

TÍTULO DE INVESTIGACIÓN:

**BASES GENÉTICAS Y CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES CROMOSÓMICOS DOWN,
TURNER Y KLINEFELTER**

**ESTUDIANTE:**

ARAMBULO QUINTANA, Melanny Yasiré

CARRERA:

ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

CURSO:

Genética y Embriología

DOCENTES:

Dr. Darío Estanislao Vásquez Estela

Dra. Geraldina Fortunata Paredes Bottoni

Huacho - 2025

Índice

1. Introducción	4
1.1. Presentación del tema	4
1.2. Justificación.....	5
1.3. Objetivos	5
1.3.1. Objetivo general	5
1.3.2. Objetivos específicos	5
2. Desarrollo.....	6
2.1. Bases genéticas y etiología	6
2.1.1. Síndrome de Down (Trisomía 21).....	6
2.1.2. Síndrome de Turner (Monosomía X)	8
2.1.3. Síndrome de Klinefelter (47, XXY)	9
2.2. Características clínicas	11
2.2.1. Síndrome de Down	11
2.2.2. Síndrome de Turner	11
2.2.3. Síndrome de Klinefelter	12
2.3. Diagnóstico molecular y citogenético	13
2.3.1. Diagnóstico prenatal	13
2.3.1.1. Evaluación ecográfica	15
2.3.1.2. Marcadores bioquímicos	16
2.3.1.3. Diagnóstico invasivo y no invasivo	16
2.3.2. Diagnóstico posnatal	17
2.3.3. Importancia	18
2.4. Complicaciones y comorbilidades.....	18
2.4.1. Complicaciones cardiovasculares.....	18
2.4.2. Alteraciones endocrinas y metabólicas	19
2.4.3. Alteraciones neurológicas y neurocognitivas.....	20
2.4.4. Riesgo oncológico y hematológico.....	22
2.4.5. Alteraciones reproductivas.....	23
2.5. Manejo terapéutico y estrategias de intervención.....	26
2.5.1. Síndrome de Down	26
2.5.2. Síndrome de Turner	27

2.5.3. <i>Síndrome de Klinefelter</i>	28
3. Conclusiones	29
4. Bibliografía	30

1. Introducción

1.1. Presentación del tema

Los síndromes cromosómicos son trastornos genéticos causados por anomalías en el número o la estructura de los cromosomas, que contienen el material hereditario esencial para el desarrollo y funcionamiento del organismo humano. Estas alteraciones pueden surgir durante la meiosis o en las primeras divisiones celulares del embrión, dando lugar a un amplio espectro de manifestaciones clínicas que afectan múltiples sistemas, como el crecimiento, el desarrollo neurológico, el sistema endocrino, el metabolismo y la infertilidad (Yahaya, T. et al, 2021).

Entre los síndromes cromosómicos más frecuentes y de mayor relevancia clínica destacan el síndrome de Down, causado por una trisomía del cromosoma 21; el síndrome de Turner, que involucra la monosomía parcial o total del cromosoma X; y el síndrome de Klinefelter, caracterizado por la presencia de un cromosoma X adicional en varones (47,XXY). Cada uno presenta un cuadro clínico particular que incluye desde alteraciones físicas evidentes hasta problemas reproductivos y hormonales (Santamaría, N., 2022).

La investigación actual en genética ha permitido importantes avances en las técnicas de diagnóstico prenatal, particularmente a través del análisis no invasivo del ADN fetal circulante en el plasma materno. Métodos como la secuenciación masiva asistida por haplotipos han mejorado la precisión en la detección de síndromes cromosómicos, incluso en etapas tempranas del embarazo, reduciendo los riesgos asociados a procedimientos invasivos y favoreciendo una detección más segura y eficaz (Ju et al., 2023). Estos avances refuerzan la necesidad de

comprender estos trastornos desde una perspectiva integral que incluya su base genética, sus manifestaciones clínicas y las herramientas actuales para su identificación.

1.2. Justificación

El estudio de los síndromes cromosómicos es fundamental en medicina porque estas alteraciones genéticas constituyen una causa significativa de morbilidad, discapacidad intelectual y malformaciones congénitas. Su identificación temprana permite intervenciones clínicas oportunas que pueden mejorar sustancialmente la calidad de vida del paciente y reducir complicaciones asociadas. Conocer su base genética, manifestaciones clínicas y opciones de tratamiento también es clave para ofrecer asesoramiento genético adecuado a las familias y tomar decisiones totalmente informadas.

1.3. Objetivos

1.3.1. Objetivo general

Describir y analizar las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los principales síndromes cromosómicos, incluyendo Down, Turner y Klinefelter.

1.3.2. Objetivos específicos

1. Explicar las bases genéticas y citogenéticas que originan los síndromes de Down, Turner y Klinefelter.
2. Caracterizar las manifestaciones clínicas específicas y sistémicas de los síndromes de Down, Turner y Klinefelter.
3. Detallar los métodos diagnósticos utilizados para la identificación precisa, tanto prenatales como postnatales.

4. Describir las complicaciones médicas asociadas y las estrategias terapéuticas actuales para su manejo.

2. Desarrollo

2.1. Bases genéticas y etiología

Los síndromes cromosómicos constituyen un grupo de alteraciones genéticas causadas por anomalías en el número o la estructura de los cromosomas. Estas anomalías pueden originarse principalmente por errores durante la meiosis, fenómeno conocido como no disyunción, que consiste en la falla en la separación correcta de los cromosomas homólogos o cromátidas hermanas. Este evento conduce a la formación de gametos con un número anormal de cromosomas, lo que ocasiona, tras la fecundación, la presencia de monosomías, trisomías o aneuploidías complejas (Yahaya et al., 2021).

2.1.1. *Síndrome de Down (Trisomía 21)*

El síndrome de Down es la aneuploidía autosómica más frecuente en humanos, con una incidencia aproximada de 1 en cada 700 nacimientos vivos. Su etiología principal es la trisomía libre del cromosoma 21, producto de un error en la segregación cromosómica durante la meiosis, específicamente una no disyunción en la anafase I o II. En cerca del 88-90% de los casos, la alteración tiene origen materno, asociada a la edad avanzada de la madre, lo que refleja la relación entre el envejecimiento ovocitario y la ineficiencia en los puntos de control meióticos (Ju et al., 2023). El resto corresponde a errores en la meiosis paterna o a errores postcigóticos que conducen a mosaicismo, en el que coexisten líneas celulares euploides (46,XX o 46,XY) y aneuploides (47,XX,+21) (Yahaya et al., 2021).

Otro mecanismo etiológico, menos frecuente (3-4% de los casos), es la translocación robertsoniana, que implica la fusión del cromosoma 21 con otro cromosoma acrocéntrico, como el 14 o 15. Esta condición puede presentarse de forma esporádica o hereditaria, lo que la hace clínicamente relevante en el asesoramiento genético, ya que progenitores portadores balanceados tienen riesgo aumentado de recurrencia (Santamaría et al., 2022). Por último, un pequeño porcentaje (1-2%) corresponde a mosaicismo cromosómico, que ocurre por errores mitóticos en etapas tempranas del desarrollo embrionario, generando un fenotipo clínico variable según el grado de afectación celular (Ju et al., 2023).

Desde el punto de vista molecular, la presencia de material extra del cromosoma 21 provoca una desequilibrada expresión génica, con impacto directo en el desarrollo neuronal, la formación cardíaca y la respuesta inmune. Entre los genes críticos se encuentran DYRK1A, que participa en la neurogénesis y se asocia al déficit cognitivo; SOD1, cuya sobreexpresión incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el estrés oxidativo; y APP, vinculado a la acumulación de péptido beta-amiloide y el desarrollo temprano de Alzheimer en individuos con síndrome de Down (Santamaría et al., 2022).

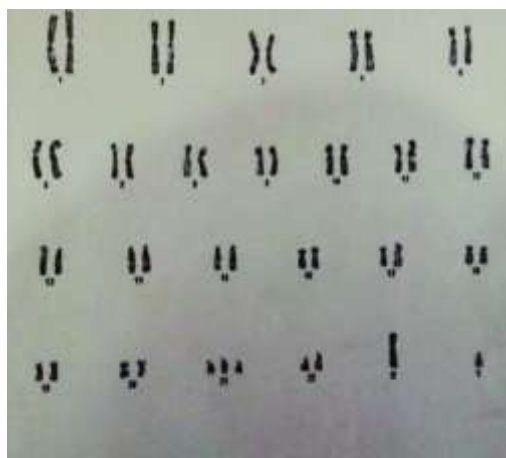


Figure 1. Cariotipo característico en Síndrome de Down. Tomada de Portilla, C. et al. (2021)

2.1.2. *Síndrome de Turner (Monosomía X)*

El síndrome de Turner es consecuencia de la pérdida completa o parcial de un cromosoma X, lo que ocasiona una monosomía (45,X) o un mosaicismo (45,X/46,XX u otras combinaciones). Este trastorno afecta exclusivamente a individuos fenotípicamente femeninos y tiene una incidencia aproximada de 1 en cada 2.500 nacimientos vivos. La alteración se origina principalmente por errores meióticos durante la gametogénesis paterna en la mayoría de los casos ($\approx 70\%$), aunque también puede producirse por errores en la línea materna (Santamaría et al., 2022). Asimismo, la existencia de mosaicismos suele deberse a errores mitóticos posteriores a la fecundación (Yahaya et al., 2021).

Desde la perspectiva genética, la haploinsuficiencia del gen SHOX (short stature homeobox), localizado en el brazo corto del cromosoma X (Xp22), constituye un factor clave en la talla baja y las anomalías esqueléticas. Además, la ausencia parcial o total de genes involucrados en la diferenciación gonadal conduce a disgenesia ovárica e insuficiencia ovárica primaria. Se ha evidenciado, asimismo, la participación de genes relacionados con la función cardiovascular, lo que explica la alta incidencia de coartación de la aorta y otras malformaciones cardíacas (Santamaría et al., 2022).

En el ámbito epigenético, estudios recientes han demostrado alteraciones en la inactivación del cromosoma X (XCI), un proceso regulado por el gen XIST y por microARNs específicos, que en condiciones normales equilibran la dosis génica. En el síndrome de Turner, la ausencia de un cromosoma X interrumpe este mecanismo, provocando una sobreexpresión o infraexpresión de genes que contribuyen al fenotipo clínico (Yahaya et al., 2021). Adicionalmente, se han identificado biomarcadores

moleculares, como la desregulación de miR-486-5p, miR-320a y miR-126, asociados a rigidez aórtica y alteraciones metabólicas (Ju et al., 2023).

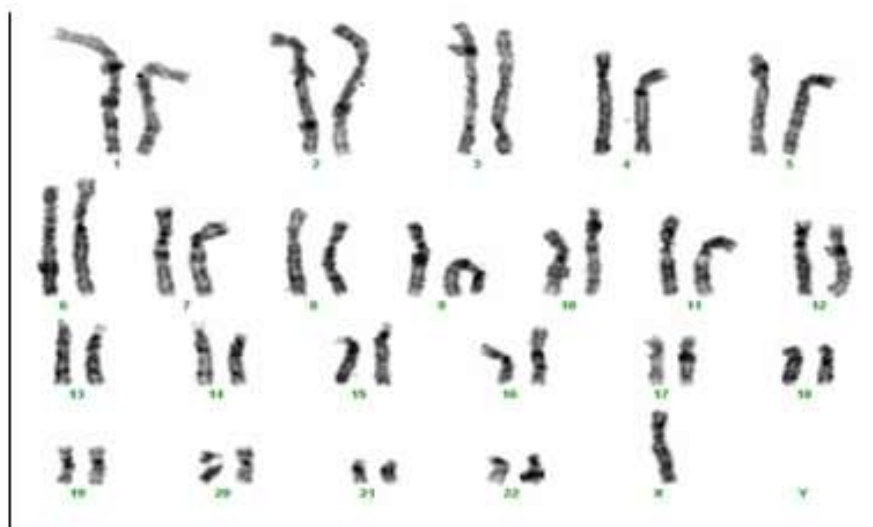


Figure 2. Cariotipo característico en Síndrome de Turner. Tomada de Díaz, P. et al. (2013).

2.1.3. Síndrome de Klinefelter (47, XXY)

El síndrome de Klinefelter se produce por la presencia de un cromosoma X adicional en individuos con cariotipo masculino (47,XXY), aunque también existen variantes más complejas (48,XXXY; 49,XXXXY) y casos de mosaicismo (46,XY/47,XXY), que modulan la expresión fenotípica. Su origen se asocia a la no disyunción meiótica en cualquiera de los progenitores, con proporciones similares entre la meiosis materna y paterna. En el caso materno, la frecuencia aumenta con la edad avanzada, debido al deterioro de los mecanismos de segregación cromosómica (Santamaría et al., 2022).

A nivel molecular, la presencia de un cromosoma X adicional provoca una sobredosificación génica parcial, ya que algunos genes del cromosoma X escapan al proceso de inactivación mediado por XIST, fenómeno conocido como escape de inactivación. Entre estos genes se encuentra SHOX, cuya duplicación explica la estatura alta característica. Otros genes implicados afectan la función testicular, provocando

hipogonadismo primario y, en consecuencia, azoospermia e infertilidad (Yahaya et al., 2021). Este desequilibrio también impacta en la función neurocognitiva y en la regulación hormonal, lo que se traduce en síntomas como dificultades en el lenguaje y riesgo aumentado de trastornos psiquiátricos, como depresión y ansiedad (Santamaría et al., 2022).

Investigaciones recientes en genómica funcional han demostrado que el síndrome de Klinefelter no solo altera la expresión de genes del cromosoma X, sino que también afecta redes regulatorias en todo el genoma, modificando vías relacionadas con la neurodesarrollo, el metabolismo y el sistema inmune. Estas observaciones explican la asociación entre el síndrome y comorbilidades metabólicas como obesidad, diabetes tipo 2 y dislipidemia (Ju et al., 2023).

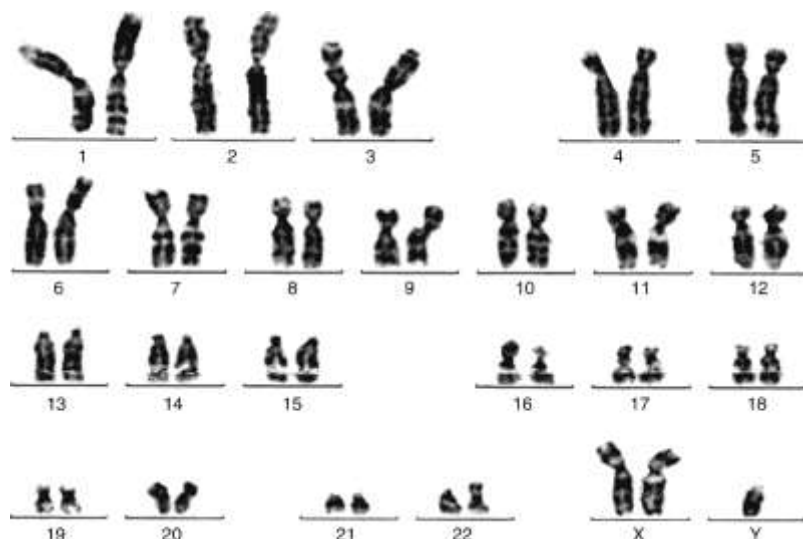


Figure 3. Cariotipo característico en Síndrome de Klinefelter. Tomada de Giménez, S. et al. (2010).

2.2. Características clínicas

2.2.1. *Síndrome de Down*

El síndrome de Down se caracteriza por un fenotipo clínico distintivo que afecta múltiples sistemas orgánicos. Entre las manifestaciones faciales más comunes se incluyen hipotonía generalizada, perfil facial aplanado, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, epicanto y lengua protruyente (Mégarbané et al., 2022). A nivel musculoesquelético, los recién nacidos presentan hiperlaxitud ligamentosa y extremidades cortas, mientras que la talla final tiende a ser inferior a la media poblacional. Asimismo, son frecuentes las anomalías dermatoglíficas y la presencia de pliegue palmar único (Bull, 2020).

En el ámbito neurológico, la discapacidad intelectual constituye un rasgo cardinal, con un coeficiente intelectual que varía entre 30 y 70, aunque el desarrollo socioafectivo suele estar relativamente preservado. Se observan también retraso en el lenguaje y dificultades en memoria verbal, mientras que las habilidades visuales son relativamente conservadas (Mégarbané et al., 2022). Las comorbilidades médicas más frecuentes incluyen cardiopatías congénitas (presente en aproximadamente 40% de los casos), alteraciones gastrointestinales (estenosis duodenal, enfermedad celíaca), hipotiroidismo y una susceptibilidad incrementada a leucemia linfoblástica aguda y enfermedad de Alzheimer de inicio temprano (Bull, 2020).

2.2.2. *Síndrome de Turner*

El síndrome de Turner se manifiesta con una constelación de hallazgos clínicos relacionados con monosomía X o deleciones parciales. Entre las características fenotípicas destacan la talla baja, el cuello ancho (pterigium colli), tórax ancho con hipertelorismo

mamario y la implantación baja del cabello en la nuca (Gravholt et al., 2019). A nivel neonatal, son frecuentes los edemas en dorso de manos y pies, que constituyen un signo temprano del trastorno.

Desde el punto de vista endocrinológico, la insuficiencia ovárica primaria es prácticamente universal y conlleva la ausencia de desarrollo puberal espontáneo en la mayoría de los casos. Este hallazgo se asocia con hipogonadismo hipergonadotrópico y niveles elevados de FSH y LH. A nivel cardiovascular, se observan anomalías como coartación de la aorta, válvula aórtica bicúspide e hipertensión arterial, lo que incrementa significativamente el riesgo de disección aórtica (Gravholt et al., 2019; Shankar & Backeljauw, 2018). Otras comorbilidades frecuentes incluyen alteraciones renales (riñón en herradura), otitis recurrentes, pérdida auditiva neurosensorial y riesgo elevado de enfermedades autoinmunes, especialmente tiroiditis de Hashimoto (Shankar & Backeljauw, 2018).

2.2.3. Síndrome de Klinefelter

El síndrome de Klinefelter (47,XXY) se asocia a una presentación clínica variable, que puede pasar inadvertida en etapas tempranas. Las características clásicas incluyen talla alta desproporcionada, extremidades largas, ginecomastia y habitualmente testículos pequeños con hipogonadismo primario (Bojesen et al., 2020). Durante la adolescencia se observan niveles reducidos de testosterona con elevación compensatoria de gonadotropinas, lo que conlleva a vello corporal escaso, disminución de masa muscular y distribución grasa tipo ginecoide.

En el plano reproductivo, la mayoría de los pacientes presentan azoospermia no obstructiva secundaria a degeneración del epitelio germinal, siendo la infertilidad un hallazgo característico. A nivel neurocognitivo, se documentan dificultades en lenguaje expresivo, lectura y escritura, así como problemas en funciones ejecutivas; además, se ha reportado un riesgo incrementado de trastornos del espectro autista y TDAH (Bojesen et al., 2020). Las comorbilidades incluyen síndrome metabólico, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia y mayor susceptibilidad a osteoporosis por déficit androgénico prolongado.

2.3. Diagnóstico molecular y citogenético

El diagnóstico de los síndromes cromosómicos Down, Turner y Klinefelter constituye un proceso integral que combina evaluación clínica, estudios ecográficos, pruebas bioquímicas y técnicas genéticas. Este abordaje tiene como objetivos la detección temprana, la confirmación del diagnóstico y la planificación del manejo interdisciplinario, tanto en el periodo prenatal como posnatal. La introducción de herramientas de alta sensibilidad, como la secuenciación masiva (NGS), ha revolucionado la práctica diagnóstica, complementando métodos clásicos como el cariotipo y la hibridación fluorescente in situ (FISH) (Ju et al., 2023).

2.3.1. Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal se fundamenta en dos fases: cribado (screening) y confirmación diagnóstica. El cribado se basa en hallazgos ecográficos y bioquímicos durante el primer y segundo trimestre, mientras que la confirmación se realiza mediante estudios invasivos (amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas) y análisis genéticos.

Ante un riesgo elevado, se recomienda la prueba prenatal no invasiva (NIPT), que analiza ADN fetal libre en la sangre materna. El NIPT ofrece una alta sensibilidad para aneuploidías, aunque sus resultados deben confirmarse mediante técnicas invasivas como la biopsia corial o la amniocentesis. La Figura 4 resume el flujo diagnóstico recomendado en la práctica clínica actual.

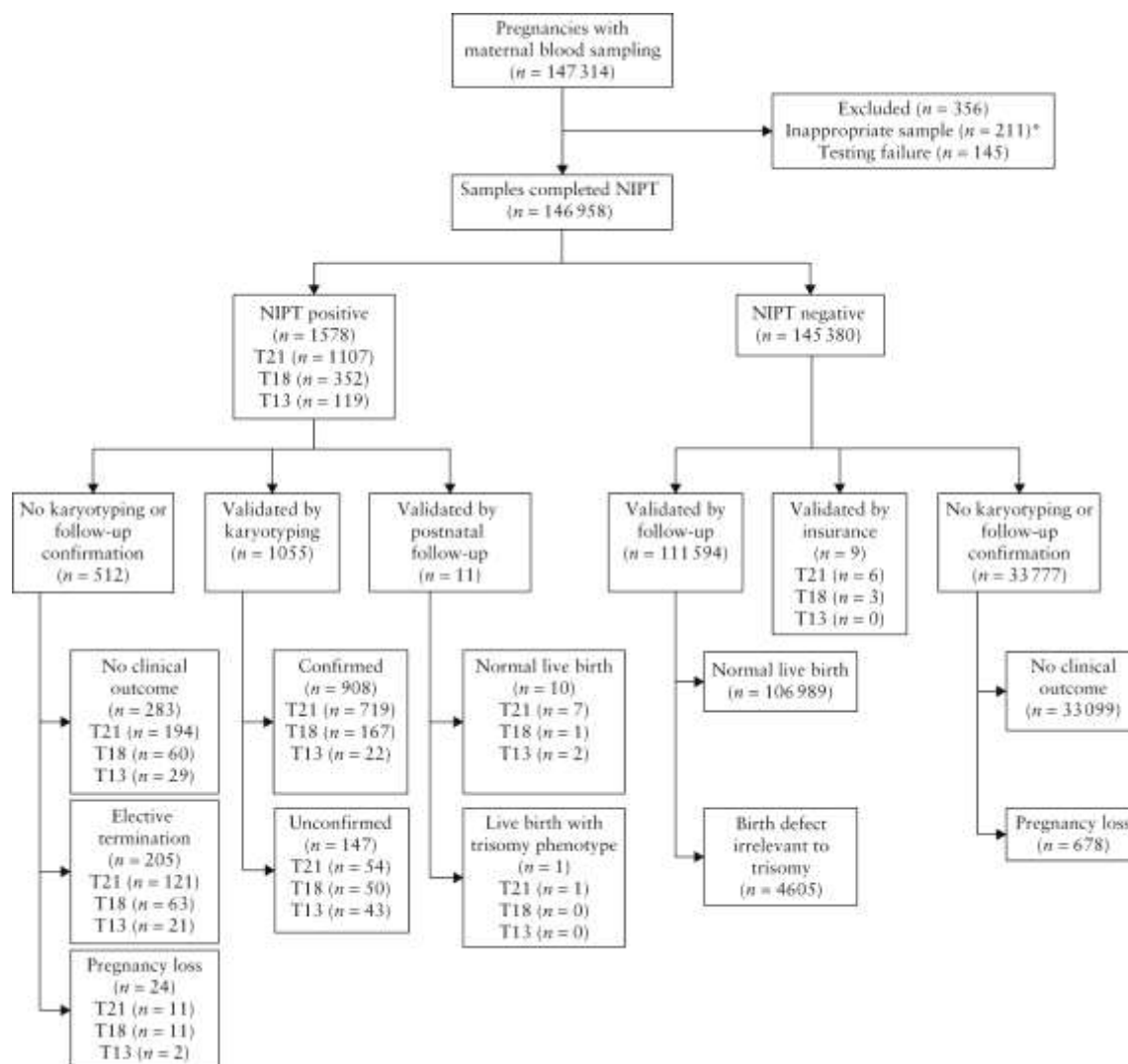


Figure 4. Flujograma del diagnóstico prenatal basado en NIPT y pruebas confirmatorias. Tomada de Zhang, H. et al. (2015)

2.3.1.1. Evaluación ecográfica

La ecografía es la herramienta fundamental en el cribado prenatal. En el primer trimestre, la medición de la translucencia nuchal (TN) es el marcador ecográfico más sensible para aneuploidías. Una TN superior a 3 mm entre las 11 y 14 semanas se asocia con un riesgo incrementado de trisomía 21, monosomía X y otras alteraciones cromosómicas (Salomon et al., 2022). En el síndrome de Down, además, pueden observarse la ausencia o hipoplasia del hueso nasal y alteraciones en el flujo del ductus venoso. En el síndrome de Turner, los hallazgos son más evidentes: higroma quístico, linfedema generalizado e hidropesía fetal, que se correlacionan con una alta probabilidad de pérdida gestacional (Gravholt et al., 2019). En contraste, el síndrome de Klinefelter suele carecer de marcadores ecográficos específicos, por lo que rara vez se detecta mediante este método (Bojesen et al., 2020).

Durante el segundo trimestre, la ecografía morfológica puede identificar signos indirectos. En Down, los hallazgos incluyen braquicefalia, femur corto, hiperecogenicidad intestinal, pielectasia renal y cardiopatías congénitas como el defecto del canal auriculoventricular (Mégarbané et al., 2022). En Turner, se mantiene la presencia de higroma quístico y edema subcutáneo, además de anomalías cardíacas como coartación aórtica. En Klinefelter, nuevamente, los hallazgos ecográficos son inespecíficos, lo que explica la baja detección prenatal (Bojesen et al., 2020).

2.3.1.2. Marcadores bioquímicos

El cribado bioquímico se basa en la medición de marcadores séricos maternos. En el primer trimestre, el análisis combinado de β -hCG libre y proteína plasmática asociada al embarazo (PAPP-A), junto con la TN, mejora la sensibilidad diagnóstica. En la trisomía 21, la β -hCG se encuentra significativamente elevada, mientras que PAPP-A está disminuida (Salomon et al., 2022). En Turner, se observa una reducción marcada de PAPP-A y alteraciones variables de β -hCG, asociadas con alto riesgo de aborto espontáneo (Gravholt et al., 2019).

En el segundo trimestre, el test cuádruple evalúa alfafetoproteína (AFP), estriol no conjugado, inhibina A y β -hCG. En Down, se encuentra AFP y estriol disminuidos, mientras inhibina A y β -hCG se elevan. En Turner, AFP baja y estriol disminuido son hallazgos frecuentes, mientras que Klinefelter no muestra patrones bioquímicos consistentes, por lo que su diagnóstico suele depender de estudios genéticos (Bojesen et al., 2020).

2.3.1.3. Diagnóstico invasivo y no invasivo

Cuando el cribado indica riesgo elevado, se realizan pruebas confirmatorias. Entre los métodos invasivos se encuentran la biopsia de vellosidades coriónicas (10-13 semanas) y la amniocentesis (15-20 semanas), que permiten la obtención de ADN fetal para análisis cromosómico. El cariotipo convencional continúa siendo el estándar para identificar aneuploidías completas, translocaciones y mosaicismos (Ju et al., 2023).

Las técnicas rápidas, como FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), ofrecen resultados preliminares en 24-48 horas, detectando alteraciones en cromosomas

específicos, como 21, X e Y. Asimismo, la hibridación genómica comparativa (array-CGH) permite identificar microdeleciones y duplicaciones submicroscópicas (Ju et al., 2023).

En la última década, el cribado prenatal no invasivo (NIPT) ha transformado la práctica clínica. Este método analiza ADN fetal libre en plasma materno mediante secuenciación masiva (NGS), con una sensibilidad superior al 99% para trisomía 21 y alto rendimiento para monosomía X y 47,XXY (Ju et al., 2023). Aunque no sustituye al diagnóstico invasivo, su elevada precisión ha reducido significativamente la necesidad de procedimientos con riesgo fetal.

2.3.2. Diagnóstico posnatal

El diagnóstico posnatal se fundamenta en el examen clínico y la confirmación citogenética. En el síndrome de Down, la identificación clínica se basa en hipotonía, braquicefalia, pliegue palmar único y rasgos faciales típicos, confirmándose mediante cariotipo, que revela trisomía completa, translocación Robertsoniana o mosaicismo (Mégarbané et al., 2022).

En Turner, la sospecha clínica surge por linfedema neonatal, pterigium colli y disgenesia gonadal. El cariotipo muestra monosomía X en la mayoría de casos, aunque pueden presentarse mosaicos (45,X/46,XX). Técnicas como MLPA y array-CGH son útiles para detectar deleciones parciales y variantes estructurales (Gravholt et al., 2019).

En Klinefelter, el diagnóstico suele ser tardío, basado en fenotipo de talla alta, ginecomastia e infertilidad. El estudio confirmatorio es el cariotipo (47,XXY), complementado por perfil hormonal (FSH y LH elevadas, testosterona reducida). En

mosaicos o variantes raras, se emplean PCR cuantitativa y NGS para análisis genético detallado (Bojesen et al., 2020).

2.3.3. Importancia

El diagnóstico precoz tiene un impacto clínico, social y psicológico significativo. A nivel prenatal, permite ofrecer asesoramiento genético, decisiones reproductivas informadas y planificación obstétrica. En el periodo posnatal, la confirmación temprana posibilita intervenciones oportunas, como terapias de estimulación temprana en Down, vigilancia cardiológica y endocrinológica en Turner, y tratamiento hormonal y apoyo reproductivo en Klinefelter. Estudios recientes subrayan que la intervención precoz mejora la calidad de vida y reduce complicaciones asociadas (Mégarbané et al., 2022; Gravholt et al., 2019; Bojesen et al., 2020).

2.4. Complicaciones y comorbilidades

Los síndromes cromosómicos Down, Turner y Klinefelter no se limitan a la alteración genética primaria; cada uno se asocia con un espectro de complicaciones sistémicas que afectan el desarrollo físico, neurocognitivo y la salud a largo plazo. Estas comorbilidades varían en frecuencia y gravedad, condicionando la calidad y expectativa de vida, por lo que su identificación y manejo multidisciplinario son fundamentales (Gravholt et al., 2019; Bojesen et al., 2020).

2.4.1. Complicaciones cardiovasculares

En el síndrome de Down, entre el 40 y 50 % de los pacientes presenta cardiopatías congénitas, siendo el defecto del canal auriculoventricular completo la anomalía más frecuente, seguida por la comunicación interventricular y la persistencia del conducto

arterioso. Estas lesiones representan la principal causa de morbilidad en los dos primeros años de vida. Además, en la vida adulta se incrementa el riesgo de hipertensión pulmonar secundaria a defectos no corregidos (Dimopoulos et al., 2023).

En Turner, las alteraciones cardiovasculares son críticas: coartación aórtica y válvula aórtica bicúspide son las malformaciones más prevalentes, presentes hasta en el 50 % de los casos. Existe, además, un riesgo 100 veces mayor de disección aórtica en comparación con la población general, complicación que representa una causa importante de muerte súbita en la adultez. La hipertensión arterial crónica, incluso sin defectos estructurales, es frecuente y se asocia a alteraciones en la elasticidad vascular (Silberbach et al., 2018).

En Klinefelter no se describen defectos cardíacos congénitos, pero la asociación con obesidad, resistencia a la insulina y dislipidemia aumenta la probabilidad de enfermedad coronaria y eventos tromboembólicos venosos, siendo este último riesgo hasta 6 veces mayor respecto a la población masculina XY (Tschöpe et al., 2021).

2.4.2. Alteraciones endocrinas y metabólicas

En el síndrome de Down, la alteración más frecuente es el hipotiroidismo, que puede ser congénito o adquirido. Su prevalencia oscila entre 20 % y 40 %, con tendencia a aumentar con la edad. Este déficit tiroideo contribuye al retraso en el crecimiento, la obesidad y la hipotonía muscular característica del síndrome. Además, los pacientes presentan un riesgo significativamente mayor de diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, asociado tanto a la autoinmunidad como a la obesidad y la disminución de la actividad física. Se ha descrito, asimismo, dislipidemia y resistencia a la insulina, lo que implica la necesidad de monitoreo endocrinológico desde la infancia (Mégarbané et al., 2022).

En el síndrome de Turner, la alteración endocrina cardinal es la insuficiencia ovárica primaria, secundaria a la disgenesia gonadal, que ocasiona amenorrea primaria, esterilidad y ausencia de caracteres sexuales secundarios si no se instaura terapia hormonal sustitutiva. Este déficit estrogénico también predispone a osteoporosis y baja densidad mineral ósea, lo que incrementa el riesgo de fracturas desde la adolescencia. Por otro lado, existe una alta prevalencia de resistencia a la insulina, obesidad central y dislipidemia, lo que eleva el riesgo de diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular, especialmente cuando se asocia con hipertensión (Shah et al., 2021; Silberbach et al., 2018).

En el síndrome de Klinefelter, la característica endocrina distintiva es el hipogonadismo hipergonadotrópico, originado por falla testicular primaria. Este cuadro se acompaña de niveles elevados de gonadotropinas y baja testosterona, lo que conduce a ginecomastia, disminución de masa muscular, aumento del tejido adiposo y baja densidad ósea, predisponiendo a osteopenia y osteoporosis. Además, los pacientes presentan una incidencia notablemente elevada de síndrome metabólico (hasta 50 %) y diabetes tipo 2 (30-40 %), lo que incrementa su riesgo cardiovascular y de eventos tromboembólicos. Estos hallazgos justifican la indicación de terapia de reemplazo con testosterona y el control regular del perfil metabólico (Bonomi et al., 2021).

2.4.3. Alteraciones neurológicas y neurocognitivas

En el síndrome de Down, la discapacidad intelectual es universal, con un CI promedio de 40 a 70, lo que representa un retraso global del desarrollo. Los déficits en el lenguaje expresivo son marcados, mientras que las habilidades sociales suelen estar mejor preservadas. A nivel neurológico, la triplicación del gen APP en el cromosoma 21 explica la alta incidencia de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, presente en más del

50 % de los adultos con trisomía 21. También se observan trastornos del sueño (apnea obstructiva hasta en 76 %), epilepsia en 8–13 % y comorbilidad con TDAH y TEA, lo que refuerza la necesidad de una intervención neuropsicológica integral desde etapas tempranas (Oliveira et al., 2021; Mégarbané et al., 2022).

En el síndrome de Turner, aunque la inteligencia global es normal, se identifican déficits específicos en funciones visuoespaciales, memoria no verbal y habilidades matemáticas, que contrastan con un desarrollo verbal generalmente preservado. Según la American Heart Association, existe una relación entre complicaciones cardiovasculares (hipertensión, alteraciones aórticas) y riesgo de disfunción neurocognitiva, incluyendo problemas atencionales y de velocidad de procesamiento. Además, son frecuentes trastornos afectivos y ansiedad, que impactan la adaptación social y académica. El manejo integral debe incluir apoyo educativo especializado y monitoreo psicológico continuo (Park et al., 2023).

En el síndrome de Klinefelter, los déficits se concentran en el lenguaje y las funciones ejecutivas: retraso en la adquisición del habla, dificultades en lectura y comprensión verbal, así como alteraciones en la memoria de trabajo y en la planificación. Estas características aumentan el riesgo de fracaso escolar si no se interviene oportunamente. A nivel conductual, se observa una mayor prevalencia de ansiedad, depresión y TDAH, lo que, sumado a la hipogonadismo y alteraciones hormonales, genera un impacto considerable en la autoestima y el desarrollo psicosocial. Estudios poblacionales confirman que hasta el 70 % de los varones con Klinefelter presenta alguna dificultad de aprendizaje y que un 50 % requiere apoyo terapéutico especializado (Bonomi et al., 2021).

2.4.4. Riesgo oncológico y hematológico

Los síndromes cromosómicos no solo condicionan alteraciones estructurales y endocrinas, sino también riesgos específicos de neoplasias y trastornos hematológicos, derivados de anomalías genéticas, alteraciones hormonales y susceptibilidades celulares. Cada síndrome presenta un perfil característico que es crucial para la vigilancia clínica y el diseño de estrategias preventivas.

En el síndrome de Down, el riesgo de leucemia aguda está ampliamente documentado, con una incidencia de 10 a 20 veces superior a la población general. Predomina la leucemia mieloide aguda megacarioblástica (LMA-M7) en menores de tres años y la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en edades posteriores. Estas neoplasias se relacionan con mutaciones adquiridas en genes como GATA1, junto con la trisomía 21, que altera la regulación de la hematopoyesis. Además, los pacientes presentan un aumento en la prevalencia de transitorias mieloproliferativas neonatales, que pueden evolucionar a leucemia franca, lo que exige seguimiento hematológico desde el nacimiento (Maloney et al., 2022).

En el síndrome de Turner, el riesgo oncológico no es globalmente elevado, pero se observa una predisposición particular en mosaicos con material del cromosoma Y, donde la incidencia de gonadoblastoma puede alcanzar el 30 % si no se realiza gonadectomía profiláctica. Este tumor germinal, aunque habitualmente benigno, puede evolucionar a disgerminoma invasivo. Por ello, las guías internacionales recomiendan el estudio del cariotipo completo ante cualquier sospecha de mosaicismo y la extirpación profiláctica de gónadas disgenéticas cuando se detecta material Y (Gravholt et al., 2019; Silberbach et al., 2018).

En el síndrome de Klinefelter, el riesgo neoplásico se centra en el desarrollo de cáncer de mama masculino, cuya incidencia es 20 a 50 veces mayor que en varones XY, debido a la exposición crónica a niveles elevados de estrógenos y déficit de testosterona. Además, estos pacientes muestran predisposición a tumores de células germinales extragonadales, especialmente mediastínicos, así como a linfomas y carcinomas en menor proporción. La combinación de hipogonadismo y alteraciones metabólicas contribuye a este perfil oncológico, lo que justifica la vigilancia mamaria periódica en adultos y la valoración oncológica cuando se detectan masas torácicas (Bonomi et al., 2021; Skakkebaek et al., 2020).

En conjunto, estas evidencias subrayan que los síndromes cromosómicos requieren protocolos preventivos diferenciados: seguimiento hematológico intensivo en Down, gonadectomía preventiva en Turner con mosaicismo Y, y control oncológico estricto en Klinefelter, particularmente mamario y mediastínico.

2.4.5. Alteraciones reproductivas

Las alteraciones reproductivas son una de las consecuencias más relevantes de los síndromes cromosómicos, dado que afectan la fertilidad y la función gonadal, con impacto tanto clínico como psicosocial.

En el síndrome de Down, la función reproductiva suele estar preservada en mujeres, quienes pueden quedar embarazadas; sin embargo, presentan un riesgo elevado de tener hijos con trisomía 21 u otras aneuploidías debido a la no disyunción cromosómica durante la meiosis. En los varones, la fertilidad se encuentra significativamente reducida, asociada a oligozoospermia o azoospermia, atribuida a alteraciones testiculares y menor

espermatogénesis. Se han reportado casos aislados de paternidad, pero son excepcionales (Yahaya et al., 2021).

En el síndrome de Turner, la insuficiencia ovárica primaria conduce a amenorrea primaria e infertilidad casi universal. Solo un pequeño porcentaje de pacientes con mosaicismo (45,X/46,XX) conserva folículos funcionales, lo que permite menstruación espontánea y, en raros casos, embarazo natural. La mayoría requiere tratamiento hormonal sustitutivo para inducir caracteres sexuales secundarios y, en caso de desear gestación, técnicas de reproducción asistida con ovodonación. No obstante, el embarazo en Turner se asocia a alto riesgo cardiovascular y mortalidad materna, por lo que debe ser estrictamente controlado (Gravholt et al., 2019; Silberbach et al., 2018).

En el síndrome de Klinefelter, la infertilidad es una característica cardinal, derivada de azoospermia no obstructiva y degeneración de túbulos seminíferos. Sin embargo, avances en técnicas de reproducción asistida, como la extracción testicular de espermatozoides combinada con ICSI (inyección intracitoplasmática de espermatozoides), han permitido tasas de éxito en paternidad biológica entre el 30 y 50 % en pacientes seleccionados. El tratamiento con testosterona mejora las características sexuales secundarias, pero no restaura la espermatogénesis, por lo que debe individualizarse el manejo (Bonomi et al., 2021).

SISTEMA AFECTADO	SÍNDROME DE DOWN	SÍNDROME DE TURNER	SÍNDROME DE KLINEFELTER
CARDIO - VASCULAR	Defectos septales, canal AV, hipertensión pulmonar	Coartación de aorta, válvula aórtica bicuspid	Aumento riesgo de trombosis venosa
ENDOCRINO / METABÓLICO	Hipotiroidismo, diabetes tipo 1	Hipotiroidismo, resistencia insulina	Hipogonadismo, síndrome metabólico
NEUROLÓGICO	Retraso cognitivo, Alzheimer precoz, epilepsia	Dificultades visuoespaciales	Déficit de funciones ejecutivas
REPRODUCTIVO	Fertilidad reducida (varones)	Ovarios disgenésicos, infertilidad	Atrofia testicular, azoospermia
OTROS	Inmunodeficiencia leve, leucemia	Osteoporosis, linfedema	Ginecomastia, baja masa ósea

Table 1. Complicaciones y comorbilidades más frecuentes en los síndromes de Down, Turner y Klinefelter. Fuente: Elaboración propia a partir de Gravholt et al. (2019), Megrbané et al. (2022) y Bonomi et al. (2021)

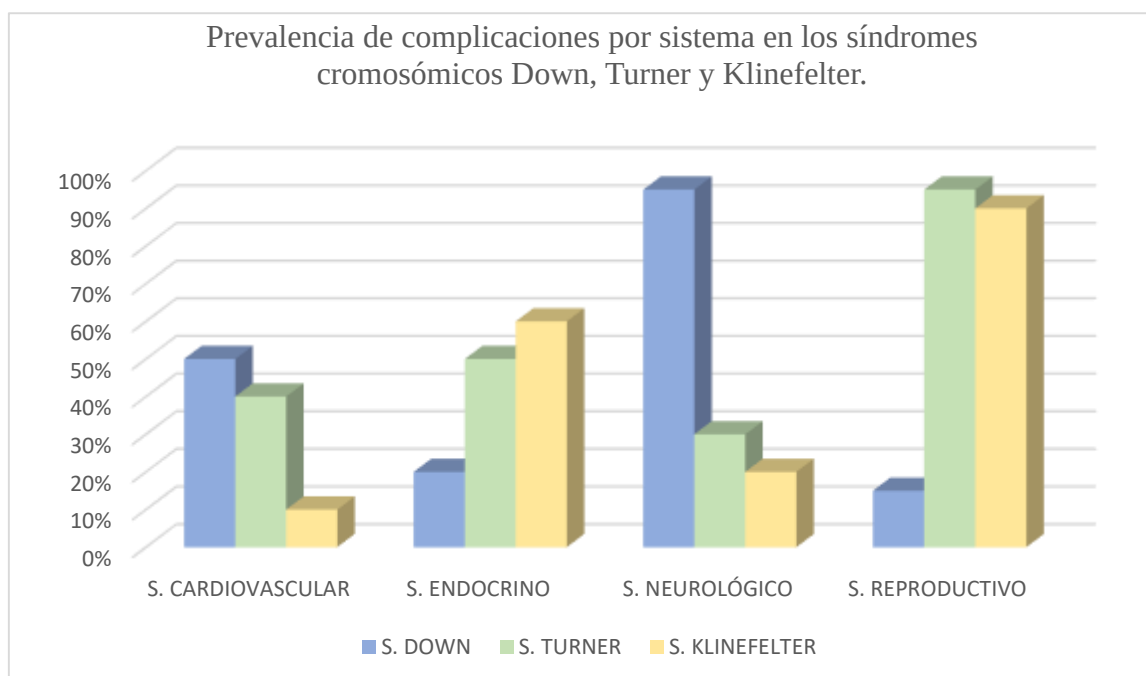


Table 2. Prevalencia estimada de complicaciones por sistema en los síndromes de Down, Turner y Klinefelter. Fuente: Elaboración propia a partir de Gravholt et al. (2019), Mégarbané et al. (2022) y Bonomi et al. (2021).

2.5. Manejo terapéutico y estrategias de intervención

El manejo terapéutico de los síndromes cromosómicos requiere un enfoque multidisciplinario, orientado tanto a la corrección de anomalías estructurales como al tratamiento de complicaciones endocrinas, metabólicas, neurológicas y psicosociales. Las intervenciones deben individualizarse y planificarse desde la etapa neonatal.

2.5.1. *Síndrome de Down*

El manejo terapéutico del síndrome de Down debe ser integral y comenzar desde el nacimiento, priorizando la corrección de malformaciones congénitas y la prevención de complicaciones sistémicas. Las cardiopatías congénitas, presentes en hasta el 50 % de los pacientes, representan la principal causa de morbilidad en los primeros años. Por ello, se recomienda la realización de una ecocardiografía neonatal para detectar defectos como el canal auriculoventricular, la comunicación interventricular o la persistencia del conducto arterioso, y proceder a la corrección quirúrgica temprana cuando es necesario, lo que mejora significativamente la supervivencia y calidad de vida (Vis et al., 2023).

En el ámbito endocrinológico y metabólico, la vigilancia del hipotiroidismo congénito y adquirido es fundamental, dado que afecta entre el 20 y 40 % de los pacientes, contribuyendo a retraso en el crecimiento y alteraciones cognitivas. Además, la predisposición a la obesidad y diabetes mellitus tipo 2, vinculada a la baja actividad física y la disfunción metabólica, obliga a implementar intervenciones nutricionales y de estilo de vida desde la infancia. Paralelamente, es esencial la prevención y detección precoz de complicaciones hematológicas, como el síndrome mieloproliferativo transitorio en neonatos y las leucemias agudas, cuya incidencia es hasta 20 veces superior a la población general (Maloney et al., 2022; Mégarbané et al., 2022).

En cuanto al desarrollo neurocognitivo, la intervención temprana mediante programas de estimulación psicomotora, terapia del lenguaje y apoyo educativo adaptado constituye la piedra angular para maximizar la autonomía funcional. Estas medidas deben complementarse con el manejo de comorbilidades frecuentes, como trastornos del sueño, TDAH y TEA, además de estrategias preventivas como vacunación ampliada y cribado sistemático de apnea obstructiva. Si bien no existe tratamiento curativo, la investigación actual explora estrategias farmacológicas dirigidas a la modulación génica y terapias neuroprotectoras, que representan una promesa futura en el abordaje del fenotipo cognitivo del síndrome de Down (Oliveira et al., 2021; Vis et al., 2023).

2.5.2. *Síndrome de Turner*

El manejo del síndrome de Turner requiere una intervención temprana y multidisciplinaria, orientada a corregir deficiencias hormonales, reducir complicaciones cardiovasculares y mejorar la calidad de vida. Una prioridad es la administración de hormona de crecimiento (GH) en la infancia, generalmente iniciada antes de los 6 años, para optimizar la talla adulta, logrando incrementos significativos en la estatura final. Este tratamiento se complementa con un control riguroso del crecimiento y el peso, dado que la obesidad central es frecuente y constituye un factor de riesgo para comorbilidades metabólicas (Gravholt et al., 2019).

En la adolescencia, la terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos se inicia de manera progresiva, con el fin de inducir caracteres sexuales secundarios, mantener la densidad ósea y prevenir complicaciones asociadas al hipoenstrogenismo, como osteoporosis y dislipidemia. Posteriormente, se añaden progestágenos para proteger el endometrio y regular el ciclo. Estas intervenciones mejoran el bienestar físico y

psicológico, pero no restauran la fertilidad, por lo que la mayoría de las pacientes requerirá técnicas de reproducción asistida con ovodonación en edad adulta, previa evaluación cardiovascular, dado que el embarazo en Turner se asocia a un alto riesgo de disección aórtica y mortalidad materna (Shah et al., 2021; Bondy et al., 2020).

El seguimiento a largo plazo debe incluir un estricto control de la salud cardiovascular, mediante ecocardiografía periódica y monitoreo de la tensión arterial, ya que las malformaciones aórticas y la hipertensión son frecuentes y representan la principal causa de mortalidad. Asimismo, es esencial la vigilancia metabólica (resistencia a la insulina, dislipidemia), el apoyo psicológico para reducir la ansiedad y el aislamiento social, y la orientación genética y reproductiva antes de planificar un embarazo. El manejo exitoso del síndrome de Turner depende de un enfoque integral y coordinado, que aborde las dimensiones médicas y psicosociales para optimizar la calidad y expectativa de vida (Silberbach et al., 2018; Gravholt et al., 2019).

2.5.3. *Síndrome de Klinefelter*

El tratamiento del síndrome de Klinefelter se basa principalmente en la terapia de reemplazo con testosterona (TRT), indicada desde el inicio de la pubertad para inducir el desarrollo de caracteres sexuales secundarios y mantener la función sexual y ósea. Este tratamiento mejora la densidad mineral ósea, la fuerza muscular y la distribución de masa corporal, reduciendo la sarcopenia y la osteoporosis. Asimismo, contribuye a la salud psicológica y la autoestima, factores frecuentemente deteriorados en estos pacientes. La TRT puede administrarse por vía intramuscular o transdérmica, debiendo monitorizarse los niveles hormonales y los efectos sobre hematocrito y próstata (Bonomi et al., 2021).

Desde el punto de vista metabólico, los pacientes con Klinefelter presentan una elevada prevalencia de síndrome metabólico, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2, lo que incrementa el riesgo cardiovascular. Por ello, se recomienda una vigilancia estricta del peso, glucemia y perfil lipídico, así como intervenciones sobre el estilo de vida que incluyan dieta equilibrada y actividad física regular. La TRT mejora parcialmente la sensibilidad a la insulina, pero no elimina el riesgo metabólico, por lo que es necesario un seguimiento continuo. Además, el manejo debe contemplar el soporte psicológico y la intervención neurocognitiva en caso de dificultades de aprendizaje, frecuentes en este síndrome (Skakkebaek et al., 2020).

En el ámbito reproductivo, la azoospermia no obstructiva asociada al síndrome de Klinefelter representa un reto clínico. Aunque la fertilidad natural es excepcional, los avances en técnicas de reproducción asistida han mejorado las posibilidades de paternidad biológica. Procedimientos como la extracción testicular de espermatozoides (TESE) combinada con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) logran tasas de recuperación espermática del 30–50 % en pacientes seleccionados, especialmente si el tratamiento se realiza antes de los 35 años. La preservación de la fertilidad debe discutirse de forma temprana, antes de iniciar TRT, dado que esta reduce la espermatogénesis. Un abordaje integral, que combine terapia hormonal, apoyo reproductivo y tratamiento de comorbilidades metabólicas, es esencial para optimizar la calidad de vida en estos pacientes (Bonomi et al., 2021; Corona et al., 2022).

3. Conclusiones

Los síndromes cromosómicos Down, Turner y Klinefelter presentan bases genéticas bien definidas que condicionan su fenotipo clínico. El Síndrome de Down se produce por la presencia

de una copia extra del cromosoma 21, el Síndrome de Turner por monosomía parcial o completa del cromosoma X, y el Síndrome de Klinefelter por la presencia de un cromosoma X adicional en varones (47,XXY). Estas alteraciones, confirmadas mediante cariotipo, FISH o PCR, son responsables de la variabilidad fenotípica observada.

Las manifestaciones clínicas son multisistémicas y heterogéneas, afectando sistemas cardiovascular, endocrino, neurológico y reproductivo. En Down predominan la discapacidad intelectual, cardiopatías congénitas y riesgo hematológico; en Turner, la talla baja, disgenesia gonadal y anomalías cardiovasculares; en Klinefelter, el hipogonadismo, ginecomastia y alteraciones cognitivas leves. Estas diferencias justifican un abordaje personalizado.

El diagnóstico prenatal y postnatal ha avanzado significativamente. En la etapa prenatal, los métodos incluyen cribado ecográfico (translucencia nuchal, hueso nasal), biomarcadores séricos y pruebas genéticas no invasivas como el NIPT, que ofrecen alta sensibilidad. La confirmación se realiza mediante técnicas invasivas (amniocentesis o biopsia corial) con análisis citogenético. En la etapa postnatal, el cariotipo sigue siendo el estándar de referencia.

Las complicaciones asociadas, como trastornos endocrinos, cardiovasculares y metabólicos, implican una vigilancia continua. Las estrategias terapéuticas actuales son multidisciplinarias: en Down, intervenciones tempranas y soporte educativo; en Turner, terapia con hormona de crecimiento y estrógenos; en Klinefelter, terapia con testosterona y asesoramiento reproductivo. Estas intervenciones mejoran la calidad de vida, pero no eliminan la necesidad de seguimiento especializado a largo plazo.

4. Bibliografía

Bojesen, A., Juul, S., & Gravholt, C. H. (2020). Prenatal and postnatal prevalence of Klinefelter

- syndrome: a national registry study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88(2), 622–626. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021491>
- Bonomi, M., Rochira, V., Pasquali, D., Balercia, G., Jannini, E. A., Ferlin, A., & Klinefelter ItaliaN Group (KING) (2017). Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *Journal of endocrinological investigation*, 40(2), 123–134. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0541-6>
- Dimopoulos, K., Constantine, A., Clift, P., Condcliffe, R., Moledina, S., Jansen, K., Inuzuka, R., Veldtman, G. R., Cua, C. L., Tay, E. L. W., Opotowsky, A. R., Giannakoulas, G., Alonso-Gonzalez, R., Cordina, R., Capone, G., Namuyonga, J., Scott, C. H., D'Alto, M., Gamero, F. J., Chicoine, B., ... for Down Syndrome International (DSi) (2023). Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. *Circulation*, 147(5), 425–441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059706>
- Gravholt, C. H., Andersen, N. H., Conway, G. S., Dekkers, O. M., Geffner, M. E., Klein, K. O., Lin, A. E., Mauras, N., Quigley, C. A., Rubin, K., Sandberg, D. E., Sas, T. C. J., Silberbach, M., Söderström-Anttila, V., Stochholm, K., van Alfen-van derVelden, J. A., Woelfle, J., Backeljauw, P. F., & International Turner Syndrome Consensus Group (2017). Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European journal of endocrinology*, 177(3), G1–G70. <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0430>
- Ju, J., Su, F., Chen, C., Sun, J., & Gao, Y. (2023). Haplotype-Assisted Noninvasive Prenatal

Diagnosis of Genetic Diseases by Massively Parallel Sequencing of Maternal Plasma Cell-Free DNA. *Methods in molecular biology* (Clifton, N.J.), 2590, 287–294.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2819-5_17

Mégarbané, A., Ravel, A., Mircher, C., Sturtz, F., Grattau, Y., Rethoré, M. O., Delabar, J. M., & Mobley, W. C. (2019). The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 11(9), 611–616.
<https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181b2e34c>

Park SY, Kim SJ, Lee M, Lee HI, Kwon A, Suh J, Song K, Chae HW, Joo B, Kim HS.

Neurocognitive and psychosocial profiles of children with Turner syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2023 Dec;28(4):258-266. doi: 10.6065/apem.2244222.111. Epub 2023 Feb 5. PMID: 36758969; PMCID: PMC10765031.

Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Berghella, V., Bilaro, C. M., Chalouhi, G. E., Da Silva Costa, F., Hernandez-Andrade, E., Malinger, G., Munoz, H., Paladini, D., Prefumo, F., Sotiriadis, A., Toi, A., & Lee, W. (2022). ISUOG Practice Guidelines (updated): performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 59(6), 840–856. <https://doi.org/10.1002/uog.24888>

Santamaría, N., Suárez, F., & Rojas, A. (2022). Disorders of sexual development associated with sex chromosomes: an update. *Revista Mexicana de Urología*, 82(4), 1–21.
<https://doi.org/10.48193/revistamexicanadeurologia.v82i4.910>

Silberbach, M., Roos-Hesselink, J. W., Andersen, N. H., Braverman, A. C., Brown, N., Collins,

R. T. & Webb, C. L. (2018). Cardiovascular health in Turner syndrome: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation: Genomic and Precision Medicine*, 11(10), e000048. <https://doi.org/10.1161/HCG.0000000000000048>

Tschöpe, C., Ammirati, E., Bozkurt, B., Caforio, A. L. P., Cooper, L. T., Felix, S. B., Hare, J. M.,

Heidecker, B., Heymans, S., Hübner, N., Kelle, S., Klingel, K., Maatz, H., Parwani, A. S., Spillmann, F., Starling, R. C., Tsutsui, H., Seferovic, P., & Van Linthout, S. (2021). Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nature reviews. Cardiology*, 18(3), 169–193. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>

Yahaya, T., Oladele, E., Anyebe, D., Obi, C., Bunza M., Sulaiman, R. & Liman, U. (2021).

Chromosomal abnormalities predisposing to infertility, testing, and management: a narrative review. *Bulletin of the National Research Centre*, 45, 65. <https://doi.org/10.1186/s42269-021-00523-z>

Zhang, H., Gao, Y., Jiang, F., Fu, M., Yuan, Y., Guo, Y., Zhu, Z., Lin, M., Liu, Q., Tian, Z., Zhang,

H., Chen, F., Lau, T.K., Zhao, L., Yi, X., Yin, Y. and Wang, W. (2015), Non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13: clinical experience from 146 958 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 45: 530-538. <https://doi.org/10.1002/uog.14792>