una configuración "normal", mientras que otras muestran con tres copias del cromosoma 21; y el 4% presentan una translocación robertsoniana, este ocurre durante la división celular cuando el brazo largo del cromosoma 21 se fusiona a otro cromosoma, la cual puede ser heredada de un progenitor que es portador de dicha translocación (5,6).

El cribado de cromosomopatías es una parte integral en la atención prenatal en todas las gestantes con factores de riesgo, ya que desempeña un rol crucial en la toma de decisiones tanto médicas como familiares. La ausencia de un diagnóstico prenatal supone un mayor desafío de adaptación en los padres, conllevando una carga emocional y estrés adicional; además la falta de información oportuna puede resultar en retrasos en la obtención de atención médica especializada y de terapias tempranas, lo cual repercute en el desarrollo del niño (1,2).

Por otro lado, pueden surgir posibles complicaciones, dado que las personas con síndrome de Down tienen mayor predisposición de enfrentar problemas cardíacos, respiratorios,

gastrointestinales, auditivos, visuales, entre otros. Se dispone de diferentes técnicas y pruebas para la detección prenatal del síndrome de Down, cada una con sus propias ventajas y limitaciones (1,2).

La detección temprana del síndrome de Down, ofrece a los médicos la oportunidad de informarse sobre la condición genética que tiene el feto y tomar medidas prenatales y posnatales en beneficio del bebé, tal como monitorios que contribuyan a descartar múltiples patologías que pueda presentar el paciente, y que en caso de que se presenten proponer estrategias con el fin de disminuir el riesgo de morbilidad y mejorar tanto la calidad de vida como la supervivencia.

Asimismo, los padres también se ven favorecidos de manera indirecta al recibir un asesoramiento genético temprano, donde abordará preparación psicológica e información sobre la condición de su hijo. Esto les permite tomar decisiones basadas en conocimiento, ya que, en algunos países, un diagnóstico temprano brinda a los padres la opción de decidir interrumpir el embarazo. En caso de optar por continuar el embarazo o en países donde no se permite la interrupción, la detección temprana junto con el asesoramiento genético, permite a los padres estar preparados para atender las posibles necesidades especiales que el niño pueda tener.

Esta revisión sistemática responde a la pregunta de investigación ¿Cuáles son las técnicas de diagnóstico prenatal disponibles para detectar síndrome de Down?, junto con la precisión de cada método; beneficiando a médicos generales, genetistas, obstetras, estudiantes, familiares y pacientes con esta condición debido a que obtendrán una intervención más oportuna que repercutirá de manera positiva en su calidad de vida.

OBJETIVOS

Objetivo General

Reconocer las técnicas de diagnóstico prenatal disponibles para detectar síndrome de Down mediante una revisión sistemática.

Objetivos específicos

- Identificar las diferentes técnicas de diagnóstico prenatal utilizadas para detectar el síndrome de Down, de acuerdo al periodo gestacional.
- Indicar a través de la literatura la precisión de las técnicas de diagnóstico prenatal en la detección del síndrome de Down.
- Determinar la importancia del especialista en asesoramiento genético como profesional que dirija el control prenatal.

METODOLOGÍA

La investigación se basó en una revisión sistemática con enfoque descriptivo y retrospectivo sobre el diagnóstico prenatal en pacientes con síndrome de Down. Para su elaboración se usó Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Esta revisión se planteó a partir de la pregunta de investigación PICO que permitió identificar de manera más precisa los criterios de elegibilidad **Tabla1**.

Tabla1. Pregunta PICO empleada para la realización y enfoque de la revisión sistemática.

P (Población): Mujeres embarazadas en cualquier trimestre de la gestación.

I (Intervención): Técnicas de diagnóstico prenatal no invasivas e invasivas para la detección del síndrome de Down.

C (Comparador): No Aplica.

O (Outcome - Resultado): Precisión y efectividad de las técnicas de diagnóstico prenatal, así como la importancia del asesoramiento genético en el manejo y toma de decisiones informadas.

P (Población), * I (Intervención), * C (Comparador), *O (Outcome - Resultado)

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Criterios de inclusión:

- Fecha de publicación de los artículos: últimos 5 años (2019-2023).
- Artículos publicados en cualquier idioma y se consigan traducir al idioma español.
- Artículos que contengan las diferentes técnicas de diagnóstico prenatal para la detección de síndrome de Down.
- Artículos que den como datos sobre la precisión de las pruebas prenatales en síndrome de Down.

Criterios de exclusión:

- Artículos que no contengan información sobre el diagnóstico prenatal para detectar síndrome de Down. Se excluyó aquellos estudios que utilicen más de una técnica o que tenga pérdidas de seguimiento.

Se excluyeron estudios secundarios como revisiones bibliográficas, reporte de caso, cartas al editor y comentarios.

Fuentes de Información

Para recopilar los artículos, se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: PubMed, SCOPUS y Web of Science, esto permitió identificar la mayor cantidad de estudios que reporten los resultados de pruebas diagnósticas.

Estrategia de búsqueda

Esta revisión se realizó bajo la búsqueda exhaustiva de ensayos clínicos, estudios observacionales y retrospectivos que fueron potencialmente elegibles para este estudio, se consideró aquellos estudios publicados entre el año 2019 y 2023. Las palabras claves fueron consultadas en los descriptores en Ciencias de la salud DeCS/MeSH en conjunto con la combinación entre las mismas; además de conectores booleanos (AND, OR, NOT), las palabras y ecuación se describe a continuación: síndrome de Down, método prenatal, diagnóstico prenatal; y “diagnóstico AND prenatal AND síndrome Down”, “diagnósticos prenatales AND síndrome de Down NOT tratamiento”, “diagnosis AND prenatal AND Syndrome Down”, “diagnosis AND prenatal AND Syndrome Down NOT treatment”. La ecuación de búsqueda empleada se describe a continuación.

Ecuación de búsqueda:

("Down Syndrome"[MeSH Terms] OR "Trisomy 21"[All Fields]) AND ("Prenatal Diagnosis"[MeSH Terms] OR "Prenatal Testing"[All Fields] OR "Prenatal Screening"[All Fields]) AND ("Non-Invasive Prenatal Testing"[MeSH Terms] OR "Invasive Prenatal Testing"[MeSH Terms] OR "Ultrasound"[MeSH Terms] OR "Biochemical Markers"[MeSH Terms] OR "Cell-Free Fetal DNA"[All Fields]) AND ("Sensitivity and Specificity"[MeSH Terms] OR "Diagnostic Accuracy"[All Fields])

Proceso de selección de estudios.

Se utilizó el gestor bibliográfico Zotero para realizar el ingreso de los resultados de la búsqueda inicial. Utilizando la opción de duplicados, se eliminó las copias reduciendo para obtener el

número de artículos válidos para el filtrado. En este proceso, se realizó de manera independiente la lectura de título y el respectivo resumen tomando en cuenta los criterios de elegibilidad antes mencionados.

Proceso de extracción de datos

Durante la fase de recopilación de información, se realizó un análisis exhaustivo de los artículos obtenidos, para este proceso consideró varias variables, como el año de publicación, la inclusión de técnicas de diagnóstico prenatal, la precisión, resultados y conclusiones, De esta manera, se pudo recopilar la información más relevante y descartar aquellos artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión. **(Figura 1).**

Evaluación del riesgo de sesgo

Se utilizó la herramienta “Study Quality Assessment Tools” establecida por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI por sus siglas en inglés), misma que permite evaluar los estudios incluidos en revisiones sistemáticas. Esto permitió evaluar el riesgo de sesgo de cada artículo, esto fue posible al evaluar dominios con un total de 14 preguntas. Cada uno de los artículos fueron sometidos a un proceso de evaluación con cada una de las preguntas que recomienda según el diseño de estudio, estas preguntas se describen en **Tabla 2 /Anexos**. Se asignó un puntaje de 10-14 como riesgo bajo, 8-9 riesgo moderado y menor a 8 como alto riesgo de sesgo, esto se define según las especificaciones del NHLBI, herramienta recomendada por el grupo Cochrane. Es así, que cada uno de los artículos fue sometido a un proceso de evaluación. Este análisis de sesgos se expresa a continuación **Tabla 3**.

Tabla 2. Preguntas por dominios utilizadas para la evaluación de sesgo según el NHLBI
--

Criteria	Yes	No	Other (CD, NF NA)*
1. Was the research question or objective in this paper clearly stated?			
2. Was the study population clearly specified and defined?			
3. Was the participation rate of eligible persons at least 50%?			
4. Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants?			
5. Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided?			
6. For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured?			
7. Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed?			
8. For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)?			
9. Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
10. Was the exposure(s) assessed more than once over time?			
11. Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants?			
12. Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants?			
13. Was loss to follow-up after baseline 20% or less?			
14. Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)?			

Tabla 3. Riesgo de sesgo por estudio

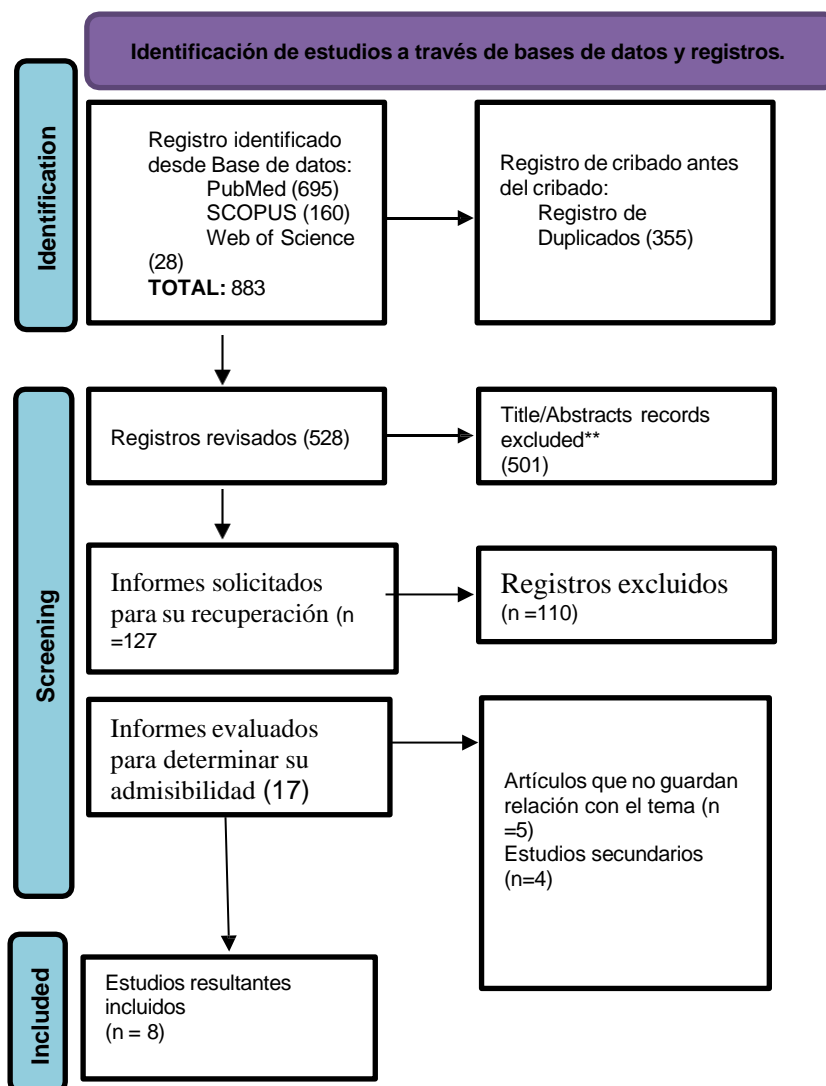
Autor	Tipo de Estudio	Puntuación de sesgo	Riesgo de sesgo
Mokhtar, R., et al. (7)	Estudio Transversal	de 8	Moderado
Buczyńska, A., et al. (8)	Casos y Controles	13	Bajo
Sablok, A., et al. (9)	Estudio de Cohorte	8	Moderado
Tu, H., et al. (10)	Estudio de Cohorte	8	Moderado
Khalil, A., et al. (11)	Estudio de Cohorte	8	Moderado
Sun, X., et al. (12)	Estudio de Cohorte	11	Bajo
Pranpanus, S., et al. (13)	Estudio de Cohorte	8	Moderado
Dai, P., et al. (14)	Estudio de Cohorte	8	Moderado

RESULTADOS

Se identificaron 883 registros provenientes de diversas fuentes bibliográficas, distribuidos en

PubMed (695 registros) SCOPUS (160) y Web of Science (28). Antes del proceso de cribado, se procedió a eliminar 355 registros duplicados. Posteriormente se examinaron un total de 528 registros, y de estos, después del minucioso cribado se excluyeron 501 según los criterios de inclusión y exclusión predefinidos, 226 por artículos irrelevantes para la investigación y 275 registros debido al año de publicación. Como resultado, únicamente 8 estudios cumplieron con los requisitos de inclusión y fueron considerados para la revisión final. Este riguroso proceso de selección garantizó que solo los estudios más pertinentes y alineados con los objetivos de la investigación fueran parte integral de la revisión conclusiva (**Figura 1.**)

Figura 1. Flujograma PRISMA.



Elaborado por: Valeria Yerilen Sánchez Vera.

Organización de los artículos según el año.

Al establecer los criterios de inclusión, se tomó en cuenta que los artículos elegidos pertenecieran al periodo de los últimos 5 años. Los resultados están representados en el gráfico que sigue a continuación. **Anexos 1.**

Organización de los artículos según la base de datos.

Se recopiló información de diversas fuentes de datos altamente respetadas en el ámbito científico. Estas fuentes incluyen PubMed, SCOPUS y Web of Science **Anexos 2.**

Interpretación de los resultados en base al objetivo específico 1:

Tabla 4. Técnicas de diagnóstico prenatal utilizadas para detectar el síndrome de Down, de acuerdo al periodo gestacional.

Autor	Año de Publicación	Población Objetivo	Método Utilizado y Población Aplicada
Mokhtar, R., et al. (7)	2022	34 mujeres embarazadas en el segundo trimestre, positivas para T21	Método Utilizado: NIPT basado en cfDNA y amniocentesis Población Aplicada: Mujeres con cribado positivo para trisomía 21
Buczyńska, A., et al. (8)	2020	40 mujeres (20 con fetos con T21 y 20 con fetos euploides) entre las semanas 15 y 18 de gestación	Método Utilizado: Medición de apolipoproteína E (ApoE) en plasma materno Población Aplicada: Mujeres con fetos con SD y fetos euploides
Sablok, A., et al. (9)	2021	3175 mujeres con embarazos de alto riesgo, Nueva Delhi, India	Método Utilizado: Prueba triple, prueba cuádruple, y prueba cuádruple con sonograma genético Población Aplicada: Mujeres embarazadas de alto riesgo
Tu, H., et al. (10)	2023	3733 mujeres con embarazo gemelar entre 12-26+6 semanas, Ningbo, China	Método Utilizado: NIPT Población Aplicada: Mujeres con embarazo gemelar
Khalil, A., et al. (11)	2021	1003 mujeres con embarazo gemelar, Inglaterra	Método Utilizado: NIPT utilizando el test IONA Población Aplicada: Mujeres con embarazo gemelar

Sun, X., et al. (12)	2019	144 muestras de plasma materno, China	Método Utilizado: Análisis de longitud de fragmentos de cfDNA Población Aplicada: Muestras de plasma materno de mujeres embarazadas
Pranpanus, S., et al. (13)	2022	375 mujeres tailandesas con embarazos de alto riesgo entre 14-22 Semanas	Método Utilizado: Marcadores faciales por ecografía Población Aplicada: Mujeres de alto riesgo en el segundo trimestre
Dai, P., et al. (14)	2022	453 mujeres con embarazos de alto riesgo, China	Método Utilizado: dPCR-NIPT Población Aplicada: Mujeres embarazadas de alto riesgo

***T21:** Trisomía 21 (Síndrome de Down), ***NIPT:** Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva), ***ApoE:** Apolipoproteína E. ***AUC:** Área Bajo la Curva (ROC). ***PPV:** Valor Predictivo Positivo. ***NPV:** Valor Predictivo Negativo. ***OAPR:** Odds of Being Affected Given a Positive Result (Probabilidad de Afectación dado un Resultado Positivo). ***cfDNA:** Cell-Free DNA (ADN Libre de Células). ***dPCR-NIPT:** Digital PCR-based Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva basada en PCR Digital). ***NGS-NIPT:** Next Generation Sequencing Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva basada en Secuenciación de Nueva Generación). ***SBT:** Serum Biochemical Tests (Pruebas Bioquímicas en Suero). ***T13:** Trisomía 13. ***T18:** Trisomía 18. ***NBL:** Nasal Bone Length (Longitud del Hueso Nasal). ***PT:** Prenasal Thickness (Grosor Prenasal). ***ICC:** Intraclass Correlation Coefficient (Coeficiente de Correlación Intraclass). ***DR:** Detection Rate (Tasa de Detección). ***FPR:** False Positive Rate (Tasa de Falsos Positivos)

Es factible realizar el diagnóstico del síndrome de Down durante la gestación, por lo que el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) sugiere proporcionar pruebas de detección de aneuploidías a todas las mujeres embarazadas al inicio de ésta. En el periodo gestacional, se pueden llevar a cabo dos categorías de pruebas para diagnosticar el síndrome de Down, las pruebas no invasivas que son de presunción y no presentan riesgos adicionales para el feto, proporcionando indicios de alerta, cuando estas pruebas resultan positivas se acude a las pruebas de confirmación o invasivas, que conllevan cierto riesgo adicional de pérdida fetal, pero garantizan un diagnóstico certero (15,16).

Las pruebas de detección prenatal incluyen marcadores bioquímicos séricos como la gonadotropina coriónica humana beta (β hCG), proteína plasmática A asociada al embarazo

(PAPP-A), alfafetoproteína (AFP) y estriol no conjugado (E3). Estos analizan sustancias fetales o placentarias en el suero materno, presentando tasas de falsos positivos del 5-10% (15,17) .

La prueba combinada del primer trimestre incluye una ecografía para evaluar la translucencia nucal, conducto venoso y hueso nasal, junto con β hCG y PAPP-A. En embarazos con síndrome de Down, se observa un aumento en la translucencia nucal y en los niveles de β hCG, así como una reducción en los niveles de PAPP-A. Esta prueba identifica aproximadamente el 85% de los casos de síndrome de Down con una tasa de falsos positivos del 5% (8,15,18).

En el segundo trimestre, la prueba cuádruple mide AFP, uE3, β hCG e Inhibina A dimérica (DIA). En embarazos con síndrome de Down, los niveles de AFP y uE3 disminuyen un 25 - 30%, mientras que β hCG e InhA se duplican. El ADN fetal en sangre materna, disponible desde la décima semana, permite estudiar las características genéticas del feto sin acceder al útero, con una sensibilidad del 99% y una tasa de falsos positivos menor al 0.1%, aunque es costosa. Los resultados positivos del cribado no invasivo pueden llevar a intervenciones invasivas como la obtención de vellosidades coriónicas o la amniocentesis, que aunque precisas, conllevan un riesgo de aborto espontáneo del 1% (17,19).

Interpretación de los resultados en base al objetivo específico 2

Tabla 5. la precisión de las técnicas de diagnóstico prenatal en la detección del síndrome de Down

Autor	Resultados	Conclusiones
Mokhtar, R., et al. (7)	Sensibilidad de NIPT: 100% (IC 95%: 87.66%-100.00%) Especificidad de NIPT: 100% (IC 95%: 29.24%-100.00%) 28 casos positivos en NIPT y amniocentesis	NIPT mostró un rendimiento y efectividad altos en la detección de T21, similar a la amniocentesis, pero sin los riesgos invasivos
Buczyńska, A., et al. (8)	- Concentraciones plasmáticas de ApoE significativamente más altas en el grupo de estudio (p < 0.001) AUC de la curva ROC: 0.978 Sensibilidad: 80% Especificidad: 100% PPV: 100% NPV: 83%	Las concentraciones de ApoE pueden ser un marcador no invasivo útil para el cribado prenatal de T21.

Sablok, A., et al. (9)	- Sensibilidad del Quadruple Test: 90% Especificidad: 82.1%	El Quadruple test combinado con sonograma genético ofrece la mejor detección de T21, reduciendo las amniocentesis innecesarias.
Tu, H., et al. (10)	Sensibilidad de NIPT: 100% Especificidad de NIPT: 98.99% PPV: 47.89% Sensibilidad y especificidad para T21, T18, T13: 100%, 99.78%, 78.38% PPV: 66.67% para ≥ 40 años	NIPT mostró alta precisión en diagnósticos de embarazos gemelares, con alta sensibilidad y especificidad para diferentes edades y semanas gestacionales.
Khalil, A., et al. (11)	- Tasa de detección (DR) de T21: 100% (IC 95%: 75-100%) Tasa de falsos positivos (FPR) para T21: 0% (IC 95%: 0-0.39%)	La prueba de cfDNA es precisa para la detección de T21 en embarazos gemelares.
Sun, X., et al. (12)	Sensibilidad para T21: 100% Especificidad para T21: 100%	La técnica basada en el tamaño de los fragmentos de DNA es efectiva y eficiente para detectar trisomías comunes.
Pranpanus, S., et al. (13)	- Sensibilidad de NBL, PT/NBL ratio, NBL/PT ratio: 100% Sensibilidad de PT: 91%	Los marcadores faciales por ecografía son útiles y precisos para el cribado de T21 en el segundo trimestre.
Dai, P., et al. (14)	- Sensibilidad del dPCR NIPT: 100% Especificidad del NIPT: 95.12%	dPCR-NIPT puede reemplazar a SBT como herramienta primaria de cribado, seguido de NGS-NIPT para confirmación

***T21**: Trisomía 21 (Síndrome de Down), ***NIPT**: Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva), ***ApoE**: Apolipoproteína E. ***AUC**: Área Bajo la Curva (ROC). ***PPV**: Valor Predictivo Positivo. ***NPV**: Valor Predictivo Negativo. ***OAPR**: Odds of Being Affected Given a Positive Result (Probabilidad de Afectación dado un Resultado Positivo). ***cfDNA**: Cell-Free DNA (ADN Libre de Células). ***dPCR-NIPT**: Digital PCR-based Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva basada en PCR Digital). ***NGS-NIPT**: Next Generation Sequencing Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva basada en Secuenciación de Nueva Generación). ***SBT**: Serum Biochemical Tests (Pruebas Bioquímicas en Suero). ***T13**: Trisomía 13. ***T18**: Trisomía 18. ***NBL**: Nasal Bone Length (Longitud del Hueso Nasal). ***PT**: Prenasal Thickness (Grosor Prenasal). ***ICC**: Intraclass Correlation Coefficient (Coeficiente de Correlación Intraclass). ***DR**: Detection Rate (Tasa de Detección). ***FPR**: False Positive Rate (Tasa de Falsos Positivos)

El uso de NIPT demostró una alta precisión diagnóstica prenatal, es menos invasiva en comparación con la amniocentesis, ventajosamente esta técnica permite reducir los riesgos asociados a los procedimientos invasivos. Esto puede apoyarse por la técnica cuádruple de Tu

et al., que en poblaciones de embarazos gemelar dónde el cribado con NIPT permitió la identificación de trisomía T21, T18 y T13, reforzando así su utilidad. Según los hallazgos de Dai et al., dPCR-NIPT presentó alta precisión y rentabilidad, proponiéndose como una herramienta primaria de cribado seguida de NGS-NIPT para confirmación (7,8,10,12).

Otras técnicas como la medición de la apolipoproteína E (ApoE) en plasma materno es una alternativa prometedora no invasiva para el cribado prenatal de SD, la ApoE se encuentra en concentraciones elevadas en mujeres con productos con T21. De igual forma, la técnica de análisis de longitud de fragmentos de cfDNA demostró ser efectiva para detectar trisomías comunes.

Interpretación de los resultados en base al objetivo específico 3:

Tabla 6. importancia del especialista en asesoramiento genético

Autor	Año de Publicación	Recomendaciones sobre Asesoramiento Genético y Seguimiento
Mokhtar, R., et al. (7)	2022	Se destaca la importancia del asesoramiento genético para interpretar los resultados del NIPT y discutir las opciones de manejo. Se recomienda integrar el NIPT en la práctica clínica junto con un asesoramiento genético adecuado para guiar a las parejas en la toma de decisiones informadas.
Sablok, A., et al. (9)	2021	Se subraya la necesidad del asesoramiento genético en la interpretación de resultados del triple y cuádruple test, y sonograma genético. El asesoramiento genético es esencial para decidir sobre la realización de pruebas invasivas y para reducir la ansiedad de las pacientes.
Dai, P., et al. (14)	2022	El estudio recomienda la implementación de dPCR-NIPT como herramienta primaria de cribado seguida de NGS-NIPT para confirmación. El asesoramiento genético es crucial para explicar los resultados de estas nuevas técnicas y ayudar a las parejas a tomar decisiones informadas.

*NIPT: Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva), *dPCR-NIPT: Digital PCR-based Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva basada en PCR Digital). *NGS-NIPT: Next Generation Sequencing Non-Invasive Prenatal Testing (Prueba Prenatal No Invasiva basada en Secuenciación de Nueva Generación).

El asesoramiento genético es consistentemente destacado como un componente esencial en el manejo del cribado prenatal. Su rol no solo incluye la interpretación de resultados, sino también la reducción de la ansiedad de las pacientes y la facilitación de decisiones informadas. Integrar el asesoramiento genético en todos los programas de cribado prenatal puede mejorar significativamente los resultados clínicos y la satisfacción de las pacientes (7,9,14).

DISCUSIÓN

El programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down establece que la trisomía 21 puede ser detectada durante la gestación debido a su origen cromosómico en la concepción o después de ella (8). La ACOG recomienda ofrecer pruebas de aneuploidías a todas las gestantes al inicio del embarazo para una detección temprana, ya que es la trisomía autosómica más frecuente en nacidos vivos. Durante el embarazo, el diagnóstico de trisomía 21 puede realizarse mediante pruebas no invasivas, que son presuntivas y no implican riesgo fetal, y pruebas invasivas, que son confirmatorias, pero conllevan riesgo de pérdida fetal (20).

Buczynka et al. subrayan la necesidad de una prueba no invasiva adecuada, económica, y con alta sensibilidad y especificidad para evitar procedimientos invasivos innecesarios (21,22). Entre las pruebas no invasivas, la evaluación ecográfica es fundamental y se realiza entre las semanas 10 y 12 de gestación, evaluando varios marcadores como hallazgos ecográficos y bioquímicos (8,16).

La translucencia nucal hasta la actualidad, es un método con gran significancia en la predicción del síndrome de Down, pero no confirmatoria, indicando acumulación de líquido subcutáneo en la región nucal del producto, según lo establecido por el programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down (9). Una translucencia mayor a 2 mm es patológica y destacan la ausencia o hipoplasia del hueso nasal como aspectos importantes. Aproximadamente, la mitad de los fetos con trisomía 21 presentan cardiopatías congénitas detectables por ecocardiografía (20,22,23).

El análisis bioquímico del suero materno también es crucial, variando los resultados según el momento del análisis. No obstante, la β hCG también puede elevarse en fetos con cariotipo normal, teniendo una sensibilidad del 75,1% y una especificidad del 52,8%. La PAPP-A, por su parte, se reduce significativamente en casos de trisomía 21, con una sensibilidad del 70,8% y una especificidad del 50,0% (21,24).

Salazar-Sánchez et al. apoya la noción de la realización de pruebas entre las semanas 15 y 22+6, analizando un panel de pruebas que incluye: hCG, uE3, DIA y AFP (12,14). Estas pruebas son ideales para pacientes que acuden por primera vez en el segundo trimestre, observando patrones de reducción de uE3 y AFP y aumento de DIA y hCG en gestaciones con síndrome de Down (17). Buczynska et al. indican que estas pruebas tienen una sensibilidad del

69-92% y una especificidad del 81-96% (16). La necesidad de pruebas combinadas indica una mayor significancia en términos de detección, con una sensibilidad del 85-90% y una especificidad del 82-87% (8,16).

El cribado del segundo trimestre, según Salazar-Sánchez et al. (25), se realiza entre las semanas 15 y 22+6 del embarazo, incluyendo análisis de hCG, estriol no conjugado (uE3), inhibina A dimérica (DIA) y alfafetoproteína (AFP) (23). La eficiencia del cribado combinado del primer trimestre es superior al cribado bioquímico solo, basado en la medición precisa de la translucencia nucal, si no se puede medir eficazmente, el cribado bioquímico sérico puede utilizarse como método de primer nivel a través de la estrategia de cribado contingente (24,26).

Con lo mencionado con anterioridad, Messerlian et al. resalta que esta prueba es ideal para el diagnóstico precoz, observando patrones de aumento en la translucencia nucal y β hCG, y reducción de PAPP-A en gestaciones con síndrome de Down, hallazgos corroborados por Ziolkowska et al. y Atallah et al (8,16).

Esta revisión consolida diversas técnicas de diagnóstico prenatal para el síndrome de Down, destacando métodos invasivos como no invasivos. Los resultados obtenidos refuerzan la precisión del NIPT, que demuestra una sensibilidad y especificidad del 100% para la detección de trisomía 21, una alternativa segura y eficaz a los métodos invasivos tradicionales como la amniocentesis, que conlleva riesgos significativos para la madre y el feto (14).

Adicionalmente, otro de los biomarcadores son la Apolipoproteína E (ApoE) que ha mostrado resultados prometedores, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 100%. La inclusión de ApoE en el cribado prenatal podría mejorar la precisión diagnóstica cuando se combina con otros marcadores bioquímicos y ecográficos. En poblaciones específicas de alto riesgo, como la estudiada por Pranpanus et al., los marcadores faciales fetales han demostrado ser efectivos en la detección de la trisomía 21. Estos hallazgos refuerzan la idea de la combinación de métodos no invasivos, adaptados a las características y necesidades poblacionales (8,27). El test integrado, que combina evaluaciones del primer y segundo trimestre, ofrece una estimación específica del riesgo de síndrome de Down con una sensibilidad del 95% y una tasa de falsos positivos del 5%, reduciendo la necesidad de pruebas invasivas. La prueba integrada completa es la más efectiva para detectar el síndrome de Down (14,22,28).

La comparación de los métodos de cribado en diferentes contextos, como la prueba cuádruple y el sonograma genético, resalta la importancia de utilizar múltiples técnicas para maximizar la precisión diagnóstica y reducir los falsos positivos. La implementación de protocolos combinados, que integren pruebas bioquímicas y ecográficas, puede optimizar la detección de aneuploidías y minimizar los riesgos asociados con procedimientos invasivos innecesarios (22).

Es fundamental proporcionar información clara y comprensible sobre las pruebas de detección y diagnóstico, adoptando un enfoque no directivo y respetando las decisiones de las parejas. Las técnicas no invasivas como NIPT y dPCR-NIPT son altamente precisas y rentables en comparación con las pruebas bioquímicas y ecográficas, recomendándose para una adopción más amplia. En caso de no poder medir eficientemente la NT, el cribado bioquímico sérico se utiliza como método de primer nivel, recomendando pruebas no invasivas adicionales en caso de marcadores bioquímicos anormales de bajo riesgo (26).

Además, el estudio del ADN fetal en la sangre materna (cfDNA-NIPT), disponible desde la décima semana de gestación, posee alta sensibilidad y especificidad (>99%) y una baja tasa de falsos positivos, aunque es costosa (5,17). Huang T et al. (18), encontró que la detección refleja de cfDNA, combinando la detección de marcadores múltiples y cfDNA, tiene un costo y tasa de falsos positivos más bajos que la detección contingente. Esto también disminuye el número de gestantes que necesitan consultas con asesores genéticos y pruebas de diagnóstico (29).

Aunque estas pruebas no son diagnósticas, los resultados positivos indican la necesidad de procedimientos invasivos como la muestra de las vellosidades del corion (CVS) y la amniocentesis. Según Díaz-Hernández et al. (15), ambas pruebas son altamente precisas, pero conllevan un riesgo de aborto del 1%. El Programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down apoya que la amniocentesis tiene una fiabilidad del 99%, aunque la precisión de la CVS no puede determinarse completamente debido a cariotipos incompletos en muchos estudios (19).

El asesoramiento genético, facilitado por un médico genetista, implica proporcionar información objetiva a parejas que buscan comprender el riesgo de alteraciones genéticas en su descendencia. Este proceso incluye una evaluación específica del riesgo-beneficio para cada pareja, destacando la importancia de ofrecer información completa y comprensible durante la visita prenatal. El enfoque no directivo del asesoramiento permite a los pacientes tomar

decisiones informadas sobre las pruebas de detección y diagnóstico, considerando aspectos éticos como la posibilidad de interrupción del embarazo o adopción en algunos países (8,17,18,21,30).

CONCLUSIONES

Se ha destacado la precisión de diversas técnicas de diagnóstico prenatal para la detección del síndrome de Down, categorizándose en métodos no invasivos e invasivos; presentando variabilidad en la precisión según la etapa de la edad gestacional en que se lleve a cabo la prueba. Se ha observado que las pruebas bioquímicas de detección prenatal, especialmente durante el primer trimestre, combinadas con el marcador ecográfico del grosor de la translucencia nucal fetal, son más confiables, logrando detectar más del 90% de los casos. Esta combinación se considera destacada para pacientes donde la detección temprana es prioritaria. Por otro lado, para aquellos que acuden por primera vez al control prenatal en el segundo trimestre, la prueba cuádruple en este periodo se presenta como la opción ideal.

Recientemente, se ha incorporado el estudio del ADN fetal en la sangre materna dentro de las pruebas no invasivas debido a su riesgo reducido de pérdida fetal. A pesar de no ser diagnóstico, esta prueba exhibe una alta sensibilidad y especificidad, sin embargo, debido a su alto costo y a su mayor complejidad no se realiza como primera prueba.

Por lo que se sugiere el seguimiento durante el primer y segundo trimestre, ya que se ha evidenciado que la prueba integrada en ambos trimestres posee una mayor sensibilidad y baja tasa de falsos positivos, reduciendo así la necesidad de pruebas invasivas con riesgo de aborto espontáneo. Es crucial resaltar que la elección del método dependerá de la situación específica de cada persona. Además, se ha determinado la importancia del asesoramiento genético, con la intervención directa del médico genetista, quien proporciona una descripción detallada del protocolo de diagnóstico prenatal, explicando sus ventajas y desventajas; durante este proceso, se evalúa el riesgo-beneficio particular para cada pareja.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores-Arizmendi KA, Vargas-Robledo TT, Eguiarte-Díaz G, Del Carmen Gómez-Puente L. Seguimiento médico de los niños con síndrome de Down Health supervision for children with Down syndrome. *Acta Pediatr Mex* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 27];42(3):142–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.18233/APM->
2. Pérez Padilla CA, Herrera Lazo Z, Cañizares Vásquez D, García Conrado J, Nieto Núñez F, Pérez Padilla CA, et al. Incidencia de Síndrome de Down en la sala de neonatología. *Revista Universidad y Sociedad* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 27];14(2):328–35. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-36202022000200328&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Akhtar F, Bokhari SRA. Down Syndrome. *The 5-Minute Pediatric Consult*, 8th Edition [Internet]. 2023 Aug 8 [cited 2024 May 27];306–7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
4. Pal U, Halder P, Ray A, Sarkar S, Datta S, Ghosh P, et al. The etiology of Down syndrome: Maternal MCM9 polymorphisms increase risk of reduced recombination and nondisjunction of chromosome 21 during meiosis I within oocyte. *PLoS Genet* [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2024 May 27];17(3). Available from: </pmc/articles/PMC8021012/>
5. Brunoni D, Schuler-Faccini L, Zarante I. SALUD BRASIL 2020/2021: ANOMALÍAS CONGÉNITAS PRIORITARIAS PARA LA VIGILANCIA AL NACIMIENTO. 2022 [cited 2024 May 27]; Available from: <https://www.researchgate.net/publication/363541587>
6. Rondal JA. From the lab to the people: major challenges in the biological treatment of Down syndrome. *AIMS Neurosci* [Internet]. 2021 [cited 2024 May 27];8(2):284. Available from: </pmc/articles/PMC7940110/>
7. Mokhtar R, Hans P, Sinha A. Comparing Non-invasive Prenatal Testing With Invasive Testing for the Detection of Trisomy 21. *Cureus* [Internet]. 2022 Nov 8 [cited 2024 May 27];14(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36514620/>
8. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Ławicki S, Krętowski A, Zbucka-Krętowska M. The Significance of Apolipoprotein E Measurement in the Screening of Fetal Down Syndrome. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 May 27];9(12):1–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33321701/>
9. Sablok A, Sharma A, Ahmed C, Kaul A. Performance of second-trimester maternal biochemistry screening (quadruple test vs. triple test) for trisomy 21: An Indian experience. *Indian J Med Res* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 May 27];154(5):716–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35417990/>
10. Tu H, Jiang Y, Lu Z. Non-Invasive Prenatal Testing: Results in 3733 Cases of Twin Pregnancy and Association With Factors Such as Age. *Acta Academiae Medicinae Sinicae* [Internet]. 2023 Dec 30 [cited 2024 May 27];45(6):912–20. Available from: <http://journal13.magtechjournal.com/yxkxy/EN/10.3881/j.issn.1000-503X.15704>
11. Khalil A, Archer R, Hutchinson V, Mousa HA, Johnstone ED, Cameron MJ, et al. Noninvasive prenatal screening in twin pregnancies with cell-free DNA using the IONA test: a prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 May 27];225(1):79.e1-79.e13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33460583/>

12. Sun X, Lu J, Ma X. An efficient method for noninvasive prenatal diagnosis of fetal trisomy 13, trisomy 18, and trisomy 21. *PLoS One* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 May 27];14(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978256/>
13. Pranpanus S, Keatkongkaew K, Suksai M. Utility of fetal facial markers on a second trimester genetic sonogram in screening for Down syndrome in a high-risk Thai population. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 27];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35016623/>
14. Dai P, Yang Y, Zhao G, Gu Z, Ren H, Hu S, et al. A dPCR-NIPT assay for detections of trisomies 21, 18 and 13 in a single-tube reaction-could it replace serum biochemical tests as a primary maternal plasma screening tool? *J Transl Med* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 27];20(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35706031/>
15. Díaz-Hernández DJ, Torres-Gómez IP, Arango-Martínez AM, Manrique-Hernández RD, Gallo-Bonilla JE. Artículo de revisión 37 Aspectos genómicos, transcriptómicos y del diagnóstico en el síndrome de Down Genomic, transcriptomic, and diagnostic features of Down syndrome. [cited 2024 May 27]; Available from: <https://doi.org/10.36384/01232576.13>
16. 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, Vol 11, Page 1328 [Internet]. 2021 Sep 8 [cited 2024 May 27];11(9):1328. Available from: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/9/1328/htm>
17. Bueno Rodríguez G, Santos Rosa C, Castaño López MÁ, Delgado Muñoz S, León-Justel A, Cabra-Rodríguez R. Valoración de un cambio de protocolo del cribado prenatal mediante la inclusión del diagnóstico prenatal no invasivo. *Advances in Laboratory Medicine* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 May 27];1(2). Available from: </pmc/articles/PMC10158734/>
18. Huang T, Gibbons C, Rashid S, Priston MK, Bedford HM, Mak-Tam E, et al. Prenatal screening for trisomy 21: a comparative performance and cost analysis of different screening strategies. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 May 27];20(1). Available from: </pmc/articles/PMC7686697/>
19. Luo W, He B, Han D, Yuan L, Tang J, Pang L, et al. A new contingent screening strategy increased detection rate of trisomy 21 in the first trimester. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 May 27];23(1):1–9. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-023-06115-1>
20. Programa Español de Salud para Personas con Síndrome de Down. 2021;
21. Atallah A, Leport H, Sault C, De La Fournière B, Huissoud C, Cortet M. Combined first trimester screening for trisomy 21: Assessment of excess risk in case of free β -human chorionic gonadotrophin between 5 and 10 multiples of the median. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 May 27];162(2):676–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.14722>
22. Rose NC, Kaimal AJ, Dugoff L, Norton ME. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 May 27];136(4):E48–69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804883/>
23. Burns NR, Kolarova T, Katz R, Ma K, Delaney S. Reconsidering Race Adjustment in Prenatal Alpha-Fetoprotein Screening. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 May 27];141(3):438–44. Available from:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36735409/>
24. Ziolkowska K, Dydowicz P, Sobkowski M, Tobola-Wrobel K, Wysocka E, Pietryga M. The clinical usefulness of biochemical (free β -hCG, PAPP-A) and ultrasound (nuchal translucency) parameters in prenatal screening of trisomy 21 in the first trimester of pregnancy. *Ginekol Pol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 May 27];90(3):161–6. Available from: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2019.0029
 25. Dennise A, Sánchez S, Fernando C, Flores Y. Pruebas de screening prenatal para la detección temprana de cromosopatías. *Anatomía Digital* [Internet]. 2023 Jul 20 [cited 2024 May 27];6(3):132–52. Available from: <https://cienciadigital.org/revistacienciadigital2/index.php/AnatomiaDigital/article/view/2620>
 26. Atallah A, Leport H, Sault C, De La Fournière B, Huissoud C, Cortet M. Combined first trimester screening for trisomy 21: Assessment of excess risk in case of free β -human chorionic gonadotrophin between 5 and 10 multiples of the median. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 May 27];162(2):676–83. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.14722>
 27. Pranpanus S, Keatkongkaew K, Suksai M. Utility of fetal facial markers on a second trimester genetic sonogram in screening for Down syndrome in a high-risk Thai population. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jun 4];22(1):1–9. Available from: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-021-04332-0>
 28. Vista de Pruebas combinadas de screening prenatal para el diagnóstico de cromosopatías: utilidad e indicaciones [Internet]. [cited 2024 May 27]. Available from: <http://revistas.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/article/view/279/266>
 29. Wald NJ, Huttly WJ, Bestwick JP, Old R, Morris JK, Cheng R, et al. Prenatal reflex DNA screening for trisomies 21, 18, and 13. *Genet Med* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 May 27];20(8):825–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29120460/>
 30. Zhang L, Dong D, Sun Y, Hu C, Sun C, Wu Q, et al. Development and Validation of a Deep Learning Model to Screen for Trisomy 21 During the First Trimester From Nuchal Ultrasonographic Images. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2022 Jun 21 [cited 2024 May 27];5(6):E2217854. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35727579/>

ANEXOS

Anexo 1. Organización de los artículos según el año.

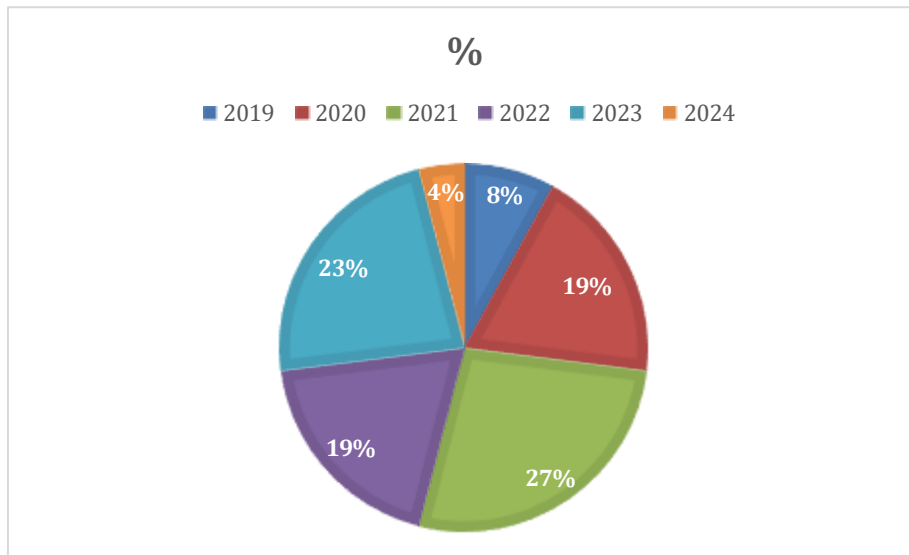


Gráfico 1. Organización de los artículos según el año.

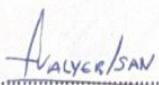
Elaborado por: Valeria Yerilen Sánchez V



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Valeria Yerilen Sánchez Vera portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1311525271**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Diagnóstico prenatal en pacientes con síndrome de Down. Revisión Sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **27 de mayo de 2025**

F: 
.....

Valeria Yerilen Sánchez Vera

C.I. 1311525271