



ESTUDIO SOBRE LA TRISOMÍA DEL PAR 21, SÍNDROME DE DOWN STUDY ON TRISOMY 21, DOWN SYNDROME

Autores: Déborah Mitjans-Hernández^{1*}, Eduardo Antonio Hernández-González², Daniela Avila-Díaz³

¹Estudiante de Primer Año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2539-4961>. Pinar del Río, Cuba.

²Estudiante de Primer Año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". ORCID <https://orcid.org/0000-00017325-6099>. Pinar del Río, Cuba.

³Estudiante de Primer Año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3007-7407>. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para la correspondencia Déborah Mitjans-Hernández. Correo electrónico: deborahmitjans@gmail.com

RESUMEN

Introducción: la trisomía 21, llamada comúnmente síndrome de Down (SD), es la aneuploidía más común a nivel mundial y la principal causa de discapacidad cognitiva de origen genético. **Objetivo:** describir el estudio sobre la trisomía del par 21, Síndrome de Down. **Métodos:** se realizó una búsqueda de información en las bases de datos SciELO, Scopus, PubMed, BASE y Redib en el período comprendido entre septiembre de 2021 y octubre de 2021. Se estructuró una estrategia de búsqueda mediante términos combinados mediante operadores booleanos, así como sus traducciones en inglés. Se seleccionaron 16 referencias que cumplieron los criterios de validez. **Desarrollo:** es probable que las personas afectadas tengan una serie de afecciones médicas que afectan los sistemas cardíaco, digestivo y respiratorio. Las causas más comunes de mortalidad en el SD son las enfermedades respiratorias (neumonía), enfermedades cardíacas congénitas, trastornos circulatorios y demencia. **Conclusiones:** realizar ejercicios, tener una dieta saludable evita riesgos y proporciona una mejor calidad de vida.

Palabras clave: Síndrome de Down; Diagnóstico prenatal; Mosaicismo; Edad materna



ABSTRACT

Introduction: trisomy 21, commonly called Down syndrome (DS), is the most common aneuploidy worldwide and the main cause of cognitive disability of genetic origin. **Objective:** to describe the study on trisomy 21, Down syndrome. **Methods:** an information search was carried out in the SciELO, Scopus, PubMed, BASE and Redib databases in the period between September 2021 and October 2021. A search strategy was structured using terms combined using Boolean operators, as well as their translations in English. Sixteen references that met the validity criteria were selected. **Development:** Affected individuals are likely to have a number of medical conditions that affect the heart, digestive, and respiratory systems. The most common causes of mortality in DS are respiratory diseases (pneumonia), congenital heart disease, circulatory disorders, and dementia. **Conclusions:** exercising, having a healthy diet avoids risks and provides a better quality of life.

Keywords: Down syndrome; Prenatal diagnosis; Mosaicism; Maternal age

INTRODUCCIÓN

Una posible definición biológica del embrión humano apunta a que este se inicia desde la fecundación hasta la formación del feto y se ubica aproximadamente en la octava semana de gestación.⁽¹⁾ Luego la célula empieza a dividirse por el proceso de meiosis, donde pueden ocurrir malformaciones.

Los errores de segregación cromosómica ocurren con igual frecuencia en meiosis I y meiosis II. Durante la meiosis I los cromosomas homólogos se aparean y forman los bivalentes, cuando ocurre no disyunción, los bivalentes no se separan y ambos homólogos migran hacia el mismo polo. Si hay separación prematura de las cromátidas hermanas, estas se separan y segregan independientemente con distribución inadecuada de una de las cromátidas separadas con el otro homólogo del par cromosómico. Ambos errores en meiosis I originan un gameto heterodisómico. La separación prematura de las cromátidas hermanas, especialmente de los cromosomas pequeños, es el mecanismo más frecuente en el origen de las aneuploidías. Durante la meiosis II se dividen las cromátidas hermanas; en este punto, el error en la segregación provoca que ambas migren hacia el mismo polo, esto origina un gameto isodisómico.⁽¹⁾

Los defectos cromosómicos constituyen un factor de riesgo que ocasionan enfermedad y mortalidad en el feto, producen abortos espontáneos, óbitos, muerte neonatal, malformaciones congénitas, así como retraso mental; siendo de vital importancia el diagnóstico precoz de cualquier alteración cromosómica. Esto permite valorar la posibilidad de tratamiento intrauterino, interrupción del embarazo, preparación del núcleo familiar y del personal de salud, así como para la atención



óptima del neonato afectado, con el fin de minimizar el daño y mejorar el tratamiento o la rehabilitación.⁽²⁾

La trisomía 21, llamada comúnmente síndrome de Down (SD), es la aneuploidía más común a nivel mundial y la principal causa de discapacidad cognitiva de origen genético. Sin embargo, la enfermedad se puede presentar secundaria a translocación robertsoniana, mosaicismo y trisomía parcial. La Organización Mundial de la Salud estima una prevalencia mundial de 1 en cada 1,000 recién nacidos vivos; sin embargo, estas cifras varían, lo que refleja que la prevalencia depende de variantes socioculturales, como el acceso al diagnóstico prenatal y la interrupción legal del embarazo.⁽³⁾

Fue descrito por John Langdon Down en 1866, dentro de su propuesta de clasificación de pacientes con discapacidad intelectual. Se asoció por primera vez con una alteración cromosómica en 1959, cuando Lejeune, Gautier y Turpin describieron 5 niños y 4 niñas con discapacidad intelectual y 47 cromosomas en el cultivo de fibroblastos, siendo un acrocéntrico pequeño el cromosoma extra. Los autores propusieron que el origen de este cromosoma extra se debía probablemente a una falta de disyunción, que por lo tanto ésta era la razón por la que la frecuencia del padecimiento aumentaba con la edad materna.⁽⁴⁾

A finales de la década de 1950, se evidenció que un cromosoma acrocéntrico extra estaba presente en personas con el síndrome Down, resultando en un número diploide de 47.⁽⁴⁾

En los años noventa del pasado siglo XX, se introdujo el cribado mediante la combinación de la edad materna y el grosor de la translucencia nucal fetal (TN) realizado entre las 11 y 13 semanas más 6 días de gestación. Este método ha demostrado ser capaz de identificar alrededor del 75 % de los fetos afectados con síndrome Down, con una tasa de falsos positivos de aproximadamente 5 %.⁽⁴⁾

Actualmente se conoce que esta cromosomopatía resulta cuando el brazo largo del cromosoma 21, o un fragmento de este, presenta tres copias en lugar de dos. Esto puede ocurrir como resultado de tres mecanismos diferentes: no disyunción (94 % de los casos), translocación robertsoniana (3,6 %) y mosaicismo (2,4 %).⁽⁵⁾

En Cuba el SD es la causa congénita más común de retardo mental grave, con una frecuencia de presentación de 0,9/1000 nacidos vivos, lo que justifica la búsqueda constante de métodos más sensibles de diagnóstico prenatal. La incidencia a escala mundial se ha estimado en uno de cada 1 000 nacimientos.⁽⁵⁾ Debido a esta problemática y la registrada incidencia de pacientes con este síndrome, el presente artículo tuvo como **objetivo** describir el estudio sobre la trisomía del par 21, Síndrome de Down.



MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos SciELO, Scopus, PubMed, BASE y Redib en el período comprendido entre septiembre de 2021 y octubre de 2021. Para la búsqueda de la información se emplearon los términos "Síndrome de Down"; "Diagnóstico prenatal"; "Mosaicismo"; "Edad materna" combinados mediante operadores booleanos, así como sus traducciones en inglés.

Se emplearon filtros para la selección de artículos en los idiomas inglés y español; así como artículos publicados en el período 2016 a 2021. Se agregaron artículos externos al marco del tiempo, debido a su importancia para la redacción de la presente sin que la investigación presentara un porcentaje de actualización inferior al 90 %. Se seleccionaron 16 referencias que cumplieron los criterios de validez: breve fragmentos sobre el tema, ejemplos distintos, formación del embrión, la fecundación y el proceso de meiosis, así como la trisomía del par 21.

DESARROLLO

El Síndrome de Down (SD), es una entidad genética debida a la trisomía del par 21, siendo la principal causa de discapacidad cognitiva de origen genético, caracterizada por afección multisistémica con principal daño neurobiológico.⁽⁶⁾

Es probable que las personas afectadas tengan una serie de afecciones médicas que afectan los sistemas cardíaco, digestivo y respiratorio. Las causas más comunes de mortalidad en el SD son las enfermedades respiratorias (neumonía), enfermedades cardíacas congénitas, trastornos circulatorios y demencia.⁽⁷⁾

El síndrome de Down se debe a una trisomía completa Hsa21 o una trisomía parcial que incluye la región crítica 21q22.3. El 95% de los casos se debe a una trisomía completa o regular; alrededor de 3% se debe a mosaicismo, una alteración en la que los pacientes tienen conjuntamente células normales y células con un Hsa21 extra; menos de 2% se origina por una traslocación no equilibrada; es decir, un cariotipo con 46 cromosomas, pero uno de ellos, usualmente el cromosoma 14, contiene material cromosómico extra del Hsa21.⁽⁸⁾

Las manifestaciones clínicas del SD debido a mosaicismo son muy diversas, desde una presentación fenotípica comparable a la de los individuos que tienen trisomía 21 sin mosaico hasta un fenotipo que pasaría desapercibido y no sugestivo de alguna alteración. En los casos que se presentan manifestaciones fenotípicas sutiles, puede ocurrir una falla en el reconocimiento mediante el examen físico. Adicionalmente, se cree que estas diferencias fenotípicas reflejan principalmente un número variable de células trisómicas en diferentes personas, así como la variación de tejido a tejido dentro de una persona.^(9,10)



Los pacientes con esta condición tienen un fenotipo caracterizado por talla baja, obesidad, pliegue palmar único, hipotonía, entre otros. Sin embargo, debido a la variabilidad citogenética causante de esta enfermedad, la presentación clínica es diversa y depende de la presencia de múltiples factores genéticos en especial en el caso de los mosaicismos.⁽¹¹⁾

La obesidad resulta ser el trastorno nutricional más frecuente en los pacientes con SD, en lo que puede influir la menor actividad física, los errores de alimentación, la posible disfunción endocrina y el factor genético.⁽¹¹⁾

Por ello es bueno mantener una dieta balanceada, que tenga los alimentos necesarios. Además de realizar ejercicios o simplemente movimientos para eliminar grasas.

Normalmente las personas con síndrome de Down presentan alteraciones faciales características como son frente amplia, epicanto bilateral, hipertelorismo, nariz en silla de montar, filtrum labial alargado, glosoptosis, labio inferior evertido, cuello corto, cardiopatías, alteraciones respiratorias y endocrinas.⁽¹²⁾

Existen diversos genes en la región crítica del síndrome de Down. El gen DYRK1A (21q22.13) que se expresa en el sistema nervioso en desarrollo y del adulto, su función es la inhibición de la proliferación celular y promoción de la diferenciación neuronal prematura, en este síndrome muestra problemas de aprendizaje graves, así como defectos de memoria espacial.⁽¹³⁾

También existen genes fuera de la región crítica del síndrome de Down que se han asociado al fenotipo neurológico de los pacientes con síndrome de Down. La synaptojanin1 (SYNJ1, 21q22.2) es una proteína, formadora de vesículas en la sinapsis neuronal, que juega un papel importante en la neurotransmisión desfosforilando el fosfatidilinositol bifosfato alterado en un modelo ratón con síndrome de Down que tenía problemas de aprendizaje y de memoria, que se normalizaron al reducir la dosis génica de Synj1 de tres a dos.⁽¹³⁾

Se ha relacionado al síndrome de Down con factores de riesgo tan variados como agentes genéticos, físicos, químicos, inmunológicos, infecciosos y sociales, pero solamente tres se consideran en la actualidad como probables agentes etiológicos de la trisomía 21: ellos son anomalías cromosómicas de los padres capaces de inducir una no-disyunción meiótica secundaria, la exposición precigótica materna a radiaciones ionizantes y la edad materna avanzada. Las dos primeras, si bien son importantes, son responsables, en la práctica, de una minoría de casos de síndrome de Down, mientras que se ha demostrado que existe una estrecha relación entre esta afección y la edad materna.⁽¹⁴⁾

Durante el embarazo, existe la posibilidad de realizar la pesquisa del síndrome de Down a través de la evaluación combinada de la edad materna, la translucencia nual, y los niveles en sangre materna de gonadotrofina coriónica humana y



proteína plasmática A asociada al embarazo; entre las semanas 11 y 14 de gestación (pesquisa del 1º trimestre). De acuerdo a los resultados de la pesquisa, o si existen otras indicaciones, puede recomendarse el diagnóstico prenatal a través de técnicas invasivas para determinar el cariotipo fetal (amniocentesis o biopsia corial).⁽¹⁵⁾

Los marcadores ecográficos del primer trimestre del embarazo como predictores de riesgo de síndrome de Down, han sido incluidos entre los servicios de atención a la salud prenatal que de manera rutinaria se ofrecen a la población cubana.⁽¹⁵⁾

El mosaico 21 es una forma de presentación que corresponde aproximadamente al 1% de los casos con esta enfermedad. Se estima que la incidencia de mosaicismo en síndrome de Down va desde 1 en 16.670 hasta 1 en 41.670 nacidos vivos.⁽¹⁶⁾

Alrededor de dos tercios de los diagnósticos de trisomía 21 con mosaicismo parecen tener los mismos riesgos asociados con la edad que la trisomía 21 simple, mientras que un tercio parece ser independiente de la edad materna. Esto indica que hay otro factor involucrado en la presencia de mosaicismo no asociado con la edad materna.⁽¹⁶⁾

Si bien el SD secundario a mosaicismo no es el más frecuente, se ha demostrado que es subdiagnosticado, debido a que, aparte del reto para el diagnóstico clínico, existen desafíos para su diagnóstico a nivel de técnicas citogenéticas. En caso de un mosaicismo con una baja proporción de la línea celular alterada, las manifestaciones fenotípicas son sutiles y conducen a falla en el reconocimiento mediante el examen físico.⁽¹⁶⁾

En opinión de los autores de la presente revisión en los artículos consultados, se constató como un elemento importante, las manifestaciones clínicas en pacientes con Síndrome de Down. Se recomienda esta línea investigativa sobre la trisomía del par 21, debido a la importancia del tema para la actualidad médica. Aunque continúa siendo una línea de investigación poco sistematizada, pues se encontraron escasas evidencias de estudios, recomendando ampliar las investigaciones sobre el estudio del Síndrome de Down.



CONCLUSIONES

El síndrome de Down es una de las anomalías congénitas más frecuentes en nuestro país. Su detección temprana mediante la pesquisa activa de las embarazadas es un factor importante para la salud de ambos. Resulta fundamental la planificación del embarazo con un adecuado asesoramiento preconcepcional, en especial, en casos de mujeres con edad materna avanzada. Los pacientes con este síndrome requieren de la participación de un equipo interdisciplinario para su seguimiento y el apoyo condicional de los familiares. Realizar ejercicios, tener una dieta saludable evita riesgos y proporciona una mejor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olivo Yépez A, Linares Márquez P, Suárez Guerrero AI, Aguirre Guzmán AM. Estatuto ontológico del embrión humano como persona: Una perspectiva desde la investigación biológica en América Latina. Acta bioeth. [Internet]. 2016 [citado 24 Sep 2021]; 22 (2): 195-202. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2016000200006&lng=es
2. de la Torre Santos ME, Herrera Martínez M. Mecanismos relacionados con el origen de las aneuploidías humanas en la avanzada edad materna. Medicentro Electrónica [Internet]. 2018 [citado 25 Sep 2021] ; 22(4): 359-363. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432018000400007&lng=es.
3. Luna Barrón Beatriz, Taboada López Gonzalo, Queiroz de Tejerina Maria Salette, Aillón López Valeria, Arce Quint Irma, Barreda Luján Eunise Mónica et al. Comorbilidades en personas con Síndrome de Down, habitantes de la Paz- Bolivia, 2016. Rev. Méd. La Paz [Internet]. 2017 [citado 26 Sep 2021] ; 23(1): 5-11. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000100002&lng=es.
4. Díaz-Véliz JP, Vidal-Hernández B, González-Santana I, Portero-Cabrera D, Sosa-Águila LM. Diagnóstico prenatal de atresia duodenal en fetos con síndrome de Down. Sobre un caso. Medisur [Internet]. 2020 [citado 26 Sep 2021]; 18 (2): 272-278. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000200272&lng=en.
5. Ugalde-Hernández F, Martínez-Grecia V, Blanco-Pereira ME, Pérez-García A, Rocha-Hernández K. El preembrión humano: ¿destrucción o vida? Rev. Med. Electron. [Internet]. 2019 [citado 27 Sep 2021]; 41 (3): 770-774.



Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000300770&lng=en.

6. Rubio González T, Norbert Vázquez L, García González DC. Evaluación del crecimiento y desarrollo de pacientes con síndrome Down en Santiago de Cuba. MEDISAN [Internet]. 2018 [citado 28 Sep 2021] ; 22(1): 19-26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000100003&lng=es
7. Quintana Llanio L. Fecundidad y toma de decisiones en torno a la reproducción. Elementos para un marco conceptual. Revista Novedades en Población, [Internet]. 2018 [citado 28 Sep 2021] ; 14(27), 1-22. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-40782018000100001&lng=es&tlng=es.
8. Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo-Ruiz V. Síndrome de Down Acta pediátrica de México , [Internet]. 2019 [citado 29 Sep 2021] 37 (5), 289-296. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912019000500289&lng=es&tlng=es.
9. Molina-Cintra MC, Quintana-Llanio L, Rodríguez-Javiqué DC, Rodríguez-Gómez G, Albizu-Campos Espiñeira JC, Aja-Díaz A. La fecundidad en Cuba. Miradas a diferentes contextos. Medisur [Internet]. 2020 [citado 30 Sep 2021] ; 18(4): 545-563. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000400545&lng=es.
10. Delgado Gonzáles L, Córdova Olivera P. Patrones de la fecundidad en Bolivia. Investigación & Desarrollo, [Internet]. 2017 [citado 30 Sep 2021] 2(17), 85-99. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2518-44312017000200006&lng=es&tlng=es.
11. Martini J. Prevalencia del síndrome de Down al nacimiento en Argentina. Salud Colectiva [Internet]. v. 15 [citado 2 Oct 2021] , e1863. Disponible en: <https://doi.org/10.18294/sc.2019.1863>.
12. Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2021 [citado 2 Oct 2021]; 82 (2): 105-112. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062021000200004&lng=es.
13. de la Piedra MJ, Alberti Gigliola CJ, Cárdenas A, Paul MA, Lizama M. Alta frecuencia de dislipidemias en niños y adolescentes con síndrome de Down.



Rvdo. chil. pediatra. [Internet]. 2017 [citado 3 Oct 2021]; 88 (5): 595-601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062017000500004>.

14. Vázquez-Martínez YE, Carrillo-Bermúdez LM, Lemus-Valdés MT. El síndrome de Down y su investigación durante el primer trimestre del embarazo. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2019 [citado 4 Oct 2021]; 45 (4): e440. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2019000400004&lng=en.
15. Ramírez-Portilla CC, Sarmiento-Rubio MD, Quezada-Pardo MC, Orellana-Córdova JT. Síndrome de Down por mosaico, reporte de caso Ecuador. Rev Cient Cienc Méd [Internet]. 2020 [citado 5 Oct 2021]; 23(2): 267-270. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-74332020000200020&lng=es.
16. Prieto MP, Arteaga María X, Fernández I, Lechtig S, Ciro C, Maldonado Vet al. Detección de un mosaico de trisomía 21 en líquido amniótico. Nova [Internet]. 2020 [citado 7 Oct 2021]; 18 (33): 35-42. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-24702020000100035&lng=en

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.