



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

ANÁLISIS DE FACTORES AMBIENTALES ASOCIADOS
A LA PRESENCIA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS
EN PACIENTES CON TRISOMÍA 21 EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

GENÉTICA MÉDICA

P R E S E N T A:

Dr. Aldo Zaragoza Fernández



TUTOR:

Dr. Javier T. Granados Riverón
Dr. Rodrigo H. Moreno Salgado



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Análisis de factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Investigado responsable:

Dr. Aldo Zaragoza Fernández

Residente de Genética Médica Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Asesores:

Dr. Rodrigo Moreno Salgado

Asesor clínico

Jefe del Departamento de Genética Médica
Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dr. Javier T. Granados Riverón

Asesor metodológico

Jefe de la Unidad de Investigación en Patogénesis Molecular
del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Dr. Eduardo Padilla González

Asesor estadístico

Maestro en Ciencias en Bioestadística del Instituto Nacional de Salud Pública

Hoja de Firmas

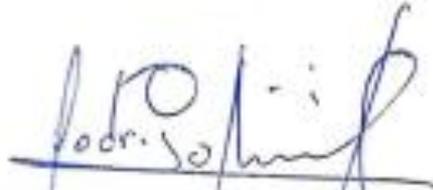
Investigador responsable:



Dr. Aldo Zaragoza Fernández

Residente de Genética Médica del Hospital Infantil de México Federico Gómez

Asesores:



Dr. Rodrigo Moreno Salgado

Asesor clínico

Jefe del Departamento de Genética Médica
Hospital Infantil de México Federico Gómez



Dr. Javier T. Granados Riverón

Asesor metodológico

Jefe de la Unidad de Investigación en Patogénesis Molecular del Hospital Infantil de México
Federico Gómez



Dr. Eduardo Padilla González

Asesor estadístico

Maestro en Ciencias en Bioestadística del Instituto Nacional de Salud Pública

AGRADECIMIENTO

Quisiera externar mi más grande agradecimiento y admiración a mis tutores, el Dr. Rodrigo Moreno Salgado, el Dr. Javier Granados Riverón y muy afectuosamente a mi asesor bioestadístico que ha sido un gran asesor, colega y viejo amigo que hizo un esfuerzo y varios espacios en su agenda para llevar este trabajo a buen puerto en tiempo y forma, el Dr. Eduardo Padilla González.

INDICE

ANTECEDENTES.....	6
MARCO TEÓRICO	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
JUSTIFICACIÓN.....	11
HIPÓTESIS	11
OBJETIVOS	11
METODOLOGÍA.....	11
d. Independiente	12
e. Instrumento de recolección.....	13
Aspectos éticos.....	13
Análisis estadístico.....	13
Limitaciones	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20

TÍTULO: Análisis de factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

ANTECEDENTES

Las cardiopatías congénitas son el grupo de malformaciones congénitas más comúnmente observadas en los recién nacidos y siguen siendo una de las principales causas de muerte en este periodo de vida (Jenkins et al, 2007). Actualmente, cerca del 20% de los casos de cardiopatía congénita pueden atribuirse a causas conocidas como síndromes genéticos o teratógenos, pero poco se sabe acerca de la etiología de la mayoría de los casos, es decir, el otros 80%. Se ha observado un modo de herencia multifactorial que implica tanto factores genéticos como ambientales para desarrollar las cardiopatías congénitas (Blue et al, 2012).

Distintas malformaciones cardiacas han sido replicadas en modelos animales modificando la expresión de moléculas específicas implicadas en las vías de desarrollo de los cardiomiocitos, su diferenciación o en la morfogénesis cardiaca. Aún con todo este conocimiento, las causas genéticas, epigenéticas y ambientales que perturban el desarrollo del corazón humano no se conocen completamente. (Sun,R,R et al, 2013).

La trisomía 21 o síndrome de Down es una enfermedad multisistémica cuyo fenotipo involucra principalmente a los sistemas musculoesquelético, neurológico, cardiovascular, y específicamente la presencia de cardiopatías congénitas dentro de esta última categoría (Antonarakis et al, 2020). Los pacientes con trisomía 21 presentan alguna cardiopatía congénita entre el 40 y el 50% de los casos, en comparación con el riesgo de la población general que es de ~1%, siendo esta la malformación mayor más común en esta enfermedad (Bergström S, Carr H, Petersson G, et al 2016).

La variabilidad en la presencia de defectos mayores en el síndrome de Down no ha sido completamente explorada. En adición al efecto directo de la sobredosis de los genes en el cromosoma 21, los efectos adversos en la regulación en otros cromosomas y los cambios epigenéticos, también es posible que intervengan factores de riesgo maternos tales como eventos o exposiciones durante el embarazo, que interactúen con un genotipo previamente desbalanceado, llevando a la aparición de ciertos defectos en algunos casos, pero en otros no (Khoury y Erickson 1992).

Los avances en el tratamiento de las cardiopatías han permitido que haya un aumento en la prevalencia de los individuos con síndrome de Down que llegan a la edad adulta con defectos cardiacos, sin embargo, se debe tomar en cuenta que el tratamiento quirúrgico de cardiopatías congénitas en niños con trisomía 21 usualmente involucra un mayor riesgo de complicaciones post quirúrgicas y mortalidad. El abordaje quirúrgico de las cardiopatías congénitas en estos pacientes usualmente no requiere procedimientos complejos, pero se ven afectados principalmente con complicaciones infecciosas que resultan en estancias hospitalarias más prolongadas con mortalidad considerable (Diógenes et al, 2018).

MARCO TEÓRICO

Las cardiopatías congénitas en los pacientes con trisomía 21 son un factor pronóstico muy importante en cuanto a la morbilidad y la mortalidad. Los defectos atrioventriculares son los más predominantemente mencionados en la literatura, presente en hasta el 45% de los pacientes con síndrome de Down, seguidos de defectos del septo ventricular en 35%, defectos de septo atrial en 26% y tetralogía de Fallot en 5%. Sin embargo, la frecuencia particular de cada subtipo de cardiopatía congénita varía claramente entre diversos estudios grandes multicéntricos de Estados Unidos y Europa, principalmente en etnicidad y género. Particularmente para defectos atrioventriculares en niños afrodescendientes con síndrome de Down el riesgo de presentar cardiopatía congénita es el doble que para niños caucásicos, por otro lado, los niños hispanos tienen la mitad del riesgo comparados con los caucásicos. En cuanto a sexo, las cardiopatías congénitas se han encontrado con más frecuencia en mujeres que en hombres, particularmente para defectos atrioventriculares (Corona-Rivera et al, 2019).

Hasta el momento, la diferencia de la frecuencia en individuos de diversos grupos étnicos con distintos subtipos de cardiopatías congénitas con síndrome de Down no se ha podido explicar únicamente por cariotipo o por uno o varios genes en el cromosoma 21. Por lo tanto, se han propuesto interacciones genotipo-ambiente, incluyendo polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) y variantes en el número de copias (CNVs) localizados en el cromosoma 21 que pueden modificar el riesgo, particularmente, para defectos atrioventriculares o variantes patogénicas en genes autosómicos no localizados en el cromosoma 21, tales como *GATA3* (10p14), *KCNH2* (7q36), *ENG* (9q34), *FLNA* (Xq28), *GUSB* (7q11) y *CRELD1* (3p25.3) (Corona-Rivera et al, 2019).

Además, se han implicado factores de riesgo maternos que incluyen consanguinidad, obesidad, diabetes, falta de suplementación con ácido fólico previo al embarazo, exposición a anticonceptivos orales durante el primer trimestre del embarazo y consumo de tabaco, entre otras. Por otro lado, se han sugerido la edad materna avanzada (Bergström et al., 2016) y el consumo de alcohol (Khoury & Erickson, 1992) como factores que reducen el riesgo de cardiopatía congénita (Corona-Rivera et al, 2019). De manera contradictoria, desde la descripción del síndrome de alcohol fetal en 1973 por Jones y Smith, se ha documentado un amplio rango de efectos teratogénicos secundarios a la ingesta de etanol durante el embarazo incluidos defectos cardíacos. Se ha teorizado que el etanol puede inducir edema fetal con el aumento en la turgencia de las células del asa cardíaca primitiva. Entre otros hallazgos reportados al respecto cuando se habla de cardiopatías específicas, por ejemplo, Mills JL, et al. En 1987 reportaron en un estudio prospectivo que el consumo de alcohol moderado (1-2 copas por día) durante el primer trimestre del embarazo no presentaban mayor riesgo de malformaciones mayores que las mujeres sin consumo de alcohol. En otro estudio la relación entre defectos cono-trunciales y la ingesta de cualquier cantidad de alcohol no fue estadísticamente significativa pero la diferencia entre las pacientes con productos con defecto del septo ventricular y los controles si fue estadísticamente significativa (Tikkanen J, Heinonen OP, 1991). Por último, en 2004, Martínez-Frias, et al. En España publicaron un estudio donde concluyen una

asociación estadística entre el consumo pesado de alcohol (>92g/d) y el aumento de riesgo de presentar defectos cardiacos congénitos.

Se ha encontrado que niños de madres hispanas que inmigraron a Estados Unidos, principalmente desde México y centro América, tienen un menor riesgo para presentar defectos atrioventriculares que los infantes de madres hispanas nacidos dentro de Estados Unidos. De manera similar, se ha reportado tasas más bajas de defectos atrioventriculares en pacientes con síndrome de Down mexicanos, lo que sugiere la interferencia de factores sociodemográficos en la aparición de subtipos específicos de cardiopatías congénitas. (Corona-Rivera et al, 2019).

En los últimos 40 años de investigación genética se han reportado numerosos avances en nuestro entendimiento de las repercusiones genéticas que influyen en las cardiopatías congénitas, utilizando la secuenciación de genes en cohortes de pacientes con estas cardiopatías. De estos descubrimientos llegamos a tres conclusiones: 1) Las variantes patogénicas que conducen a cardiopatías congénitas impactan en un grupo muy heterogéneo de moléculas que orquestan el desarrollo cardiaco, 2) Las variantes patogénicas que producen cardiopatías congénitas con frecuencia alteran la dosis gen-proteína y 3) variantes patogénicas idénticas producen una gran variedad de distintas malformaciones cardiacas, lo cual sugiere un orden complejo de interacciones que culminan en un fenotipo particular de cardiopatía congénita (Sun, R, R et al, 2013).

Algunos de los factores de riesgo modificables que se han estudiado mejor se muestran en la Tabla 1

Factores de riesgo modificables	Defecto	Riesgo relativo
Enfermedad materna durante el embarazo	Cualquier defecto	>6
Fenilcetonuria	Cualquier defecto	3.1-18
Diabetes pregestacional	Cualquier defecto	1.8-2.9
Enfermedad Febril	Cualquier defecto	2.1
Influenza	Cualquier defecto	
Epilepsia	Cualquier defecto	
Exposición materna a drogas no terapéuticas	Defectos del tracto de salida	0-9.2
Vitamina A		
Exposición materna a drogas terapéuticas	Cualquier defecto	4.2
Anticonvulsivos	Conducto arterioso persistente	1.86
Indometacina	Cualquier defecto	3.4
Ibuprofeno	Cualquier defecto	2.1-4.8
Sulfasalazina	Cualquier defecto	
Talidomida	Cualquier defecto	
Trimetoprim-sulfonamida	Cualquier defecto	
Retinoides	Cualquier defecto	

Tabla 1. Factores de exposición de riesgo con asociación definitiva con cardiopatía congénita (Modificado de Jenkins et al, 2007).

En cuanto a los factores ambientales modificables que predisponen a cardiopatías congénitas podemos encontrar factores tanto protectores como de riesgo.

El factor protector mejor estudiado es la suplementación preconcepcional de ácido fólico, la cual parece reducir el riesgo de cardiopatía congénita en la descendencia de una manera similar a como lo hace con los defectos de tubo neural. Este hallazgo fue descrito primero en un ensayo húngaro acerca de defectos al nacimiento (Botto LD,2000), sin embargo, los hallazgos subsecuentes generalmente han sido de soporte, pero no concluyentes (Jenkins et al, 2007). En el primero (Botto LD,2000), el uso de multivitamínicos que contienen ácido fólico se asoció con una reducción del riesgo ~60% para defectos cardiacos congénitos (RR, 0,42; 95% IC, 0.19 a 0.98) y en otro de casos y controles (Scanlon, et al, 1998) se encontró una reducción del riesgo en un ~25% en Atlanta (OR, 0.76; 95%IC, 0.60 a 0.97). El ensayo húngaro provee información sugestiva respecto a los multivitamínicos, enriquecidos con ácido fólico, como factor protector para los defectos conotruncales, sin embargo, fue demasiado pequeño para demostrar resultados definitivos.

Podemos dividir los factores de riesgo ambientales en varias categorías, de las cuales, una de las principales consiste en las enfermedades maternas previas y durante el embarazo. A este respecto, la fenilcetonuria materna es la patología con mayor asociación a riesgo incrementado de defectos cardiacos (>6 veces mayor riesgo que la población general) cuando se encuentra sin manejo dietético (Levy HL, et al 2001 y Rouse B et al, 2004). Dentro de los defectos más frecuentes en descendencia de madres con fenilectonuria no tratada se encuentran la tetralogía de Fallot, defectos del septo ventricular y ducto arterioso persistente. (Jenkins et al, 2007).

La diabetes materna se ha asociado a cardiopatías congénitas cuando se presenta en etapa pregestacional y, menos consistentemente, con la diabetes gestacional, incluso se teoriza que los casos de asociación entre cardiopatía congénita y diabetes gestacional, en realidad se trata de mujeres que presentaron diabetes previa al embarazo pero que permanecieron sin ser detectadas hasta las pruebas de tamizaje del embarazo, por lo que se clasificaron como diabetes gestacional (Jenkins et al, 2007).

Vitamina A y retinoides. La ingesta materna de isotretinoína se ha demostrado provocar defectos cardiacos congénitos además de otras malformaciones. Los rasgos característicos de la embriopatía por isotretinoína incluyen malformaciones de sistema nervioso central, micrognatia, paladar hendido, alteraciones del timo y los ojos y defectos cardiacos y de grandes vasos. La frecuencia de las malformaciones congénitas no parece incrementar en los hijos de madres que descontinúan el tratamiento antes de la concepción. Estos medicamentos están contraindicados durante el embarazo y en mujeres que están planeando embarazarse (Categoría X, FDA). El etretinato persiste en el cuerpo por un periodo de tiempo extremadamente largo después de su administración y el periodo durante el cual tiene potencial teratogénico es desconocido. En algunos reportes de casos posiblemente relacionados con terapia previa con etretinato las malformaciones congénitas se han visto tan lejanas como 45 meses después de suspendido el tratamiento. El tratamiento tópico con tretinoína a dosis usuales durante el embarazo es improbable que posea

un riesgo teratogénico sustancial, sin embargo, no se cuenta suficiente evidencia para asegurar que no existe tal riesgo (Jenkins et al, 2007).

A pesar de haber muchos estudios epidemiológicos grandes en descendencia de madres epilépticas, la información actual no permite resolver la controversia de si las malformaciones congénitas se deben a la epilepsia o a la terapia anticonvulsiva. En adición a esto, los estudios que evalúan las malformaciones congénitas en los hijos de madres bajo tratamiento anticonvulsivo son difíciles de interpretar porque la evaluación precisa de los efectos de los medicamentos anticonvulsivos puede confundirse con muchos otros factores presentes durante el embarazo. Aun así, existen malformaciones características asociadas a algunos anticonvulsivos que involucran cardiopatías congénitas tales como la fenitoína y el ácido valpróico (Jenkins et al, 2007).

La proporción exacta de casos de cardiopatía congénita que son potencialmente prevenibles a través de cambios en el ambiente fetal se desconoce actualmente, sin embargo, un estudio (Wilson PD, et al, 1998), estima que esta fracción de casos por factores potencialmente modificables puede ser tan alta como el 30% para algunos tipos de defectos. (Jenkins et al, 2007)

La prevención de las cardiopatías congénitas se ha visto obstaculizada por la falta de información respecto a los factores de riesgos modificables que alteran el desarrollo cardiaco, lo cual ha dificultado la creación de estrategias poblacionales para reducir la carga de estas enfermedades, así como la toma de decisiones por parte de las parejas que buscan un embarazo. (Jenkins et al, 2007).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los defectos cardiovasculares congénitos siguen siendo la principal causa de muerte por malformaciones congénitas. La implementación de medidas preventivas para estas enfermedades ha sido inadecuada, debido a la falta de información acerca de los factores de riesgo modificables para alteraciones durante el desarrollo cardiovascular.

Un estudio (Wilson PD, et al, 1998) sugiere que la fracción de los casos atribuibles a factores identificables, potencialmente modificables, puede ser tan alto como el 30% para algunos defectos. Existe poca evidencia acerca de estos factores de riesgo ambientales modificables asociados al desarrollo de cardiopatía congénita en el contexto de la trisomía 21 en pacientes mexicanos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué factores ambientales se asocian a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes mexicanos con trisomía 21?

JUSTIFICACIÓN

Conocer los factores de riesgo ambientales ayudará a expandir el conocimiento del desarrollo cardiaco y del origen de las cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 mexicanos, lo cual, eventualmente puede contribuir al diseño de medidas preventivas. Este protocolo es parte de uno más amplio que pretende realizar un Estudio de asociación de Genoma Completo (GWAS).

HIPÓTESIS

El sexo del paciente y otros factores ambientales influyen en la aparición de cardiopatía congénita en pacientes mexicanos con trisomía 21.

OBJETIVOS

Analizar factores ambientales que se encuentren asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes mexicanos con trisomía 21 que acudan al departamento de Genética Médica del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

METODOLOGÍA

Contexto de la investigación:

Teniendo en cuenta que existen factores ambientales para el desarrollo de cardiopatía congénita en la trisomía 21 se decide realizar el siguiente escrito de investigación, comparando dos grupos de pacientes, con cardiopatía congénita y trisomía 21 y sin cardiopatía congénita con trisomía 21.

1. Diseño de estudio:

Estudio observacional, retrospectivo y descriptivo de casos y controles.

2. Selección de la población:

a. Criterios de inclusión:

Casos: Pacientes de 0 a 17 años o días de edad, que presentan diagnóstico de trisomía 21 confirmado mediante el resultado de cariotipo (47,XX,+21 o 47,XY,+21) y que presenten cardiopatía congénita confirmada por ecocardiograma, que hayan sido captados en el servicio

de genética médica del Hospital Infantil De México Federico Gómez en el periodo Marzo 2019 a Enero 2021.

Controles: Pacientes de 0 a 17 años o días de edad, que presentan diagnóstico de trisomía 21 confirmada mediante el resultado de cariotipo (47,XX,+21 o 47,XY+21) y que no presenten cardiopatía congénita, descartada por ecocardiografía, que hayan sido captados en el servicio de genética médica del Hospital Infantil De México Federico Gómez en el periodo Marzo 2019 a Enero 2021.

b. Criterios de exclusión.

Pacientes o tutores que no otorguen consentimiento informado para la participación en este estudio

Pacientes con trisomía 21 en mosaico demostrada por cariotipo.

Pacientes cuyos padres/tutores desconozcan antecedentes prenatales

c. Criterios de eliminación:

Pacientes que no cuenten con información completa se procede a eliminar un caso y un control.

Pacientes o tutores que, por cualquier motivo, decidan abandonar el estudio.

Marco muestral

Tamaño de la muestra.

La muestra consta de 144 pacientes en total, 99 casos y 45 controles.

Muestreo

Es una muestra no probabilística por conveniencia, se reclutaron a los pacientes que cumplan con los criterios de selección en el departamento de genética médica del Hospital Infantil De México Federico Gómez en el periodo marzo 2019 a enero 2021.

Definición operacional de variables

Dependiente:

Cardiopatía congénita, confirmación o ausencia mediante ecocardiografía.

Independiente.

Se usaron variables en su mayoría de carácter dicotómica para tratar de explicar la asociación a la presencia de cardiopatía congénita, estas son: Exposición a ácido fólico durante la gestación (Si o No), Sexo (masculino o femenino), Edad materna al momento del nacimiento (17-

60), ingesta de alcohol durante la gestación (si o no), presencia de estrés severo durante la gestación [Despido, muerte de parientes cercanos, separación, secuestro o víctima de un delito grave](si o no), ingesta de antibióticos durante la gestación (si o no) e ingesta de antiinflamatorios durante la gestación (si o no).

Instrumento de recolección.

Una vez identificados a los pacientes se procedió a aplicar una encuesta llamada "Hoja Clínica" (anexos), la que cuenta con la batería de preguntas para investigar las covariables. Se usó una hoja de Excel® para la captura de la información.

Aspectos éticos.

Se realizó un estudio con información obtenida de expedientes clínicos y del interrogatorio a los padres o tutores a través del instrumento denominado Hoja Clínica. Se realizó una plataforma que contiene información personal por la cual se logre la identificación de los sujetos registrados, por lo que, se obtuvieron los consentimientos informados de los padres o tutores en todos los casos. La información obtenida de esta base de datos se utilizó únicamente para llevar a cabo los objetivos antes mencionados en este estudio.

Análisis estadístico

Una vez concluida la base de datos se realizó un análisis de esta, se obtuvieron medias de resumen, en este caso porcentajes para cada una de las variables en el grupo de casos y en el grupo de controles, se presentó a manera de tablas. Mediante pruebas estadísticas de X^2 o *Test Exacto de Fisher* (dependiendo la que aplique) se evaluó independencia estadística, se continuó con la realización de tablas de contingencia para calcular razones de momios (OR); se usaron intervalos de confianza al 95% tomando un valor de <0.05 como estadísticamente significativo. Usamos Excel® y STATA para la realización de tablas, gráficas y el cálculo de OR. Como modelo estadístico se utilizó la razón de momios. El periodo contemplado para este proyecto comprende desde marzo 2019 hasta marzo 2021.

Limitaciones

- Tenemos una muestra poco balanceada (con menos controles que casos)
- No se utilizaron variables de ajustes por tener frecuencias demasiado bajas en la encuesta (hoja clínica)
- Dado que no se estandarizó la edad tenemos pacientes de edades que originan un sesgo de memoria
- No estandarizamos cariotipos, se utilizaron pacientes con trisomía libre, mosaicismos y translocaciones.

RESULTADOS

En este estudio participaron un total de 144 pacientes con trisomía 21, confirmados por cariotipo, de los cuales 99 (68.75%) tuvieron cardiopatía congénita corroborada por ecocardiograma, a los que designaremos como grupo 1 y 45 sin cardiopatía congénita descartada por ecocardiograma (31.25%) que se denominarán Grupo 2. Se incluyeron 136 pacientes con trisomía libre (94.44%), 2 con mosaico (1.39%), 5 con traslocaciones (14;21 y 21:21) (3.47%) y por último un caso de una trisomía 21 libre más una traslocación 8;12 con puntos de ruptura en q21:q21 en el Grupo 2 (0.69%). No se reportó ningún caso de duplicación de región crítica. Se realizó prueba exacta de Fisher como método de análisis comparativo entre el cariotipo y la presencia de cardiopatía congénita ($p=0.185$).

Dentro del grupo de pacientes con trisomía 21 y cardiopatía congénita (99 pacientes), el porcentaje de la presentación aislada y la compleja fue de 48.4% y 51.5% respectivamente. La distribución por tipo de cardiopatía tanto simple como compleja en este estudio, se resumen en la tabla 2 por orden de frecuencia, siendo la cardiopatía simple más frecuente el conducto arterioso persistente (18.18%) y la compleja persistencia del conducto arterioso acompañado de comunicación interventricular (21.21%).

De los 144 pacientes 78 (54.17%) fueron masculinos y 66 (45.83%) femeninos. De todos los casos con cardiopatías congénitas el 58.59% fueron pacientes femeninos y 41.4% de masculinos. En el grupo sin cardiopatía congénita solo 17.7% fueron niñas mientras que el 82.2% de los varones no presentaron este tipo de defecto. La razón de momios en la tabla de contingencia cardiopatía congénita-sexo, sugiere que la posibilidad de tener cardiopatía congénita es 6 veces más en las pacientes con trisomía 21 de sexo femenino que de los pacientes masculinos (OR 6.54, IC95% 2.6, 17.7, $p < 0.001$).

Con respecto a la ingesta de ácido fólico durante el embarazo, el 80.8% de las pacientes iniciaron con él en el grupo con cardiopatía congénita, mientras que el 100% de las pacientes en el grupo sin cardiopatía congénita consumieron ácido fólico desde el inicio del embarazo. De todas las madres que no consumieron ácido fólico durante la gestación el 90.91% de los productos con trisomía 21 presentaron cardiopatía congénita simple o compleja. La razón de momios entre los casos de las mujeres que consumieron ácido fólico en comparación con las que no lo consumieron y que obtuvieron productos con cardiopatía congénita sugiere que la posibilidad de presentar este tipo de defectos es 5 veces más ante la ausencia de ácido fólico complementario durante el embarazo (OR 5.65, IC95% 1.26, 51.78, $p=0.012$).

Como hallazgo llamativo las madres del 77% de toda la muestra cursaron embarazos normoevolutivos y la complicación durante el embarazo más común en la muestra total fue la amenaza de aborto en 29 de los casos (20.14%), 21 (14.58%) de ellos fue en el grupo con cardiopatía y 8 (5.55%) en el grupo sin cardiopatía. Únicamente se reportó un caso de desprendimiento de placenta y otro con presencia de hematoma retroplacentario, ambos en el grupo 2.

De todas las variables evaluadas en la hoja clínica, sólo en algunas se reportaron exposiciones positivas, las cuales se resumen en la tabla 3. La respuesta en el resto de los casos fue negativa a la exposición.

El resto de las variables evaluadas en la hoja clínica fueron negadas al interrogatorio por lo que su frecuencia permaneció en 0 casos expuestos, motivo por el cual se excluyeron del análisis final.

	N:99
Tipo de cardiopatía congénita	Frecuencia n: (%)
PCA+CIV	21 (21.21)
PCA	18 (18.18)
CIV	12 (12.12)
PCA+CIA	12 (12.12)
Canal AV	8 (8.08)
CIA	8 (8.08)
CIA+CIV	4 (4.04)
PCA+CIA+CIV	4 (4.04)
Tetralogía de Fallot	3 (3.03)
PCA+ Canal AV	2 (2.02)
PCA-CIA-Canal AV	2 (2.02)
CIV+DVSVD+TGV	1 (1.01)
CIA+ERP	1 (1.01)
CIA+CIV+ Canal AV	1 (1.01)
PCA+CIV+ Canal AV	1 (1.01)
PCA+CIA+CIV+ Canal AV	1 (1.01)
Total	99 (100%)

Tabla 2. Frecuencia de tipo de cardiopatía congénita simples y complejas en pacientes con trisomía 21. **PCA:** Persistencia del conducto arterioso, **CIV:** Comunicación interventricular, **CIA:** Comunicación interauricular, **Canal AV:** Defecto de canal auriculoventricular, **DVSVD:** Doble vía de salida de ventrículo derecho, **TGV:** Trasposición de grandes vasos. **ERP:** Estenosis de ramas pulmonares.

Variables interrogadas más relevantes		N (%)	N (%)	Valor P
		Con cardiopatía	Sin cardiopatía	
Sexo	Masculino	41 (52.56%)	37 (47.44%)	<0.001
	Femenino	58 (87.88%)	8 (12.12%)	
Edad gestacional	Pretermino	20 (68.97)	9 (31.03)	0.997
	Término	77 (68.75)	35 (31.25)	
	Postérmino	2(66.67)	1 (33.33)	
Edad materna	<35	39 (67.24)	19 (32.76)	0.748
	>35	60 (69.77)	26 (30.23)	
Complicaciones del embarazo*	Sin complicaciones	77(69.37)	34 (30.63)	0.123
	Parto pretermino	1 (100)	-	
	Desprendimiento de placenta	-	1 (100)	
	Amenaza de aborto	21 (72.41)	8 (27.59)	
	Amenaza de parto pretermino	-	2(100)	
Ingesta de Antiinflamatorios durante la gestación*	Exposición	13 (76.47)	4 (23.53)	0.429
	Sin exposición	83 (66.94)	41 (33.06)	
Ingesta de ácido fólico durante la gestación*	Exposición	76 (63.87)	43 (36.13)	0.012
	Sin Exposición	20 (90.91)	2 (9.09)	
Ingesta de Antibióticos durante la gestación	Exposición	21 (63.64)	12 (36.36)	0.470
	Sin exposición	78 (70.27)	33 (29.73)	
Ingesta de alcohol durante la gestación*	Exposición	3 (100)	-	0.551
	Sin exposición	93 (67.39)	45 (32.61)	
Estrés grave durante la gestación	Exposición	28 (73.68)	10 (26.32)	0.386
	Sin exposición	68 (66.02)	35 (33.98)	
Escolaridad materna*	Sin escolaridad	2 (100)	-	0.194
	Primaria	24 (82.76)	5 (17.24)	
	Secundaria	38 (69.09)	17 (30.91)	
	Preparatoria/técnico	24 (55.81)	19 (44.19)	
	Licenciatura	7 (63.64)	4 (36.36)	
	Postgrado	1 (100)	-	
Cariotipo*	Trisomía libre	92 (67.65)	44 (32.35)	0.185
	Mosaico	2 (100)	-	
	Traslocaciones	5 (100)	-	
	Otros†	-	1 (100)	

Tabla3. Análisis comparativo de las variables de exposición ambiental entre el grupo de pacientes con trisomía 21 con cardiopatía y el grupo sin cardiopatía.

*Se utilizó Prueba exacta de Fisher

† 47,XY,+21,t(8;12)(q21;q21).

DISCUSIÓN

La etiología precisa de las cardiopatías congénitas en el contexto del síndrome de Down ha sido elusiva hasta el momento, apuntando más probablemente a un mecanismo multifactorial. Sin embargo, considerando el hecho de que el riesgo de cardiopatías congénitas en la población general es de <1% en comparación con el 50% en los pacientes con trisomía 21 (Bergström S, et al. 2016), es innegable la influencia de la sobredosis génica del material adicional del cromosoma 21. Por otro lado, la complejidad de la interacción entre los factores ambientales y el genotipo dificulta establecer una etiología concluyente. En este estudio se interrogaron todos los factores ambientales relevantes que encontramos en la literatura asociados con la presencia de cardiopatía congénita en población general y los buscamos intencionadamente en nuestra cohorte de pacientes con trisomía 21. Los resultados obtenidos son consistentes con otros estudios similares, tanto en población mexicana (Corona-Rivera et al, 2019) como en otros grupos étnicos (Jenkins, K. J, et. Al, 2007).

De estos resultados los más relevantes corresponden a la influencia del sexo y a la exposición al ácido fólico.

La razón de momios en la tabla de contingencia (tabla 3) de cardiopatía congénita-sexo, se muestra que la posibilidad de tener cardiopatía congénita es 6 veces más en las pacientes con trisomía 21 de sexo femenino que de los pacientes masculinos ($P < 0.01$ IC95% 2.6, 17.7). Estos hallazgos son consistentes con estudios previos tanto en población mexicana (Corona-Rivera et al, 2019) como en otros grupos étnicos (Sallie, B, et al, 2008), (Freeman, et al. 2008), (Diogenes, T., et al., 2017), (Takano, T., et al., 2019).

Estos hallazgos pudieran sugerir una variedad de mecanismos que pudieran explicar este predominio por el sexo femenino; 1) La influencia de genes del cromosoma 21 en sobredosis que actúen como reguladores de genes blanco corriente abajo situados en las regiones pseudoautosómicas del cromosoma X, los cuales responderían en doble dosis en un paciente XX en comparación con un XY. 2) influencia de genes en autosomas con expresión dependiente del sexo que participen en el desarrollo del corazón, 3) la participación de SNPs en el cromosoma X influenciados por la sobredosis génica en el cromosoma 21 presentes en la población mexicana, 4) sobre dosis de miRNAs codificados en el cromosoma 21 con roles importantes en la morfogénesis temprana del corazón, 5) cambios epigenéticos condicionados por la sobreexpresión de genes en el cromosoma 21 (Emmanuel Suluba, et al., 2020). Con base en este hallazgo en nuestra población podríamos empezar a encaminar estudios dirigidos a explorar estas posibilidades.

Otro hallazgo consistente con estudios previos fue la asociación de la exposición a ácido fólico durante la gestación como factor protector para cardiopatía congénita similar al efecto protector que tiene sobre los defectos de tubo neural (Jenkins et al, 2007). Esta protección parece estar conservada tanto en la población general como en los pacientes con trisomía 21. En nuestro estudio la razón de momios entre los casos de las mujeres que consumieron ácido fólico durante el embarazo en comparación con las que no lo consumieron y que obtuvieron productos con

cardiopatía congénita sugiere que la posibilidad de presentar este tipo de defectos es 5 veces más ante la ausencia de ácido fólico complementario. (OR 5.65, IC95% 1.26,51.78, $p=0.012$). Cabe mencionar que este resultado es cierto solo si consideramos de manera aislada la exposición o no a ácido fólico sin tomar en cuenta el resto de las variables. Esta asociación también se ha mencionado en estudios previos relacionada con los genotipos maternos de *MTHFR* 677CT o TT que incrementan el riesgo de cardiopatía congénita en niños con trisomía 21 en ausencia de complementación de ácido fólico durante la gestación (Brandalize et al., 2009).

En este estudio encontramos una distribución de variantes citogenéticas similar a la reportada en la bibliografía entre trisomía libre, mosaicismos y translocaciones (Marilyn J. Bull, 2020). No se encontró una relación genotipo-fenotipo. No se integró ninguna asociación entre el cariotipo y alguna cardiopatía congénita en particular o la presencia o no de la misma independientemente del tipo ($p=0.185$), aunque para demostrar esta ausencia de asociación sería necesario aparear a todos los pacientes con el mismo cariotipo. Además, cabe recordar que la trisomía 21 se caracteriza por su expresividad variable (Díaz Cuellar, et al. 2016).

Un hallazgo interesante es que la complicación en el embarazo más frecuente fue la amenaza de parto pretérmino, aunque no es el objetivo de este trabajo, sería interesante analizar en futuros trabajos la posible etiología de este fenómeno, que sin duda está relacionado con la sobredosis génica, ya que solo alrededor del 5% de las gestaciones de productos con trisomía 21 llegan a término (Snijders, R., 1999).

El análisis del tipo de cardiopatía congénita difiere de otros estudios previos ya que el defecto aislado más frecuente fue la persistencia del conducto arterioso (18.18%), (reportada como la menos frecuente, sobre todo en población caucásica (Pfitzer C., et al., 2017)), en contraste con la clásica descripción del defecto de canal auriculoventricular como la cardiopatía más frecuente en trisomía 21 (Pfitzer C., et al., 2017), sin embargo, en población mexicana, y otras poblaciones de América Latina (Ruz-Montes, M. et al., 2017, Bermudez B., et al., 2015), se ha reportado que el defecto de canal auriculoventricular es la cardiopatía menos prevalente en comparación con los defectos septales, particularmente atriales en pacientes con trisomía 21 (Díaz Cuellar, et al. 2016). Se ha sugerido la participación de factores étnicos (Freeman S., 2008) y polimorfismos de riesgo en *MTHFR*, como el alelo c.1298A y 1298C (Locke, A. et al., 2010), el cual es infrecuente en población mexicana (Contreras-Cubas C., et al., 2016), como explicación a este fenómeno.

A este respecto también vale la pena mencionar que más de la mitad de los pacientes con cardiopatía congénita tuvieron dos o más defectos simultáneamente. De estas cardiopatías complejas la combinación más frecuente fue la persistencia de conducto arterioso junto con la comunicación interventricular (21.21%), seguida por la persistencia de conducto arterioso y la comunicación interauricular (12.12%). Pocos estudios hacen mención a la presencia de cardiopatías complejas y la frecuencia de estas. En un estudio realizado por Pfitzer y colaboradores (2017) se menciona que las cardiopatías complejas han sido más prevalentes que las cardiopatías simples a lo largo de los 1980 hasta 2014 en población europea con trisomía 21. Otra bibliografía que hace referencia a la prevalencia de cardiopatías complejas en pacientes con trisomía 21 africanos (Marruecos) reporta el defecto de canal auriculoventricular con comunicación interauricular (10%) y la comunicación

interauricular acompañada de comunicación interventricular (7.8%) como las combinaciones más prevalentes en su muestra (Benhaourech, S. et al., 2016).

El hecho de que las cardiopatías complejas sean más prevalentes que las cardiopatías simples tiene implicaciones importantes en el manejo, ya que requieren de tratamientos quirúrgicos más complejos, en el pronóstico y en la calidad de vida de estos pacientes, sin mencionar que el tratamiento oportuno sin duda tendrá un mayor impacto, aunque estas conclusiones deberán ser corroboradas y escapa a los objetivos de este estudio.

CONCLUSIONES.

Los hallazgos de este estudio en cuanto a los factores ambientales que predisponen a la presencia de cardiopatía congénita en pacientes con trisomía 21 son concordantes con estudios previamente publicados en cuanto a la predisposición de pacientes femeninos con trisomía 21 y la presencia de cardiopatías congénitas en comparación con pacientes masculino y al factor protector que implica la ingesta de ácido fólico durante la gestación frente a estos defectos.

Aunque la detección de cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 es parte del protocolo estándar, analizar la presencia de estos defectos intencionadamente en etapa prenatal una vez identificado el sexo del producto supondría un beneficio en cuanto a la planeación del manejo al momento del nacimiento. Por otro lado, la complementación con ácido fólico desde el periodo periconcepcional y la planeación del embarazo cobran aún más relevancia, no solo para la prevención de defectos de tubo neural, sino también para cardiopatías congénitas dada la alta frecuencia de embarazos trisómicos. Por último, cabe resaltar el hecho de que las cardiopatías complejas son más prevalentes que las formas simples, lo cual debe tenerse en cuenta para el manejo oportuno y el pronóstico para estos pacientes.

Este estudio forma parte de un protocolo (“Análisis de las mutaciones y variantes genéticas de los genes *COL6A2* y *DSCAM* en pacientes con trisomía 21 con y sin cardiopatía congénita”) que pretende integrar factores genéticos y ambientales que influyen en la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes mexicanos con trisomía 21 con la finalidad de determinar la etiología de estos defectos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev.* 2001;61:85–95.
2. Antonarakis, S. E., Skotko, B. G., Rafii, M. S., Strydom, A., Pape, S. E., Bianchi, D. W., ... Reeves, R. H. (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1–20. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>.
3. Barbosa Santos, F. C. G., Croti, U. A., De Marchi, C. H., Murakami, A. N., Brachine, J. D. P., Borim, B. C., ... de Godoy, M. F. (2019). Surgical treatment for congenital heart defects in down syndrome patients. *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*, 34(1), 1–7. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2018-0358>.
4. Benhaourech, S., Drighil, A., & El Hammiri, A. (2016). Congenital heart disease and down syndrome: Various aspects of a confirmed association. *Cardiovascular Journal of Africa*, 27(5), 287–290. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-019>.
5. Bergström S, Carr H, Petersson G, et al. Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20160123. DOI: 10.1542/peds.2016-0123.
6. Bermudez, B. E., Medeiros, S. L., Bermudez, M. B., Novadzki, I. M., & Magdalena, N. I. (2015). Down syndrome: Prevalence and distribution of congenital heart disease in Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, 133(6), 521–524. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2015.00710108>.
7. Blue, G. M., Kirk, E. P., Sholler, G. F., Harvey, R. P., & Winlaw, D. S. (2012). Congenital heart disease: Current knowledge about causes and inheritance. *Medical Journal of Australia*, 197(3), 155–159. <https://doi.org/10.5694/mja12.10811>.
8. Botto LD, Mulinare J, Erickson JD. Occurrence of congenital heart defects in relation to maternal multivitamin use. *Am J Epidemiol*. 2000; 151:878–884.
9. Brandalize, A. P. C., Bandinelli, E., dos Santos, P. A., Roisenberg, I., & Schüler- Faccini, L. (2009). Evaluation of C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene as maternal risk factors for Down syndrome and congenital heart defects. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149A (10), 2080–2087. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.32989>.
10. Bull, M. J. (2020). Down syndrome. *N Engl J Med*, 382, 2344-52. DOI: 101056/NEJMra1706537.
11. Contreras-Cubas, C., Sánchez-Hernández, B. E., García-Ortiz, H., Martínez-Hernández, A., Barajas-Olmos, F., Cid, M., ... Orozco, L. (2016). Heterogenous distribution of MTHFR gene variants among mestizos and diverse Amerindian groups from Mexico. *PLoS One*, 11(9), e0163248. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0163248>.
12. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001;15:637– 646.
13. Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med*. 1978;298:1063–1067.

14. Corona-Rivera, J. R., Nieto-García, R., Gutiérrez-Chávez, A. S., Bobadilla-Morales, L., Rios-Flores, I. M., Corona-Rivera, A., ... Peña-Padilla, C. (2019). Maternal risk factors for congenital heart defects in infants with Down syndrome from Western Mexico. *American Journal of Medical Genetics, Part A*, 179(9), 1857–1865. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61300>.
15. Diogenes, T. C. P., Mourato, F. A., de Lima Filho, J. L., & Mattos, S. da S. (2017). Gender differences in the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome: A brief meta-analysis. *BMC Medical Genetics*, 18(1), 1–5. <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0475-7>.
16. Elmagrpy, Z., Rayani, A., Shah, A., Habas, E., & Aburawi, E. H. (2011). Down syndrome and congenital heart disease: Why the regional difference as observed in the Libyan experience? *Cardiovascular Journal of Africa*, 22(6), 306–309. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2010-072>.
17. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2001;15:371–375.
18. Freeman, S. B., Bean, L. H., Allen, E. G., Tinker, S. W., Locke, A. E., Druschel, C., Sherman, S. L. (2008). Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: A report from the National Down Syndrome Project. *Genetics in Medicine*, 10(3), 173–180. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181634867>.
19. Hammerman C, Glaser J, Kaplan M, Schimmel MS, Ferber B, Eidelman AI. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics*. 1998;102:E56.
20. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343:1608 –1614.
21. Irving C, Chaudhari M. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child*. 2012 Apr;97(4):326–30.
22. Jenkins, K. J., Correa, A., Feinstein, J. A., Botto, L., Britt, A. E., Daniels, S. R., ... Webb, C. L. (2007). Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: Current knowledge - A scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation*, 115(23), 2995–3014. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216>.
23. Khoury, M. J., & Erickson, J. D. (1992). Can maternal risk factors influence the presence of major birth defects in infants with Down syndrome? *American Journal of Medical Genetics*, 43(6), 1016–1022. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320430620>.
24. Levy HL, Guldberg P, Guttler F, Hanley WB, Matalon R, Rouse BM, Trefz F, Azen C, Allred EN, de la Cruz F, Koch R. Congenital heart disease in maternal phenylketonuria: report from the Maternal PKU Collaborative Study. *Pediatr Res*. 2001;49:636–642.
25. Locke, A. E., Dooley, K. J., Tinker, S. W., Cheong, S. Y., Feingold, E., Allen, E. G., ... Bean, L. J. (2010). Variation in folate pathway genes contributes to risk of congenital heart defects among individuals with Down syndrome. *Genetic Epidemiology*, 34(6), 613–623. <https://doi.org/10.1002/gepi.20518>.
26. Martinez-Frias ML, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Frias JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:194 –200.

27. Matalon KM, Acosta PB, Azen C. Role of nutrition in pregnancy with phenylketonuria and birth defects. *Pediatrics*. 2003;112(pt2):1534 –1536.
28. Mills JL, Graubard BI. Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations? *Pediatrics*. 1987;80: 309–314.
29. Pfitzer, C., Helm, P. C., Rosenthal, L.-M., Berger, F., Bauer, U. M. M., & Schmitt, K. R. (2017). *Dynamics in prevalence of Down syndrome in children with congenital heart disease*. *European Journal of Pediatrics*, 177(1), 107–115. doi:10.1007/s00431-017-3041-6.
30. Rothman KJ, Fyler DC, Goldblatt A, Kreidberg MB. Exogenous hormones and other drug exposures of children with congenital heart disease. *Am J Epidemiol*. 1979;109:433– 439.
31. Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr*. 2004;144:235–239.
32. de Rubens J, del Pozzo B, Pablos J, Calderón C, Castrejón R. Heart Malformations in Children With Down Syndrome. *Rev Esp Cardiol*.2003 Sep.56(9):894-9.
33. Ruz-Montes, M. A., Cañas-Arenas, E. M., Lugo-Posada, M. A., Mejía-Carmona, M. A., Zapata-Arismendy, M., Ortiz-Suárez, L., & Henao-Montaño, M. I. (2017). Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24(1), 66–70. <https://doi.org/10.1016/j.rccar.2016.06.014>.
34. Sallie B. Freeman, Lora H. Bean, Emily G. Allen, Stuart W. Tinker, Adam E. Locke, Charlotte Druschel, MD, Charlotte A. Hobbs, MD, Paul A. Romitti, Marjorie H. Royle, Claudine P. Torfs, Kenneth J. Dooley, and Stephanie L. Sherman. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med* 2008;10(3):173–180. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181634867.
35. Scanlon KS, Ferencz C, Loffredo CA, Wilson PD, Correa-Villaseñor A, Khoury MJ, Willett WC; the Baltimore-Washington Infant Study Group. Preconceptional and folate intake and malformations of the cardiac outflow tract. *Epidemiology*. 1998;9:95–98.
36. Souter D, Harding J, McCowan L, O'Donnell C, McLeay E, Baxendale H. Antenatal indomethacin: adverse fetal effects confirmed. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998;38:11–16.
37. Snijders, R. (1999). Fetal loss in Down syndrome pregnancies [5]. *Prenatal Diagnosis*, 19(12), 1180. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0223\(199912\)19:12<1180::AID-PD732>3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0223(199912)19:12<1180::AID-PD732>3.0.CO;2-V)
38. Sun, R. R., Liu, M., Lu, L., Zheng, Y., & Zhang, P. (2015). Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments. *Cell Biochemistry and Biophysics*, 72(3), 857–860. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0551-6>.
39. Takano, T., Akagi, M., Takaki, H., Inuzuka, R., Nogimori, Y., Ono, H., ... Hagiwara, N. (2019). Sex differences in congenital heart disease in Down syndrome: Study data from medical records and questionnaires in a region of Japan. *BMJ Paediatrics Open*, 3(1), 2018–2020. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2018-000414>.
40. Tikkanen J, Heinonen OP. Risk factors for ventricular septal defect in Finland. *Public Health*. 1991;105:99 –112.

41. Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol.* 1998;148: 414-423.
42. Wilkinson AR. Naproxen levels in preterm infants after maternal treatment. *Lancet.* 1980;2:591–592.

ANEXOS

Hoja Clínica

HIM-2014-040



HOSPITAL INFANTIL *de* MÉXICO

FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética
y Bioinformática
Laboratorio de Investigación en Cardiopatías
Congénitas
Laboratorio de Biología del Desarrollo y
Teratogénesis Experimental

Análisis de factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

La información vertida en este formato será tratada como confidencial y es estrictamente para uso exclusivo del personal encargado del proyecto y no se compartirá con ningún otro departamento del Hospital o ninguna otra dependencia gubernamental o privada.

Fecha _____ No. Consecutivo _____

Información General del Paciente

Apellido Paterno	Apellido Materno	Nombres (s)	Fecha de Nacimiento (DD/M M/AAA A) / / /
RFC	CURP	No. de Expediente	
Calle			

No. Exterior	No. Interior	C.P.	Colonia	
Localidad		Municipio		Estado
				T e l é f o n o

Antecedentes del Caso

<p>Edad al Diagnóstico de T21</p> <p style="text-align: center;">/ /</p>	<p>¿Quién y dónde se hizo el diagnóstico?</p>	<p>Duración de la gestacion sem. o meses</p>
<p>¿Se ha hecho cariotipo?</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí</p>	<p>En caso afirmativo, ¿Cuál fue el resultado?</p>	<p>¿Otros estudios genéticos?</p>
<p>¿Cardiopatía congénita pasada o actual?</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí ¿Cuál?</p>	<p>¿Con qué método y dónde se diagnosticó?</p>	
<p>¿Tratada quirúrgicamente? (Especificar tipo, si se conoce)</p>		
<p>¿Se ha presentado otra enfermedad asociada a la T21? (Leucemia, Alzheimer, Hirshprung, e. doudenal, ano imperf., etc)</p> <p><input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí ¿Cuál (es)?</p>		

Antecedentes de la Madre

Fecha de Nacimiento (DD/MM/AA) /	Escolaridad	Etnicidad (Otomí, Mazahua, etc)
--	-------------	---------------------------------

Peso anterior al embarazo Kg	Estatura m, cm	Ocupación
Anteriores al nacimiento del paciente, Gestaciones	Partos o cesareas	Abortos
M o r t i n a t o s		

Salud materna y exposiciones durante el embarazo

Lugar de Residencia Durante el Tercer Trimestre y/o Parto

Localidad /	Municipio /	Estado /	Altitud /
-------------	-------------	----------	-----------

Amenaza de aborto o parto prematuro

Trimestr e 1er	3r	Tratamiento
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

<input type="checkbox"/>	
--------------------------	--

Tabaco Fumado

Activo	Pasivo	Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Ingesta de Alcohol

Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Consumo de Drogas (mariguana y cocaína)

Trimestre	2do	3ro	<input type="checkbox"/> Tipo	Cantidad y frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Epilepsia

Número de Convulsiones en 2do <input type="checkbox"/> 3er <input type="checkbox"/>	Tratamiento agudo
el 1er <input type="checkbox"/> Trimestre	

Ingesta de anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, otros)

Trimestre	2do	3ro	<input type="checkbox"/> ¿Cuál(es)?	Cantidad y frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Diabetes previa al embarazo

Tiempo antes del emb.	Glucemia adecuada durante emb. <input type="checkbox"/>	No adecuada <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>	Tratamiento
-----------------------	---	--------------------------------------	----------------------------------	-------------

Diabetes del embarazo

Glucemia adecuada <input type="checkbox"/>	No adecuada <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>	Tratamiento
--	--------------------------------------	----------------------------------	-------------

Fenilcetonuria

Dieta controlada durante embarazo <input type="checkbox"/>	No controlada <input type="checkbox"/>	No sabe <input type="checkbox"/>	Tratamiento
--	--	----------------------------------	-------------

Fiebre intensa

Resfriado o gripe

Trimestre 1er <input type="checkbox"/>	2do <input type="checkbox"/>	3ro <input type="checkbox"/>	Tratamiento	No <input type="checkbox"/>	Sí <input type="checkbox"/>	Trimestre 1er <input type="checkbox"/>	2do <input type="checkbox"/>	3ro <input type="checkbox"/>	Tratamiento
--	------------------------------	------------------------------	-------------	-----------------------------	-----------------------------	--	------------------------------	------------------------------	-------------

Exposición a calor intenso (ejemplo, baños de temazcal)

Trimestre 1er <input type="checkbox"/>	2do <input type="checkbox"/>	3ro <input type="checkbox"/>	¿Tipo?	Cantidad y frecuencia
--	------------------------------	------------------------------	--------	-----------------------

Ingesta de anti-inflamatorios y antipiréticos (ibuprofeno e indometacina)

Trimestre 1er <input type="checkbox"/>	2do <input type="checkbox"/>	3ro <input type="checkbox"/>	¿Tipo?	Cantidad y frecuencia
--	------------------------------	------------------------------	--------	-----------------------

Ingesta de ácido fólico (marca)

Pre-concep. Tiempo <input type="checkbox"/>	Dosis	<input type="checkbox"/> 1er Trim. Dosis	<input type="checkbox"/> 2do Trim. Dosis	<input type="checkbox"/> 3er Trim. Dosis
---	-------	--	--	--

Ingesta de multivitamínicos con folato (marca)

Pre-concep. Tiempo <input type="checkbox"/>	Dosis	<input type="checkbox"/> 1er Trim. Dosis	<input type="checkbox"/> 2do Trim. Dosis	<input type="checkbox"/> 3er Trim. Dosis
---	-------	--	--	--

Ingesta de multivitamínicos sin folato (marca)

Pre-concep. Tiempo <input type="checkbox"/>	Dosis	<input type="checkbox"/> 1er Trim. Dosis	<input type="checkbox"/> 2do Trim. Dosis	<input type="checkbox"/> 3er Trim. Dosis
---	-------	--	--	--

Medicación para enfermedades de la piel (marca) (retinoides, tratamientos para acné o psoriasis)

Tópico <input type="checkbox"/>	Sistémico <input type="checkbox"/>	Trimestre 1er <input type="checkbox"/>	2do <input type="checkbox"/>	3ro <input type="checkbox"/>	Cantidad	Frecuencia
---------------------------------	------------------------------------	--	------------------------------	------------------------------	----------	------------

Medicación para enfermedades artritis reumatoide o colitis ulcerativa

(marca _____)(sulfazalazina)

Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Antibióticos (marca _____)(trimetroprim-sulfametoxazol, metronidazol)

Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Medicación para infecciones por hongos (marca _____)(floconazol)

Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Talidomida (TALIZER) (otra marca _____)(lepra, mieloma múltiple, otros tipos de cáncer, prúrigo actínico, hystiocytosis de células de Langerhans, estomatitis aftosa, síndrome de Behçet, enf. de injerto contra huesped, sarcoidosis cutanea, eritema multiforme, sarcoma de Kaposi, liquen plano, LES, melanoma, pioderma gangrenoso).

Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Indicación	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Carbonato de litio (LITHEUM 300, otra marca _____) (enf. maniaco-depresiva, otras psiquiátricas)

Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Citrato de clomifeno (OMIFIN, SEROPHENE, otra marca _____) (tratamientos de fertilidad)

Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Inhib. ECA (captopril, enalapril, lisinopril, ramipril) (HTA)

¿Cuál?	Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
	1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Dactinomicina (quimioterapia antineoplásica, antes y durante embarazo)

¿Cuánto tiempo?	Edad de inicio	¿Durante emb.? <input type="checkbox"/>	Trimestre(s)	Tipo de cáncer
-----------------	----------------	---	--------------	----------------

Rubeola durante el embarazo

Inicio en Trimestre	2do	3ro <input type="checkbox"/>	Tratamiento
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Estrés severo (despido, muerte de alguien cercano, separación, secuestro, víctima de un delito grave)

Activo	Pasivo	Trimestre	2do	3ro	Cantidad	Frecuencia
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Exposición a solventes orgánicos (pinturas, thinner, acetona, desgrasadores, lubricantes de maquinaria, etc)

Trimestre	2do	3ro <input type="checkbox"/>	Tipo	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Exposición a herbicidas, pesticidas, rodenticidas usados en agricultura

Trimestre	2do	3ro <input type="checkbox"/>	Tipo	Frecuencia
1er <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			

Antecedentes del padre

Fecha de Nacimiento (DD/MM/AA) / /	Escolaridad	Etnicidad (Otomí, Mazahua, etc)
---	-------------	------------------------------------

Consumo de Drogas (mariguana y cocaína)

¿Cuál? Cantidad y frecuencia	Ocupación
------------------------------	-----------

Antecedentes familiares

Otros casos de síndrome de Down en la familia nuclear o extendida

¿Quién(es)?

Otros casos de cardiopatías congénitas en la familia nuclear o extendida

¿Quién(es)? ¿Tipos?

Parentesco entre ambos padres

¿Cuál?

Información adicional

Consentimiento Informado

**Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Servicio de Cardiología y
Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática.**

Carta de Consentimiento Informado para el estudio

“Análisis de factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez”

Investigador principal: Aldo Zaragoza Fernández

Este estudio es realizado en México por el Laboratorio de Patogénesis Molecular y el Departamento de Cardiología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

1. Propósito del estudio

El propósito del estudio es saber por qué algunos niños con Síndrome de Down padecen cardiopatías congénitas, es decir, malformaciones del corazón, que impiden que éste funcione adecuadamente y que frecuentemente requieren de cirugía para ser tratadas. Se han descrito factores de riesgo ambientales que son diferentes entre pacientes con Síndrome de Down con y sin malformación del corazón. Éstos, sin embargo, no explican todos los casos de cardiopatías congénitas en este grupo de pacientes, por lo que pensamos que algunos factores de riesgo son, en parte, responsables de estas diferencias aún permanecen desconocidos. Este estudio está dirigido a buscar más factores de riesgo ambientales que se asocian con malformación del corazón en el Síndrome de Down.

Debido a que hijo/a tiene Síndrome de Down, se les invita a participar en el estudio. Al igual que su hijo/a, más niños serán invitados a participar en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. No tienen por qué participar en esta investigación si no lo desean. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos

Si ustedes deciden participar se le pedirá a los padres o tutores que contesten un breve cuestionario en la que se interrogan factores ambientales a los que estuvo expuesta la mamá del paciente durante el periodo de gestación.

Además, recabaremos información acerca del estado de salud de su hijo/a y de casos de cardiopatías congénitas en otros miembros de la familia a través de un cuestionario aplicado a usted y a través de su expediente clínico y estudios en el archivo de este hospital.

La información acerca del caso serán analizadas en el Servicio de Cardiología y el Laboratorio de Patogénesis molecular, dentro de este hospital.

El análisis del cuestionario y del expediente clínico, podrá darnos información respecto a qué otros factores de riesgo ambientales podrían estar relacionados con las malformaciones cardíacas en pacientes con síndrome de Down.

3. Posibles riesgos y molestias.

No existe ningún riesgo en la recolección de la información obtenida de los padres o tutores.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

Ni usted ni su hijo/a recibirá algún beneficio directo por participar en el presente

protocolo de investigación. Su participación contribuirá a ampliar la información acerca de las causas de las cardiopatías congénita en el Síndrome de Down.

Por participar en el estudio no recibirá pago alguno, ni representa gasto para usted.

5. Participación

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada Hospital Infantil de México, de acuerdo a los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el Hospital y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que actualmente recibe.

6. Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla/o (como su nombre, teléfono y dirección) será codificada con número y será guardada de manera confidencial y por separado al igual que la información obtenida del expediente clínico. No diremos a otras personas que estas en ésta investigación y no compartiremos información a nadie que no trabaje en el estudio de investigación.

Sólo los investigadores de este estudio en México tendrán a la información sobre el tratamiento. El material sólo será utilizado para este estudio y no será utilizado para cualquier otro estudio; tanto científicos como con fines comerciales.

7. Personal de contacto para resultados, dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si se desea conocer los resultados de los estudio para los cuales se solicita su consentimiento o bien en caso de requerir respuesta a alguna pregunta, aclaración o cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos y beneficios u otros asuntos relacionados con este proyecto se podrá comunicar con:

Dr. Javier T. Granados Riverón

Tel. 52289917 extensión 4409

Hospital de Infantil de México Federico Gómez.

JavierTGranados@gmail.com

8. Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse a la Dirección de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez al Tel. 52289917, de lunes a viernes de 9 a 16 horas.

Declaración de consentimiento informado.

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe

Sí autorizo que se recabe la información solicitada para la realización de este estudio.

Nombre del Padre

Firma del Padre

Fecha

Nombre del Madre

Firma del Madre

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Asentimiento Informado



**Hospital Infantil de México Federico Gómez.
Servicio de Cardiología
Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática**

**Asentimiento Informado
Para participar en un estudio de investigación médica.
(Niños de más de 13 años)**

“Análisis de factores ambientales asociados a la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes con trisomía 21 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.”

Investigador principal: Aldo Zaragoza Fernández
Este estudio es realizado por el Laboratorio de Patogénesis Molecular del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Nombre del paciente:

Mi trabajo consiste en investigar qué es lo que hace que algunos niños con Síndrome de Down tengan problemas en la formación del corazón mientras que otros no y pensamos que esta diferencia se encuentra en los genes dentro de las células.

Te voy a dar información e invitarte a tomar parte de este estudio de investigación. Puedes elegir si participar o no. Hemos discutido esta investigación con tus padres/tutores y ellos saben que te estamos preguntando a ti también para tu aceptación. Si vas a participar en la investigación, tus padres/tutores también tienen que aceptarlo. Pero si no deseas tomar parte en la investigación no tienes por qué hacerlo, aun cuando tus padres lo hayan aceptado.

Puedes discutir cualquier aspecto de este documento con tus padres o amigos o cualquier otro con el que te sientas cómodo. Puedes decidir participar o no después de haberlo discutido. No tienes que decidirlo inmediatamente.

Puede que haya algunas palabras que no entiendas o cosas que quieras que te las explique mejor porque estás interesado o preocupado por ellas. Por favor, puedes pedirme que pare en cualquier momento y me tomaré tiempo para explicártelo.

Objetivo: ¿Por qué está haciendo esta investigación?

Queremos saber por qué algunos niños con Síndrome de Down tienen problemas en la forma de su corazón, mientras que otros niños con el mismo síndrome lo tienen. Nosotros pensamos que estas diferencias se encuentran relacionadas con algunas circunstancias que se encuentran en el ambiente. Por esta razón, este estudio está dirigido a buscar cuáles son estos factores que predisponen a los niños con Síndrome de Down a tener problemas en la forma del corazón.

Elección de participantes: ¿Por qué me pide a mí?

Porque tienes un padecimiento llamado trisomía 21 que es causado por una copia adicional en uno de tus cromosomas.

La participación es voluntaria: ¿Tengo que hacer esto?

No tienes que participar en esta investigación si no lo deseas. Es tu decisión si decides participar o no en la investigación, está bien y no cambiará nada. Si decides no participar, todo seguirá igual que antes.

Procedimientos ¿Qué me va a suceder?

El estudio consiste en hacerle una serie de preguntas a tus padres para poder analizarla.

Riesgos: ¿Es esto malo o peligroso para mí?

No, la recolección de los datos no implica ningún riesgo hacia ti o tus padres.

Beneficios: ¿Hay algo bueno que vaya a ocurrirme?

No recibirás beneficios directos por la participación en el estudio. Los resultados ampliarán el conocimiento sobre las causas de los problemas de la forma del corazón en pacientes con Síndrome de Down.

Confidencialidad: ¿Van a saber todos acerca de esto?

Sólo los investigadores del estudio tendrán acceso a la saliva y a la información sobre el ti. El material sólo será utilizado para estudio científico y no para fines comerciales. No diremos a otras personas que estas en ésta investigación y no compartiremos información sobre ti a nadie que no trabaje en el estudio de investigación. Cualquier información tuya tendrá un número en vez de tu nombre. Solo los investigadores sabrán cuál es tu número y se guardarán la información con llave.

Derecho a Negarse a la investigación. ¿Puedo elegir no participar en la investigación? ¿Puedo cambiar de idea?

No es obligatorio que participes en esta investigación. Nadie se enojará o molestará contigo si decides que no quieres participar. Eres libre de tomar la decisión. Puedes pensar en ello y responder más tarde si quieres.

A Quien Contactar: ¿Con quién puedo hablar para hacer preguntas?

Puedes hacerme preguntas ahora o más tarde. Tengo un número y dirección donde puedes localizarme o, si estás cerca, puedes venir y preguntarnos. Si quieres hablar con alguien más que conoces como tu profesor o médico o un familiar, puedes hacerlo también.

Si elegiste ser parte de esta investigación, también te daré una copia de esta información para ti. Puedes pedir a tus padres que lo examinen si quieres.

PARTE 2: Formulario de Asentimiento

Entiendo que la investigación consiste en buscar las variantes genéticas que pudieran asociarse a la malformación del corazón en el Síndrome de Down.

“Sé que puedo elegir participar en la investigación o no hacerlo. Sé que puedo retirarme cuando quiera. He leído esta información (o se me ha leído la información) y la entiendo. Me han respondido las preguntas y sé que puedo hacer preguntas más tarde si las tengo. Entiendo que cualquier cambio se discutirá conmigo.

Acepto participar en la investigación”.

Nombre del niño/a

Fecha: México D.F. a _____ de _____ del 201_____