

Influencia del gen CRELD1 en las cardiopatías congénitas de pacientes con síndrome de Down durante la pandemia por COVID -19.

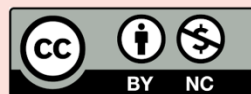
Influence of the CRELD1 gene on congenital heart disease in patients with Down syndrome during the COVID -19 pandemic.

Frans Allinson Leiva-Cabrera^{ID 1,a}, Stephany Abigail Neyra-Vera^{ID 1,b}, Eduard Alexander Navarro-Luna Victoria^{ID 1,b}, Dorian Seryei Paredes-Ramirez^{ID 1,b}, Winnie Nordith Peña-Avalos^{ID 1,b}, Piero Alessandro Murga-Loayza^{ID 1,b}, Esther Melissa Paredes-Pizán^{ID 1,b}, Betsy Bellisa Paz-Ramos^{ID 1,b}, José Elkin Paredes-Floreano^{ID 1,b}

¹ Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

^a Biólogo, doctor en Ciencias Biológicas.

^b Estudiante de Medicina.



© 2022. Publicado por Facultad de Medicina, UNT. Este es un artículo de libre acceso. Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

Correspondencia: Frans Allinson Leiva Cabrera.

✉ fleiva@unitru.edu.pe

Recibido: 18/07/2022

Aceptado: 02/09/2022

Citar como: Leiva-Cabrera FA, Neyra-Vera SA, Navarro-Luna Victoria EA, Paredes-Ramirez DS, Peña-Avalos WN, Murga-Loayza PA, Paz-Ramos BB, Paredes-Floreano JE. Influencia del gen CRELD1 en las cardiopatías congénitas de pacientes con síndrome de Down durante la pandemia por COVID-19. *Rev méd Trujillo*.2022;17(3):094-097. doi: <https://doi.org/10.17268/rmt.2022.v17i2.4861>

RESUMEN

El síndrome de Down es una patología que, según la OMS, presenta una alta incidencia a nivel mundial y nacional, encontrándose frecuentemente asociada a defectos cardíacos congénitos. Afecta al material genético del ser humano y se origina por la no disyunción del cromosoma 21 (XY, + 21 o XX, + 21) u otras alteraciones asociadas a este mismo cromosoma (mosaicismo, translocación). Se manifiesta con características peculiares en diversas áreas del organismo, entre las cuales destacan las cardiopatías congénitas, principalmente los defectos del tabique auriculoventricular (AVSD), causados por mutaciones en el gen CRELD1. Este gen contiene 9 exones, codifica moléculas de adhesión celular y la vez actúa como regulador de la vía de señalización de la calcineurina/ NFATc1, permitiendo así la correcta morfogénesis cardíaca. Por otra parte, el SD trae consigo defectos en el sistema inmune y respiratorio, de vital importancia hoy en día, dado que, deficiencias en su funcionamiento incrementan la vulnerabilidad frente a la Covid-19.

Palabras Clave: síndrome de Down, CRELD1, cardiopatías congénitas, Covid-19 (Fuente: DeCS BIREME).

SUMMARY

Down syndrome is a pathology that, according to WHO, has a high worldwide and national incidence, frequently associated with congenital heart defects. It affects the human genetic material and it is caused by the nondisjunction of chromosome 21 (XY, + 21 or XX, + 21) or other alterations associated with the same chromosome (mosaicism, translocation). It manifests itself with peculiar characteristics in various areas of the body, among which congenital heart disease stands out, mainly atrioventricular septal defects (AVSD), caused by mutations in the CRELD1 gene. This gene contains 9 exons, encodes cell adhesion molecules and at the same time acts as a regulator of the calcineurin / NFATc1 signaling pathway, thus allowing correct cardiac morphogenesis. On the other hand, DS brings with it defects in the immune and respiratory system, with vital importance today, given that deficiencies in their functioning increase vulnerability to Covid-19.

Key words: Down syndrome, CRELD1, congenital heart disease, Covid-19 (Source: MeSH).

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la aneuploidía más frecuente y fue descrita por John Down en 1866. Las cardiopatías congénitas se encuentran presentes en el 40-60% de pacientes con SD y representan la mayor causa de mortalidad en los primeros 2 años de vida (1). Se presentan con mayor frecuencia la persistencia del ductus arterioso (PDA), la comunicación interventricular (CIV), la comunicación interauricular (CIA) y comunicación auriculoventricular (AVSD) [2].

Análisis en humanos con trisomía 21 descartaron genes antiguamente candidatos para estas malformaciones, tales

como DIRK1A y COL6A1 [3]. Esto sirvió como cimiento para que Cheryl L. Maslen logre identificar la mutación de CRELD1 en un 5.1% de individuos con SD que presentaban AVSD, lo que indica que las mutaciones en CRELD1 contribuyen a esta patología.

A partir de un estudio realizado por la Universidad de Columbia, Nueva York en el año 2020, se identificaron altos niveles de citocinas como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) asociados con la predisposición a complicaciones en cuadros clínicos de neumonía. Esta inmunodeficiencia combinada aumenta la tasa de mortalidad por Covid-19 [4].

Según el reporte de la OMS, se ha registrado a nivel mundial una incidencia de 1/1000 y en Perú, más de 1.6 millones presentan SD, lo que hace importante abordar esta temática durante tiempos de pandemia y que a partir de esto se puedan tener los cuidados pertinentes en el actual confinamiento.

En esta presente revisión se recopiló 45 artículos de bases de datos reconocidas y planteamos la posibilidad de complicaciones cardíacas en pacientes con SD a causa de infección por SarsCov-2. Para lograr esto, nos enfocamos en el estudio del gen CRELD1, responsable de las cardiopatías congénitas en los pacientes con SD. Asimismo, nos apoyamos de los avances más recientes en los ámbitos citogenético, molecular y embriológico relacionados con esta trisomía para profundizar nuestro conocimiento en el área investigativa.

METODOLOGÍA

Para la presente revisión narrativa se realizó una búsqueda bibliográfica en bases de Datos : Science Direct, Pubmed, Scopus, Proquest y Redalyc y otras con relación al caso de estudio.

GENÉTICA DEL SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down (SD) es una alteración cromosómica numérica asociada a importantes defectos congénitos. Se origina por una trisomía en el cromosoma 21 humano, el cual posee un tamaño aproximado de 48 Mb, donde 33,5 Mb se encuentran en el brazo q21, y de 5 Mb a 15 Mb en el brazo p21. Alberga cerca de 400 genes, varios de los cuales están vinculados con la variedad de complicaciones clínicas y rasgos fenotípicos observado en este síndrome. La mayoría de estos genes están ubicados en la región cromosómica DSCR, regiones cromosómicas pequeñas, con una longitud aproximada de 5,4 Mb extendida entre 21q22.11 y 21q22.3 [5]. El SD es causado en su mayoría por una posible no disyunción meiótica (95%, generalmente de origen materno) y con menor frecuencia, por errores post cigóticos mitóticos (5%). Esta alteración aumenta con el incremento de la edad materna, la cual tiene influencia sobre el desarrollo de este síndrome, presentando una incidencia de 1 en cada 1000 nacidos vivos [6,10].

TRISOMÍA 21, ORÍGENES DIVERSOS

Trisomía total o regular (completa o libre).

Corresponde a la forma más común de trisomía, constituyendo el 95% de casos de pacientes con SD [3]. El mecanismo que la origina es la no disyunción de los cromosomas homólogos del par 21 en la formación de los gametos con dos cromosomas 21 [11], que genera la fecundación de un embrión que poseerá una triple copia del cromosoma 21. Esto sucede en el 90% de los casos en la meiosis materna (primera división meiótica); mientras que el 10% restante corresponde a errores en la segunda división meiótica paterna [12].

Trisomía parcial.

Es la producción de una porción del cromosoma 21 adicional a las dos copias habituales, la cual suele ser perteneciente a la región 21q22.3. Está presente en menos del 1% de los casos, generando un cariotipo 46, XX o XY, dup (21) (q22.3) [13].

Mosaicismo.

Consiste en la presencia en un individuo de dos poblaciones celulares diferentes genéticamente, pero que proceden del mismo huevo o cigoto. En estos individuos, encontramos células con un cariotipo normal (46, XY o XX), mientras que otras células u otro tejido tendrán cariotipo Down (47, XY o XX + 21). Clínicamente, presentan las mismas características

y problemas de salud los pacientes con SD de diferente origen. Sin embargo, la presencia de células con un número normal de cromosoma puede disminuir la gravedad de este síndrome [7,14].

Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a translocación robertsoniana 13,14.

Estas traslocaciones causan modificaciones al brazo largo de dos tipos de cromosomas acrocéntricos, los cuales son 13q y 14q, siendo estos últimos los más afectados, teniendo una alta probabilidad de transmitirse a otras generaciones y dar origen a productos con anomalías cromosómicas [15].

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS Y SU RELACIÓN CON EL GEN CRELD1 EN PACIENTES CON SD

GEN CRELD1.

CRELD1 (cirrin/Cisteína rica en dominios similares a EGF-1) es una molécula de adhesión celular con 11 exones que abarcan 12 kb aproximadamente, se encuentra ubicado en el cromosoma 3p25.9. Posee elementos repetitivos (SINE y LINE) en los intrones 1, 2, 3, 4 y 9; y una repetición de hexanucleótidos simple en el intrón 6. Actúa como regulador de la vía de señalización calcineurina/ NFATc1, importante para la correcta morfogénesis cardíaca, la cual se desarrolla por medio de la fosforilación de NFAT (factor nuclear de las células T activadas) en el citoplasma y la variación en el calcio similar a cb-EGF [10,18-20].

Gen CRELD1 y CC en pacientes con SD

Las cardiopatías congénitas (CC) se observan en alrededor del 40% de los pacientes con SD, donde los defectos del tabique auriculoventricular (AVSD) tienen una incidencia de 3.5-5.3/10,000 nacidos vivos y constituye aproximadamente el 7,4% de todas las CC conocidas. Se produce por un fallo en el proceso de formación de los tabiques y válvulas auriculoventriculares (AV) a partir de las almohadillas endocárdicas, las cuales se expanden al infiltrarse en la matriz extracelular secretada por el miocardio circundante, para finalmente fusionarse y remodelarse. Se estima que existen una serie de alteraciones responsables como migración, división y adhesión celular endocárdica, con evidencia de desorganización del mitocondrio y la Matriz Extracelular en miocardiocitos, por desregulación génica [10].

Es la CC más común en niños con SD, donde 5-10% de los casos llevan una mutación sin sentido en CRELD1, la cual tiene influencia de penetrancia parcial y requiere de interacciones con otros factores de riesgo para producir AVSD [3,10,16-20].

Mutaciones en el gen CRELD1.

En el 2003, un estudio logró identificar que en pacientes con AVSD parcial, existe una mutación de cambio de base única, C4201T, la cual genera una sustitución de Cys por Arg en el aa 329 (R329C) en el segundo dominio cb-EGF de la proteína CRELD1 para luego alterar el patrón de enlaces SS en este dominio. Otra mutación fue la de una transición heterocigota C → T en el exón 9, C4148T, obteniendo una sustitución de Ile por Thr en el aa 311 (T311I) en el segundo dominio cb-EGF (21). Una mutación particular que se presenta en el gen CRELD1 se da por la transición c.973G>A heterocigótica en el exón 9 provocando la sustitución de Glu por Lys en el aa 325 (E325K) en el segundo dominio cb-EGF [22,23].

Otra causa son las mutaciones sin sentido, las cuales son heredables; aquí tenemos a la mutación P286R del gen CRELD1 donde hay una regulación negativa en la expresión

de *Aggrecan* y un aumento en la de Tenascina C, crucial para la matriz extracelular en la formación del tabique AV.

El gen CRELD1 permite la activación de la calcineurina independientemente de la regulación dependiente de Ca²⁺/calmodulina al interactuar con la subunidad reguladora CnB. Además, se sabe que el dominio WE de la proteína CRELD1 permite el control de la función de la calcineurina y la actividad de NFATc1. Un estudio demostró que la delección del nonapéptido en el dominio WE disminuye la translocación de NFATc1 al núcleo y la activación de la expresión génica dependiente de NFAT. Estas deficiencias impiden la interacción entre el CRELD1 y CnB. También se demostró que las mutaciones R107H y R329C deterioran la activación de calcineurina dependiente de CRELD1 y la translocación de NFATc1 al núcleo, provocando una alteración en la señalización celular y la formación de válvulas cardíacas [24].

Interacción alélica del gen CRELD1 y VEGFA.

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), es un regulador de la vía del desarrollo de las válvulas a nivel cardíaco. Cuando se presenta un polimorfismo funcional a nivel de VEGF-A, *VEGF-A, c. -634C*, hay un aumento constitutivo de la expresión de VEGF-A, presentándose defectos del tabique cardíaco, lo que sugiere la posibilidad de ser un factor de riesgo genético [19].

La correlación de sus genotipos demuestra que las mutaciones sin sentido potencialmente patógenas en CRELD1 siempre están acompañadas por el alelo c.-634C de VEGF-A en individuos con AVSD. La interacción entre CRELD1 y VEGF-A puede alterar la morfogénesis del canal AV causando mayor aumento de riesgo de AVSD en pacientes con SD de herencia multifactorial [10,19,25].

FISIOLOGÍA ALTERADA EN LAS CARDIOPATÍAS Y ALTERACIONES PRESENTES EN EL SD.

Las cardiopatías o defectos congénitos del corazón expresan una alteración morfo- fisiológica del corazón; además de los grandes vasos sanguíneos (arterias pulmonares y aorta) [30]. En el SD, la anomalía cardíaca más común es el defecto total del *septum* AV; sin embargo, también pueden existir defectos como la comunicación interauricular o interventricular, persistencia del conducto arterioso y la Tetralogía de Fallot [31,32,33]. Estas alteraciones producen cuadros de insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas o hipertensión pulmonar. Las cardiopatías, también, traen consigo problemas que afectan a otros sistemas como el respiratorio o gastrointestinal. Además, los pacientes con SD o que presenten cardiopatías congénitas, entre los primeros años de vida, serán más propensos a cuadros de desnutrición debido a un mayor gasto de energía de la que consumen [44,45].

CONCLUSIONES

Las mutaciones en el gen CRELD1 generan una respuesta anormal del gen VEGFA, el cual interviene en la morfogénesis del canal auriculoventricular, generando predisposición a sufrir AVSD. El dominio WE de la proteína CRELD1 es responsable de la activación de la calcineurina, por lo que, una alteración en el gen provoca anomalías en la señalización celular y en la formación de las válvulas cardíacas. Las cardiopatías congénitas conllevan a problemas en el sistema respiratorio, lo cual combinado con el desbalance inmunológico de los pacientes con síndrome de Down que genera la producción de citocinas

proinflamatorias que complican los cuadros de neumonía, los vuelven más susceptibles a complicaciones producto del virus SARS-CoV-2.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Gonzales M. Adecuación de las recomendaciones de salud españolas para la población adulta con síndrome de Down [Internet] [Tesis Doctoral]. [Madrid, España]: Universidad Autónoma de Madrid; 2017. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681739/gonzalez_cerraiero_maria.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
- [2] de Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2003;56(9):894-9.
- [3] Díaz Cuéllar S, Yokoyama Rebolter E, Del Castillo Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediátrica México*. 1 de septiembre de 2016;37(5):289-96.
- [4] Krishnan US, Krishnan SS, Jain S, ChavollaCalderon MB, Lewis M, Chung WK, et al. SARS-CoV-2 Infection in Patients with Down Syndrome, Congenital Heart Disease, and Pulmonary Hypertension: Is Down Syndrome a Risk Factor? *J Pediatr*. octubre de 2020;225:246-8.
- [5] Díaz-Hernández DJ, Torres-Gómez IP, ArangoMartínez AM, Manrique-Hernández RD, GalloBonilla JE. Aspectos genómicos, transcriptómicos y del diagnóstico en el síndrome de Down. *Med Lab*. 1 de enero de 2020;24(1):37-56.
- [6] Contreras Bravo NC, Silva Aldana CT, Mateus Arbelaez HE. Correlación genotipo-fenotipo y análisis molecular en pacientes con síndrome Down. *Rev Cienc Salud*. 2012;10(3):295-305.
- [7] Ramos-Kuri M, Salgado-Sánchez E. Avances moleculares en el síndrome de Down y su posible aplicación en neurología. *Arch Neurocienc*. 1 de marzo de 2015;20(1):65-78.
- [8] Manassero Morales G. Guía de práctica clínica del síndrome de Down. *Rev Fac Med Hum*. 2016;16(1):37-45.
- [9] Saucedo-Rodríguez JE, Cruz Ortiz M, Pérez Rodríguez M del C, Vega Cordova V. Envejecimiento de las personas con síndrome de Down: un nuevo reto para la salud. *Index Enferm*. septiembre de 2017;26(3):166-9.
- [10] Luna Barrón B, Taboada López G. Comorbilidades en personas con síndrome de Down, habitantes de la Paz-Bolivia, 2015. *Rev Med La Paz*. 2017;23(1):5-11.
- [11] García Alba J. Déficit neuropsicológicos en Síndrome de Down y valoración por Doppler transcraneal [Internet] [Tesis Doctoral]. [Madrid, España]: Universidad Complutense de Madrid; 2010 [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/10339/>.
- [12] Nussbaum R, McInnes R, Willard H. Bases cromosómicas y genómicas de la enfermedad: trastornos de los autosomas y de los cromosomas sexuales. En: Thompson & Thompson Genética en Medicina. 8.a ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2016. p. 75-102.
- [13] Prieto Soler MP, Arteaga Pichardo MX, Fernández I, Lechtig S, Ciro CM, Maldonado V, et al. Detección de un mosaico de trisomía 21 en líquido amniótico. *NOVA*. 11 de junio de 2020;18(33):3542.
- [14] Garduño-Zarazúa LM, Alois LG, Kofman-Epstein S. Prevalencia de mosaicismo para la trisomía 21 y análisis de las variantes citogenéticas en pacientes con diagnóstico de síndrome de Down. Revisión de 24 años (1986-2010) del Servicio de Genética del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70(1):31-7.
- [15] Gómez-Valencia L, Rivera-Angles MM, MoralesHernández A, Briceño-González M de los R. Síndrome de Down por trisomía 21 regular asociado a traslocación robertsoniana 13;14 de origen materno en el producto de un embarazo gemelar biamniótico. *Bol Méd Hosp Infant México*. junio de 2011;68(3):225-9.
- [16] Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EMC, Tybulewicz VLJ. Responsables génicos en el síndrome de Down. *Dis Model Mech*. 2011;4:58695.
- [17] Madrigal Jiménez S, Bonilla Acosta C, Sánchez Jiménez E. Heterotaxia: Situs ambiguo, síndrome de Ivermark o síndrome de asplenia-poliesplenia. *Rev Clínica Esc Med UCR-HSJD*. 30 de abril de 2019;9(2):70-6.
- [18] Asim A, Agarwal S, Panigrahi I, Sarangi AN, Muthuswamy S, Kapoor A. CRELD1 gene variants and atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Gene*. 30 de enero de 2018;641:180-5.
- [19] Redig JK, Fouad GT, Babcock D, Reshey B, Feingold E, Reeves RH, et al. Allelic Interaction between CRELD1 and VEGFA in the Pathogenesis of Cardiac Atrioventricular Septal Defects. *AIMS Genet*. 2014;1(1):1-19.
- [20] Maslen CL. Molecular genetics of atrioventricular septal defects. *Curr Opin Cardiol*. mayo de 2004;19(3):205-210.
- [21] Robinson SW, Morris CD, Goldmuntz E, Reller MD, Jones MA, Steiner RD, et al. Missense Mutations in CRELD1 Are Associated with Cardiac Atrioventricular Septal Defects. *Am J Hum Genet*. abril de 2003;72(4):1047-52.
- [22] Guo Y, Shen J, Li F, Wang J, Wang X, Guo A, et al. Potential role of CRELD1 gene in the pathogenesis of atrioventricular septal defect. *Zhonghua Yi Xue Yi*

- Chuan Xue Za Zhi Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi Chin J Med Genet. junio de 2014;31(3):2637.
- [23] Guo Y, Shen J, Yuan L, Li F, Wang J, Sun K. Novel CRELD1 gene mutations in patients with atrioventricular septal defect. *World J Pediatr.* 1 de noviembre de 2010;6(4):348-52.
- [24] Mass E, Wachten D, Aschenbrenner AC, Voelzmann A, Hoch M. Murine Creld1 controls cardiac development through activation of calcineurin/NFATc1 signaling. *Dev Cell.* 31 de marzo de 2014;28(6):711-26.
- [25] Maslen CL, Babcock D, Robinson SW, Bean LJH, Dooley KJ, Willour VL, et al. CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 15 de noviembre de 2006;140(22):2501-5.
- [26] Fundación Knut & Alice Wallenberg. Atlas de células - CRELD1 [Internet]. Atlas de proteínas humanas. [citado 8 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000163703CRELD1/cell>
- [27] Proteína disulfuro isomerasa CRELD1 [Internet]. UniProt. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprot/Q96HD1>
- [28] Moore K, Persaud TVN, Torchia MG. Sistema Cardiovascular. En: *Embriología Clínica.* 10.a ed. España: Elsevier; 2016. p. 283-335.
- [29] Cónsole-Avegliano GM. Embriología molecular del desarrollo cardíaco humano. En: *Embriología molecular de las cardiopatías congénitas* [Internet]. 1.a ed. Buenos Aires: Universidad Nacional de La Plata; 2018. p. 100-26. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/162128439.pdf>
- [30] Sánchez-Urbina R, Galaviz-Hernández C, SierraRamírez A, Morán-Barroso VF, García-Cavazos R. Trascendencia de los factores ambientales y genéticos en cardiopatías congénitas: el caso de la enzima MTHFR. *Perinatol Reprod Humana.* 2006;20(1-3):39-47.
- [31] Ruz-Montes MA, Cañas-Arenas EM, Lugo-Posada MA, Mejía-Carmona MA, Zapata-Arismendy M, Ortiz-Suárez L, et al. Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. *Rev Colomb Cardiol.* enero de 2017;24(1):66-70.
- [32] Latorre L, Arreo V, Jiménez López I. Alimentación en las cardiopatías congénitas [Internet]. La web de las Cardiopatías Congénitas. [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: https://cardiopatiascongenitas.net/temas_de_interes/alimentacion/
- [33] Tотора G, Derrickson B. Principios de Anatomía y Fisiología. 15.a ed. España: Panamericana; 2018. 1236 p.
- [34] Salas JCT. Nutrición en niños con cardiopatía congénita. *Paediatrica.* 2007;9(2):77-88.
- [35] Hipertensión pulmonar [Internet]. MedlinePlus enciclopedia médica. 2021 [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000112.htm>
- [36] Areias C, Pereira M, Pérez-Mongiovi D, Macho V, Coelho A, Andrade D, et al. Enfoque clínico de niños con síndrome de Down en el consultorio dental. *Av En Odontostomatol.* diciembre de 2014;30(6):307-13.
- [37] ¿Cómo diagnostican los médicos el síndrome de Down? [Internet]. NIH. 2018 [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://espanol.nichd.nih.gov/salud/temas/down/informacion/diagnostica>
- [38] Alldred S, Takwoingi Y, Guo B, Pennant M, Deeks J, Neilson J, et al. First trimester serum tests for Down's syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 de noviembre de 2015;2015(11):54.
- [39] Sánchez-Carpintero Abad R. Síndrome de Down: Síntomas, diagnóstico y tratamiento [Internet]. Clínica Universidad de Navarra. [citado 28 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.cun.es/enfermedades/tratamientos/enfermedades/sindrome-down>
- [40] Martínez-Frías ML, Sánchez EB, Pinilla ER. Diagnóstico clínico del síndrome de Down basado en 11 rasgos. Análisis epidemiológico de la especificidad de los rasgos estudiados. *An Esp Pediatr.* 1996;45(5):522-6.
- [41] Reyes A, Fonseca Y, Arias M, Labrada E, Gómez L. Abordaje integral en la rehabilitación del síndrome de Down. Revisión bibliográfica. *MULTIMED* [Internet]. 6 de febrero de 2018 [citado 28 de febrero de 2021];19(4). Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/376>
- [42] Altable M, de la Serna JM. Down's syndrome and COVID-19: risk or protection factor against infection? A molecular and genetic approach. *Neurol Sci.* 24 de noviembre de 2020;1-7.
- [43] Kantar A, Mazza A, Bonanomi E, Odoni M, Seminara M, Verde ID, et al. COVID-19 and children with Down syndrome: is there any real reason to worry? Two case reports with severe course. *BMC Pediatr.* 18 de diciembre de 2020;20(561):1-5.
- [44] Dard R, Janel N, Vialard F. COVID-19 and Down's syndrome: are we heading for a disaster? *Eur J Hum Genet.* 20 de julio de 2020;28(11):1477-8.
- [45] Villanueva LG, Oca EMM de, Bernal JGG, Zepeda FJA. La responsabilidad social universitaria. El cumplimiento de los fines de la universidad. *Espac Públicos.* 2017;20(50):1-21.