



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA “Dr. Silvestre Frenk Freund”

CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Tesis para obtener el grado de especialidad en Genética Médica:

**CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN EN UN HOSPITAL DE
TERCER NIVEL DE MÉXICO**

Presenta: Dra. María Cervantes Sodi

Médico Residente de la especialidad en Genética Médica

Tutor: Dra. María Antonieta Araujo Solís

Cotutor: Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

México Distrito Federal, Julio 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTACTOS:

Alumna: Dra. María Cervantes Sodi

Residente de tercer año de Genética Médica

maria.c.sodi@gmail.com

Tutor: Dra. María Antonieta Araujo Solís

Jefa del Servicio de Genética Médica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Siglo XXI

antonieta.araujo@imss.gob.mx

Cotutor: Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica

miguel.villasis@imss.gob.mx

Comité Evaluador

Presidenta: Dra. María Antonieta Araujo Solís

Jefa del Servicio de Genética Médica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Siglo XXI

Secretario: Dra. Graciela Castañeda Muciño

Dirección de Educación e Investigación. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Siglo XXI

Vocal: Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel

Departamento Clínico de Genética Médica. Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Siglo XXI

Índice

ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
OBJETIVOS.....	15
HIPÓTESIS.....	15
PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO.....	16
Lugar de realización del estudio	16
Diseño del estudio.....	16
Población de estudio	16
Periodo de estudio	16
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión	17
Tamaño de muestra.....	17
DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	22
FACTIBILIDAD.....	22
RESULTADOS.....	23
Descripción de los hallazgos cromosómicos.....	24
Distribución y características de la cardiopatía congénita	26
Análisis de factores asociados a cardiopatía congénita en niños con SD	29
Cardiopatía congénita y tipos de trisomía 21	30
DISCUSIÓN	32
CONCLUSIONES	37
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	38
BIBLIOGRAFIA.....	39

ANTECEDENTES

La primera descripción del síndrome de Down (SD) se adjudica a Esquirol en 1838; para 1846, Séguin describió en una conferencia a un paciente con rasgos sugestivos del síndrome, llamándole “idiocia furfurácea”. No fue hasta 1866 cuando John Langdon Down, quien era director del Asilo para Retrasados Mentales de Earlswood en Surrey, Inglaterra, describió a un grupo de pacientes con discapacidad intelectual que, además, presentaban características físicas semejantes; la publicación fue titulada *Observations on an Ethnic Classification of Idiots*. Para el año de 1959 Lejeune, Gautrier y Turpin descubrieron que estos pacientes tenían 47 cromosomas; esto realizado mediante cariotipo. Posteriormente se identificó que el cromosoma adicional era un acrocéntrico pequeño del grupo “G”, según la clasificación del cariotipo humano de Denver, el cual correspondía al par 21. En 1960 Polandi y cols. reportaron la trisomía 21 por translocación, diferente de la trisomía regular observada con mucha frecuencia; y en 1961 Clarke y cols. describieron la posibilidad de mosaicismo como una tercera forma⁽¹⁾.

La trisomía 21, conocida como síndrome de Down, es el desorden genético más común asociado con retraso mental. Esta aneuploidía se origina a partir de un error de no disyunción cromosómica durante la meiosis I o II, que da origen a los gametos femeninos o masculinos; pero también puede ocurrir *de novo* en el cigoto.

Lo más común es que la no disyunción se presente durante la meiosis materna, por lo que el óvulo disómico (dos cromosomas del mismo par) para el cromosoma 21, al ser fecundado por un espermatozoide normal, resulta en un cigoto con trisomía 21. La trisomía 21 con mucha frecuencia se encuentra en forma regular; es decir, los tres cromosomas 21 se observan separados en el núcleo de todas las células del producto y el total de cromosomas es de 47.

Otra forma de trisomía es aquella originada por translocación, conocido con el nombre de “translocación robertsoniana” cuando dicha unión es con cromosomas acrocéntricos. En este caso el cigoto trisómico tiene en todas sus células un cromosoma 21, unido a otro cromosoma y dos cromosomas 21 normales. Las translocaciones robertsonianas más comunes son las que ocurren cuando un cromosoma 21 se une a un 14, o con otro cromosoma 21.

Puede ocurrir que la trisomía se encuentre en el cigoto en forma de mosaico. En este caso existen en la persona afectada dos líneas celulares: una normal y una con trisomía 21, en proporciones que pueden ser diferentes en diversos tejidos⁽²⁻³⁾.

La frecuencia de presentación del síndrome de Down es de un caso por cada 650-769 recién nacidos vivos. En la población mexicana la frecuencia estimada es de 1 en cada 650; sin embargo, no existen estudios epidemiológicos sobre incidencia o prevalencia. Dichos cálculos son difíciles, dado que la frecuencia al nacimiento puede variar debido a la influencia de la edad materna, llegando a ser hasta de uno por cada 97 recién nacidos vivos en madres de 40 años. Además, la sobrevivencia de los pacientes ha cambiado a lo largo del tiempo en diferentes países^(2,4). Así, un informe estadounidense calculó la prevalencia en 8.27 por 10,000, tomando en cuenta el número de nacimientos por edad materna y la mortalidad de los casos por edad respecto a la mortalidad general, la cual ha tenido un drástico descenso desde los años 1990⁽⁵⁾.

En la literatura universal se reporta que 95% de los pacientes con SD tienen una trisomía 21 regular, el restante 3% se debe a translocaciones y 2% a mosaico. En un estudio realizado en el Hospital General de México, entre 1986 y 2010, se examinó el resultado del cariotipo en 510 casos. De ellos, 87.3% tuvo trisomía regular, 8.4% trisomía en mosaico y 6.3% tuvo una translocación robertsoniana, lo que difiere respecto al resto de las publicaciones^(2,4,6).

Las personas con SD tienen una facies peculiar que facilita la sospecha clínica del padecimiento, reuniendo otras anomalías comunes en este grupo de pacientes. Sin embargo, para fines de asesoramiento genético, es importante confirmar el tipo de trisomía 21 mediante estudio citogenético con tinción para bandas GTG, que permite diferenciar y clasificar el tipo de trisomía 21 presente y así, dependiendo de los resultados, poder informar a la pareja progenitora si hay necesidad de realizarles un cariotipo o iniciar la información sobre el riesgo de recurrencia para su descendencia⁽⁴⁾.

Los neonatos con SD comparten características fenotípicas con las cuales puede establecerse el diagnóstico clínico. Las más frecuentes según Hall son: ausencia de reflejo del Moro, hipotonía, hiperlaxitud articular, epicanto, hipoplasia medio facial, displasia de pabellones auriculares, pliegue nucal redundante, pelvis displásica, clinodactilia, pliegue palmar transversal, y aumento de separación entre primero y segundo dedos del pie.

Además de estas características, los pacientes tienen riesgo aumentado de presentar otras alteraciones descritas en la Tabla 1^(2,4).

Tabla 1: Anomalías frecuentes en pacientes con Síndrome de Down

Sistemas	Hallazgos
Cabeza, ojos, pabellones auriculares, nariz, boca	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoacusia: conductiva, neurosensorial o mixta • Otitis media aguda y crónica • Síndrome de apnea obstructiva del sueño • Glaucoma, catarata congénita, errores refractivos, estrabismo, nistagmus
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Defecto auriculoventricular (DAV), comunicación interventricular (CIV), comunicación interauricular (CIA), persistencia del conducto arterioso (PCA), tetralogía de Fallot, hipertensión pulmonar
Endocrinología	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus, hipotiroidismo, hipertiroidismo
Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Atresia o estenosis duodenal, enfermedad de Hirschsprung, constipación, enfermedad celiaca
Hematológico	<ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia, policitemia, desorden mielo proliferativo transitorio, leucemia
Neurológico	<ul style="list-style-type: none"> • Discapacidad Intelectual (retraso mental), hipotonía, convulsiones
Musculo-esquelético	<ul style="list-style-type: none"> • Inestabilidad atlanto-axial, pie plano, subluxación de la rodilla, luxación congénita de la cadera
Dermatológico	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperqueratosis (de predominio palmo plantar), cutis marmorata, alopecia areata, eccema seborreico, foliculitis

La región de DNA que contribuye al fenotipo Down se encuentra en el segmento q22 del cromosoma 21, conocida también como región crítica para el SD. En esta región se han clonado los genes *DSCR1* al 6, los que se sugiere que contribuyen en su conjunto al fenotipo característico. Aunque no ha sido identificado un gen candidato como responsable de la cardiopatía congénita en el SD, se ha sugerido que el gen *CRELD1* puede contribuir en el contexto de la trisomía 21 para la presencia del defecto auriculoventricular (DAV). Recientemente, un estudio de casos (niños con SD y DAV) y controles (niños con SD y sin DAV) de variantes genéticas raras y morfogénesis auriculoventricular y valvuloseptal, mostró que aquellas variantes con la más alta probabilidad de ser patogénicas, observadas solamente en los casos, se hallaron en 6 genes: *COL6A1*, *COL6A2*, *CRELD1*, *FBLN2*, *FRZB* y *GATA5*. Todos ellos participan en la vía del gen *VEGFA* (factor de crecimiento A del endotelio vascular), sugiriendo que las variantes raras podrían contribuir en la base genética del DAV. Sin embargo, no todos los pacientes con SD tienen un defecto septal auriculoventricular. Estas observaciones ponen de manifiesto la posibilidad de la influencia de otros genes en otros cromosomas y de algunos factores ambientales que pueden estar contribuyendo a la variación en el tipo de defecto cardíaco en este grupo de pacientes⁽⁷⁻⁸⁾.

Las personas con SD tienen mayor riesgo de fallecer a edades tempranas por cardiopatía congénita y otras complicaciones. La supervivencia ha mejorado con la reparación quirúrgica del defecto cardíaco, y en Suecia ocupa el segundo lugar como causa de mortalidad después de la neumonía^(7,9).

La proporción de personas con SD y con cardiopatía congénita varía en los diferentes grupos humanos, va de 18 hasta 63% según los informes revisados: estadounidenses, europeos, asiáticos, africanos y latinoamericanos. En ellos es evidente la variación de los estadísticos, posiblemente por los diferentes tipos de casos seleccionados (productos en gestación, mortinatos, recién nacidos vivos, registros poblacionales) y los diferentes contextos clínicos (pediatría, cardiología, genética) en que se obtuvo la muestra. También ha mejorado la tecnología para la detección, caracterización y clasificación de los defectos cardíacos. Los informes más recientes utilizan el ecocardiograma y/o el cateterismo para tal fin⁽¹⁰⁻¹⁹⁾.

En cuanto a la proporción de los diferentes tipos de defectos cardíacos en las

personas con SD, los estudios anglosajones mencionan que el DAV es el de mayor prevalencia (45-54%), seguido de comunicación interventricular (CIV) (35%) y comunicación interauricular (CIA) (8-33%)^(2,7,11).

En los países latinoamericanos encontramos estudios en Cuba y Guatemala, en los que la cardiopatía congénita se encuentra en un porcentaje de 46 y 54% respectivamente. El tipo de cardiopatía más común en Guatemala fue persistencia del conducto arterioso (PCA) (28.5%), seguida de CIV (27.5%) y la cardiopatía múltiple más común fue CIV+PCA (48.6%); mientras que en el caso de Cuba la cardiopatía aislada más frecuente fue DAV (24%) y en segundo lugar la CIV (16%). La cardiopatía compleja más común también fue diferente, siendo en este caso CIA+CIV (12%)⁽¹⁸⁻¹⁹⁾.

Respecto a los dos estudios de África, el realizado en Sudan tiene un sesgo de selección, ya que los pacientes incorporados al estudio únicamente eran aquellos del servicio de cardiología, lo que explica que la proporción de pacientes con SD y cardiopatía congénita sea de 91%; mientras que en el realizado en Libia, donde se incluyeron pacientes de un servicio de genética, dicha frecuencia fue de 45%. En Sudan la cardiopatía congénita más común, ya sea aislada o asociada, fue DAV (48% y 52% respectivamente), mientras que en Libia la más común fue CIA (24% aislada, 47% asociada)⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

Asia tiene dos estudios realizados en la India, los cuales varían sustancialmente en la selección de la muestra. En el efectuado por Kava solo se evaluó cardiológicamente a aquellos pacientes con datos clínicos relacionados, y se excluyó a pacientes con PCA; mientras que en el de Narayanan, a todos los pacientes se les buscó intencionalmente la cardiopatía, siendo así que la frecuencia de la misma varió de 18 a 63% respectivamente. En ambos casos la cardiopatía aislada más frecuente fue CIV (26-28%), al igual que coincidieron en la cardiopatía asociada (CIA+PCA). Respecto a DAV, esta varió de 3% vs 29%⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

En lo que corresponde a datos de Estados Unidos y Alemania, el porcentaje de cardiopatía fue similar (43-44%). Sin embargo, el estudio alemán solo consideró los defectos del tabique interauricular en su forma asociada; y la cardiopatía más frecuente, simple o asociada, fue DAV en 50%, mientras que en el estudio de EU fue CIV en 43%, seguida de CIA (42%) y DAV (39%); en este estudio no se consideró a la PCA ni a las CIA del tipo foramen oval^(13,20).

Como se observa en estos artículos, y de acuerdo a los informes de diferentes países, el componente étnico puede tener una participación importante en la presencia y tipo de cardiopatías congénitas, y no solo la dosis por triplicado de los genes del cromosoma 21. En Estados Unidos se realizó un estudio que evalúa la participación del origen étnico respecto al tipo de cardiopatía congénita, en 1,469 recién nacidos con trisomía regular únicamente (Proyecto Nacional de Síndrome de Down: NDSP) y se excluyó la persistencia del conducto arterioso y foramen oval permeable. 44.2% de pacientes tuvo uno o más defectos cardíacos: CIV en 19.2% (más común en hombres), seguido de CIA del tipo secundum en 18.6% (mayormente mujeres) y en tercer lugar DAV en 17.2% (preferentemente en mujeres). En la población latina encontraron que la CIV y CIA fueron las cardiopatías congénitas más comunes. El DAV fue más frecuente en negros y blancos respecto a los hispanos (OR de 2.06 vs 0.48). Por último, el estudio mostró que hijos de madres latinas nacidas fuera de Estados Unidos (México y América Central) tuvieron una incidencia menor de DAV que los hijos de madres latinas nacidas en Estados Unidos, pero no proponen una explicación para este fenómeno ⁽²⁰⁾.

En conclusión, todos estos estudios en conjunto sugieren que el acervo genético y los factores ambientales propios de cada región pueden estar relacionados con las variaciones en el tipo de cardiopatía congénita en las personas con SD, observada en cada grupo humano.

Respecto a la cardiopatía congénita en SD y la edad materna, los estudios que analizaron esta relación encontraron que 71% de los pacientes con cardiopatía congénita fueron hijos de madres entre 31 y 45 años, y que a mayor edad la frecuencia de cardiopatía se incrementó al doble. En otro estudio hallaron que la CIV fue menos frecuente en los hijos de madres mayores de 35 años y no se encontró diferencia en los otros tipos de malformación cardíaca ^(16, 20).

En lo que corresponde al tipo de trisomía 21 y cardiopatía, ningún reporte de los analizados investigó la probabilidad de dicha relación, Aunque en varios estudios se excluyeron los casos cuyo SD se debiera a mosaico o translocación.

Ahora bien, los tres únicos estudios publicados de México muestran lo siguiente:

- El más reciente fue realizado en el Hospital Infantil de Sonora, donde se revisaron autopsias entre los años 1978 a 2012. Se reportó un total de 44 pacientes con SD. De ellos, 70% tuvo cardiopatía congénita, de predominio en varones con una relación de 2.4:1. De los pacientes con cardiopatía, 39% presentaron defectos complejos, 32% defectos simples asociados y 29% defectos simples aislados, siendo el más común la CIA (16%) seguido del DAV + PCA (13%). El sesgo del estudio es que los casos fueron únicamente de autopsias y probablemente una cardiopatía más grave fue la causante de la muerte de los pacientes ⁽²¹⁾.
- El segundo estudio, publicado en 2003 por el Instituto Nacional de Pediatría (INP), revisó 275 expedientes de niños con SD entre 1994 y 1998 y observó una relación hombre-mujer de 1:1. En 55% de los pacientes se confirmó la trisomía 21 mediante estudio citogenético. 160 pacientes (58%) cursaron con cardiopatía congénita y, de estos, 74% tuvo cardiopatía aislada. La más frecuente fue CIA (24%), seguida de CIV (22%) y PCA (21%). Solo 9% de los pacientes presentaron DAV. En este estudio se comenta que los factores geográficos deben influir de alguna manera en la formación de las cardiopatías, dado que la mayoría de los pacientes fueron originarios de regiones con altitud mayor a 2,400 m sobre el nivel del mar ⁽²²⁾.
- Por último, el Hospital Infantil de México (HIM) estudió entre los años 1978 y 1983, 192 expedientes de niños con SD, donde reportan cardiopatía congénita en 35.9% de los casos, con una relación 1.6:1 a favor del sexo femenino. La lesión cardíaca más frecuente, ya sea aislada o asociada, fue PCA en 43.9% lo que representa casi el doble de lo que se observó en los dos estudio antes mencionado, seguida de CIA y CIV, ambas con 19.7%, y DAV en 9.8%, similar al reportado por el INP. En este estudio se intentó encontrar una asociación entre la altitud y la cardiopatía congénita, pero por el número insuficiente de pacientes provenientes de regiones al nivel del mar no fue posible encontrar una diferencia estadística significativa ⁽²³⁾.

En los últimos dos estudios, la muestra fue obtenida de pacientes del servicio de genética de hospitales de referencia de tercer nivel y la mayoría provenían del DF y del

Estado de México, por lo que la muestra no representa a la población del país. El diagnóstico no fue corroborado por citogenética en todos los casos no se analizó la relación respecto al tipo de trisomía o la edad materna con el tipo de cardiopatía congénita.

Solo el HIM reporta a la PCA como cardiopatía congénita más frecuente y esta anomalía no se toma en cuenta en otras publicaciones internacionales. Si se excluye, el tipo de cardiopatía congénita más común resulta ser CIA, tanto en el estudio del HIP como del INP, lo cual no concuerda con lo informado en la literatura, excepto por Libia. Aún en la población latina de EU esta cardiopatía se encuentra en segundo lugar.

JUSTIFICACIÓN

La literatura internacional sobre síndrome de Down reporta una frecuencia heterogénea de cardiopatía congénita en los diferentes grupos humanos, además de que el tipo de malformación cardiovascular más frecuente difiere en publicaciones, tanto dentro de nuestro país como en los otros. Esto puede deberse al sesgo de selección y número de pacientes incluidos, pero no se puede descartar la influencia del acervo genético diferente de cada grupo étnico ^(10-19,21-23).

Por otra parte, no existe suficiente literatura respecto a la posibilidad de que la edad materna pueda ser un factor relacionado con el aumento de la frecuencia y con algún tipo particular de cardiopatía congénita, lo cual nos da la oportunidad de buscar esta asociación en nuestra población ^(16,20). Lo mismo aplica para la posible relación entre la cardiopatía y el tipo de trisomía 21, dato que no se ha descrito previamente. La ventaja en nuestro hospital es que la información citogenética permitirá agrupar a los pacientes por tipo de trisomía para el análisis de frecuencias.

Por último, es conveniente actualizar los datos mexicanos para mejorar la organización de recursos para el diagnóstico, atención y tratamiento de los niños con SD.

Nuestro hospital es un centro de referencia de tercer nivel de algunos estados de la república, principalmente del centro y suroeste del país, que recibe a los pacientes para el diagnóstico confirmatorio de trisomía 21; cuenta con genética, laboratorio de citogenética y cardiopediatría, además de una población derechohabiente óptima para conocer la distribución de las variables que se desean estudiar. Una vez concluido, este trabajo contribuirá a actualizar la información, confirmar los resultados de estudios previos y, de ser posible, generalizar los hallazgos a poblaciones similares.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La cardiopatía congénita en pacientes con SD es una malformación congénita de alta prevalencia, que repercute en la calidad y esperanza de vida de los pacientes. A pesar de que ha sido ampliamente estudiada a nivel mundial, el tipo de cardiopatía congénita más común es diferente a lo que se ha observado en los escasos estudios mexicanos publicados. Por otra parte, se ha sugerido que tanto la edad materna y el grupo humano, como otros factores ambientales, pueden influir sobre los mecanismos que resultan en un tipo de cardiopatía en particular, pero no se tiene información acerca de la posible influencia del tipo de trisomía 21 sobre la malformación cardíaca. Además, no se cuenta con datos recientes en la población mexicana, por lo que merecen ser estudiados.

Por lo anterior, surgen las siguientes preguntas de investigación:

1. En el Departamento Clínico de Genética Médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) Hospital de Pediatría (HP) del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMN S XXI), ¿cuál es la frecuencia de cardiopatía congénita en niños con SD?
2. ¿Cuál es el tipo de cardiopatía congénita más común observada?
3. ¿Existe diferencia entre la frecuencia de cardiopatía congénita en hijos de madres menores de 35 años respecto a las de mayor edad?
4. ¿Cuál es la cardiopatía congénita presente con mayor frecuencia en cada uno de los tres tipos de trisomía 21?

OBJETIVOS

1. Conocer la frecuencia de cardiopatía congénita en niños con SD atendidos en la consulta de genética médica de la UMAE HP CMN S XXI.
2. Conocer la cardiopatía congénita más común en niños con SD.
3. Comparar la frecuencia de cardiopatía congénita que presentan los niños con SD entre dos grupos según la edad materna (≤ 35 años vs >35 años).
4. Conocer el tipo de cardiopatía congénita observada con mayor frecuencia en los pacientes con SD, según el tipo de trisomía causal.
5. Describir las características demográficas de los pacientes en estudio.

HIPÓTESIS

1. La frecuencia de cardiopatía congénita en niños con SD se espera similar a la reportada en la literatura mexicana.
2. CIA y CIV son las cardiopatías congénitas observadas con mayor frecuencia en niños con SD.
3. Habrá mayor número de cardiopatías congénitas en pacientes cuyas madres sean mayores de 35 años.
4. La cardiopatía congénita más frecuente en cada tipo de trisomía 21 será CIA y CIV, independiente del tipo de trisomía.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODO

Lugar de realización del estudio

Departamento Clínico de Genética Médica, en colaboración con la Unidad de Investigación Médica en Genética Humana del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Diseño del estudio

1. De acuerdo con la interferencia del investigador en el fenómeno:
 - Observacional
2. De acuerdo con la evaluación del fenómeno estudiado:
 - Transversal
3. De acuerdo con la comparación de la población:
 - Descriptivo para los objetivos 1 y 2. Analítico para los restantes
4. De acuerdo al periodo en que se capta la información:
 - Retrospectivo

Población de estudio

- Pacientes con diagnóstico de SD atendidos por el servicio de genética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Periodo de estudio

Pacientes con SD atendidos entre el primero de enero del 1999 y el 31 de Agosto del 2014.

Criterios de inclusión

1. Pacientes con edad menor a 17 años.
2. Tanto pacientes masculinos como femeninos.
3. Pacientes que cuenten con valoración y diagnóstico por cardiología pediátrica.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con información incompleta en el expediente electrónico.
2. Pacientes con otra anomalía cromosómica estructural o numérica, como monosomía del cromosoma X (síndrome de Turner) o polisomía gonosómica (como en el síndrome de Klinefelter).

Tamaño de muestra

Se incluyó a todos los pacientes en el periodo de estudio. Se estimó un aproximado de 400 casos, número suficiente para corroborar que la población observada sea significativa.

Definición de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable	Unidad de medición	Escala de medición
Cardiopatía congénita	Alteraciones estructurales del corazón y los grandes vasos, que se originan antes del nacimiento, con diagnóstico definitivo mediante cirugía	Malformación cardiovascular al momento de la consulta. Mediante diagnóstico clínico, radiográfico, ecocardiográfico o cateterismo	Dicotómica	Presente / ausente	Cualitativa nominal
Comunicación interauricular (CIA)	Defecto del tabique interauricular. Es decir, un orificio entre las	Medición en milímetros del orificio del tabique interauricular	Dicotómica	Presente / ausente	Cualitativa nominal

	cavidades superiores del corazón (las aurículas derecha e izquierda)	mediante ecocardiograma			
Comunicación inter-ventricular (CIV)	Defecto del tabique inter-ventricular. Es decir, un orificio en la parte del tabique que separa las cavidades inferiores del corazón (los ventrículos)	Medición en milímetros del orificio del tabique interventricular mediante ecocardiograma	Dicotómica	Presente / ausente	Cualitativa nominal
Defecto auriculo-ventricular (DAV) También llamado canal auriculo-ventricular, defecto del tabique auriculo-ventricular o defecto de relieve endocárdico	Es un orificio grande en el tabique que separa el lado derecho del izquierdo del corazón. Este puede ser parcial o completo. Si es parcial, la parte auricular o ventricular del tabique podría estar afectada. Cuando el canal AV es completo, significa que el orificio está en el lugar donde se encuentran las aurículas y ventrículos	Agujero en el centro del corazón que afecta a las cuatro cámaras, observado mediante ecocardiograma	Dicotómica	Presente / ausente	Cualitativa nominal
Persistencia del conducto arterioso (PCA)	Defecto en el que el vaso sanguíneo provisorio que comunica la arteria pulmonar izquierda a la aorta en el corazón fetal, no se cierra después del nacimiento	Hallazgo ecocardiográfico de la comunicación entre arteria pulmonar y aorta	Dicotómica	Presente / ausente	Cualitativa nominal

Tetralogía de Fallot	CIV + estenosis de la arteria pulmonar + cabalgamiento de la aorta + hipertrofia del ventrículo derecho	Hallazgos ecocardiográficos compatibles	Dicotómica	Presente / ausente	Cualitativa nominal
Edad del Paciente	Tiempo de vida extrauterina que ha vivido un paciente	Años cumplidos desde el momento del nacimiento hasta el tiempo de la primer consulta en el servicio de genética médica	Cuantitativa	Meses y años	Cualitativa ordinal (neonatos, lactantes, preescolares, escolares y adolescentes)
Edad de los progenitores	Tiempo que han vivido los padres del paciente	Años cumplidos desde el momento del nacimiento hasta el nacimiento del paciente; de no contarse con el dato preciso se calculará restando la edad de los progenitores menos la edad del paciente con SD al momento de la primera consulta de genética médica	Cuantitativa	Años	Cualitativa dicotómica (<35 y ≥35 años)
Sexo	Se refiere al género de una persona: condición orgánica masculina o femenina	Género reportado en la nota de genética	Dicotómica	Femenino o Masculino	Cualitativa dicotómica
Lugar de nacimiento	Lugar físico donde se presentó el nacimiento	Lugar de nacimiento	Cualitativa	Nombre de la localidad de residencia	Cualitativa nominal
Tipo de trisomía 21	Tres cromosomas 21 en el cariotipo, presentes en forma de mosaico, translocación o regular	Trisomía regular: presencia de 3 cromosomas 21 libres. Trisomía por translocación: presencia de un tercer cromosoma 21 unido a otro cromosoma acrocéntrico.	Cualitativa	Regular, translocación, mosaico	Cualitativa nominal

		Trisomía en Mosaico: Presencia de al menos una línea celular con tres cromosomas 21			
--	--	--	--	--	--

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- 1) Se obtuvo la lista de pacientes con SD de la base de datos del departamento clínico de genética médica.
- 2) Se llenó la hoja de recolección de datos de cada paciente, obtenidos de las notas de genética médica y cardiopediatría del expediente electrónico Sistema de Información de Consulta Externa en Hospitales (SICEH). Las notas electrónicas de genética médica son responsabilidad del médico tratante y contienen información confiable y completa respecto a las variables de interés de acuerdo con la NOM del expediente clínico.
- 3) Se vació la información en un archivo de Microsoft Excel.
- 4) Se realizó el análisis estadístico de los datos obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis descriptivo fue:

- Para las variables cualitativas: se calcularon los números absolutos y porcentajes
- Para las variables cuantitativas: se utilizó mediana como medida de tendencia central, y valor mínimo y máximo

Como análisis inferencial se utilizó:

- Para conocer si existió alguna relación entre la presencia de cardiopatía y alguna de las variables; se compararon los números absolutos, se obtuvieron frecuencias dentro del grupo de pacientes con y sin cardiopatía respecto a cada variable. Además se realizó razón de momios (RM) con un intervalo de confianza del 95%.
- Chi Cuadrada (χ^2) o prueba exacta de Fisher para la comparación de proporciones. Esto se realizó con análisis mediante el programa SPSS 20.2

Tamaño de la muestra:

El cálculo de tamaño de muestra se realizó mediante el paquete estadístico EPIDAT versión 3.1 bajo los siguientes supuestos:

- Tamaño de población, 400 individuos
- Valor alfa 0.05
- Probabilidad esperada de 35%

Con lo anterior se obtuvo un cálculo de tamaño de muestra de 284 pacientes.

Tipo de Muestreo:

- Se realizó mediante el ingreso de casos consecutivos.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud; con énfasis en el artículo 16, que protege la privacidad del individuo sujeto de investigación, y en el artículo 17, donde se considera una investigación sin riesgo, ya que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio. Por lo anterior, no fue necesario el consentimiento informado por escrito y así se preserva la dignidad de la persona humana.

FACTIBILIDAD

Recursos humanos: El Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI tiene médicos certificados en Genética Médica y Cardiología Pediátrica, con amplia experiencia en la atención de pacientes con SD y cardiopatías congénitas, además de contar con los pacientes necesarios para llevar a cabo el estudio.

Recursos materiales: Computadora, software: Excel, SPSS versión 20.2 y EPIDAT versión 3.1, expedientes clínicos, registro con resultados de citogenética y de ecocardiograma.

Recursos financieros: El estudio citogenético es parte del abordaje diagnóstico de la atención de los pacientes, y no requiere de recursos financieros.

RESULTADOS

En el Departamento Clínico de Genética Médica se otorgó un total de 2,178 consultas a 991 pacientes de SD entre los años 1999 y 2014. Se excluyeron 415 casos por tener expediente incompleto o falta de valoración por el servicio de cardiología. Otros tres pacientes se excluyeron porque tenían otra alteración cromosómica asociada a la trisomía 21, dos de ellos con un cromosoma marcador en mosaico y el tercero con anomalía cromosómica no especificada. Por lo anterior, en el estudio se describe un total de 573 pacientes con diagnóstico clínico de SD.

Las características generales de los pacientes se muestran en el Tabla 1. La relación hombre-mujer fue de 1.4:1. La mediana de edad al momento de la primera consulta en genética fue de 8 meses, con edades comprendidas entre un día y 14 años 9 meses; siendo la mayor parte de los pacientes (76.5%) lactantes. 72% nació de término y 60% tuvo un peso adecuado para la edad gestacional, con una mediana de 2,680 g y un intervalo entre 875-4,200 g.

La información sobre el lugar de nacimiento estuvo registrada en 84.5% (n=484) de los pacientes; quienes, en total, eran de once estados de la República. La mayoría (63.4%) procedían del Distrito Federal, seguidos del estados de Querétaro (10.5%), Morelos (9.7%) y Guerrero (9.3%). Con estos datos, se obtuvo la altitud de la ciudad del lugar de origen de 481 niños (en 3 solo se registró el estado); y se encontró que 64% nació en lugares con altitud igual o superior a 2,000 metros sobre el nivel del mar⁽²⁴⁾ (Tabla 2).

El intervalo de edad al momento del nacimiento en la madre tuvo una variación de 17 a 47 años, con una mediana de 33; siendo 57.3% menor de 35 años. Para el padre, la edad fue de 18 a 67 años, con una mediana de 34, y 54.1% de ellos tenía menos de 35 años.

Tabla 2. Datos generales de pacientes con SD

Variable	Número	Porcentaje
Sexo (n=573)		
Masculino	331	57.8
Femenino	242	42.2
Grupo etario (n=531)		
Neonato	49	9.2
Lactante	406	76.5
Preescolar	65	12.2
Escolar y Adolescente	11	2.1
Edad gestacional (n=503)		
Término	360	71.6
Prematuro	140	27.8
Postérmino	3	0.6
Peso para la edad gestacional (n=497)		
Adecuado	299	60.2
Bajo	196	39.4
Alto	2	0.4
Lugar de nacimiento (n=484)		
Distrito Federal	307	63.4
Querétaro	51	10.5
Morelos	47	9.7
Guerrero	45	9.3
Chiapas	23	4.8
Otro*	11	2.3
Altitud del lugar de nacimiento (n=481)		
Altitud \geq 2,000 msnm	306	63.6
Altitud <2,000 msnm	175	36.4

* Oaxaca (n=4), Veracruz (n=2), Aguascalientes (n=1), Estado de México (n=1), Jalisco (n=1), Puebla (n=1) y Tabasco (n=1)

Descripción de los hallazgos cromosómicos

Se realizó estudio citogenético a 491 pacientes (85.7%). Como se muestra en la Tabla 3, la gran mayoría tuvo trisomía regular (87.6%), seguida de los casos de trisomía en mosaico (6.3%) y por translocación (6.1%).

En los 31 casos de trisomía 21 por mosaico, se encontró una variación en la proporción de la línea trisómica que va de 8% hasta 96%. Categorizando a los pacientes

según la proporción de dicha línea, 87.1% tenía más de 80% y dos pacientes presentaron una proporción de 8% y 20% respectivamente.

De los 30 pacientes con trisomía por translocación, la más frecuente (53.3%) fue la rob(14;21), seguida (36.7%) de rob(21;21). Otras translocaciones observadas fueron: t(1;21), t(18;21) y t(21;22), una en cada caso. De los pacientes con trisomía 21 regular, hubo uno tenía translocación balanceada (13;14), por lo que en total son 31 casos con translocación. De estos, solo en 17 fue posible determinar el origen de la misma. 40% fue *de novo*; 3 varones con translocación de origen materno: t(1;21), rob(14;21), rob(21;21), y el paciente de la t(13;14), de origen paterno.

Tabla 3. Tipo de trisomía, características del mosaico y de la translocación en 491 pacientes con SD

Característica	n	%
Tipo de trisomía (n=491)		
Regular	430	87.6
Mosaico	31	6.3
Translocación	30	6.1
Porcentaje de línea trisómica (n=31)		
>80 %	27	87.1
>60≤80%	1	3.2
>40≤60%	1	3.2
>20≤40%	0	0.0
≤20%	2	6.5
Tipos de translocaciones (n=30)		
rob(14;21)	16	53.3
rob(21;21)	11	36.7
Otras*	3	10.0
Herencia de translocación (n=31)		
Sin información	14	45.2
<i>de novo</i>	13	41.9
Materna**	3	9.7
Paterna***	1	3.2

* t(1;21), t(18;21), t(21;22). **t(1;21), rob(14;21), rob(21;21). ***t(13;14)

También sucedió que 19 pacientes (3.3%) tuvieron un polimorfismo. Los más comunes involucran el cromosoma 9, 16 e Y. Además se observó una ganancia en la región de satélites de los cromosomas 15, 21 y 22 en tres pacientes.

Es interesante mencionar que en seis pacientes con trisomía 21 regular se registró el antecedente de un familiar afectado. Uno de ellos, cuya madre tenía 36 años al momento de la segunda gestación, tenía un hermano mayor con SD. El grado de parentesco en las otras familias llegó a ser hasta de cuarto grado.

Distribución y características de la cardiopatía congénita

La valoración cardiológica no encontró alteraciones en 125 pacientes (21.8%). En el resto se identificaron 16 tipos diferentes de cardiopatías, 252 casos (56.3%) presentaron dos o más, lo que conforma un total de 794 cardiopatías en 448 pacientes (78.2%). (Figura 1, Tabla 4)

La más común de las 794 cardiopatías fue la persistencia del conducto arterioso (PCA: 34.4%), seguido de la comunicación interauricular (CIA: 34.3%) y la comunicación interventricular (CIV: 20.5%) (Tabla 4). Cabe resaltar que solo 5.7% de pacientes cursaron con defecto auriculoventricular (DAV), ocho con tetralogía de Fallot (TF) y cinco con coartación aórtica (CoA). De los tipos agrupados en el rubro “otras”, la más común fue la insuficiencia tricuspídea en 11 pacientes, seguida de estenosis de la válvula pulmonar en cinco y tres con doble vía de salida del ventrículo derecho.

Gráfica 1. Distribución del número de cardiopatías congénitas en 448 pacientes con

SD

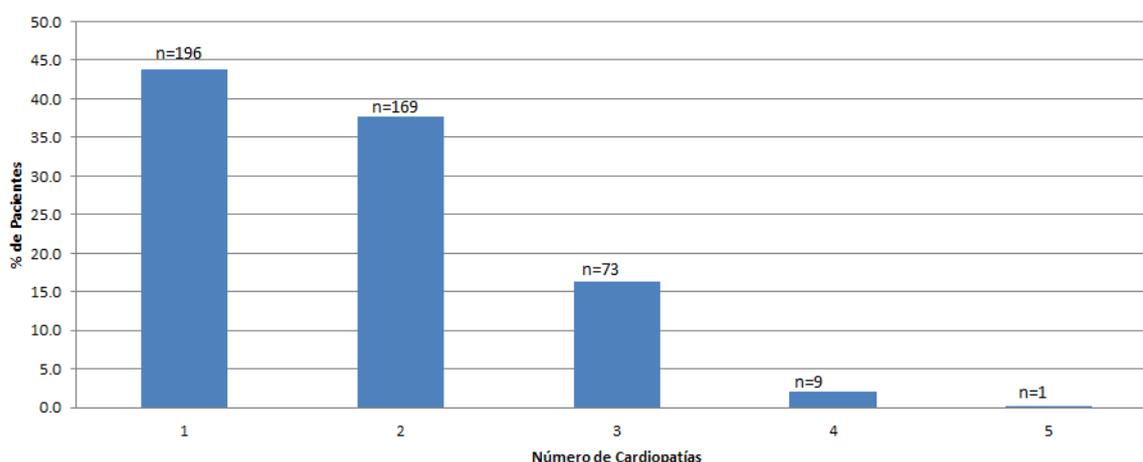


Tabla 4. Tipos de cardiopatía congénita en 448 pacientes con SD

Tipos de cardiopatía	n=794	Porcentaje
Persistencia del conducto arterioso	274	34.4
Comunicación interauricular	273	34.3
Comunicación interventricular	163	20.5
Defectos auriculoventriculares	45	5.7
Tetralogía de Fallot	8	1.0
Coartación de aorta	5	0.6
Otras*	26	3.4

*Insuficiencia tricúspide (n=11), estenosis de la válvula pulmonar (n=5), doble vía de salida del ventrículo derecho (n=3), aorta bivalva (n=1), insuficiencia pulmonar (n=1), insuficiencia aórtica (n=1), doble cámara del ventrículo derecho (n=1), subclavia aberrante (n=1), apéndices atriales (n=1), estenosis de ramas pulmonares (n=1)

En la Tabla 5 se presenta con detalle el tipo y número de cardiopatías por individuo. Es de notar que la cardiopatía aislada más común fue CIA seguida de PCA, que en conjunto representan 75.5% del total en este grupo. De los 45 niños con DAV, solo 22% tuvo el defecto aislado, así como cuatro de los ocho con TF.

De los 252 casos con más de una cardiopatía, la PCA (74.2%) y la CIA (72.2%) fueron las más comunes; y con ello, la combinación más frecuente fue PCA+CIA. La CoA siempre se presentó asociada a otra cardiopatía.

De acuerdo a la presentación clínica, 86.8% fue acianógena y 13.2% (n=59) cianógena.

Tabla 5. Frecuencia de cardiopatías aisladas y asociadas

Agrupación de cardiopatías	Casos	% por Grupo
Cardiopatía única (n=196)		
CIA	91	46.4
PCA	57	29.1
CIV	30	15.3
DAV	10	5.1
TF	4	2.0
Otra	4	2.0
Con dos cardiopatías (n=169)		
PCA+CIA	75	44.4
PCA+CIV	41	24.3
PCA+DAV	17	10.1
CIA+CIV	16	9.5
CIA+DAV	6	3.6
CIV+Otra	4	2.4
CIA+Otra	3	1.8
CIA+TF	2	1.2
PCA+CoA	2	1.2
CIV+CoA	1	0.6
DAV+TF	1	0.6
PCA+Doble vía de salida del ventrículo derecho	1	0.6
Con tres cardiopatías (n=73)		
PCA+CIA+CIV	57	78.1
PCA+CIA+DAV	6	8.2
PCA+CIA+Otra	3	4.1
PCA+CIV+Otra	2	2.7
CIA+CIV+Otra	2	2.7
PCA+CIA+CoA	1	1.4
PCA+CIA+TF	1	1.4
PCA+CIV+CoA	1	1.4
Con cuatro cardiopatías (n=9)		
PCA+CIA+CIV+Otra	5	55.6
PCA+CIA+CIV+DAV	3	33.3
PCA+CIA+DAV+aorta bivalva	1	11.1
Con cinco cardiopatías (n=1)		
PCA+CIA+CIV+DAV+Apéndices auriculares	1	0.2

PCA= persistencia del conducto arterioso, CIA= comunicación interauricular, CIV= comunicación interventricular, DAV= defectos auriculoventriculares, TF= tetralogía de Fallot, CoA= coartación de aorta

Análisis de factores asociados a cardiopatía congénita en niños con SD

El análisis de la relación entre la presencia de cardiopatía congénita y el sexo del paciente, edad de los progenitores y altitud del lugar de origen se muestra en la Tabla 6.

En general se observó que los pacientes masculinos tuvieron un menor riesgo de presentar cardiopatía (RM=0.39, IC 95% 0.25-0.61). La edad de los padres no se identificó como factor de riesgo. La cardiopatía congénita predominó (64.9%) en aquellos pacientes que nacieron a una altitud >2,000 msnm, pero sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa con el grupo originario de ciudades a menor altitud.

Tabla 6. Riesgo de cardiopatía congénita con respecto a: sexo, edad parental y altitud

Variable	Cardiopatía n(%)	Sin cardiopatía n(%)	RM (IC 95%)	p
Sexo (n=573)				
Masculino	238 (53.1)	93 (74.4)	0.39 (0.25-0.61)	<0.0001
Femenino	210 (46.9)	32 (25.6)		
Edad de la madre en años (n=511)				
Madre ≥ 35	167 (42.6)	68 (57.1)	0.99 (0.65-1.5)	0.96
Madre <35	225 (57.4)	51 (42.9)		
Edad del padre en años (n=503)				
Padre ≥ 35	170 (44.3)	61 (51.3)	0.76 (0.5-1.14)	0.18
Padre <35	214 (55.7)	58 (48.7)		
Altitud de residencia (msnm) (n=481)				
Altitud ≥ 2,000	238 (64.9)	68 (59.6)	1.25 (0.81-1.92)	0.31
Altitud < 2,000	129 (35.1)	46 (40.4)		

RM= Razón de momios. IC= intervalo de confianza

En los pacientes con cardiopatía única se analizó cada tipo en relación con género, edad parental y altitud. Como se muestra en la Tabla 7, tanto PCA como CIA se encuentran en mayor proporción (>64%) cuando la altitud es >2,000 msnm, pero sin alcanzar significancia estadística. Únicamente para CIV se encontró un menor riesgo de presentarla en pacientes del sexo masculino (RM=0.43, IC 95%=0.2-0.92, p=0.03), con una proporción mayor (62.5%) de padres menores de 35 años, sin ser esta significativa, como tampoco lo fue la altitud al momento del nacimiento. Mientras que para DAV se observó que de los 9 pacientes con DAV únicamente el padre de uno de estos era mayor de 35 años.

Tabla 7. Riesgo de presentar PCA, CIA o CIV respecto al sexo, edad de progenitores y altitud en pacientes con cardiopatía congénita única

Variable	PCA n (%)	Sin PCA n (%)	RM (IC 95%)	CIA n (%)	Sin CIA n (%)	RM (IC 95%)	CIV n (%)	Sin CIV n (%)	RM (IC 95%)
Sexo (n=321)									
Masculino	31 (54.4)	178 (67.4)	0.576	60 (65.9)	149 (64.8)	1.05	14 (46.7)	195 (67.0)	0.43*
Femenino	26 (45.6)	86 (32.6)	(0.32-1.03)	31 (34.1)	81 (35.2)	(0.63-1.75)	16 (53.3)	96 (33)	(0.20-0.92)
Edad de la madre (n=290)									
Madre ≥35	19 (38.0)	103 (42.9)	0.815	40 (48.2)	82 (39.6)	1.42	9 (37.5)	113 (42.5)	0.82
Madre <35	32 (62.0)	137 (57.1)	(0.44-1.52)	43 (51.8)	125 (60.4)	(0.83-2.37)	15 (62.5)	153 (57.5)	(0.34-1.92)
Edad del padre (n=286)									
Padre ≥35	19 (38.8)	114 (48.1)	0.68	40 (50)	93 (45.1)	1.22	9 (37.5)	124 (47.3)	0.67
Padre <35	30 (61.2)	123 (51.9)	(0.36-1.28)	40 (50)	113 (54.9)	(0.72-2.04)	15 (62.5)	138 (52.7)	(0.28-1.58)
Altitud de residencia (msnm) (n=277)									
Altitud >2,000	31 (64.6)	138 (60.3)	1.20	53 (67.9)	116 (58.3)	1.52	12 (48.0)	157 (62.3)	0.56
Altitud <2,000	17 (35.4)	91 (39.7)	(0.63-2.30)	25 (32.1)	83 (41.7)	(0.87-2.64)	13 (52.0)	95 (37.7)	(0.25-1.27)

*p=0.03

Asimismo, se hizo el análisis comparando el total de cada tipo de cardiopatía, excluyendo los pacientes sin cardiopatía. Para este propósito los casos fueron los pacientes con cardiopatía única o combinada, y los controles aquellos sin esta cardiopatía en particular. Para la PCA no se encontró asociación según el sexo, edad de los padres y altitud de origen. En lo que respecta a la CIA, se observó un riesgo de presentarla si se nació en altitudes mayores (RM=2.62, IC 95%= 1.68-4.09, p=<0.0001); así como una proporción mayor de pacientes (>62%) sin cardiopatía en hijos de progenitores menores de 35 años. Mientras para la CIV se encontró un menor riesgo si se es masculino (RM=0.66, IC 95%= 0.45-0.98, p=0.04); sin ser significativas las otras variables de edad y altitud.

Cardiopatía congénita y tipos de trisomía 21

En la Tabla 8 se muestran las características cardiológicas de los pacientes según el tipo de trisomía. El porcentaje de pacientes con cardiopatía es similar en los tres grupos; pero con una mayor proporción (95.5%) de presentación acianógena en el grupo de mosaico, y menor (77.3%) en el de translocación, respecto a los pacientes de trisomía regular (88.3%). Más de 40% de los pacientes presentaron cardiopatía única. La

cardiopatía congénita más común en los tres grupos, ya sea única o asociada, fue CIA seguida de PCA y en tercer lugar CIV.

Si solo se analiza el grupo de cardiopatía única, los pacientes de trisomía regular se comportaron de manera similar a la población general, con la CIA como la cardiopatía más común seguida de PCA y CIV. Mientras que para los pacientes de mosaico se encontró igualmente que la CIA fue la cardiopatía única más común, y con un mismo número para PCA y CIV. Para el grupo de pacientes de translocación, se encontró la CIV como cardiopatía más común, con 3, seguida de CIA y PCA, ambas con 2.

Tabla 8. Características cardiológicas encontradas en los pacientes de SD por tipo de trisomía

Variable	Regular n(%)	Mosaico n(%)	Translocación n(%)	χ^2
Sin Cardiopatía	104 (24.2)	9 (29.0)	8 (26.7)	0.81
Con Cardiopatía	326 (75.8)	22 (71.0)	22 (73.3)	
Presentación clínica de la cardiopatía	n=326	n=22	n=22	0.16
Cianógena	38 (11.7)	1 (4.5)	5 (22.7)	
Acianógena	288 (88.3)	21 (95.5)	17 (77.3)	
Número de cardiopatías por pacientes	n=326	n=22	n=22	0.99
Única	148 (45.4)	9 (40.9)	9 (40.9)	
Dos cardiopatías	120 (36.8)	9 (40.9)	9 (40.9)	
Tres cardiopatías	50 (15.3)	4 (18.2)	4 (18.2)	
Cuatro cardiopatías	7 (2.1)	0	0	
Cinco cardiopatías	1 (0.3)	0	0	
Tipo de cardiopatía	n=550	n=39	n=39	0.70
PCA	194 (35.3)	13 (33.3)	13 (33.3)	
CIA	206 (37.5)	14 (35.9)	14 (35.9)	
CIV	114 (20.7)	11 (28.2)	7 (17.9)	
DAV	29 (5.3)	1 (2.6)	4 (10.3)	
TF	4 (0.7)	0	1 (2.6)	
CoA	3 (0.5)	0	0	
Otras	21 (3.8)	0	0	

PCA= persistencia del conducto arterioso, CIA= comunicación interauricular, CIV= comunicación interventricular, DAV= defectos auriculoventriculares, TF= tetralogía de Fallot, CoA= coartación de aorta

DISCUSIÓN

Los estudios publicados en diferentes países respecto a los tipos de cardiopatía congénita que afectan a los pacientes con SD demuestran que existe variación según el grupo étnico, la forma de selección de los casos y el tipo de malformación congénita cardiaca más común. Es importante decir que la recolección de los datos de forma retrospectiva hace difícil mantener el total de casos identificados, dada la falta de información y la variación en el registro de parámetros del expediente. Sin embargo, la base de datos que se elaboró para este estudio cuenta con 12 variables que, además de dar información sobre el estado cardiológico de los pacientes, otorga información sobre las características generales del grupo de pacientes con SD atendidos en el servicio de genética médica.

Desde hace años se ha observado que la cardiopatía congénita más frecuente informada en la literatura anglosajona (DAV) no corresponde a la que se encuentra en los niños mexicanos (PCA y CIA) que se atienden en los servicios de cardiología. Los estudios en nuestra población son pocos e incluyen una pequeña muestra de pacientes, que puede no ser representativa de la prevalencia poblacional ni de la proporción de pacientes con trisomía 21, respecto al total de casos atendidos en cardiopediatría. De hecho, en la revisión efectuada sobre SD, tampoco se encontró la dicha frecuencia de pacientes atendidos en los servicios de genética.

Una de las ventajas del presente estudio es el número de pacientes que incluye, el cual supera a los tres estudios mexicanos en conjunto. Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes excluidos recibieron atención antes del 2005 (previo al inicio del expediente electrónico). Otra superioridad del presente estudio es la realización de cariotipo en 85.7%, ya que este dato no se reportó ni en el estudio realizado en Sonora⁽²¹⁾, ni en el Hospital Infantil de México⁽²³⁾, y tan solo fue de 55% en el Instituto Nacional de Pediatría⁽²²⁾. Este es un dato que ayudó para estudiar los tres grupos principales de trisomía 21 en relación a la presencia de cardiopatía.

Dentro de sus limitaciones, está el tipo de pacientes que acuden al servicio de Genética Médica. Teóricamente los pacientes con SD son referidos a esta unidad para su diagnóstico y asesoramiento; sin embargo, por ser un hospital de tercer nivel, es probable que sean referidos sobre todo pacientes con alguna complicación de salud con interés

cardiológico, ya que también es un centro de referencia en este rubro. Así, se observa una prevalencia mayor de cardiopatía congénita en comparación a la reportada por el HIM (35.9%) y el INP (58%); pero muy similar a la del estudio de Sonora (70%), el cual fue un estudio de autopsia, lo que se podría justificar debido a que la cardiopatía es una de las causas principales de mortalidad en los niños con SD⁽²¹⁻²³⁾. Es posible también que esta mayor frecuencia (78.2%) sea secundaria a una referencia global, siguiendo las recomendaciones de las guías clínicas de atención a estos pacientes^(4,25) y a un examen cardiológico minucioso, a pesar de no tener sintomatología clínica o presencia de soplo cardíaco.

Un sesgo observable en los pacientes fue la valoración por parte del servicio de cardiología, ya que para considerar el diagnóstico se requirió la exploración física y al menos la realización de un ecocardiograma, el cual es operador dependiente, lo que puede reportar diferencias interobservador; aunado a ello, se encontró que hubo valoraciones por médicos externos además de los especialistas del instituto. Para un diagnóstico certero se requiere un estudio por cateterismo, acción que no se realiza a menos de ser pertinente.

Algunos de los reportes internacionales excluyen a las cardiopatías del tipo PCA y CIA, debido a que en su mayoría no se reportan de forma homogénea en todos los pacientes. En este estudio hubo dificultades para especificar el tipo de CIA (por inconsistencias en los expedientes); sin embargo, para considerar que los pacientes tuvieran estas anomalías debían tener por lo menos 6 meses de edad y persistir con dichas alteraciones (PCA, foramen oval). Es importante tomarlas en consideración, pues aunque suele considerarse una cardiopatía benigna, en todos los casos requiere seguimiento, en algunos requiere tratamiento médico o hasta quirúrgico. Además es importante recordar que la presencia de estas cardiopatías (PCA, foramen oval) se encuentran en íntima relación con la altitud al momento del parto y durante el embarazo, debido a la presión parcial de oxígeno ambiental, que cuando se encuentra disminuido puede retrasar su cierre.

Otro punto a resaltar es la baja proporción de DAV que se observa si se compara con reportes internacionales, particularmente anglosajones. Una de las causas a considerar es que, por ser centro de referencia, es posible que los pacientes que llegan sean únicamente aquellos en condiciones óptimas para el traslado, y que cardiopatías con

mayor repercusión hemodinámica, como DAV, se queden en los hospitales donde nacieron o en los hospitales generales de zona de segundo nivel y, por lo tanto, nunca se tuvo registro de estos casos; a pesar de ser un hospital de referencia en lo que respecta a cuestiones cardiológicas. Por lo que sería conveniente contar con un estudio poblacional para no excluir aquellos que no son atendidos en hospitales de tercer nivel, y con ello poder considerar a todos los pacientes de síndrome de Down, con cardiopatías graves o pacientes sin complicaciones aparentes en algún otro aparato o sistema y así tener un dato más fidedigno de la población mexicana.

Además de lo anterior, se ha sugerido que el tipo de cardiopatía se encuentre en asociación con factores genéticos que difieran entre los grupos poblacionales a nivel mundial, y que sus loci estén otro cromosoma diferente del 21; como se observa en el caso de trastornos mielofroliferativos⁽²⁶⁾ asociada con *GATA1* en Xp11.23, y con leucemia linfoblástica⁽²⁷⁾ por *JAK2* en 9p24.1.

Se ha reportado⁽⁸⁾ (que existen variantes alélicas con mayor probabilidad de asociarse con cardiopatía en pacientes con SD, particularmente en 6 genes, *COL6A1* (21q22.3), *COL6A2* (21q22.3), *CRELD1* (3p25.3), *FBLN2* (3p25.1), *FRZB* (2q32.1) y *GATA5* (20q13.33). En particular, *CRELD1*^(28,29) sobresale como factor asociado a DAV, por lo que sería fundamental conocer dichas variantes en nuestra población, tomando como grupo control pacientes de la población general con cardiopatía de este tipo, pero sin SD.

Por otro lado, la edad materna mayor de 35 años se ha reconocido como factor predisponente para no disyunción, en particular para el cromosoma 21. En los últimos años la edad reproductiva se ha prolongado más allá de esta edad y nuestros resultados podrían sugerir esta misma tendencia, ya que más de 42% de las madres eran mayores de esta edad. Indirectamente, esto muestra que se pueden presentar más casos de recién nacidos con SD en nuestra población, únicamente debido a la edad.

Si bien la edad materna influye en la presentación de trisomía 21, parece no tener influencia para la presencia de cardiopatía, como lo sugirieron los estudios realizados por Elmagrpy et al.⁽¹⁶⁾ y Freeman et al.⁽²⁰⁾, ya que a pesar de encontrar proporciones diferentes entre los tipos de cardiopatías y los distintos grupos de edad de los progenitores, estas no fueron estadísticamente significativas.

Con los datos de la edad materna obtenidos en este estudio no es posible hacer referencia sobre la incidencia de SD respecto a la edad materna, ya que esto solo es posible si se realiza un estudio poblacional, donde se evalúan la edad de todas las madres de niños que nacen en un tiempo determinados, y cuantificar cuántos de estos nacimientos son de SD.

En lo que corresponde al tipo de trisomía 21, las proporciones de las diferentes variantes fueron semejantes a lo reportado previamente en México⁽⁶⁾, y sigue llamando la atención la mayor proporción de translocaciones y mosaico respecto a la población anglosajona. No existe una explicación fundamentada para estas diferencias, y sería conveniente realizar un estudio poblacional para conocer el número de individuos con translocación balanceada que predisponga a aneuploidías en la descendencia.

En la mayoría de los artículos que informan sobre cardiopatías en SD, se excluye a pacientes con trisomía por mosaico o translocación, sin que especifiquen una causa. Esto hizo pensar que era conveniente analizarlas desde esta perspectiva y se demostró que no existe diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos. Por otro lado, al observar los casos con trisomía 21 en mosaico, inferior a 80%, ninguno de ellos presentó cardiopatía congénita; esto explica la variabilidad clínica que pueden mostrar estos pacientes.

Como se intentó plantear en el estudio del HIM y se propuso en el INP, en este análisis se agregó la altitud según el lugar de origen, para conocer si esta podría ser un confusor y con ello modificar la frecuencia de cardiopatías. En general, la altitud no influyó en la frecuencia de cardiopatía congénita; pero al analizar por tipo, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para la CIA, donde a mayor altitud existió mayor riesgo de presentarla. No obstante, al diferenciarla entre foramen oval y el resto de las comunicaciones interauriculares, no se observó diferencia. Esto puede ser debido a que la presencia de foramen oval puede ser más frecuente a altitudes mayores de 2,500-3,000 m^(30,31), altitudes que no se registran en el presente estudio.

En lo que respecta al peso, se ha dicho que para la edad gestacional suele ser bajo en pacientes con cromosopatía; sin embargo, en este estudio no se corroboró este supuesto. Es importante considerar que el peso normal al nacer se encuentra en relación con la mayor sobrevivencia en niños con SD⁽¹²⁾.

Por último, cabe resaltar que en el análisis de riesgo, el ser varón resultó ser un factor protector para el desarrollo de cardiopatía congénita, particularmente del tipo CIV. No existen antecedentes en la literatura para esta observación, por lo que se sugiere un estudio más amplio para corroborar estos resultados.

CONCLUSIONES

- 1) En cuanto a las características demográficas de la población, se encontró una relación 1.4:1 de pacientes masculinos respecto a femeninos, siendo valorados por genética 85.7% en la edad de neonato o lactante. 87.6% de los pacientes presentaron trisomía 21 regular y un porcentaje similar para mosaico o translocación. En este último principalmente por la t(14;21) y en la mayoría de los casos con presentación *de novo*.
- 2) La frecuencia de cardiopatía congénita en pacientes con SD en el Departamento Clínico de Genética Médica de la Unidad Médica de alta especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, es de 78.2%.
- 3) Las cardiopatías congénitas más comunes observadas son PCA y CIA, así como la combinación de ambas.
- 4) No existe diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de cardiopatía congénita y la edad de alguno de los progenitores, así como tampoco para los tipos de cardiopatías más frecuentes (PCA, CIA, CIV).
- 5) La proporción de los tipos de cardiopatías se mantiene sin diferencias significativas entre los diferentes tipos de trisomía 21.
- 6) Se observó un menor riesgo para que pacientes masculinos presentaran cardiopatía congénita, particularmente del tipo CIV.
- 7) Se observó menor riesgo de CIA en los pacientes originarios de una altitud <2,000 msnm, sin importar cuál de sus subtipos fuese.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Numero de caso: _____.

- 1) Nombre del paciente:_____.
- 2) Numero de afiliación al Instituto Nacional del Seguro Social:_____.
- 3) Sexo del paciente: (F) (M)
- 4) Edad del paciente en la primera consulta: ____años ____meses.
- 5) Edad de la madre: ____años.
- 6) Edad del padre: ____años.
- 7) Resultado del cariotipo:
 - a. Trisomía Regular: _____.
 - b. Trisomía en Mosaico:_____.
 - c. Trisomía por Translocación:_____.
- 8) Cardiopatía Congénita: (Presente) (Ausente)
- 9) En caso de estar presente alguna cardiopatía, escoger entre las opciones:
 - a. PCA
 - b. CIA
 - c. CIV
 - d. DAV
 - e. TF
 - f. CoA
 - g. Otra:_____.
- 10) Lugar de Nacimiento:_____.
- 11) Lugar de residencia: _____.
- 12) HGZ de referencia: :_____.
- 13) Ciudad y estado de procedencia:_____.

BIBLIOGRAFIA

- (1) López Morales PM, López Pérez R, Parés Vidrio G, Borges Yañez A, Valdespino Echaui L. Reseña histórica del síndrome de Down. *ADM* 2000;LVII(5):193-99.
- (2) Hickey F, Hickey E, Summar KL. Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner. *Adv Pediatr*. 2012;59(1):137–57.
- (3) Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *Am J Med Genet A*. 2009 Jul;149A(7):1415–20.
- (4) Secretaría de Salud. Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. Atención Integral de la Persona con síndrome de Down. Lineamiento Técnico. Secretaría de Salud 2007. Disponible en:
http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/Sindrome_Down_lin_2007.pdf.
- (5) Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, et al. Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States. *J Pediatr*. 2013 Oct;163(4):1163–8.
- (6) Garduño-Zarazú LM, Gimmatteo AL, Kofman-Epstein S, Cervantes-Peredo AB. 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):31-36.
- (7) Vis JC, Duffels MGJ, Winter MM, Weijerman ME, Cobben JM, Huisman SA, et al. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res*. 2009 May;53(5):419–25.
- (8) Ackerman C, Locke AE, Feingold E, Reshey B, Espana K, Thusberg J, et al. An excess of deleterious variants in VEGF-A pathway genes in Down-syndrome-associated atrioventricular septal defects. *Am J Hum Genet*. 2012 Oct 5;91(4):646–59.
- (9) Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A*. 2013 Apr;161A(4):642–9.
- (10) Roizen NJ, Magyar CI, Kushner ES, Sulkes SB, Druschel C, van Wijngaarden E, et al. A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *J Pediatr*. 2014 Apr;164(4):871–5.

- (11) Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998 Nov 16;80(3):213–7.
- (12) Rankin J, Tennant PWG, Bythell M, Pearce MS. Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. *Pediatrics.* 2012 Jun;129(6):e1373–81.
- (13) Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJM, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010 Oct;169(10):1195–9.
- (14) Kava MP, Tullu MS, Muranjan MN, Girisha KM. Down syndrome: clinical profile from India. *Arch Med Res.* 2004 Feb;35(1):31–5.
- (15) Narayanan DL, Yesodharan D, Kappanayil M, Kuthirolly S, Thampi MV, Hamza Z, et al. Cardiac spectrum, cytogenetic analysis and thyroid profile of 418 children with down syndrome from South India: a cross-sectional study. *Indian J Pediatr.* 2014 Jun;81(6):547–51.
- (16) Elmagrpy Z, Rayani A, Shah A, Habas E, Aburawi EH. Down syndrome and congenital heart disease: why the regional difference as observed in the Libyan experience? *Cardiovasc J Afr.* 2011 Dec;22(6):306–9.
- (17) Ali SK. Cardiac abnormalities of Sudanese patients with Down's syndrome and their short-term outcome. *Cardiovasc J Afr.* 2009 Apr;20(2):112–5.
- (18) Vida VL, Barnoya J, Larrazabal LA, Gaitan G, de Maria Garcia F, Castañeda AR. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young.* 2005 Jun;15(3):286–90.
- (19) Fonseca Hernández M, Pina Cobas B, Acevedo Fonseca R. Cardiopatías congénitas asociadas a cromosomopatías. *Rev Cubana Pediatr.* 1997;69(2).
- (20) Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med.* 2008 Mar;10(3):173–80.
- (21) González-Ramos LA, Martínez-Carballo EM, Rascón-Alcantar A. Cardiopatía Congénita en autopsia de niños con síndrome de Down. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2013;30(1):39–41.
- (22) De Rubens Figueroa J, del Pozzo Magaña B, Pablos Hach JL, Calderón Jiménez C,

- Castrejón Urbina R. [Heart malformations in children with Down syndrome]. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Sep;56(9):894–9.
- (23) Rodríguez-Hernández L, Reyes-Núñez J, Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1984;41(11):622-5.
- (24) http://www.inegi.org.mx/geo/contenidos/geoestadistica/consulta_localidades.aspx, recuperado el 21 de abril 2015.
- (25) American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2001 Feb;107(2):442–9.
- (26) Mundschau G, Gurbuxani S, Gamis AS, Greene ME, Arceci RJ, Crispino JD. Mutagenesis of GATA1 is an initiating event in Down syndrome leukemogenesis. *Blood*. 2003 Jun 1;101(11):4298–300.
- (27) Bercovich D, Ganmore I, Scott LM, Wainreb G, Birger Y, Elimelech A, et al. Mutations of JAK2 in acute lymphoblastic leukaemias associated with Down's syndrome. *Lancet*. 2008 Oct 25;372(9648):1484–92.
- (28) Alcántara-Ortigoza MA, De Rubens-Figueroa J, Reyna-Fabian ME, Estandía-Ortega B, González-del Angel A, Molina-Álvarez B, et al. Germline mutations in NKX2-5, GATA4, and CRELD1 are rare in a Mexican sample of Down syndrome patients with endocardial cushion and septal heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2015 Apr;36(4):802–8.
- (29) Ghosh P, Bhaumik P, Ghosh S, Ozbek U, Feingold E, Maslen C, et al. Polymorphic haplotypes of CRELD1 differentially predispose Down syndrome and euploids individuals to atrioventricular septal defect. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2843–8.
- (30) Miao CY, Zuberbuhler JS, Zuberbuhler JR. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *J Am Coll Cardiol*. 1988 Jul;12(1):224–8.
- (31) Chen Q, Wang X, Qi S. Cross-sectional study of congenital heart disease among Tibetan children aged from 4 to 18 years at different altitudes in Qinghai Province. *Chin Med J*. 2008 Dec 20;121(24):2469–72.