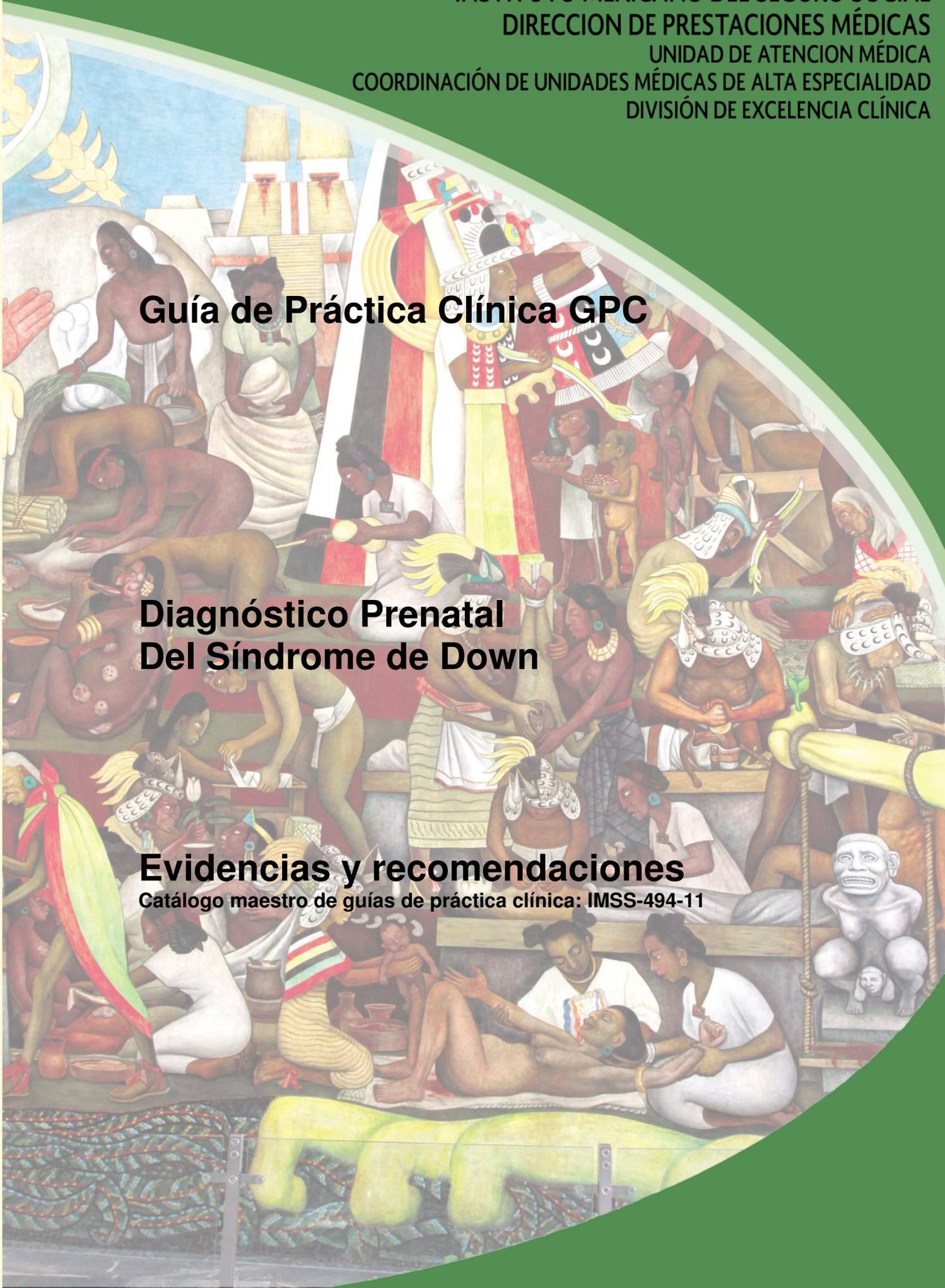


Guía de Práctica Clínica GPC

Diagnóstico Prenatal Del Síndrome de Down

Evidencias y recomendaciones

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-494-11





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DIRECTOR GENERAL

MTRO. DANIEL KARAM TOUMEH

DIRECTOR DE PRESTACIONES MÉDICAS

DR. SANTIAGO ECHEVARRÍA ZUNO

TITULAR DE LA UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA

DR. FERNANDO JOSÉ SANDOVAL CASTELLANOS

COORDINADOR DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD

DR. JOSÉ DE JESÚS GONZÁLEZ IZQUIERDO

COORDINADORA DE ÁREAS MÉDICAS

DRA. LETICIA AGUILAR SÁNCHEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN DE INFRAESTRUCTURA MÉDICA

DR. SERGIO ALEJANDRO MORALES ROJAS

TITULAR DE LA UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS EN SALUD

DR. ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

COORDINADOR DE POLÍTICAS DE SALUD

DR. JAVIER DAVILA TORRES

COORDINADOR DE EDUCACIÓN

DR. SALVADOR CASARES QUERALT

COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. FABIO ABDEL SALAMANCA GÓMEZ

COORDINADOR DE PLANEACIÓN EN SALUD

LIC. MIGUEL ÁNGEL RODRÍGUEZ DÍAZ PONCE

TITULAR DE LA UNIDAD DE SALUD PÚBLICA

DR. ÁLVARO JULIÁN MAR OBESO

COORDINADORA DE PROGRAMAS INTEGRADOS DE SALUD

DRA. IRMA HORTENSIA FERNÁNDEZ GÁRATE

COORDINADOR DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Y APOYO EN CONTINGENCIAS

DR. VICTOR HUGO BORJA ABURTO

COORDINADOR DE SALUD EN EL TRABAJO

DR. RAFAEL RODRIGUEZ CABRERA

COORDINADOR DE CONTROL TÉCNICO DE INSUMOS

DR. RODOLFO A. DE MUCHA MACÍAS

Durango 289- 1A Colonia Roma
Delegación Cuauhtémoc, 06700 México, DF.
Página Web: www.imss.gob.mx

Publicado por IMSS
© Copyright IMSS "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General
División de Excelencia Clínica
Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Los autores han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica el cuadro básico y, en el segundo y tercer nivel, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos, deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que formen parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

Deberá ser citado como: **Diagnóstico Prenatal de Síndrome Down**, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011

Esta guía puede ser descargada de Internet en: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>

CIE-10: Q90 Síndrome de Down
 Z36.0 Investigación prenatal Cromosómicas
 GPC: Diagnóstico Prenatal de Síndrome Down

AUTORES Y COLABORADORES

Coordinadores:

Dra. Ma. Antonia Basavilvazo Rodríguez	Ginecología y Obstetricia	Instituto Mexicano del Seguro Social	Coordinadora de Programas Médicos Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. División de Excelencia Clínica México, D. F.
--	---------------------------	--------------------------------------	--

Autores :

Dra. Polita del Rocío Cruz Cruz	Ginecología y Obstetricia		Médico no Familiar UMAE HGO 3 CMN "La Raza Delegación Norte México, D. F. Coordinación de Planeación y Enlace Institucional Jefatura Delegacional de Prestaciones Médicas Delegación Hidalgo Coordinación de Vigilancia Epidemiológica y Apoyo en Contingencia México, D. F.
Dra. Gress Marissell Gómez Arteaga	Genética		
Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente	Ginecología y Obstetricia		
Dr. Gonzalo Esteban Pol Kippes	Ginecología y Obstetricia	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico no Familiar Hospital de Gineco-obstetricia No. 60, Delegación Estado de México, Oriente Estado de México. Coordinadora de Programas Médicos Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. División de Excelencia Clínica México, D. F.
Dra. Maria Luisa Peralta Pedrero	Medicina Familiar Maestra en Epidemiología Clínica		
Dr. Edgar Fabricio Ricardez Marcial	Genética		Médico no Familiar UMAE Hospital General CMN "La Raza Delegación Norte México, D. F. UMF No. 47 Villahermosa Delegación Tabasco
Dra. Norma Octavia Zavaleta Vargas	Medicina Familiar		

Validación interna:

Dr. Oscar Moreno Álvarez	Ginecología y Obstetricia		Médico No Familiar UMAE Hospital de Gineco 4 "Luis Castelazo Ayala" Delegación Sur, México, Distrito Federal
Dr. Edgar Mendoza Reyes	Ginecología y Obstetricia	Instituto Mexicano del Seguro Social	Médico No Familiar UMAE Hospital de Gineco-obstetricia No. 3 Centro Médico Nacional La Raza " Delegación Norte, Distrito Federal
Dra. Antonia Valdez Vargas	Ginecología y Obstetricia		Médico no Familiar Hospital de Gineco-obstetricia No. 60, Delegación Estado de México, Oriente Estado de México.

ÍNDICE

AUTORES Y COLABORADORES	4
1. CLASIFICACIÓN.....	6
2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA.....	7
3. ASPECTOS GENERALES	8
3.1 ANTECEDENTES.....	8
3.2 JUSTIFICACIÓN	9
3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA	10
3.5 DEFINICIÓN.....	10
4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	12
4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA.....	13
4.1.1 FACTORES DE RIESGO	13
4.2 DIAGNÓSTICO.....	15
4.2.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO	15
4.2.1.1 HALLAZGOS NEONATALES.....	15
4.3 DETECCIÓN DE POBLACIÓN DE RIESGO (FLUJOGRAMA I,II,III,IV).....	16
4.3.1 ASPECTOS GENERALES	16
4.4 DETECCIÓN DE POBLACIÓN DE RIESGO.....	20
4.4.1 PRIMER TRIMESTRE.....	20
4.4.1.1 PRUEBAS BIOQUÍMICAS (ANEXO 5.3 CUADRO II)	20
4.5 DETECCIÓN DE POBLACIÓN DE RIESGO.....	22
4.5.1 PRIMER TRIMESTRE.....	22
4.5.1.1 PRUEBAS NO INVASIVAS (CUADRO III, IV)	22
4.5.1.2 ULTRASONIDO (MARCADORES ECOGRÁFICOS)	22
4.6 DETECCIÓN DE POBLACIÓN DE RIESGO.....	29
4.6.1 MARCADORES ECOGRÁFICOS (ANEXO 5.3 CUADRO II, III, IV, V).....	29
4.7 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	32
4.7.1 PRUEBAS INVASIVAS (ANEXO 5.3 CUADRO VI).....	32
4.8 ASESORAMIENTO GENÉTICO	38
4.8.1 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO	38
4.9 CRITERIOS DE REFERENCIA	38
4.9.1 DE PRIMER A SEGUNDO NIVEL.....	38
4.10 REFERENCIA DE SEGUNDO A TERCER NIVEL DE ATENCIÓN (GINECOBSTETRICIA)	39
4.11 REFERENCIA DE GINECOBSTETRICIA DE TERCER NIVEL AL SERVICIO DE GENÉTICA	40
4.12 CONTRAREFERENCIA DE TERCER NIVEL (GENÉTICA A TERCER NIVEL (GINECOBSTETRICIA)	40
4.13 CONTRAREFERENCIA DE GINECOBSTETRICIA DE TERCER NIVEL A GINECOBSTETRICIA DE SEGUNDO NIVEL	41
5. ANEXOS.....	42
5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.....	42
5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN	44
5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD	47
5.4 MEDICAMENTOS	49
5.5 ALGORITMOS	50
6. GLOSARIO.....	51
7. BIBLIOGRAFÍA.....	54
8. AGRADECIMIENTOS	56
9. COMITÉ ACADÉMICO.....	57

1. CLASIFICACIÓN.

Catálogo Maestro: IMSS-494-11	
Profesionales de la salud.	Médicos familiares, Médicos Gineco-Obstetras, Médicos Genetistas, Médico Ultrasonografista, Médico Perinatología
Clasificación de la enfermedad.	CIE10 Q90 Síndrome de Down, Z36.0 Investigación prenatal Cromosómicas
Categoría de GPC.	Primer, Segundo y Tercer Nivel de Atención - Prevención (Asesoramiento Genético) - Diagnóstico - Vigilancia - Seguimiento
Usuarios potenciales.	Médico familiar, Médico General, Médico Gineco-Obstetra, Médico Pediatra, Médico Genetista, Enfermeras, Psicólogos.
Tipo de organización desarrolladora.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco.	Mujeres Embarazadas de cualquier Edad
Fuente de financiamiento / patrocinador.	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas.	- Historia Clínica - Tamiz Genético Marcadores séricos (Fracción Beta de HCG, , Proteína plasmática asociada al embarazo, Alfa- fetoproteína sérica materna Estradiol no conjugado, INHibina A expresado en múltiplos de La Mediana) - Ultrasonografía Prenatal - Biopsia de velocidades coriales - Amniocentesis - Cordocentesis - Estudio citogenético - Asesoramiento genético
Impacto esperado en salud.	Diagnóstico oportuno del SD Asesoría Genética oportuna Optimización de recursos Sugerir método de planificación en pacientes portadoras de SD Manejo multidisciplinario ante el Diagnóstico de un feto con SD
Metodología1.	<Adopción de guías de práctica clínica o elaboración de guías de nueva creación: revisión sistemática de la literatura, recuperación de guías internacionales previamente elaboradas, evaluación de la calidad y utilidad de las guías/revisiones/otras fuentes, selección de las guías/revisiones/otras fuentes con mayor puntaje, selección de las evidencias con nivel mayor, de acuerdo con la escala utilizada, selección o elaboración de recomendaciones con el grado mayor de acuerdo con la escala utilizada.>
Método de validación y adecuación.	Enfoque de la GPC: <enfoque a responder preguntas clínicas mediante la adopción de guías y/o enfoque a preguntas clínicas mediante la revisión sistemática de evidencias en una guía de nueva creación> Elaboración de preguntas clínicas. Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia. Protocolo sistematizado de búsqueda. <especificar cuáles se utilizaron, de las siguientes: Revisión sistemática de la literatura. Búsquedas mediante bases de datos electrónicas. Búsqueda de guías en centros elaboradores o ó compiladores. Búsqueda en páginas Web especializadas Búsqueda manual de la literatura.> Número de fuentes documentales revisadas: 23 Guías seleccionadas: 8 Revisiones sistemáticas: 1 Reporte de casos: 1 Estudios observacionales: 1 Consensos: 3 Revisiones Clínicas: 9
Método de validación	Validación del protocolo de búsqueda: <institución que validó el protocolo de búsqueda>. Método de validación de la GPC: validación por pares clínicos. Validación interna: <institución que validó por pares> Revisión institucional: <Institución que realizó la revisión> Validación externa: <institución que realizó la validación externa> Verificación final: <institución que realizó la verificación>
Conflicto de interés	Todos los miembros del grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-494-11
Actualización	Fecha de publicación: 29/03/2012. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

PARA MAYOR INFORMACIÓN SOBRE LOS ASPECTOS METODOLÓGICOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DE ESTA GUÍA, PUEDE DIRIGIR SU CORRESPONDENCIA A LA DIVISIÓN DE EXCELENCIA CLÍNICA, CON DOMICILIO EN DURANGO No. 289 Piso 1^a, COL. ROMA, MÉXICO, D.F., C.P. 06700, TELÉFONO 55533589.

2. PREGUNTAS A RESPONDER POR ESTA GUÍA

1. ¿Qué es el Síndrome de Down (SD)?
2. ¿Cuáles son los factores de riesgo para tener un hijo con síndrome de Down?
3. ¿En qué pacientes se debe ofrecer el tamiz prenatal para Síndrome de Down?
4. Qué se entiende por Tamiz Prenatal Bioquímico (marcadores séricos) para el SD?
5. Qué se entiende por Tamiz Prenatal ecográfico (marcadores ecográficos) para el SD?
6. ¿En qué momento de la gestación se deben realizar los estudios de tamiz para Síndrome de Down?
7. ¿En qué consisten los procedimientos invasivos obstétricos en el diagnóstico prenatal para el SD y a qué edad gestacional se deben de realizar?
8. Cuáles son los criterios para realizar el procedimiento invasivo obstétrico para el diagnóstico del SD?
9. ¿En qué consiste el Diagnóstico Genético Prenatal para el Síndrome de Down?
10. ¿Cómo se interpreta un resultado compatible con Síndrome de Down?
11. ¿En qué consiste el asesoramiento genético con base al resultado del estudio citogenético realizado?
12. ¿Cuál es la vigilancia y seguimiento del feto con SD?
13. Cuáles son los criterios de referencia y contrarreferencia en el tamizaje y diagnóstico prenatal del SD?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1 ANTECEDENTES

La prevalencia de las anomalías cromosómicas en la pérdida de embarazos tempranos es del 50%; las aneuploidias son de un 11.6% de todas las muertes fetales y neonatales.

Las anomalías cromosómicas compatibles con la vida ocasionan una alta morbilidad ocurriendo en 0.65% de los recién nacidos, los reordenamientos que a la larga afectan la reproducción se presentan en un 2% de los recién nacidos. ACOG Boletín 88,2007, ACOG Boletín 77,2007.

La más frecuente de las cromosopatías es conocida como el síndrome de Down o trisomía 21, sus características fenotípicas son bien reconocidas y es la causa más común de retraso mental. La supervivencia de estos pacientes es considerada hoy mayor que en el pasado porque se ha modificado el protocolo de estudio que implica una detección oportuna de complicaciones para ofrecer un tratamiento oportuno. Emery,2007.

Factores de riesgo asociados son la edad de los padres, los antecedentes de hijos con cromosopatías, padres portadores de cromosopatías, otros familiares con cromosopatías, infertilidad principalmente. ACOG 2007, NOM -034, 2002, COMEGO, 2008

El tamizaje para cromosopatías, forma parte del cuidado prenatal de todas las mujeres embarazadas. Esto tiene una relevancia importante para la detección y manejo oportunos de un feto con algún problema para contribuir a mejorar su supervivencia y calidad de vida postnatal, así como ofrecer una preparación psicológica a la familia. El tamizaje es el proceso por el cual se emplea uno o varios marcadores (séricos y/o ecogenéticos) para identificar a los individuos de una población con alto riesgo para una patología particular SOGC 2007. Existen diferentes estudios para el tamizaje del síndrome de Down, el empleo de cada una dependerá de los factores de riesgo que tenga cada pareja, así como la accesibilidad de los mismos. Implica el empleo de marcadores séricos y ultrasonográficos en semanas específicas del embarazo. El diagnóstico confirmatorio del riesgo estimado por este tamizaje se establece mediante el cariotipo cuya metodología está ampliamente estandarizada. SOGC 2007, ACOG 2007, COMEGO 2008

En nuestro país se realiza el tamizaje y diagnóstico prenatal (Anexo 5.3 Cuadro I) para el síndrome de Down desde hace varios años a través de los servicios de salud públicos como privados. La utilidad y necesidad de esta herramienta diagnóstica en nuestro país se ha documentado en diversas publicaciones médicas donde se reporta la experiencia de cada institución. Grether ,2010.

También existen documentos de orden federal como la Norma Oficial Mexicana para la prevención de los defectos al nacimiento que contempla esta herramienta como una medida preventiva, así como guías de práctica clínica elaboradas por diversos organismos nacionales tales como el Colegio Mexicano de Gineco Obstetricia que resalta la importancia de estandarizar los procedimientos ofrecidos en esta materia en todos los profesionales dedicados a esta metodología., NOM-034-SSA2-2002, COMEGO, 2008

3.4 OBJETIVO DE ESTA GUÍA

La guía de práctica clínica: **Diagnóstico Prenatal del Síndrome de Down**, forma parte de las guías que integrarán el catálogo maestro de guías de práctica clínica, el cual se instrumentará a través del Programa de Acción Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2007-2012.

La finalidad de este catálogo, es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del primer nivel de atención, las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales sobre:

1. Unificación de criterios diagnósticos prenatal del síndrome de Down.
2. Lograr una adecuada orientación, educación y manejo de la paciente de alto riesgo para el síndrome de Down
3. Proporcionar al médico de primero, segundo y tercer nivel una guía práctica y actualizada para el diagnóstico oportuno del síndrome de Down.
4. Optimizar los recursos en población de alto riesgo

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica, contribuyendo de esta manera al bienestar de las personas y de las comunidades, que constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.5 DEFINICIÓN

Diagnóstico Genético Prenatal para el Síndrome de Down : Protocolo de diagnóstico genético prenatal que inicia con el cálculo del riesgo determinado únicamente por la edad materna de acuerdo a la edad gestacional y puede ser modificado por los antecedentes maternos, por la búsqueda intencionada de marcadores ecosonográficos sugestivos de cromosomopatía y el análisis de los marcadores bioquímicos durante el primer y/o segundo trimestre , siendo el estudio citogenético el que proporcionara el diagnóstico definitivo. SOGC, 2007, ACOG, No. 77, 88 2007,

Screening o detección o tamizaje: Proceso de una evaluación o encuesta de la población con un marcador específico, con valores de corte para identificar a los individuos con un alto riesgo de presentar un trastorno específico. La detección es aplicable a la población, el diagnóstico se aplicada a cada paciente. SOGC, 2007

Síndrome de Down: Cromosopatía con alteración del cromosoma 21 también conocida como trisomía 21.

El fenotipo es caracterizado por múltiples dismorfias como braquicefalia, facie plana, epicanto, puente nasal deprimido, micrognatia, protrusión lingual, microtia, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, piel redundante en nuca, clinodactilia, pliegue transversal único, signo de la sandalia acompañadas de diversas malformaciones internas y retraso mental.

Los mecanismos citogenéticos que origina la trisomía 21 son diversos, en el 95% de los casos se debe a una trisomía regular o libre, en el 4% de los casos, el cromosoma 21 extra esta traslocado o fusionado con otro cromosoma. En el 1%, el mosaicismo puede estar presente. ^{Emery, 2007}

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

La presentación de la evidencia y recomendaciones en la presente guía corresponde a la información obtenida de GPC internacionales, las cuales fueron usadas como punto de referencia. La evidencia y las recomendaciones expresadas en las guías seleccionadas, corresponde a la información disponible organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron. Las evidencias en cualquier escala son clasificadas de forma numérica o alfanumérica y las recomendaciones con letras, ambas, en orden decreciente de acuerdo a su fortaleza.

Las evidencias y recomendaciones provenientes de las GPC utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una de las GPC. En la columna correspondiente al nivel de evidencia y recomendación el número y/o letra representan la calidad y fuerza de la recomendación, las siglas que identifican la GPC o el nombre del primer autor y el año de publicación se refieren a la cita bibliográfica de donde se obtuvo la información como en el ejemplo siguiente:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP, a través de la escala de Braden tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud	2++ (GIB, 2007)

En el caso de no contar con GPC como documento de referencia, las evidencias y recomendaciones fueron elaboradas a través del análisis de la información obtenida de revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La escala utilizada para la gradación de la evidencia y recomendaciones de estos estudios fue la escala Shekelle modificada.

Cuando la evidencia y recomendación fueron gradadas por el grupo elaborador, se colocó en corchetes la escala utilizada después del número o letra del nivel de evidencia y recomendación, y posteriormente el nombre del primer autor y el año como a continuación:

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
E. El zanamivir disminuyó la incidencia de las complicaciones en 30% y el uso general de antibióticos en 20% en niños con influenza confirmada	1a [E: Shekelle] Matheson, 2007

Los sistemas para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se describen en el Anexo 5.2.

Tabla de referencia de símbolos empleados en esta Guía:



EVIDENCIA



RECOMENDACIÓN



PUNTO DE BUENA PRÁCTICA

4.1 PREVENCIÓN SECUNDARIA

4.1.1 FACTORES DE RIESGO

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

Los factores de riesgo asociados a cromosopatías reconocidos son:

- Edad materna mayor de 35 años
- Edad paterna mayor de 45 años
- Hijo previo con cromosopatía
- Madre primigesta
- Padres portadores de cromosopatía (rearrreglos cromosómicos balanceados que involucren al cromosoma 21)
- Antecedentes familiares de cromosopatías Infertilidad con o sin pérdida gestacional recurrente.
- Embarazo actual con diagnóstico de Defecto estructural fetal.
- Embarazo múltiple.



III
(ACOG, Boletín.88 2007)

IV
[E: Shekelle]
NOM-034-SSA2-2002

IV
[E: Shekelle]
COMEGO, 2008

EL riesgo de SD, se incrementa a mayor edad materna ya que existen reportes de que el riesgo a los 15 años de edad se presenta un caso entre 1578 embarazos incrementándose a los 50 años de un caso entre 25 embarazos



III
(ACOG, Boletín 88 2007)

III
[E: Shekelle]
Nicolaides K, 2011

E

La embarazada con antecedente de tener un hijo con trisomía sumado a la edad materna de riesgo presenta entre un 1.6 a 8.2 veces más posibilidades de recurrencia. En este grupo de pacientes existe una alta incidencia de pérdidas fetales espontáneas.

III
(ACOG, Boletín 88 2007)

E

Existe un riesgo incrementado de cromosomopatías ante el diagnóstico ultrasonográfico de una anomalía estructural mayor o ante la presencia de dos menores.

III
(ACOG, Boletín.88 2007)

E

El tener familiares portadores de translocaciones cromosómicas muestra un riesgo ligeramente elevado de presentar cromosomopatías

III
(ACOG, 2007)

✓/R

El tener familiares portadores de translocaciones cromosómicas balanceadas que involucren al cromosoma 21 muestra un riesgo elevado de presentar síndrome de Down

Punto de Buena Práctica

E

Los pacientes con problemas de infertilidad pueden ser portadores de aneuploidias o mosaicismos

III
(ACOG Boletín 77, 88, 2007)

✓/R

El personal médico debe realizar una historia clínica dirigida a detectar factores de riesgo de cromosomopatías en el embarazo, con fines de detectar grupos de riesgo.

Punto de Buena Práctica

R

En las pacientes embarazadas con riesgo alto de defectos congénitos se deben ofrecer procedimientos disponibles para un diagnóstico de certeza.

D
[E: Shekelle]
NOM-034-SSA2-2002

R

En las pacientes con riesgo alto mediante orientación y consejería se debe recomendar posponer o evitar el embarazo.

D
[E: Shekelle]
NOM-034-SSA2-2002



Actualmente se sugiere que la práctica de utilizar la edad materna como único factor de riesgo para determinar los embarazos de alto riesgo para Síndrome de Down debe ser abandonada, debido a que la tasa de detección mediante este método, es cercana al 30%; un valor de poca utilidad en la práctica clínica.

I-A
 SOGC, 2007
 D
 [E: Shekelle]
 COMEGO, 2008

4.2 DIAGNÓSTICO

4.2.1 DIAGNÓSTICO CLÍNICO

4.2.1.1 HALLAZGOS NEONATALES

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



El fenotipo del Feto con Síndrome de Down es bien reconocido, caracterizado por múltiples dismorfias como braquicefalia, facie plana, epicanto, puente nasal deprimido, micrognatia, protrusión lingual, microtia, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, piel redundante en nuca, clinodactilia, pliegue transverso único, signo de la sandalia acompañadas de diversas malformaciones internas y retraso mental. Los mecanismos citogenéticos que origina la trisomía 21 son diversos, en el 95% de los casos se debe a una trisomía regular o libre, en el 4% de los casos, el cromosoma 21 extra esta traslocado o fusionado con otro cromosoma. En el 1%, el mosaicismo puede estar presente.

III
 [E: Shekelle]
 Emery, 2007.
 III
 [E: Shekelle]
 Framarin, 2003



A pesar que de forma prenatal es posible observar algunas características morfológicas en el feto que sugieran SD mediante la evaluación ecográfica, sólo se puede establecer el mismo cuando existe un reporte citogenético positivo.

Punto de Buena Práctica

4.3 DETECCIÓN DE POBLACIÓN DE RIESGO (FLUJOGRAMA I,II,III,IV)

4.3.1 ASPECTOS GENERALES

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
	<p>La única forma de realizar el diagnóstico prenatal de Síndrome de Down en la etapa prenatal es mediante estudios invasivos (biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis o cordocentésis) y la realización de cariotipo a partir de cultivos celulares de vellosidades coriales, amniocitos o células periféricas fetales.</p>	<p>A (SOGC, 2007) ACOG Boletín 77, 2007</p>
	<p>Los estudios invasivos antes mencionados se asocian con complicaciones. Se calcula que existirá una pérdida del embarazo entre cada 100 a 600 procedimientos realizados; dichas pérdidas son independientes de la experiencia del personal que realiza el procedimiento.</p>	<p>II-2 (ACOG, 2007) III [E: Shekelle] Wilson, 2005</p>
	<p>La realización de estudios invasivos en todos los embarazos no es una estrategia aplicable a la práctica clínica, dado que en el afán de diagnosticar SD se estarían perdiendo embarazos de un número importante de individuos cromosómicamente normales.</p>	<p>D [E: Shekelle] Consenso de Grupo</p>
	<p>El Diagnóstico Genético Prenatal para el SD se realiza a través del protocolo prenatal iniciando con el cálculo del riesgo determinado únicamente por la edad materna y la edad gestacional. Este riesgo llamado basal, puede ser modificado (incrementar o disminuir) por la búsqueda intencionada de marcadores ecográficos y el análisis de los marcadores bioquímicos ya sea en el primer y/o segundo trimestre. El análisis integral de los resultados permite establecer la probabilidad que tiene el feto para tener SD.</p> <p>El análisis integral proporcionará la pauta para ofrecer o no a la pareja un método invasivo que confirme el diagnóstico, mediante el estudio citogenético.</p>	<p>A (SOGC, 2007) ACOG Boletín 77, 2007</p>

R

Toda mujer a la que se le realizan pruebas de detección prenatal para SD u otras cromosomopatías fetales debe recibir consejería genética pre-prueba, incluyendo la información precisa de riesgos, beneficios y limitantes de las pruebas, así como, su consentimiento por escrito.

D
[E: Shekelle]
 COGS, 2008

R

El diagnóstico prenatal ofrece información al médico y a los padres del estado actual del feto, no está formulado exclusivamente para la asistencia en la decisión de terminación del embarazo, con la finalidad de planear, asistir y asesorar la vigilancia del embarazo, y la atención obstétrica.

C
 (ACOG, 2007)

✓/R

La tasa de detección (TD) o sensibilidad para síndrome de Down se incrementa al adicionar pruebas, de tal forma que entre más información sea disponible y realizada en el momento oportuno, existirá un mejor balance entre la sensibilidad (TD) y la tasa de falsos positivos. (Ver figura 1)

Punto de Buena Práctica

✓/R

En aquellos hospitales en los cuales se realice diagnóstico prenatal, se requerirá contar con la infraestructura humana y material suficiente que permita llevar cabo un manejo integral y multidisciplinario de cada caso; el personal de salud que deben estar involucrado en este manejo se encuentra el gineco-obstetra, médico materno-fetal o perinatólogo, enfermera materno-infantil, genetista, psicólogo, trabajadora social y pediatra o neonatólogo.

Punto de Buena Práctica

La adecuada interpretación de las pruebas realizadas requiere de personal con experiencia y entrenamiento en Diagnóstico prenatal.

R

En países desarrollados se recomienda a todas las mujeres embarazadas antes de la semana 20 independientemente de la edad materna y previo consentimiento informado, realizar la prueba de tamizaje o detección de las cromosomopatías más frecuentes en la población.

I-A
 (SOGC, 2007)
B
 (ACOG, 2007)



Antes de iniciar un programa de tamizaje o detección de cromosopatías, el personal de salud deben ser consciente de la proyección y recursos disponibles de cada nivel de atención

III-B
(SOGC, 2007)



Si bien la bibliografía internacional recomienda que se realice un método invasivo a toda mujer embarazada mayor de 35 años, en nuestro medio se recomienda realizar las pruebas de detección o tamizaje disponibles; en el grupo de pacientes con resultados anormales, se recomienda enviar al nivel inmediato superior de atención médica que cuente con un equipo multidisciplinario experto en la materia antes descrito y que ofrezca un manejo integral para cada caso.

Punto de Buena Práctica

Se les llama Duo-Test a la determinación de: proteína plasmática asociada al embarazo tipo A (PaPP-A) y fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica humana (β -hCG).

IIb
[E: Shekelle]
Malone FD, 2005

El Triple marcador consiste en determinación de: estriol no conjugado β -hCG

IIb
[E: Shekelle]
Wright D, 2010.



Alfafetoproteína.

III
[E: Shekelle]
Nicolaides, 2011

El cuádruple marcador, consiste en agregar a los otros marcadores la determinación de inhibina A, expresados en MoM. Tiene mayor sensibilidad que el triple marcador y está

III
[E: Shekelle]
ACOG Boletín 77, 2007

Indicado en el segundo trimestre, El cuádruple marcador tiene mayor sensibilidad sobre el triple marcador.

III
[E: Shekelle]
(SOGC, 2007)



Existen diversas estrategias para realizar tamizaje o cribado para SD en el embarazo; los esquemas dependen del momento en que se realicen (primer o segundo trimestre), del tipo de prueba utilizada (pruebas serológicas o ultrasonográficas) o de la combinación entre ambos.

IIb
[E: Shekelle]
Malone FD, 2005

Algunas de las estrategias utilizadas en la detección de SD son las siguientes: (en todas las opciones se incluye en el cálculo de riesgo la edad materna y la edad gestacional)

Primer trimestre: (Anexo 5.3 Cuadro II,III)

1. Ultrasonido (US) con medición de la Translucencia nucal (TN) entre las 11 a 13.6 semanas (longitud cráneo- caudal entre 45 a 84 mm).
2. Pruebas bioquímicas (Duo Test): proteína plasmática asociada al embarazo tipo A (PaPP-A) y la fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica humana (β -hCG) (8 a 13 semanas).
3. Tamizaje combinado: US y Dúo Test.

Segundo Trimestre:

4. Pruebas bioquímicas: (15 a 18 semanas)
Triple marcador (estriol no conjugado, β -hCG, y alfafetoproteína.
Cuadruple marcador: Triple marcador + Inhibina A.
5. Ultrasonido. Marcadores ecográficos de segundo trimestre. (18 a 22.6 semanas)

E

IIb
[E: Shekelle]

Malone FD, 2005

Combinación de resultados de primer y segundo trimestre:

6. Tamizaje secuencial independiente. Se realiza tamizaje combinado y cuádruple marcador. Se evalúa de forma independiente cada método.
7. Tamizaje secuencial en etapas. Se realiza tamizaje combinado y cuádruple marcador. Se corrige el resultado del primero de acuerdo hallazgos del segundo.
8. Tamizaje sérico integrado. Se realiza Dúo Test y después cuádruple marcador. Se incluye para la evaluación del riesgo el valor del primer trimestre.
9. Tamizaje integral. Además del tamizaje sérico integrado se incluye la medición de la TN en el primer trimestre.
10. Tamizaje integral + marcadores ecográficos del segundo trimestre.



Cada una de las estrategias antes mencionadas tiene una capacidad para detectar casos con SD. (TD y tasas de falsos positivos diferentes). El tamizaje integral ha mostrado las mayores tasas de detección de SD (96%), con el menor número de falsos positivos (5%).

IIb
[E: Shekelle]
Malone FD, 2005

Existen diversas estrategias que se pueden emplear para detectar a fetos con riesgo de SD. La opción a elegir dependerá de los recursos disponibles en cada Unidad Médica y de la experiencia del personal con algún determinado método.



En la detección prenatal de fetos con riesgo de SD el lenguaje que se maneja es diverso: TD, tasa de falsos positivos, tamizaje combinado, tamizaje integral, cálculo de riesgo, etc. El personal encargado de ofrecer consejería a la pareja deberá estar familiarizado con el mismo con el fin de ofrecer con la mayor precisión los alcances y limitaciones de los diversos métodos.

D
[E: Shekelle]
Consenso de Grupo

4.4 DETECCIÓN DE POBLACIÓN DE RIESGO

4.4.1 PRIMER TRIMESTRE

4.4.1.1 PRUEBAS BIOQUÍMICAS (ANEXO 5.3 CUADRO II)

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado



Los marcadores bioquímicos utilizados en el primer trimestre son:
 proteína plasmática asociada al embarazo tipo A (PaPP-A) y
 fracción β de la hormona gonadotrofina coriónica humana (β -hCG).
 A ambos se les llama Duo-Test.

IIb
[E: Shekelle]
Wright D, 2010.

En fetos afectos con SD, en suero materno la PaPP-A se encuentra en niveles debajo de lo mediana y la β -hCG por arriba respecto a la población de individuos cromosómicamente normales. Los resultados de la prueba se expresan como Múltiplos de la Mediana (MoM).



En Madres de hijos cromosómicamente normales, los niveles séricos de ambos marcadores del Duo-Test se modifican de acuerdo a las siguientes características:

- Raza
- Tabaquismo
- Paridad
- Fertilización "in vitro"
- Índice de Masa Corporal.
- Longitud cráneo-cauda fetal (CRL).

IIb
[E: Shekelle]
Wright D, 2010.



Tras la medición de los niveles séricos de ambos marcadores del Duo-Test, deberán de corregirse de acuerdo a características antes mencionados para determinar si se encuentran cercanos o lejanos a la Mediana de la Población.

Punto de Buena Práctica



El Duo-Test puede realizarse entre las 7 a las 14 semanas de gestación; sin embargo el momento del embarazo en que se realice modifica la TD y la tasa de falsos positivos.

Si realiza a las 12 semanas y se incluye en el cálculo de riesgo a la edad materna, su TD para SD es del 68%, con una tasa de falsos positivos de 4.6%.

IIb
[E: Shekelle]
Wright D, 2010.



El Duo-Test alcanza la mayor Tasa de Detección para SD (82%) cuando se realiza a las 9 semanas de gestación. Después de este momento el valor disminuye progresivamente.

Si se realizan ambos marcadores del Duo-Test por separado, entre más temprano se realiza la PaPP-A (8 semanas) es mayor la TD. Contrariamente, entre más cercano a las 13 semanas se realiza la β -hCG, se incrementa el valor de la TD.

IIb
[E: Shekelle]
Wright D, 2010.



El resultado del tamiz bioquímico se considera positivo si el riesgo final es mayor que el riesgo inicial de la paciente (determinado por la edad materna) para que el feto tenga síndrome de Down.

C
[E: Shekelle]
SOGC, 2007
A
(ACOG Boletín 77, 2007)



El mejor momento para realizar el Duo-Test es a las 12 semanas. Sin embargo, en un esquema ideal, lo conveniente sería realizar la PaPP-A lo más cercano a las 8 semanas, mientras que la β -hCG a las 13 semanas; esta opción no siempre es posible dado que implica al menos dos asistencias por parte de la paciente a la Unidad Médica y puede asociarse con un incremento en el estrés que se genera.

D
[E: Shekelle]
Consenso de Grupo

Estas diferencias en la TD de ambos marcadores deberán de ser tomados en cuenta por el personal de salud para planear e individualizar un plan de detección acorde con cada caso.

4.5 DETECCIÓN DE POBLACIÓN DE RIESGO

4.5.1 PRIMER TRIMESTRE

4.5.1.1 PRUEBAS NO INVASIVAS (CUADRO III, IV)

4.5.1.2 ULTRASONIDO (MARCADORES ECOGRÁFICOS)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>El fenotipo es bien reconocido, caracterizado por múltiples dismorfias como braquicefalia, facie plana, epicanto, puente nasal deprimido, micrognatia, protrusión lingual, microtia, implantación baja de pabellones auriculares, cuello corto, piel redundante en nuca, clinodactilia, pliegue transversal único, signo de la sandalia acompañadas de diversas malformaciones internas y retraso mental. Los mecanismos citogenéticos que origina la trisomía 21 son diversos, en el 95% de los casos se debe a una trisomía regular o libre, en el 4% de los casos, el cromosoma 21 extra está traslocado o fusionado con otro cromosoma. En el 1%, el mosaicismo puede estar presente.</p>
	<p>A pesar que de forma prenatal es posible observar algunas características morfológicas en el feto que sugieran SD mediante la evaluación ecográfica, sólo se puede establecer el mismo cuando existe un reporte citogenético positivo.</p>

III
[E: Shekelle]
Emery, 2007.
III
[E: Shekelle]
Framarin, 2003

Punto de Buena Práctica

Los marcadores sonográficos asociados con el SD son :

Primer trimestre:
 Translucencia nucal
 Hueso Nasal
 Ductus venoso
 Ángulo maxillofacial amplio
 Regurgitación tricuspídea.

La translucencia nucal en el primer trimestre detecta en un 69% el síndrome de Down.

Segundo trimestre:
 Pliegue nucal
 Foco cardíaco ecogénico
 Fémur corto (debajo de percentil 5 para edad gestacional)
 Húmero corto (debajo de percentil 5 para edad gestacional)
 Pielectasia bilateral
 Intestino hipercogénico
 Malformación mayor.

C
 (ACOG, 2007)
 la
 [E: Shekelle]
 Neilson, 2007
 C
 [E: Shekelle]
 Nicolaidis, 2004
 IV
 [E: Shekelle]
 (SOGC, 2005)



- La ausencia o hipoplasia del hueso nasal que se define como la no visualización o medición por ultrasonido menor de 2.5 mm de este hueso y que detecta al 65% del síndrome de Down,
- Intestino ecogénico
- Ventriculos cardíacos (ventriculomegalia) o enfoque intracardiaco ecogénico (EICF)
- Quiste del plexo coroideo
- Retraso del crecimiento intrauterino simétrico temprano Acortamiento de huesos largos (húmero o fémur), por ultrasonido, en las semanas 15 a 20;
- Descartar defectos fetales estructurales
- Exploración vascular del cordón umbilical fetal
- Exploración renal y pielocalicial

En forma general los marcadores ultrasonográficos de sospecha de cromosopatías se deben de explorar detalladamente todas las estructuras fetales. Los siguientes hallazgos ecográficos sugieren la presencia de SD:

R

- Pliegue nucal mayor de 6mm.
- Ventrículos cardíacos (ventriculomegalia) o enfoque intracardiaco ecogénico (EICF)
- Quiste del plexo coroideo
- Pielectasia bilateral
- Intestino hiperecogénico
- Acortamiento de huesos largos (húmero o fémur), por ultrasonido, en las semanas 15 a 20 (por debajo del percentil 5 para la edad gestacional);
- Retraso del crecimiento intrauterino simétrico temprano;
- Defectos estructurales fetales mayores
- Arteria umbilical única

A
(ACOG Boletín 77, 2007)
II-2 B
(SOGC, 2005)
D
[E: Shekelle]
NOM-034-SSA2-2002

E

La combinación de la translucencia nucal y la edad materna se ha convertido en un método eficaz de escrutinio, identificando aproximadamente al 75% de las trisomías, al combinar con subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana y la proteína A plasmática asociada al embarazo entre las semanas 11 y 13+6, la tasa de detección de anomalías cromosómicas se sitúa entre el 85 y el 90%.

III
[E: Shekelle]
Crossley, 2002
III
[E: Shekelle]
Nicolaides, 2011

R

La identificación de marcadores ultrasonográficos para cromosopatías fetales requiere correlación con otros factores de riesgo, incluyendo historia clínica, edad materna, y marcadores séricos bioquímicos maternos

II-1 A
(SOGC, 2005)

E

La translucencia nucal se define sonográficamente como la acumulación subcutánea de líquido detrás del cuello fetal durante el primer trimestre del embarazo.

Algunos autores la consideran de una TN igual o mayor de 3 mm se asocia a SD u otras aneuploidías en la percentila 95.

Ia
[E: Shekelle]
Neilson, 2007
III
[E: Shekelle]
Framarin, 2003
D
[E: Shekelle]
NOM-034-SSA2-2002

La NOM 034 considera Translucencia nucal mayor de 5 milímetros por ultrasonido transvaginal entre las semanas nueve a doce.

E

Aumento del grosor del pliegue nucal: Se considera anormal una medida de 6mm o superior. Se encuentra aumentado en el 20-40% de los fetos portadores de trisomía 21 y en el 2-8% de los fetos Normales.

III
[E: Shekelle]
Nicolaides, 2004

E

La translucencia nucal aumenta con la edad (longitud corona-rabadilla) y que después de la semana 14 se resuelve. El aumento de la translucencia nucal se refiere a una medida superior al percentil 95 establecido para una longitud corona-rabadilla entre 45 y 84 mm en donde el percentil 99 no cambia significativamente con la longitud corona rabadilla y es de aproximadamente de 35 milímetros.

III
[E: Shekelle]
Nicolaides, 2011

Se ha establecido la relación existente entre el grosor de la translucencia nucal y la prevalencia de anomalías cromosómicas siendo mayor el porcentaje observado en la medida que aumenta el grosor de la translucencia nucal. (ver anexo)

III
[E: Shekelle]
Crossley, 2002

III
[E: Shekelle]
Souka, 2001

R

La TN en el primer trimestre para la detección del SD debe combinarse en el segundo trimestre el triple y cuádruple marcador ante los falsos positivos

A
(ACOG Boletin 77, 2007)

R

La translucencia nucal del primer trimestre debe ser interpretada de acuerdo al profesional ecografista capacitado y acreditado para garantizar la confiabilidad del mismo

II-2A
(SOGC, 2007)

R

La translucencia nucal debe de ser acompañada con marcadores bioquímicos, excepto en embarazos múltiples.

I-A
(SOGC, 2007)

E

La Hipoplasia nasal se define como hueso nasal no visible, o con una longitud menor de 4,5 mm en semana 20. Está presente en el 65% de los fetos con síndrome de Down y en el 1% de los fetos normales

III
[E: Shekelle]
Nicolaides, 2004

E

La hipoplasia nasal ha sido considerada como el marcador aislado más sensible y específico de la trisomía 21 durante el segundo trimestre, observándose durante este período en el 60 al 70% de los fetos con síndrome de Down.

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

E

En las semanas 11–13.6 el perfil fetal puede ser examinado con éxito en más del 95% de los casos, en los fetos cromosómicamente normales, la incidencia de ausencia del hueso nasal es menor al 1% en la población caucasiana y alrededor del 10% en los afro-caribeños.

C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

E

El cribado del primer trimestre mediante una combinación de la ecografía para la TN y, hueso nasal, la β -hCG libre y la PAPP-A en el suero materno, puede identificar potencialmente a más del 95% de los fetos con Síndrome de Down, asumiendo una tasa de falsos positivos del 5%.

C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004, 2011

E

El ángulo fronto- maxilar es otro marcador ultrasonográfico en el estudio del síndrome de Down , el cual puede ser evaluado en manos expertas desde la semana 11-13 de gestación; a mayor longitud cráneo-rabadilla menor angulo fronto- maxilar

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004, 2011

En un 69% de fetos con Síndrome de Down el ángulo mide más de 85°, y sólo en un 5% de los fetos con cariotipo normal se alcanza dicha medición

R

La medición del ángulo fronto- maxilar de más de 85° tiene altas probabilidades de presentar Síndrome de Down

C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004, 2011

E

El foco cardiaco ecogénico ultrasonográfico intracardiáco (EICF) se define como un enfoque de ecogenicidad similar al hueso, en la región del músculo papilar en uno o ambos ventrículos fetales (Anexo 5.3 cuadro IV).

IV
[E: Shekelle]
(SOGC, 2005)
C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

R

Las mujeres con foco ecogénico intracardiaco (EICF) aislado o múltiple se relaciona a un riesgo de 1/600 de aneuploidias por lo que se debe de ofrecer asesoramiento para la realización de cariotipo fetal debiendo realizarse entre la semana 16 a 20 de la gestación.

Un riesgo de 1 en 600 es considerado intermedio; el riesgo de la pérdida del embarazo por amniocentesis para cariotipo es 1 en 100. Si existe mayor riesgo de la pérdida del embarazo ¿se debería realizar cariotipo fetal?

II-B
(SOGC, 2005)

E

La ectasia pielocalicial renal leve (Anexo 5.3 cuadro V) se define como una imagen hipoecocia esférica o espacio elíptico dentro de la pelvis renal que mide de 5mm a 10mm, también es conocida como hidronefrosis, o dilatación de la pelvis renal leve.

III
[E: Shekelle]
SOGC, 2005

E

Una dilatación pielocalicial mayor de 4 mm en semana 20 de forma aislada tiene poca significación, aunque en presencia de otros marcadores puede incrementar el riesgo de síndrome de Down.

III
[E: Shekelle]
SOGC, 2005
III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

R

El hallazgo de ectasia pielocalicial renal no justifica estudio de cariotipo, sino debe de realizarse un ultrasonido de control o evaluar la presencia de otros marcadores para ser considerado criterio de alto riesgo de cromosomopatía, que en caso de estar alterados otros marcadores será valorada la medición de cariotipo.

II-2 E
(SOGC, 2005)
C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

E

La arterial umbilical única (SUA) es la ausencia de una de las arterias del cordón umbilical o de las arterias que rodean la vejiga

III
[E: Shekelle]
SOGC, 2005

R

La presencia de una arterial umbilical única requiere de una mayor revisión de la anatomía fetal, incluyendo los riñones y corazón con ecocardiografía

II-2 B
(SOGC, 2005)

R

Una arteria umbilical única aislada sin otras alteraciones no justifica pruebas invasivas para estudios de cariotipo

II-2 A
(SOGC, 2005)

E

La regurgitación tricúspidea es considerada otro marcador ecográfico, la cual aparece en menos de un 5% de fetos cromosómicamente normales, y en más del 65% con trisomía 21.

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

E

La inclusión de este marcador ecográfico en el cribado del primer trimestre puede mejorar el índice de detección, al reducir las tasas de falsos positivos de un 5% a menos de un 3%.

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

R

Se diagnostica regurgitación tricúspidea cuando ésta ocupa por lo menos la mitad de la sístole, con una velocidad que supera los 60 cm/segundos.

C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

E

La evaluación de la regurgitación tricúspidea es mediante Ecografía Doppler, la cual debe realizarse por personal especializado y con entrenamiento en ecocardiografía fetal.

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

E

El ducto venoso o ductos, un shunt único que dirige sangre oxigenada desde la vena umbilical hacia la circulación coronaria y cerebral debido a un paso preferencial de sangre a través del foramen en oval desde la aurícula derecha.

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

E

A las 11-13+6 semanas de embarazo el flujo anormal del ductus se asocia a cardiopatías, resultados perinatales adversos y anomalías cromosómicas, observándose en alrededor de un 80% de los fetos con Síndrome de Down y en un 5% de aquellos cromosómicamente normales

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004

R

Además de la TN, en la trisomía 21, el 60-70% de los fetos carece de hueso nasal, el 25% tiene un aplanamiento del ángulo máxilo-frontal, y el 80% muestra ondas anormales en el Doppler del ductus venoso.

C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004



La combinación de alteraciones de los marcadores ecográficos, bioquímicas y clínicos (edad materna) incrementa el poder de clasificación de grupos de riesgo de SD.

C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004



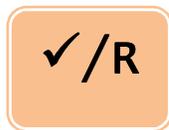
Clinodactilia: Debido a la hipoplasia de la falange media del dedo meñique. Tiene una elevada tasa de falsos positivos, aunque acompañando a otros marcadores puede servir como signo de confirmación. En el 60% fetos con Síndrome de Down tendrían hipoplasia falange media V dedo y/o clinodactilia.

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004



Pie en sandalia (sandal gap): Separación entre el primero y segundo dedo del pie, presente en el 45% de los niños con síndrome de Down al igual que otras alteraciones: Ventriculomegalia leve (atrio entre 10 y 14 mm), braquicefalia, atresia esofágica, arteria umbilical única.

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2004



Con fines de optimizar los recursos humanos y materiales y aumentar la precisión del diagnóstico es importante que los centros especializados cuenten con equipo y profesionales capacitados en la evaluación del grupo de pacientes candidatas a diagnóstico prenatal

Punto de Buena Práctica

4.6 DETECCIÓN DE POBLACIÓN DE RIESGO

4.6.1 MARCADORES ECOGRÁFICOS (ANEXO 5.3 CUADRO II, III, IV, V)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<p>La combinación de los marcadores séricos bioquímicos maternos (B-Gonadotropina, con proteína plasmática PP) más translucencia nuchal identifica en un 90% fetos con trisomía 21 y otras grandes aneuploidías con una tasa de falsos positivos del 5%, Lo cual mejora los resultados de la detección, se justifica la evaluación ecográfica del hueso nasal y el flujo en el ductos venoso, la arteria hepática y válvula tricuspíde.</p>	<p>IV [E: Shekelle] (SOGC, 2007) C [E: Shekelle] Nicolaidis, 2004</p>

R	Están indicados partir de los marcadores B-Gonadotropina, más proteína plasmática PP y translucencia nucal desde la semanas 9 a 10 en el primer trimestre del embarazo.	D [E: Shekelle] COGS, 2008
R	Se debe de realizar los marcadores en forma secuencial partiendo de los reomendados en el primer trimestre para según sus resultados realizar los recomendados en el segundo trimestre, tal secuencia debe ser paso a paso.	C [E: Shekelle] SOGC, 2007
E	El tamiz prenatal bioquímico o marcadores séricos maternos, no constituyen una prueba diagnóstica, sino la detección del riesgo o probabilidad que tiene el feto para tener, en este caso, síndrome de Down. Utiliza la combinación de la edad materna con dos o más pruebas bioquímicas, con o sin un estudio ultrasonográfico, para producir un resultado que indique el riesgo del feto para tener síndrome de Down. Los marcadores son: Duo o doble marcador Triple marcador Cuadruple marcador	III [E: Shekelle] SOGC, 2007 ACOG Boletin 77, 2007
R	La edad gestacional adecuada para realizar los marcadores bioquímicos se ubica en el primer y segundo trimestre del embarazo.	C [E: Shekelle] SOGC, 2007 A (ACOG Boletin 77, 2007) D [E: Shekelle] COMEGO, 2008.
R	Los marcadores séricos son de gran utilidad ante la no disponibilidad de la medición de la Translucencia nucal	B (ACOG Boletin 77, 2007)
E	El cuádruple marcador, consiste en agregar a los otros marcadores la determinación de inhibina A, expresados en MoM. Tiene mayor sensibilidad que el triple marcador y está Indicado en el segundo trimestre, El cuádruple marcador tiene mayor sensibilidad sobre el triple marcador.	III [E: Shekelle] Nicolaidis, 2011 III [E: Shekelle] ACOG Boletin 77, 2007 III [E: Shekelle] (SOGC, 2007)

E

En el primer trimestre las combinaciones de estos marcadores clínicos y paraclínicos aumentan el poder de detección del SD, en donde la combinación de: Edad materna+Translucencia nucal+ Fracción B-HGC +PAPP-A +hueso nasal , o ducto venoso , y/o flujo tricúspideo tienen un 93-96% de detección y 2.5% de falsos positivos (Anexo 5.3 Cuadro II)

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2011

R

Es recomendable realizar en el primer trimestre la combinación de: Edad materna+Translucencia nucal+ Fracción B-HGC +PAPP-A +hueso nasal , o ducto venoso o flujo tricúspideo ya que tiene un alto poder de detección con un bajo nivel de falsos positivos

C
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2011

E

En el segundo trimestre el método de mayor detección (90-94%) del SD con falsos positivos (5%) es la combinación de: Edad materna+Translucencia nucal +PAPP-A +cuádruple marcador (Anexo 5.3 Cuadro II)

III
[E: Shekelle]
Nicolaidis, 2011

E

La detección de aneuploidia fetal en el segundo y tercer trimestre se centra en:
 -Detección de malformaciones fetales estructurales
 -Marcadores ecográficos (TN, Longitud de húmero y fémur), Anatomía pielocalicial renal, ductos venoso, regurgitación tricúspidea
 -Restricción del crecimiento fetal

IV
[E: Shekelle]
COGS, 2008

R

Durante el segundo trimestre entre las semanas 15 y 20 de gestación, debe realizarse :
 -Determinación bioquímica del triple o cuádruple marcador
 -Evaluación ecosonográfica del feto para la búsqueda intencionada de marcadores complementarios sugestivos de cromosomopatías con evaluación estructural y. si el caso lo amerita, se realizará una amniocentesis.

C
(ACOG, 2007)
I-A
(SOGC, 2007)

R

Es recomendable realizar en el segundo trimestre la combinación de: Edad materna + Translucencia nucal + PAPP - A + cuádruple marcador

III
[E: Shekelle]
Nicolaides, 2011

4.7 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS
4.7.1 PRUEBAS INVASIVAS (ANEXO 5.3 CUADRO VI)

Evidencia / Recomendación

Nivel / Grado

Los procedimientos invasivos obstétricos para el diagnóstico de certeza del síndrome de Down son:
Amniocentesis
Biopsia de vellosidades coriales (BVC)
Cordocentesis

E

Estos procedimientos tienen el objetivo de obtención de muestras (líquido amniótico, tejido placentario o sangre de vena umbilical) para realizar el estudio citogenético y obtener el cariotipo fetal el cual ofrece el diagnóstico definitivo con una precisión mayor del 99%.

III
(ACOG, 2007)
D
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

Amniocentesis (Anexo 5.3 cuadro VI)

R

Antes de realizar pruebas invasivas se debe de contar con la realización de un ultrasonido obstétrico, el cual proporcionará información de:
Número de fetos
Fibromas uterinos
Contracciones uterinas
Observación continua de vellosidades cuando biopsia de las mismas

C
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

R

La punción debe ser realizada por el médico no familiar Gineco-obstetra con experiencia y en un Hospital con capacidad para tratamiento de las posibles complicaciones del procedimiento.
La punción debe realizarla aquel que tenga experiencia en el procedimiento y que haya recibido un entrenamiento "ex profeso" para el mismo.

B
(ACOG, 2007)

R

Se debe realizar entre la semana 16 a 20 de gestación.

La amniocentesis consiste en la obtención de 10 a 20 ml de líquido amniótico de la cavidad amniótica por medio de la punción transabdominal con una aguja especial para amniocentesis o espinal con entre calibre 20 a 22 G y mediante visualización ecográfica durante todo el procedimiento.

B
(ACOG, 2007)
C
[E: Shekelle]
Grether, 2010
C
Wilson, 2005

R

Si el procedimiento es fallido después de 2 intentos puede realizarse 24 horas posteriores, analizando el caso en el grupo de expertos para intentar otra vez el procedimiento.

C
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

Complicaciones de la amniocentesis:

E

Dentro de las complicaciones o incidentes en la amniocentesis se encuentran las siguientes:

- Pérdida Fetal
- Salida de líquido amniótico
- Corioamnioititis
- Lesión fetal
- Muestra insuficiente

II-2
(ACOG, 2007)
III
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

E

El riesgo de pérdida fetal reportado es menor de 1 en 100-600 procedimientos y puede ser más baja de acuerdo a la experiencia del médico y de la unidad médica.

La Salida de líquido amniótico se reporta en un 1-2 % de los casos. c)
La Corioamnioititis se observa en menos de 1 en 1,000 casos.

II-2
(ACOG, 2007)
III
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

E

La falla en el cultivo de las células del líquido amniótico ocurre en el 0.1% de las muestras.

II-2
(ACOG, 2007)
III
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

Se ha reportado lesión al feto con la aguja durante la amniocentesis, sin embargo es muy raro debido a que el procedimiento se realiza con visualización ecográfica.

E

Se ha reportado en diversos estudios que la incidencia de pérdida fetal, muestra de líquido amniótico contaminada con sangre, fuga de líquido amniótico y la necesidad de más de una punción en la misma sesión, se encuentra relacionada con la experiencia del médico que la realiza, el uso de la aguja adecuada para amniocentesis y la visualización ultrasonográfica durante todo el procedimiento.

II-2
(ACOG, 2007)
III
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

R

Amniocentesis temprana:

En la Literatura Internacional se menciona la realización en la semana 11 a 13 de gestación, teniendo mayor riesgo de complicaciones feto-materna.

A
(ACOG No. 88, 2007)
A
(ACOG No. 88, 2007)
III
[E: Shekelle]
Colegio Argentino, 2009

✓/R

La amniocentesis Temprana no es recomendable por su alta incidencia de complicaciones.

Punto de Buena Práctica

E

Biopsia de vellosidades coriónicas (BVC)

A diferencia de la amniocentesis, que obtiene líquido amniótico, con la BVC se obtiene tejido coriónico del desarrollo placentario.

III
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

R

La BVC debe realizarse entre 9 a 13 semanas de gestación utilizando la vía trans-cervical o trans-abdominal. La ventaja que tiene la BVC sobre la amniocentesis es que el resultado del cariotipo fetal se obtiene más rápido.

I
(ACOG No. 88, 2007)
C
[E: Shekelle]
Wilson, 2005

Complicaciones de la biopsia de vellosidades coriales:

La pérdida fetal causada por la BVC es similar cuando se realiza amniocentesis del segundo trimestre pero esto sólo es válido en Centros Hospitalarios con experiencia. No existe diferencia en la pérdida fetal cuando se utiliza la vía transcervical o transabdominal para la BVC.

El riesgo del síndrome de regresión caudal y los defectos mandibulares causado por la BVC es incierta. Un análisis realizado por la WHO reporta una incidencia del síndrome de regresión caudal de 6 por 10,000 la cual no es muy diferente cuando se compara con la población general. Sin embargo otros reportes mencionan que es más frecuente cuando la BVC se realiza antes de la 9ª. semana de gestación.

Sangrado vaginal la cual puede ocurrir en el 32.2% después de la BVC transcervical.

La incidencia de la falla del cultivo, fuga de líquido amniótico o infección es menor al 0.5%

E

III

[E: Shekelle]

ACOG No. 88 , 2007

E

Cordocentesis

Consiste en la punción de la vena umbilical bajo visualización ultrasonográfica para la obtención de sangre fetal.

III

[E: Shekelle]

ACOG No. 88 , 2007

R

Los procedimientos invasivos obstétricos para el diagnóstico prenatal se ofrece a las mujeres embarazadas con factores de riesgo (edad, hallazgos ecográficos de una malformación mayor y dos o más malformaciones estructurales menores lo cual conduce a sospechar la presencia de trisomía 21 en el feto, tamiz bioquímico alterado, tamiz ecográfico alterado) y que previo asesoramiento con respecto a la explicación de la técnica, riesgos y beneficios de los procedimientos invasivos acepte el procedimiento.

La decisión de la mujer se basa en muchos factores, incluyendo principalmente en el riesgo que su feto tenga la alteración cromosómica, el riesgo de aborto por el procedimiento invasivo de un feto sin alteraciones y las consecuencias postnatales de tener un hijo afectado.

III

[E: Shekelle]

ACOG No. 88 , 2007

R

En pacientes con infección crónica como Hepatitis B, hepatitis C, etc. los procedimientos invasivos obstétricos para síndrome de Down se debe de considerar en forma cautelosa, en virtud de que existe escasa información sobre el riesgo de provocar infección fetal por realizar el procedimiento invasivo obstétrico, se debe ofrecer a la paciente el tamiz sérico y ecográfico.

D
[E: Shekelle]
 ACOG No. 88 , 2007

R

El asesoramiento genético implica la participación directa del médico genetista con la descripción a detalle del protocolo de diagnóstico prenatal, sus ventajas y desventajas, así como la disponibilidad y limitantes institucionales, evaluando el riesgo beneficio para cada pareja.

D
[E: Shekelle]
 ACOG, 2008

D
[E: Shekelle]
 WHO, 2003

D
[E: Shekelle]
 Guía de procedimientos en Obstetricia Basados en la Evidencia , 2009

R

Una vez confirmado el diagnóstico prenatal del síndrome de Down, el asesoramiento genético constituye el punto de partida para informar a la pareja sobre el síndrome su fundamento biológico, sus consecuencias clínicas, evolución, pronóstico, manejo y vigilancia postnatal dentro del instituto así como el riesgo de recurrencia para un futuro embarazo.

D
[E: Shekelle]
 WHO, 2003

D
[E: Shekelle]
 Guía de procedimientos en Obstetricia Basados en la Evidencia , 2009

E

El tamizaje y diagnóstico prenatal deberá respetar los preceptos universales del asesoramiento genético que son la justicia, la no maleficencia, respeto a la autonomía, la no directividad, confidencialidad.

D
[E: Shekelle]
 WHO, 2003

E

El asesoramiento genético prenatal, pretende preparar a la pareja para atender las necesidades de un recién nacido con discapacidad y aclarar las dudas que puedan generarse relacionadas con el diagnóstico y al mismo tiempo, atender las necesidades de la pareja que deberán recibir apoyo integral por parte de psicología y Trabajo social.

D
[E: Shekelle]
 WHO, 2003

R

Las pruebas genéticas de diagnóstico postnatal, prenatal, tratamiento e investigación deben ser precedidas siempre de un consentimiento informado con el objeto de que la pareja, en este caso, entienda los riesgos, incomodidades y beneficios de los procedimientos y que están dispuestos a someterse a éstos de manera voluntaria; la pareja debe ser consciente de las diversas alternativas, incluyendo la de no realizarse el procedimiento.

D
[E: Shekelle]
WHO, 2003
D
[E: Shekelle]
COGS, 2008

R

Todas las mujeres embarazadas con edad gestacional menor de 18 semanas deben tener un asesoramiento genético adecuado respecto a las ventajas y limitaciones de las pruebas de tamiz, así como de la disponibilidad de métodos de diagnóstico citogenético invasor, como la biopsia de vellosidades coriónicas y la amniocentesis. Se debe respetar que la paciente tome o rechace una o todas las pruebas u opciones ofrecidas en cualquier momento del proceso.

D
[E: Shekelle]
COMEGO, 2008

✓/R

A partir de la información proporcionada y dependiendo del mecanismo que haya producido el SD, se enfatizará el riesgo de recurrencia para que la pareja tome una decisión informada con respecto a su futuro reproductivo considerando las recomendaciones para un embarazo (Ver Guía de Atención Prenatal IMSS).

Punto de Buena Práctica

R

La pareja debe recibir la información completa verbal y por escrito firmar.

C
(ACOG, 2007)

✓/R

Dada la disponibilidad institucional y la utilidad del ultrasonido en el diagnóstico prenatal, se recomienda el adiestramiento y capacitación del personal para la correcta evaluación de marcadores ecosonográficos y defectos estructurales que sugieran sobre la posibilidad de cromosopatías fetales.

Punto de Buena Práctica

4.8 ASESORAMIENTO GENÉTICO

4.8.1 VIGILANCIA Y SEGUIMIENTO

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>R</p>	<p>Las pacientes con diagnóstico prenatal de SD confirmado, deberá ser vigilada por el equipo multidisciplinario integrado por Genética, y Ginecobstetricia o materno fetal de acuerdo al caso hasta concluir el embarazo, en donde se referirá a las especialidades correspondientes al recién nacido con SD</p> <p>Dado que se conoce que se asocia con cardiopatía y trastornos del crecimiento intrauterino deberá ser evaluada en un tercer nivel de atención para planificar bajo consenso de las especialidades involucradas el momento y condiciones óptimas para el nacimiento.</p>	<p>D [E: Shekelle] <i>Guía de procedimientos en Obstetricia Basados en la Evidencia , 2009</i></p>
<p>R</p>	<p>El diagnóstico prenatal ofrece información al médico y a los padres del estado actual del feto, no está formulado para la asistencia en la decisión de terminación del embarazo, con la finalidad de planear, asistir y asesorar la vigilancia del embarazo, y la atención obstétrica.</p>	<p>C <i>(ACOG, 2007)</i></p>

4.9 CRITERIOS DE REFERENCIA

4.9.1 DE PRIMER A SEGUNDO NIVEL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado	
<p>E</p>	<p>El personal de salud correspondiente al primer nivel de atención, deberá estar capacitado para informar, educar y comunicar, así como participar activamente en la detección temprana de los factores de riesgo para el diagnóstico prenatal de SD.</p>	<p>IV [E: Shekelle] <i>NOM-034-SSA2-2002</i></p>



El medico de primer nivel enviara a la paciente embarazada a la Especialidad de Ginecobstetricia con cualquier de las siguientes características:

- Identificación de factores de riesgo para SD
- Edad gestacional entre 10 hasta 14 semanas
- Paciente que cuente con estudios previos sugestivos de riesgo de SD.

Punto de Buena Práctica

Mujer de 35 años o más que desee conocer el riesgo de que su hijo padezca SD.



Las pacientes que se enviarán a Médico Ginecobstetra deberá contar con los siguientes estudios:

- Estudios prenatales de rutina
- Estudio ultrasonográfico si en su unidad cuenta con el recurso, de lo contrario solicitarlo en segundo nivel.

Punto de Buena Práctica

4.10 REFERENCIA DE SEGUNDO A TERCER NIVEL DE ATENCIÓN (GINECOBSTETRICIA)

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #90EE90; border: 1px solid black; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-right: 10px;"> R </div> <div> <p>Las embarazadas con alteraciones en marcadores bioquímicos o ultrasonográficos, anormales se deben de enviar a tercer nivel para ser ofrecido el estudio de cariotipo por expertos</p> </div> </div>	<p>II-2 A (SOGC, 2005)</p>
<div style="display: flex; align-items: center;"> <div style="background-color: #FFDAB9; border: 1px solid black; border-radius: 10px; width: 40px; height: 40px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin-right: 10px;"> ✓/R </div> <div> <p>La paciente con riesgo alto de SD deberá ser enviada al servicio Ginecobstetricia de Tercer nivel:</p> <ul style="list-style-type: none"> Estudios prenatales Ultrasonido con búsqueda de marcadores ecográficos específicos del SD si la edad gestacional se encuentra las 11 y 13.6 semanas. <p>En pacientes con embarazo 18 a 20 semanas de gestación deberá de contar con ultrasonido estructural con marcadores complementarios del segundo trimestre.</p> <p>En caso de contar con personal calificado</p> </div> </div>	<p>Punto de Buena Práctica</p>

4.11 REFERENCIA DE GINECOBSTETRICIA DE TERCER NIVEL AL SERVICIO DE GENÉTICA

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<div data-bbox="245 743 412 869" style="border: 1px solid orange; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 10px;">✓/R</div> <p data-bbox="440 653 1047 716">La paciente que será enviada al servicio de Genética deberá contar con:</p> <ul data-bbox="440 726 1047 961" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="440 726 1047 863">- Ultrasonido con reporte de marcadores ecográficos específicos del SD si la edad gestacional se encuentra las 11 y 13.6 semanas y asignación de riesgo. <li data-bbox="440 867 1047 961">- En pacientes con embarazo 18 a 20 semanas de gestación deberá de contar con ultrasonido estructural con marcadores del segundo trimestre. 	<p>Punto de Buena Práctica</p>

4.12 CONTRAREFERENCIA DE TERCER NIVEL (GENÉTICA A TERCER NIVEL (GINECOBSTETRICIA))

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
<div data-bbox="245 1535 412 1661" style="border: 1px solid orange; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block; margin-right: 10px;">✓/R</div> <p data-bbox="440 1545 1047 1711">La paciente será contra-referida al Hospital de procedencia una vez concluido el protocolo de diagnóstico genético prenatal en los casos en los que se descarte el diagnóstico de Síndrome de Down.</p>	<p>Punto de Buena Práctica</p>

4.13 CONTRAREFERENCIA DE GINECOBSTETRICIA DE TERCER NIVEL A GINECOBSTETRICIA DE SEGUNDO NIVEL

Evidencia / Recomendación	Nivel / Grado
	<p>La paciente será contra-referida al Hospital de procedencia una vez concluido el protocolo de diagnóstico genético prenatal en los casos en los que se descarte el diagnóstico de Síndrome de Down o cuando se diagnosticó SD y no se documentó sin comorbilidad materno fetal será enviada a segundo nivel para su seguimiento y atención obstétrica.</p>

Punto de Buena Práctica

5. ANEXOS

5.1. PROTOCOLO DE BÚSQUEDA

PROTOCOLO DE BÚSQUEDA.

Diagnóstico Prenatal del Síndrome de Down

La búsqueda se realizó en los sitios específicos de Guías de Práctica Clínica, la base de datos de la biblioteca Cochrane y PubMed.

Criterios de inclusión:

Documentos escritos en idioma inglés o español.

Publicados durante los últimos 5 años.

Documentos enfocados a diagnóstico o tratamiento.

Criterios de exclusión:

Documentos escritos en idiomas distintos al español o inglés.

Estrategia de búsqueda

Primera etapa

Esta primera etapa consistió en buscar guías de práctica clínica relacionadas con el tema:

Diagnóstico prenatal del Síndrome de Down en PubMed.

La búsqueda fue limitada a humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés o español, del tipo de documento de guías de práctica clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el término MeSh: Screening Down Syndrome. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, diagnosis, epidemiology, prevention and control, rehabilitation y se limitó a la población de mujeres embarazadas de cualquier edad. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 43 resultados, de los cuales se utilizaron 8 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

Protocolo de búsqueda de GPC.

Resultado Obtenido

```
("Screening Down Syndrome/ diagnosis"[Mesh] OR " /epidemiology"[Mesh] OR prevention and control"[Mesh] OR " /rehabilitation"[Mesh]) OR AND ("humans"[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp])) AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND ("aged"[MeSH Terms] OR "aged, >12 year and over"[MeSH Terms]) AND ("2000/01/01"[PDAT] : "2010/01/30"[PDAT]))
```

Algoritmo de búsqueda

- 1 Screening Down Syndrome [Mesh]
- 2.-Diagnosis [Subheading]
3. Epidemiology [Subheading]
- 4.Prevention andControl[Subheading]
5. #2 OR #3 OR #4
6. #1 And #6
7. 2005[PDAT]: 2010[PDAT]
8. Humans [MeSH]
9. #8 and # 10
- 10'. English [lang]
11. Spanish [lang]
12. #12 OR # 13
13. #11 AND # 14
14. Guideline [ptyp]
15. #15 AND #12
16. Aged 80 and over [MesSH]
17. #15 AND #16
20. - # 1 AND (# 2 OR # 3 OR #4 OR #5 OR #6) AND #9 AND #10 AND (#12 OR #13) and (#16) and #18

Segunda etapa

Una vez que se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica en PubMed y al haberse encontrado pocos documentos de utilidad, se procedió a buscar guías de práctica clínica en sitios Web especializados.

En esta etapa se realizó la búsqueda en 6 sitios de Internet en los que se buscaron guías de práctica clínica, en 6 de estos sitios se obtuvieron documentos, de los cuales se utilizaron 8 documentos para la elaboración de la guía.

No.	Sitio	Obtenidos	Utilizados
1	NGC	5	5
2	TripDatabase	45	16
3	www.nsu.govt.nz	1	1
4	www.comego.org.mx/	1	1
Totales			23

Tercera etapa

Se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas en la biblioteca Cochrane, relacionadas con el tema de desorden de ansiedad. Se obtuvieron 3 RS, 1 de los cuales tuvieron información relevante para la elaboración de la guía

5.2 SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

Criterios para Gradar la Evidencia

El concepto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) fue desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos, liderados por Gordon Guyatt, de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá. En palabras de David Sackett, *“la MBE es la utilización consciente, explícita y juiciosa de la mejor evidencia clínica disponible para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes individuales”* (Evidence-Based Medicine Working Group 1992, Sackett DL et al, 1996).

En esencia, la MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible -la evidencia- para aplicarla a la práctica clínica (Guerra Romero L, 1996).

La fase de presentación de la evidencia consiste en la organización de la información disponible según criterios relacionados con las características cualitativas, diseño y tipo de resultados de los estudios disponibles. La clasificación de la evidencia permite emitir recomendaciones sobre la inclusión o no de una intervención dentro de la GPC (Jovell AJ et al, 2006).

Existen diferentes formas de gradar la evidencia (Harbour R 2001) en función del rigor científico del diseño de los estudios pueden construirse escalas de clasificación jerárquica de la evidencia, a partir de las cuales pueden establecerse recomendaciones respecto a la adopción de un determinado procedimiento médico o intervención sanitaria (Guyatt GH et al, 1993). Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

A continuación se presentan las escalas de evidencia de cada una de las GPC utilizadas como referencia para la adopción y adaptación de las recomendaciones.

LA ESCALA MODIFICADA DE SHEKELLE Y COLABORADORES

Clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

Categoría de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Ia. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
Ib. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
IIa. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
IIb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-59

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS (ACOG). GRADOS DE RECOMENDACION Y EVIDENCIAS DE GUIA DE ACOG

Weighting According to a Rating Scheme (Scheme Given)

Calidad de la evidencia	
I	Evidencia obtenida de un ensayo controlado aleatorio
II-1	Evidencia obtenida de un ensayo controlado no aleatorio
II-2	Evidencia obtenida de una cohorte de casos y controles, de preferencia de más de un centro de trabajo de investigación.
II-3	Evidencia obtenida de comparaciones entre tiempos o lugares con o sin la intervención o resultados dramáticos en experimentos no controlados
III	Opinión de autoridades respetadas, basadas en la experiencia clínica, estudios descriptivos o reportes de comité de expertos.
Clasificación de recomendaciones	
A	Recomendaciones basadas en buena y consistente evidencia científica
B	Recomendaciones basada en limitada o inconsistente evidencia científica
C	Recomendaciones basadas en forma primaria en consensos u opiniones de experto

Fuente ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007 Invasive prenatal testing for aneuploidy.. Obstet Gynecol 2007; 110:1459.

“SOCG CLINICAL PRACTICE GUIDELINE PRENATAL SCREENING FOR FETAL ANEUPLOIDY, 2007”

Calidad de la Evidencia*		Clasificación de las Recomendaciones**	
Nivel	Significado	Grado	Significado
I	Evidencia procedente de Meta análisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados	A	Existe adecuada evidencia para recomendar acciones preventivas
II-1	Evidencia procedente de al menos un Ensayo Clínico Controlado no Aleatorizado bien diseñado	B	Existe evidencia aceptable para recomendar acciones preventivas
II-2	Evidencia de Estudios de Cohorte bien diseñados (prospectivos o retrospectivos) o Estudios de Caso Control, preferentemente por más de un centro o grupo de investigación	C	La evidencia existente es conflictiva y no permite hacer una recomendación para una acción preventiva, sin embargo hay otros factores que pueden influir en la toma de decisión.
II-3	Evidencia obtenida de comparación entre tiempos o lugares con o sin intervención. Resultados dramáticos en experimentos no controlados.	D	Hay evidencia aceptable para no recomendar la acción preventiva
III	Opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, Estudios Descriptivos o reportes de comités experimentados	E	Existe evidencia adecuada para no recomendar la acción preventiva.
		I	La evidencia es insuficiente (en calidad o cantidad) para hacer recomendaciones; sin embargo otros factores pueden influenciar la toma de decisión.

*La calidad de la evidencia y reportada en esta guía ha sido adaptada de la Evaluación de los Criterios de la Evidencia descritos en “Canadian Task Force on Preventive Care”

**Las recomendaciones incluidas en esta guía han sido adaptadas de la clasificación de las recomendaciones de los criterios descritos en la “Canadian Task Force on Preventive Care”

Fuente: “Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada” (JOGC,) No. 187, February, 2007

5.3 CLASIFICACIÓN O ESCALAS DE LA ENFERMEDAD

CUADRO 1 DIAGNÓSTICO PRENATAL

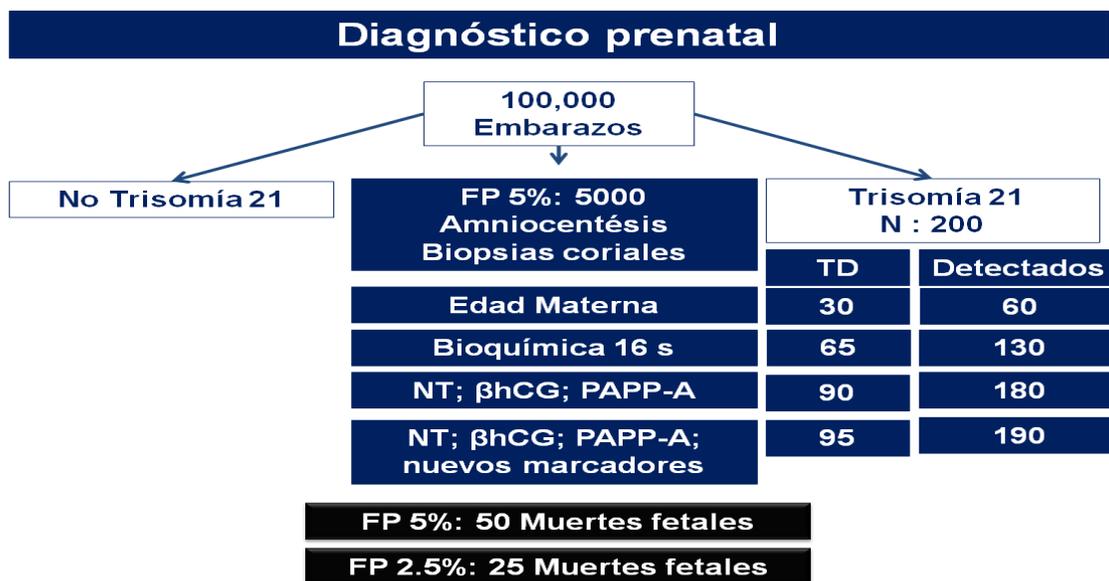


Diagrama que ejemplifica la forma en la cual se realiza el diagnóstico prenatal de Síndrome de Down SD en una población de 100,000 embarazos. Dada la prevalencia del padecimiento, se esperan en esta población 200 casos. Si se tiene en cuenta que para realizar el diagnóstico es necesario un estudio invasivo (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriales) para obtener un cariotipo fetal y que existe una pérdida del embarazo por cada 100 procedimientos realizados asociada al procedimiento, si a toda la población se le realizará un procedimiento invasivo, existirían 1000 muertes fetales (daño colateral) asociadas al diagnóstico. Por lo tanto, se recurren a pruebas de detección de población de riesgo para en ellas ofrecer dichos procedimientos. Se muestran la sensibilidad (tasa de detección (TD)) de diversas pruebas comúnmente utilizadas. La edad materna con tan solo una TD del 30% (detectaría sólo a 60 individuos con SD) hasta la asociación de Translucencia nucal (NT) con marcadores séricos del primer trimestre (gonadotropina coriónica humana fracción beta (βhCG) y la proteína plasmática tipo A asociada al embarazo (PAPP-A)) y los nuevos marcadores ultrasonográficos del primer trimestre (hueso nasal, ductos venoso, regurgitación tricuspídea, etc.) con una TD del 95% (detectaría a 190 individuos con SD). Los procedimientos invasivos se ofrecerían a los que la prueba detectara como positivos. En este caso, si la prueba tiene una tasa de falsos positivos (FP) del 5%, existirían como daño colateral 50 muertes fetales y con una tasa de FP del 2.5% de 25. Por esta razón, en diagnóstico prenatal se seleccionan las pruebas con el mejor equilibrio entre la mayor sensibilidad (TD) y la menor tasa de FP (daño colateral).

CUADRO II MARCADORES BIOQUÍMICOS Y ULTRASONOGRAFICOS EN CROMOSOMOPATIAS

Marcador	Euploidias	Trisomía 21	Trisomía 18	Trisomía 13
Translucencia nucal %	5	95	70	85
Longitud cefalocaudal mm	2	3.4	5.5	.4
B-HGC Mediana sérica (MoM)	1	2	0.2	0.5
PAPP-A MoM	1	0.5	0.2	0.3
Ausencia del hueso nasal %	2.5	60	53	45
Regurgitación tricuspídea%	1	55	33	30
Flujo de Ducto venoso%	3	66	58	55

Consultado de: Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Nicolaidis. Prenat Diagn , 2011; 31:7-15

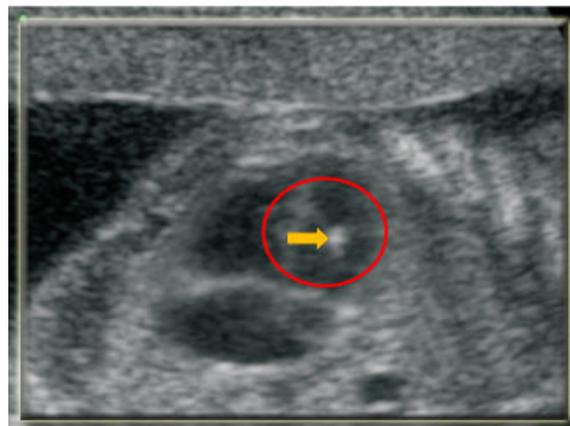
CUADRO III. MEDIDA DE LA TRANSLUCENCIA NUCAL

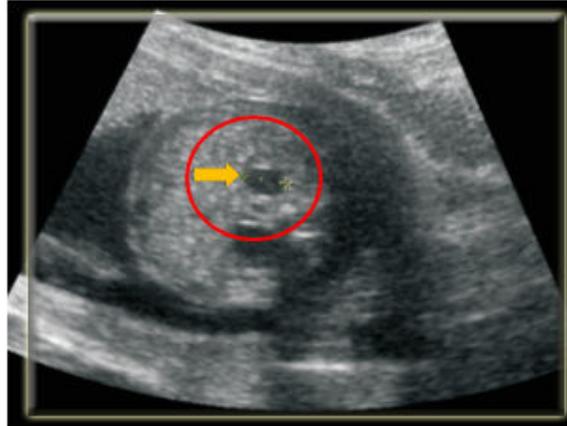


Nicolaides, 2004

- La edad gestacional debe ser de 11-13⁺⁶ semanas y la longitud cráneo-rabadilla de 45-84 mm.
- Debe de obtenerse un corte sagital medio del feto y la TN debe ser medida con el feto en posición neutra.
- Únicamente la cabeza fetal y el tórax superior deben incluirse en la imagen. La magnificación debe ser la máxima posible y siempre tal que cada mínimo movimiento de los calipers produzca un cambio de 0,1 mm.
- Debe medirse el máximo grosor de translucencia subcutánea entre la piel y el tejido que cubre la columna cervical. Debe prestarse especial atención a la hora de distinguir entre la piel fetal y el amnios.
- Los calipers deben situarse sobre las líneas que definen el grosor de la TN, la cruz del caliper debe ser difícilmente visible a medida que surge el borde de la línea y no debe verse en el fluido nucal.
- Durante la exploración debe de tomarse más de una medida y anotar finalmente la mayor de ellas.

CUADRO IV. FOCO ECOGÉNICO EN EL VENTRÍCULO CARDIACO IZQUIERDO



CUADRO V. PIELOECTACIA RENAL BILATERAL CON MEDICIÓN ANTERO-POSTERIOR**CUADRO VI. RECOMENDACIONES PARA EL ESTUDIO CITOGENÉTICO DE LÍQUIDO AMNIÓTICO**

Se realizará previa asepsia y antisepsia del abdomen, con paciente en decúbito dorsal la punción se realizará con guía ultrasonográfica para extraer inicialmente, 1 a 3 mL de líquido amniótico y desecharlos, posteriormente se tomarán 20 mililitros.

Las muestras se enviarán al laboratorio, las cuales se sembrarán de dos a cinco cultivos primarios, uno en botella de cultivo y el resto en cubreobjetos de 22x22mm en cajas de Petri cosechándose en metafase representativa entre 7 a 10 días después de la siembra analizándose con Técnica de Bandas G (GTG o GTW)

Se analizarán de 15 a 20 células de por lo menos de dos cultivos primarios siguiendo los lineamientos internacionales para su interpretación y se armará el cariotipo de una metafase representativa. Es recomendable conservar los frascos de cultivo como respaldo hasta el final del estudio.

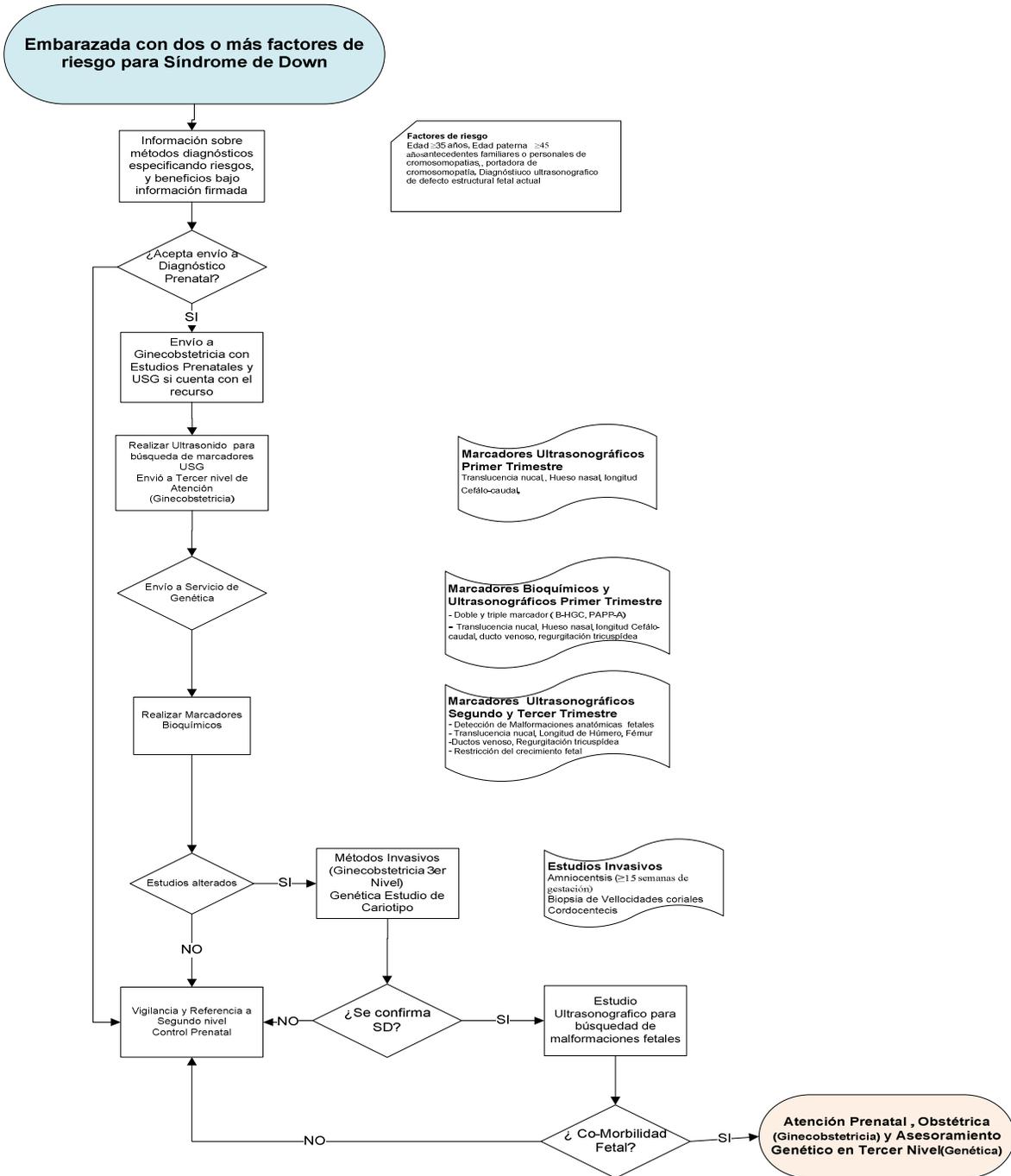
Fuente: Grether González y cols. Ginecología y Obstetricia de México, 2010; 78(9):493-503

5.4 MEDICAMENTOS

Es de diagnóstico y no proceden medicamentos

5.5 ALGORITMOS

ALGORITMO 1 ABORDAJE DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE DOWN EN LOS TRES NIVELES DE ATENCIÓN



6. GLOSARIO.

Asesoramiento Genético: Proceso de comunicación por el cual se permite establecer o determinar cuál el riesgo de ocurrencia o de recurrencia de un desorden genético. Él debe de incluir la ayuda individual o familiar para conocer:

- a) Los actos médicos: Diagnóstico, Pronóstico y Tratamiento;
- b) Establecer cuál es el rol de la genética en la patología cual es el riesgo de recurrencia
- c) Determinar cuáles son las opciones reproductivas Colegio Argentino, 2009

Amniocentesis: es un procedimiento en el cual se extrae una pequeña cantidad de líquido amniótico que contiene células fetales de donde se obtiene los cromosomas para determinar el cariotipo

Alfa-feto proteína (AFP) es un marcador bioquímico que se detecta en el suero materno, en el segundo trimestre para la detección de defectos del tubo neural, el síndrome de Down y otras condiciones patológicas del feto.

Conadotropina coriónica humana, fracción BETA (β -HCG): es un marcador bioquímico utilizado en el primer trimestre y segundo trimestre, como tamiz combinado sérico materno para el síndrome de Down y otras condiciones.

Diámetro biparietal (DBP): es la medición de la distancia que hay entre los huesos parietales del feto en su punto más ancho y se obtiene mediante la ecografía fetal.

Muestra de vellosidades coriónicas (CVS) es un procedimiento donde se extrae tejido (vellosidades coriónicas) durante las primeras etapas del embarazo. La muestra se utiliza para obtener los cromosomas para el análisis del cariotipo fetal y así, identificar algunas enfermedades cromosómicas.

Longitud de cráneo cauda (CRL): es la distancia que existe desde la parte superior del cráneo del feto a la parte inferior de la espina dorsal, medida durante una ecografía fetal.

Punto de corte: es el valor de una variable de tamiz, diferencia al tamiz positivo del tamiz negativo. Este punto, determina la división entre el bajo riesgo y un mayor riesgo de presentar patología. Para la detección del síndrome de Down, el punto de corte es de 1:300.

Falso positivo: es el resultado positivo para una enfermedad, indica que una persona padece una enfermedad cuando en realidad no la padece.

Falso negativo falso: resultado negativo para una enfermedad, la prueba indica que no padece una determinada enfermedad, cuando en realidad la padece

Inhibina a: marcador bioquímico en el suero materno para el diagnóstico en el segundo trimestre de síndrome de Down y otras condiciones

Cariotipo: representación de todos los cromosomas de una célula. Cualquier anomalía cromosómica que se puede ver a través de un microscopio será visible en el cariotipo. La mayoría incluyen: trisomías, triploidía y anomalías del cromosoma sexual. Anomalías estructurales tales como inversiones, translocaciones de lesiones y duplicación de los cromosomas.

Múltiplo de la mediana (MoM): Se calcula dividiendo la concentración de un marcador en la mujer investigada, entre la mediana de las concentraciones de ese marcador en los embarazos no afectados con la misma edad gestacional (programa informático que comparan los parámetros bioquímicos y ecográficos de la paciente con la mediana de su edad gestacional expresándose MoM).

Translucencia nucal (NT): es un marcador ultrasonográfico que mide el espacio eco-negativo situado en la zona posterior de la nuca del feto y es un marcador de alteraciones cromosómicas y otras anomalías.

Proteína placentaria plasmática asociada al embarazo (PAPP-A): es un marcador bioquímico utilizado en el primer trimestre que al combinar con otros marcadores permite la detección de síndrome de Down y otras condiciones

Sensibilidad: Es la proporción de pacientes con la enfermedad que presenta un resultado positivo, indica lo bueno que es una prueba para identificar a las personas enfermas. Equivale a la tasa de detección.

Especificidad: Proporción de individuos sin la enfermedad que presentan un resultado negativo, indica hasta qué punto es buena la prueba para identificar a los individuos que no tienen la enfermedad. (Capacidad de la prueba para clasificar correctamente al sano como sano)

Espina bífida: es un defecto del tubo neural caracterizada por fisura congénita de la columna vertebral por lo general con protrusión herniaria de las meninges y, a veces el CDR espinal

Trisomía 18 (síndrome de Edwards): Enfermedad cromosómica caracterizada con discapacidad intelectual, peso bajo al nacer, microcefalia, mandíbula pequeña, puños apretados, dedos superpuestos, defectos cardiacos, anomalías y de otros órganos. Con alta mortalidad in útero y los que nacen vivos, con muerte dentro del primer mes de vida.

Trisomía 13 (síndrome de Patau): Enfermedad cromosómica Con discapacidad intelectual, Defectos en Corazón, cerebro o la médula espinal, microftalmia, , fisura de labio, paladar hendido, hipotonía muscular, la Mayoría Nacen muertos o mueren en Sus Primeros Días o Semanas de Vida.

ESTRIOL no Conjugado (μE3) es marcador Bioquímico utilizado en El Segundo Trimestre de suero materno para la Detección de Síndrome de Down y Otras Condiciones

Tamiz Proceso de investigar una población mediante una o más pruebas de detección específicas y definir el valor de corte o crítico para identificar individuos de la población que se encuentran en riesgo elevado para un padecimiento en particular. El tamiz puede realizarse a la población pero el diagnóstico sólo se hace al paciente individual.

El tamiz para un padecimiento debe realizarse sólo cuando éste se considere lo suficientemente grave como para requerir una intervención. Los marcadores utilizados en el tamiz deben ser

capases de identificar una proporción significativa de personas afectadas con un mínimo de fallas en la identificación de las no afectadas.

Debe existir una prueba de confirmación precisa para definir si la persona con tamiz positivo verdaderamente tiene un padecimiento, y debe existir también una intervención accesible a todos los afectados identificados

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. ACOG Practice Bulletin No. 77. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol* 2007;109:217-27.
<https://www.sfm.org/attachedFiles09/pb077.pdf>
2. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007 Invasive prenatal testing for aneuploidy.. *Obstet Gynecol* 2007; 110:1459.
Disponible en: [Guideline.gov](http://www.guideline.gov)
3. Aagaard-Tillery KM, Malone FD, Nyberg DA, Porter TF, Cuckle HS, Fuchs K, Sullivan L, Comstock CH, Saade GR, Eddleman K, Gross S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, Bianchi DW, D'Alton ME; First and Second Trimester Evaluation of Risk Research Consortium. Role of second-trimester genetic sonography after Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 2009;114:1189-96.
4. Cicero S, Sacchini C, Rembouskos G, Nicolaidis KH Sonographic markers of fetal aneuploidy-a review. *Placenta*. 2003;24 Suppl B:S88-98.
5. Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. (COMEGO) Tamiz genético prenatal: marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestres. Dra. Dora Gilda Mayén Molina. Dra. Patricia Grether González, Dra. Mónica Aguinaga Ríos. *Guías de practica Clínica* , 2008: 41-58
6. Crossley Jennifer A., Aitkena, David A. Cameron Alan D., Elizabeth McBridea, Connor Michael. Combined ultrasound and biochemical screening for Down's Syndrome in the first trimester: a Scottish multicentre study. *BJOG: an International Journal of O Obstetrics and Gynaecology* June 2002, Vol. 109, pp. 667-676
7. Emery and Rimoin's en *Principles and Practice of Medical Genetics*.. Elsevier . 2007. 5th ed. Vol 2. Pag. 1016.
8. Framarin Alicia . First-trimester prenatal screening for Down syndrome and other aneuploidies. (AETMIS). Bibliothèque nationale du Québec, 2003. National Library of Canada, 2003. ISBN 2-550-40841-1
Consultado: <http://www.aetmis.gouv.qc.ca>
9. Grether-González Patricia, Cámara-Polanco Virginia, Ulloa-Avilés Verónica, Salas-Labadía, Almanza-Márquez Roberto. Diagnóstico Prenatal por amniocentesis. Experiencia clínica y citogenética en 1,500 casos. *Ginecología y OBsetericia de México*, 2010;78(9):493-503
10. Guía de Procedimientos en Obstetricia Basados en la evidencia. Colegio de Médicos de la Provincia de Buenos Aires Distrito III
Tercera Edición 2009
<http://www.colmed3.com.ar/frp/obstetricia.pdf>
11. Guidelines for maternity providers offering antenatal screening for Down syndrome and other conditions in New Zealand. November 2009 by the National Screening Unit PO Box 5013, Wellington, New Zealand
Disponible: www.nsu.govt.nz
12. ISCN 2009: International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Lisa G. Shaffer. 2009. Karger.
13. NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-034-SSA2-2002, PARA LA PREVENCION Y CONTROL DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO.
Consultado: <http://bibliotecas.salud.gob.mx/cgi-bin/library>
14. Nicolaidis Kypros H. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. *Prenat Diagn* 2011; 31: 7-15

15. Nicolaides Kypros H, Falcón O. La ecografía de las 11–13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004. 14
<http://www.fetalmedicine.com/fmf/FMF-spanish.pdf>
16. Neilson JP. Ultrasound for fetal assessment in early pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 1998, Issue 4. Art. No.: CD000182. DOI: 10.1002/14651858.CD000182.
Actualizado 2007
17. Recommended "Best Practice" Guidelines on antenatal screening for trisomy 21 (Down Syndrome) and other fetal aneuploidies. College of Obstetricians and Gynecologists Singapore (COGS). January 2008
18. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. Summers Anne M., MD, North York ON Sylvie Langlois MD, Vancouver BC Phil Wyatt. Prenatal Screening for Fetal Aneuploidy. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE. FEBRUARY JOGC FÉVRIER. February 2007 No. 187: 147-161
19. Souka AP, von Kaisenberg CS, Hyett JA, Sonek JD, Nicolaides KH. Increased nuchal translucency with normal karyotype. Increased nuchal translucency with normal karyotype. 2001.
20. Van Den Hof Michel, Halifax NS, Wilson Douglas R, Fetal Soft Markers in Obstetric Ultrasound. SOGC. J Obstet Gynaecol Can 2005;27(6):592–612
21. Review of Ethical Issues in Medical Genetics, Wertz, J.C. Fletcher, K. Berg. World Health Organization Human Genetics Programme (WHO) 2003.
Disponible:
http://www.who.int/genomics/publications/en/ethical_issuesin_medgenetics%20report.pdf
Consultado 23/11/2011
22. Wilson R. D, Greg Davies, MD, Kingston ON, Gagnon Alain, Desilets Valerie, Reid Gregory J, et al. Amended Canadian Guideline for Prenatal Diagnosis (2005) Change to 2005-Techniques for Prenatal Diagnosis. SOGC. J Obstet Gynaecol Can 2005;27(11):1048–1054
23. Wright D, Spencer K, Kagan K, Tørring N, Petersen OB, Christou A, Kallikas J, Nicolaides KH. First-trimester combined screening for trisomy 21 at 7-14 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010; 36:404-11.

8. AGRADECIMIENTOS.

Se agradece a las autoridades de Instituto Mexicano del Seguro Social las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por el Instituto Mexicano del Seguro Social y el apoyo, en general, al trabajo de los expertos.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Lic. Francisco García Gómez	Licenciado e Bibliotecología adscrito al CENAIDS. Instituto Mexicano del Seguro Social
Dr. Miguel Arturo Márquez Gutiérrez	Jefe de Servicio de Genética UMAE Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza" Delegación, Norte D.F.
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajería División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE

9. COMITÉ ACADÉMICO.

Instituto Mexicano del Seguro Social, División de Excelencia Clínica Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad / CUMAE

Dr. José de Jesús González Izquierdo	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Jefe de División
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. María del Rocío Rábago Rodríguez	Jefa de Área de Innovación de Procesos Clínicos
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dr. Judith Gutiérrez	Jefe de área
Dra. María Luisa Peralta Pedrero	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Gloria Concepción Huerta García	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. María Eugenia Mancilla García	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Analista Coordinador
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador