



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES

Análisis descriptivo del diagnóstico citogenético prenatal del Síndrome de Down en el Instituto Nacional de Perinatología durante los últimos 10 años

TESIS

**Para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

Gerardo Espinosa Téllez

Dr. Mario Roberto Rodríguez Bosch
Profesor Titular del Curso de Especialización
en Ginecología y Obstetricia

Dr. Víctor Hugo Ramírez Santes
Asesor Clínico

Dr. Alejandro Martínez Juárez
Asesor Metodológico



CIUDAD DE MÉXICO

2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

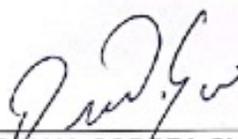
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

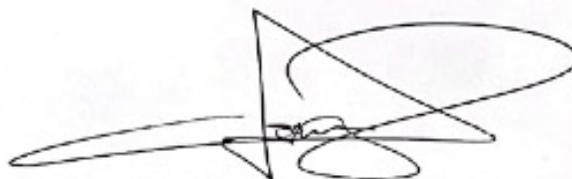
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

AUTORIZACIÓN DE TESIS:

**ANÁLISIS DESCRIPTIVO DEL DIAGNÓSTICO CITOGÉNÉTICO PRENATAL DEL
SÍNDROME DE DOWN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
DURANTE LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. MARIO ROBERTO RODRÍGUEZ BOSCH
Profesor Titular del Curso de Especialización en Ginecología y Obstetricia
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES
Asesor (a) de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

Resumen	3
Abstract.....	4
Introducción.....	5
Materiales y Métodos.....	9
Resultados.....	11
Discusión.....	18
Conclusión.....	19
Referencias.....	20

RESUMEN

Introducción: El Síndrome de Down es la causa genética más frecuente a nivel mundial de discapacidad intelectual. Es causado por la presencia de un cromosoma 21 extra y se caracteriza por discapacidad intelectual y un fenotipo característico. La incidencia a nivel mundial, así como en nuestro país, es de aproximadamente 1 por cada 700 recién nacidos vivos y su principal factor de riesgo asociado es la edad materna avanzada. **Materiales y métodos:** Se revisaron las bitácoras y hojas de resultados del laboratorio de citogenética del INPerIER, y se capturó la información correspondiente a los estudios prenatales solicitados entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2021. **Resultados:** se realizaron un total de 1046 cariotipos y se detectaron 83 fetos con T21, de los cuales 57% fueron masculinos y 47% femeninos. La principal indicación para realizar un estudio invasivo fue la presencia de marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre. La principal muestra utilizada para cariotipo prenatal fue el líquido amniótico. La edad gestacional promedio al diagnóstico fue 19 semanas y la edad materna promedio en fetos con esta trisomía fue de 33.8 años. **Conclusión:** la población de fetos con trisomía 21 fue menor a la esperada; sin embargo, los hallazgos son acordes a la literatura previa nacional e internacional.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome is the most common genetic cause of intellectual disability worldwide. It is caused by the presence of an extra chromosome 21 and is characterized by intellectual disability and a characteristic phenotype. The incidence worldwide, as well as in our country, is approximately 1 per 700 live births and its main associated risk factor is advanced maternal age. **Materials and methods:** Logs and results sheets from the INPerIER cytogenetics laboratory were reviewed, and the information corresponding to the prenatal studies requested between January 1, 2012 and December 31, 2021 was captured. **Results:** a total of 1046 karyotypes and 83 fetuses with T21 were detected, of which 57% were male and 47% female. The main indication for performing an invasive study was the presence of second-trimester ultrasonographic markers. The main sample used for prenatal karyotyping was amniotic fluid. The mean gestational age at diagnosis was 19 weeks, and the mean maternal age in fetuses with this trisomy was 33.8 years. **Conclusion:** the population of fetuses with trisomy 21 was lower than expected; however, the findings are consistent with previous national and international literature.

El síndrome de Down

El síndrome de Down (SD) también llamado trisomía 21 (T21) es la aneuploidía más frecuente a nivel mundial. Es la causa genética más común de discapacidad intelectual moderada (1). Esta trisomía fue descrita inicialmente en 1866 por el Dr. Robert Langdon Down, quien describió las características físicas más comunes de estos pacientes entre las cuales destacan: el déficit intelectual, la elasticidad de la piel, la cual da apariencia de ser excesiva para el cuerpo, cara achatada y nariz pequeña.

Prevalencia internacional del SD

A nivel mundial la incidencia del SD es de aproximadamente 1 por cada 733 recién nacidos vivos (RNV). Entre 2006 y 2010 en Estados Unidos se estimó una prevalencia estimada de 12.6 casos por cada 10,000 RNV, con un total de 5,300 nacimientos anuales. Durante este periodo se llevaron a cabo 3,100 interrupciones del embarazo asociadas a SD cada año. De no haberse llevado a cabo estas interrupciones, se estimaron alrededor de 7,600 nacimientos con T21 incluyendo abortos espontáneos.(2)

Por otra parte, en Europa la edad materna ha incrementado constantemente desde la década de 1970, siendo así que en 2009, un millón de nacimientos en la Unión Europea fueron de madres mayores de 35 años. Debido a este incremento en la edad materna a nivel mundial, se ha observado una tendencia al aumento en el número de embarazos afectados por la T21. Por otra parte, la interrupción del embarazo por anomalías fetales ha contrarrestado el impacto de la prevalencia en el número de nacimientos vivos. El EUROCAT (Programa de Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas) es un registro poblacional establecido en 1979 con el objetivo de llevar a cabo una vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas en Europa. Entre las anomalías reportadas se encuentra la T21. Entre 1990 y 2009 se reportó una prevalencia total y de nacimientos vivos con T21 de 22 (IC 95% 21.7 -- 22.4) por cada 10,000 individuos y 11.2 (IC 95% 10.9 -- 11.5) por cada 10,000 nacimientos, respectivamente. El país con mayor número de casos con T21 fue Reino Unido, con un total de 4550, de los cuales 48.8% fueron nacimientos vivos, 34% fueron muertes fetales y 49.8% fueron interrupciones del embarazo por anomalías fetales. Por otra parte, el país con menor número de casos fue Malta, con un total de 166, de los cuales 99.4% fueron nacimientos vivos, 0.6% muertes fetales y no hubo ningún caso de interrupción del embarazo. (3)

Prevalencia de SD en México

En México no existe un registro detallado de la incidencia de malformaciones congénitas; sin embargo, a partir de 2007 se integró un formato único nacional de expedición gratuita y obligatoria que hace constar los nacimientos y las circunstancias que acompañaron el hecho. En el año 2013 se registró un total de 2,057,595 nacimientos y 15,058 muertes fetales, De los nacimientos en 2013, se registró un total de 710 nacimientos vivos de fetos con T21 y 25 muertes fetales, con una tasa total de 3.55 por cada 10,000 nacimientos. Se observó un claro aumento en la incidencia a medida que aumenta la edad materna, con una prevalencia de hasta 53/10,000 RNV en hijos de mujeres mayores de 45 años. En el periodo 2009-2013 se reportó una prevalencia total 3.64 por cada 10,000 nacimientos, de 3.71/10,000 en pacientes de 30 a 34 años y de 44.81/10,000 en mayores de 45 años. (4)

Entre 2009 y 2017 se llevó a cabo un estudio prospectivo de casos y controles en México en el que se incluyeron recién nacidos con SD, en un hospital de referencia de tercer nivel con un aproximado de 10,000 nacimientos anuales. Durante el periodo estudiado se detectaron 236 recién nacidos con SD de un total de 89,332 nacimientos. De estos nacimientos 144 (62.7%) fueron masculinos, mientras que 86 (37.4%) fueron femeninos, con una relación hombre-mujer de 1.7:1. En este estudio se identificó una prevalencia de 25.7 por cada 10,000 (1 en 388), la cual es mayor a la reportada en estudios grandes multiétnicos, la cual se ha reportado desde 8.3/10,000 hasta 13.6/10,000. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en otros reportes, en los cuales se describe una mayor incidencia de SD en residentes estadounidenses de ascendencia mexicana. (5)

Factores de riesgo asociados con SD

Existe amplia evidencia internacional de la asociación entre la edad materna avanzada (mayor a 35 años) con la incidencia cada vez mayor de T21 conforme aumenta la edad materna, siendo este el principal factor de riesgo para ésta y otras aneuploidías que involucran autosomas. En un estudio descriptivo llevado a cabo en México por Corona y colaboradores, entre 2009 y 2017 se identificaron diversos factores de riesgo entre los cuales destacan la presencia de un familiar con SD OR 4.4 IC 95% (2.5–7.7), edad materna >40 años 3.4 IC 95% (1.3–8.6), edad paterna <19 años OR 3.5 IC 95% (1.7–7.4) e IMC >30 1.7 IC 95% (1.1–3.0). En cuanto a otros factores de riesgo como exposición durante el primer trimestre se observaron únicamente tendencias, ya que el único factor de riesgo estadísticamente significativo fue el etilismo preconcepcional con un OR de 1.8 IC 95% (1.1–2.9). (5)

Se han estudiado otros factores de riesgo para T21, tales como: la inestabilidad genómica, entre los cuales se encuentran la formación incrementada de micronúcleos, acortamiento de telómeros y cambios globales en los patrones de metilación. así mismo, se ha observado en linfocitos periféricos de madres de hijos con SD la presencia de telómeros más cortos que aquellos de madres de hijos sanos, lo cual sugiere que las primeras podrían ser biológicamente mayores. (6)

Etiología

La T21 se caracteriza por corresponder a una aneuploidía. Las aneuploidías son las anomalías cromosómicas humanas compatibles con la vida más frecuentes y consisten en una alteración en el número normal de cromosomas que contienen las células. Las células somáticas humanas deben contener normalmente 46 cromosomas, pero en la trisomía 21 existen 47 cromosomas por cada célula debido a la presencia de un cromosoma 21 extra.

Existen distintos mecanismos fisiopatológicos por los cuales sucede la T21, la falla más frecuente de ellos que causa hasta el 96% de esta aneuploidía es la no disyunción meiótica, la cual ocurre en el óvulo en 95% de los casos. Cabe recalcar que el riesgo de no disyunción incrementa con la edad materna. Este error ocurre en la meiosis materna I (66%) o meiosis II (21%), meiosis paterna I (3%) o meiosis paterna II (5%), o en la mitosis después de la formación del cigoto en alrededor de 5% de los casos. (7) En segundo lugar se encuentra la translocación robertsoniana en la cual un cromosoma 21 se encuentra adherido al cromosoma 14, 21 o 22. En el caso de translocación 14/21, 1 de cada 3 casos

involucra un progenitor portador, siendo la madre en 90% de los casos. El riesgo de recurrencia en caso de portador materno es de 10-15% y de 2-5% cuando este es paterno. Por otra parte, en las traslocaciones 21/21, 1 de cada 14 casos involucra un progenitor portador y en 50% de ellos el portador es el padre.

En 1-2% de los casos de T21 el mecanismo fisiopatológico es una no disyunción mitótica post-cigótica, lo cual da origen a un mosaicismo. En este caso el número de células afectadas varía entre una persona y otra. En esos casos los hallazgos clínicos varían ampliamente y suelen presentar menor discapacidad intelectual.

Por último, menos del 1% de los casos de T21 se deben a una trisomía paterna por no disyunción meiótica. (8)

Características ultrasonográficas del SD durante la gestación

Durante el primer trimestre del embarazo puede presentarse un acúmulo de líquido en el la parte dorsal del cuello fetal, denominado translucencia nucal, independientemente de la presencia de septos, limitación al cuello o si ésta envuelve la totalidad del feto. Generalmente esta translucencia nucal se resuelve espontáneamente, sin embargo, ésta también puede progresar a edema nucal o higroma quístico.

La translucencia nucal fetal aumenta conforme aumenta la edad gestacional. En un feto con determinada longitud cráneo-caudal, la translucencia nucal representa un cociente de probabilidad que se multiplica por el riesgo *a priori* de una paciente con base en la edad materna y gestacional para calcular un nuevo riesgo. A mayor grosor de la TN, mayor será el cociente de probabilidad y por lo tanto un mayor riesgo posterior.

Existen hallazgos ultrasonográficos que pueden hacer sospechar la presencia de alteraciones cromosómicas, particularmente durante el primer trimestre del embarazo. Se ha observado que los fetos con T21 carecen de hueso nasal en un 60-70% y presentan aumento del grosor de la translucencia nucal hasta en un 75%. De igual forma se presentan anomalías en la velocidad del flujo de sangre a través del ducto venoso en 85% de los fetos con T21.

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, la acumulación excesiva de líquido en el cuello fetal puede denominarse higroma quístico o edema nucal. El edema nucal tiene etiologías diversas, siendo que hasta un tercio de los fetos que lo presentan tendrían alguna cromosomopatía, específicamente T21 o 18 en 75% de los casos. (9)

En la actualidad se realiza de forma rutinaria el ultrasonido de segundo trimestre entre las 18-20 semanas de gestación. Algunos marcadores medibles son el edema nucal y el acortamiento femoral o humeral. De igual forma se han denominado marcadores “suaves” entre los cuales se encuentran el higroma quístico, lengua prominente, quistes de plexos coroideos, ventriculomegalia leve, malformaciones cardiacas, hiperecogenicidad intestinal, atresia duodenal, pielectasia, clinodactilia del quinto dedo de forma bilateral y un aumento en el espacio entre el primer y segundo dedo de los pies. (7)

Diagnóstico prenatal de SD

En los países desarrollados, el tamizaje prenatal de laboratorio para SD y otras cromosopatías se ha vuelto parte del control prenatal rutinario. Este tamizaje tiene como objetivo identificar embarazos con alto riesgo de cromosopatías y limitar los procedimientos invasivos diagnósticos que podrían culminar en abortos iatrogénicos.

Desde la década de 1980, el tamizaje de primer trimestre involucra una combinación de analitos séricos maternos y el grosor de la translucencia o del pliegue nucal. Para cada paciente embarazada se calcula el riesgo de SD en el feto usando un algoritmo el cual incluye analitos séricos, edad gestacional y parámetros demográficos como la edad materna, estatus socioeconómico, tabaquismo y la presencia o ausencia de diabetes.

En 2011 la secuenciación de DNA libre en suero materno se volvió clínicamente disponible, este es conocido como tamizaje prenatal no invasivo (NIPS por las siglas en inglés *Non-Invasive Prenatal Screening*). Este tamizaje no invasivo se ha vuelto el ejemplo más significativo de la medicina genómica. Actualmente en Estados Unidos, se ofrece NIPS como tamizaje primario a una paciente embarazada con riesgo alto de tener un feto con T21 (edad >35 años, antecedente familiar, alteraciones bioquímicas, aumento de la translucencia nucal o algún otro marcador ultrasonográfico). Una de las principales ventajas de este tamizaje es su independencia de la edad gestacional y puede realizarse a partir de la décima semana de gestación. (7)

El DNA fetal libre en suero materno tiene una sensibilidad de 99% y especificidad de 99.5%, por lo que en países de recursos elevados se ofrece como prueba de tamizaje de primera elección. (10)

En cuanto al diagnóstico invasivo, la amniocentesis es la modalidad más frecuentemente aceptada. Consiste en la extracción de líquido amniótico mediante punción para procesar un cariotipo y ésta puede realizarse desde las 15 semanas de gestación. Otra modalidad de diagnóstico invasivo es la biopsia de vellosidades coriales, la cual usualmente se lleva a cabo entre las 11 y 13 semanas, incluye aspiración o biopsia de las vellosidades placentarias. Ambos métodos son altamente confiables, sin embargo, aumentan el riesgo de aborto hasta 0.5-1%, comparado con el riesgo basal. (11)

Alteraciones asociadas con SD

A largo plazo, las personas con T21 son propensas a desarrollar múltiples enfermedades en distintos aparatos y sistemas los cuales se describen a continuación.

Entre las malformaciones más frecuentes en recién nacidos con T21 están las cardiopatías congénitas. Aproximadamente 50% de todos los individuos con SD presentan defectos septales auriculoventriculares, defectos ventriculares septales en un 22% y defectos septales auriculares en un 16%. (12)

Por otra parte, de 54 a 90% de estos pacientes serán diagnosticados con apnea obstructiva del sueño en algún momento de su vida, por lo que es necesario interrogar síntomas como ronquidos, sueño no reparador e irritabilidad diurna en cada consulta.

En cuanto a la función endocrina, se presenta hipotiroidismo congénito en aproximadamente 1% de todos los individuos con SD y se han reportado alteraciones en pruebas de función tiroidea hasta en 50% de los recién nacidos.

Neurológicamente, un alto porcentaje de individuos desarrollará enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, la cual se relaciona con la sobreproducción de proteína precursora de amiloide. Los síntomas clásicos aparecen después de los 40 años de edad, 77% de los individuos entre 60 y 69% y hasta 100% de los pacientes mayores de 70 años presentan algún grado de deterioro cognitivo. Hasta 8% de los sujetos con T21 presentan epilepsia, la cual se diagnostica de forma bimodal, es decir antes de los 3 años o después de los 30 años. (13)

Hematológicamente, estos pacientes tienen mayor riesgo de infecciones, particularmente de vías aéreas. Durante su infancia, tienen riesgo significativamente aumentado de presentar trastorno mieloproliferativo transitorio, también llamada leucemia del SD, que se presenta entre el 5-30% de los pacientes. Si bien esta patología suele remitir espontáneamente en los primeros meses de vida, aumenta el riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La trisomía 21 es la principal causa genética de discapacidad intelectual. En los últimos años en el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes (INPerIER) se han implementado distintas estrategias para su detección en etapa prenatal; sin embargo, se desconocen los resultados de los hallazgos de los estudios citogenéticos realizados para este fin.

HIPÓTESIS.

Los hallazgos citogenéticos de las pruebas prenatales confirmatorias para t21 serán similares a los descritos de manera internacional y estarán relacionados con el uso de diferentes estrategias de tamizaje prenatal implementados en el INPerIER.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Caracterizar una serie de resultados prenatales con T21 obtenidos en el INPerIER en los últimos 10 años.

Objetivos específicos.

Integrar una base de datos correspondientes a los resultados de citogenética prenatal de enero de 2012 a diciembre de 2021.

Describir las principales características de los resultados prenatales con t21 en el periodo de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se revisaron las bitácoras y hojas de resultados del laboratorio de citogenética del INPerIER, y se capturó la información correspondiente a los estudios prenatales solicitados entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2021.

Se integró una base de datos con las siguientes variables:

Nombre	Definición	Categorías
Fecha Toma	Fecha en que se tomó la muestra de estudio. Consignada en la libreta de resultados del laboratorio de citogenética.	Fecha con formato dd/mm/aaa
Muestra	Tejido a partir del cual se realizó el cultivo celular para la obtención del cariotipo.	BVC (biopsia de vellosidades coriales) LA (líquido amniótico) OF (orina fetal) CC (cordocentesis) HQ (líquido de higroma quístico) SMC (somatocentesis)
No. Lab	Número consecutivo asignado en el laboratorio de citogenética, de acuerdo con el tipo de tejido estudiado.	Número consecutivo
Nombre	Nombre completo de la paciente	Nombre completo con formato: apellido paterno/apellido materno/nombre
Registro	Número de registro definitivo asignado para su atención en el INPer.	Número de registro completo
Edad	Edad de la madre al momento de la toma del estudio	Número de años
Edad Gest.	Edad gestacional del feto al momento de la toma del estudio	Número de semanas, con decimal.
Indicación	Indicación referida en la solicitud del estudio y consignada en la libreta de resultados de genética.	Lista de indicaciones
Lector	Citogenetista responsable de la lectura y reporte del cariotipo. Se asignaron aleatoriamente números a cada citogenetista para cegar la información.	Nombre: CG1/ CG2/ CG3/ CG4/ CG5/ CG6
Resultado	Resultado del cariotipo, tal y como quedó asentado en la libreta de resultados del laboratorio de citogenética. Para algunos casos, comprende la leyenda que explique la falta de resultado.	Fórmula del cariotipo, respetando comas y otros signos / Sin crecimiento/ otro
Fecha de entrega	Fecha en que se terminó el análisis citogenético y se entregó para autorización por el jefe de departamento, como viene asentado en la libreta de resultados de citogenética (columna de la extrema derecha).	Fecha con formato dd/mm/aaa

En caso de identificar información incompleta o confusa en estas fuentes primarias, se revisó el expediente clínico físico o electrónico para completar la información faltante.

Finalmente, se realizó el análisis de los datos mediante estadística descriptiva, con especial atención en la descripción de variaciones en el tiempo.

RESULTADOS

Entre el 1 de enero de 2012 y el 31 de diciembre de 2021 se realizaron 1046 cariotipos prenatales (CP) (Tabla 1). De ellos, 171 (16%) correspondieron a Biopsias de Vellosidades Coriales (BVC), 804 (77%) a muestras de Líquido Amniótico (LA), 39 (4%) a cordocentesis (CC) y 32 (3%) a somatocentesis (SMC). El número de CP realizados por cada año de estudio se muestra en la Tabla 1 y se ilustra en la Figura 1.

Tabla 1. Estudios de citogenética prenatal por tipo de muestra. INPerIER, 2012-2021.

Muestra	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
BVC	25	17	21	21	21	15	20	13	7	11	171
CC	9	5	1	3	2	7	7	2	1	2	39
LA	97	102	126	72	85	81	53	79	51	58	804
SMC	5	3	9	6	3	0	1	1	1	3	32
Total	136	127	157	102	111	103	81	95	60	74	1046

BVC= Biopsia de Vellosidades Coriales; CC= Cordocentesis; LA Líquido Amniótico; SMC= Somatocentesis.

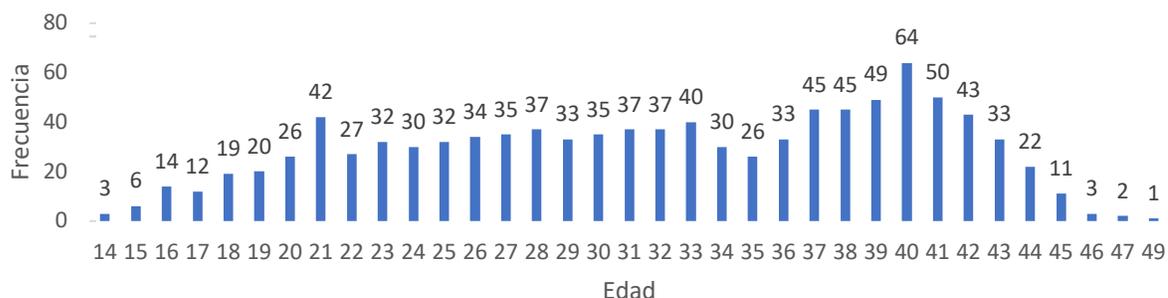
Figura 1. Estudios de citogenética prenatal por tipo de muestra. INPerIER, 2012-2021.



En los primeros 3 años del periodo de estudio se observó una tendencia al alza en el número de CP a expensas del estudio de LA, alcanzando un punto máximo en 2014, con un total de 157 CP, de los cuales 126 se obtuvieron de muestra de LA. En contraparte, a partir de 2014 se identificó una tendencia a la baja en el número de CP. El año con menos

CP realizados fue en 2020, lo cual probablemente pueda atribuirse a la pandemia por COVID 19 ya que para ese año se estableció la jornada de sana distancia y se limitó el número de pacientes atendidas en general en el INPerIER, además de observarse una nueva elevación leve en el año 2021.

Figura 2. Edad materna en muestras para estudio citogenético



En la figura 2 se observa la edad materna de las 1046 muestras para cariotipos incluidos en este estudio. Se encontró un rango de edad materna de 14 a 49 años. Se observaron dos picos en frecuencia, a los 21 y los 40 años. Entre los 22 y 33 años se encuentra una frecuencia relativamente estable, con una tendencia a la baja al llegar a los 35 años. Por otra parte después de los 41 años se encontró una clara tendencia a la baja, lo cual puede deberse a la disminución de la fertilidad a mayor edad materna.

Año	Media	N	Desv. estándar
2012	31.90	129	8.314
2013	33.32	119	7.639
2014	32.83	145	8.243
2015	32.53	102	8.356
2016	30.94	111	8.551
2017	31.68	102	7.667
2018	31.11	81	7.122
2019	30.76	91	8.343
2020	30.28	58	7.670
2021	30.60	70	8.089
Total	31.79	1008	8.076

ANOVA con 9 grados de libertad $F=1.610$, $p=0.108$

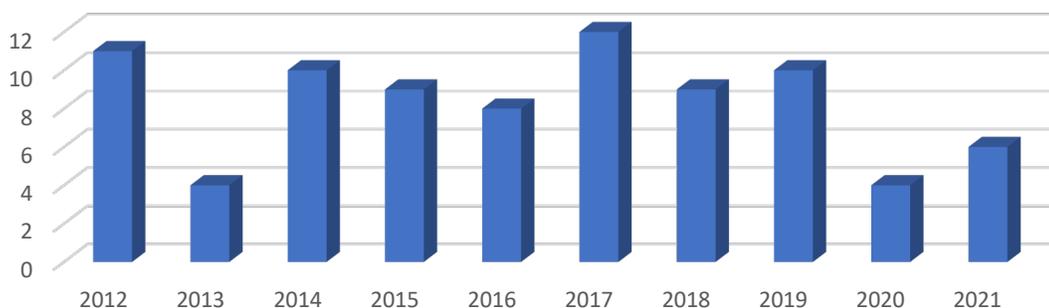
En la tabla 2 se observa el promedio de edad materna por cada año revisado. El promedio de edad a lo largo de los años estudiados fue de 31.79 años, con una desviación estándar de 8.076 años. Como podemos observar en la tabla el año con menor edad promedio fue

2020, siendo este de 30.28 años, mientras que el año con mayor edad fue 2013, con edad materna promedio de 33.32 años. A partir de 2013 se observó una tendencia a la disminución en el promedio de edad materna, manteniéndose alrededor de 30 años durante los últimos 3 años de estudio, sin embargo, esta tendencia no fue estadísticamente significativa.

Trisomía 21	N	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2012
		11	4	10	9	8	12	9	10	4	6	83
	%	8.1%	3.1%	6.4%	8.8%	7.2%	11.7%	11.1%	10.5%	6.7%	8.1%	7.9%
Total	n	136	127	157	102	111	103	81	95	60	74	1046

Chi cuadrada no significativa. $X^2= 8.78$, $p=0.39$

Figura 4. Casos de trisomía 21 en el INPer

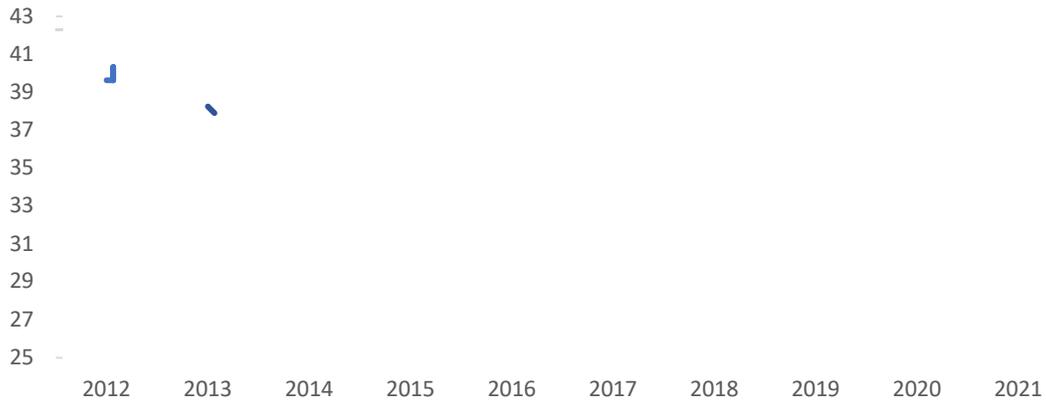


En el tiempo de estudio se detectaron 83 casos de trisomía 21, es decir 7.9% de los 1046 cariotipos realizados. Como se observa en la figura 4, el año con más casos de T21 fue 2017, con un total de 12 casos (11.7%) de 103 cariotipos realizados (tabla 4). Por otra parte, el año con menos casos fue 2020, con solamente 4 casos detectados de 60 muestras (6.7%). No se encontraron tendencias en cuanto al diagnóstico anual de T21, ni se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar el número de casos por año ($p=0.39$).

Tabla 4. Edad materna en casos con trisomía 21

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
Edad	17	47	33.86	7.665

Figura 5. Edad materna media en casos de T21 por año



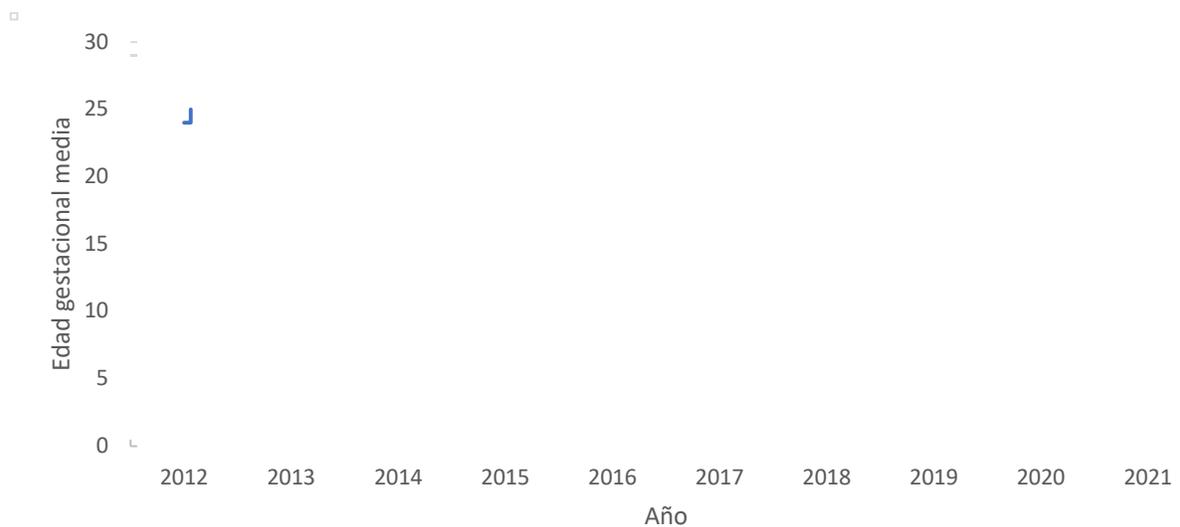
ANOVA F=1.12, p=0.36 No significativa

Tabla 5. Edad materna por año en casos de trisomía 21					
	Media	Mediana	Desv. estándar	Mínimo	Máximo
2012	28.91	31.00	8.264	17	41
2013	38.25	40.00	4.992	31	42
2014	32.50	30.50	6.096	25	41
2015	32.89	31.00	7.524	20	42
2016	32.88	35.00	8.919	17	47
2017	35.91	39.00	7.993	18	43
2018	34.22	36.00	6.815	23	42
2019	35.56	39.00	7.715	23	43
2020	40.33	40.00	2.517	38	43
2021	35.00	37.00	9.508	18	46

Como se observa en la tabla 4, el promedio de edad materna en casos de T21 fue de 33.86 años con una desviación estándar de 7.66 años. El caso de T21 con menor edad materna fue de 17 años, mientras que el de mayor edad fue de 47 años. En la figura 5 se representa la edad materna media en cada año. Se observa en esta figura una tendencia al aumento en la edad materna, con presencia de 3 picos en los años 2013, 2017 y 2020. Si bien 2020 fue el año con menor número de cariotipos realizados y menos casos de T21, este fue el año con mayor edad materna promedio, con 40 años como edad materna media (tabla 5). En cuanto a rangos de edad, 2020 fue el año con el intervalo más estrecho, entre 38 y 43 años, mientras que 2016 fue el año con un rango de edad más amplio, entre 20 y 47 años.

Tabla 6. Alteraciones citogenéticas en fetos diagnosticados con T21	Femenino		Masculino		Total	
	n	%	n	%	n	%
T21 regular	37	94.9	42	95.5	79	95.2
Translocación 21;21	2	5.1	2	4.5	4	4.8
Total	39	100	44	100	83	100

En la tabla 6, se reporta que 39 (47%) de los fetos diagnosticados con T21 fueron fetos femeninos mientras que 44 (53%) fueron masculinos. En cuanto al mecanismo genético que condicionó la aneuploidía 79 (95.2%) se debieron a una traslocación regular, mientras que en los 4 casos restantes se debió a una translocación 21;21.



ANOVA $F=1.35$, $p=0.23$ No significativa

Figura 6

Tabla 7. Edad Gestacional al momento de la toma del estudio para casos con T21					
	Media	Mediana	Desv. estándar	Mínimo	Máximo
2012	20.56	21.00	7.350	13	29
2013	17.33	14.00	6.658	13	25
2014	19.78	19.00	5.118	13	29
2015	16.89	16.00	4.400	12	27
2016	17.63	16.00	4.502	13	28
2017	17.50	16.50	4.296	13	25
2018	20.44	21.00	6.948	12	29
2019	17.70	16.50	6.129	12	28
2020	20.75	21.00	2.062	18	23
2021	25.00	25.00	6.197	17	35

La edad gestacional promedio al diagnóstico fue de 19.4 semanas. Como se ilustra en la tabla 7, la edad gestacional más temprana al diagnóstico fue a las 12 semanas en 2015, mientras que la más tardía fue a las 35 semanas en 2021. A lo largo de los años, la media de edad gestacional al diagnóstico se mantuvo entre las 17 y las 25 semanas.

El momento ideal para llevar a cabo un diagnóstico prenatal oportuno es el primer trimestre o segundo trimestre temprano, sin embargo, el control prenatal en nuestro país suele iniciar de forma tardía, usualmente en el segundo trimestre, por lo que en muchos casos no se logra llevar a cabo un diagnóstico prenatal oportuno.

Tabla 8. Tipo de muestra de estudio en casos con T21

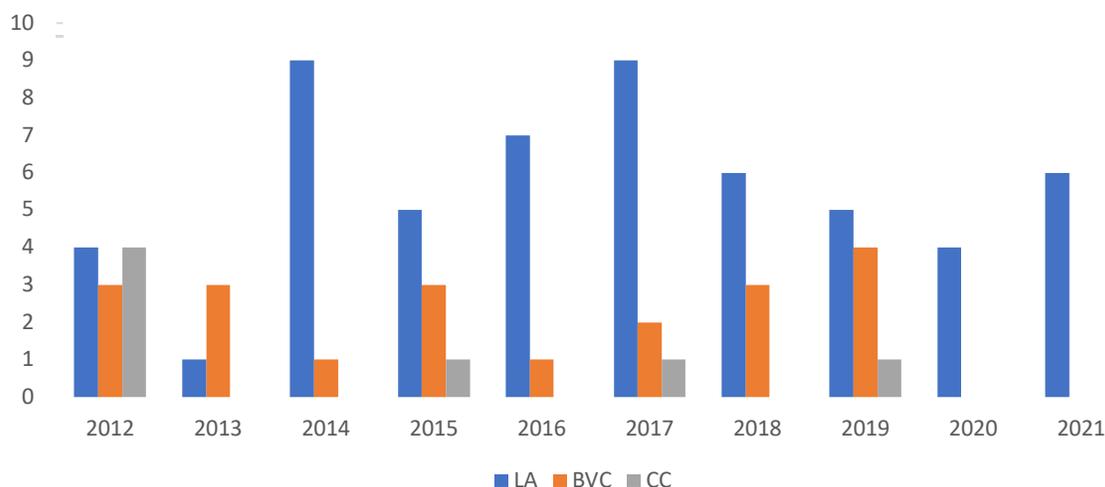
	N	%
BVC	20	24.1%
CC	7	8.4%
LA	56	67.5%

BVC= Biopsia de Vellosidades Coriales, CC= Cordocentesis, LA= Líquido Amniótico

En la tabla 8 se representa el tipo de muestra mediante el cual se llevó a cabo el diagnóstico de T21. Del total de población diagnosticada con T21, se obtuvieron 56 (67.5) muestras de líquido amniótico, 20 (24.1%) mediante biopsia de vellosidades coriales y 7 (8.4%) mediante cordocentesis.

□

Figura 7. Tipo de muestra en casos de T21



En la figura 7 se observan los tipos de muestras mediante los cuales se llevó a cabo el diagnóstico de T21 a lo largo de los años estudiados. En todos los años a excepción de 2012, la muestra de líquido amniótico fue la más prevalente en casos de T21, ya que en

2014 y en 2017 se diagnosticaron 9 casos de T21 mediante estas muestras, sin embargo, a partir de 2017 se observó una tendencia a la disminución en esta muestra. Por el contrario, a partir 2016 se observa un aumento en los casos diagnosticados mediante biopsia de vellosidades coriales. En cuanto a la cordocentesis, 2012 fue el año con más toma de dicha muestra, el resto de los años se encontraron únicamente 1 muestra o ninguna.

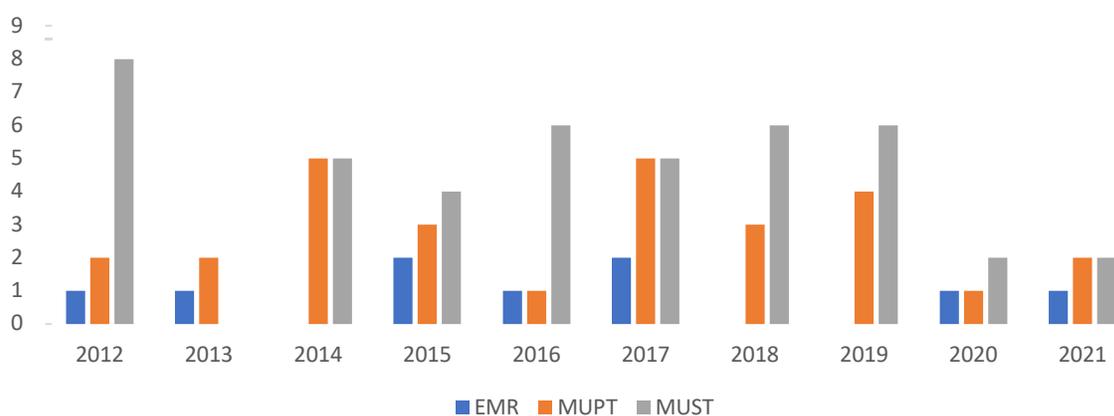
Si bien tanto la amniocentesis como la biopsia de vellosidades coriales tienen una tasa de detección para síndrome de Down mayor al 95%, la amniocentesis la técnica de amniocentesis es relativamente más sencilla y menos invasiva que la biopsia de vellosidades coriales, lo que podría explicar el mayor número de muestras de líquido amniótico.

Tabla 9. Indicación del procedimiento invasivo en casos con T21 durante el periodo de estudio

	N	%
Edad Materna de Riesgo	9	10.8%
Marcadores Ultrasonográficos del Primer Trimestre	28	33.7%
Marcadores ultrasonográficos del Segundo Trimestre	44	53.0%
Otra	2	2.4%

En la tabla 9 se reportan las indicaciones por las cuales se llevaron a cabo los procedimientos invasivos en fetos diagnosticados con T21. La indicación más frecuente fue la presencia de marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre en un 53% (44), en segundo lugar, marcadores ultrasonográficos de primer trimestre en un 33.7% (28) y en tercer lugar edad materna de riesgo en 10.8% (9). Algunas otras indicaciones para llevar a cabo un procedimiento invasivo se encontraban aquellos fetos con defectos de pared abdominal, cardiopatías congénitas, defectos de tubo neural, restricción del crecimiento intrauterino, hernia diafragmática, entre otros.

Figura 8. Casos de T21 de acuerdo a indicación por año



Como se mencionó previamente, la principal indicación para realizar un procedimiento invasivo para diagnóstico prenatal fue la presencia de marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre. En el transcurso de los años estudiados esta tendencia fue constante, siendo igualada en frecuencia por los marcadores de primer trimestre en los años 2014, 2017 y 2021. Como se ilustra en la figura 8, no se observan tendencias en respecto a la indicación de procedimientos invasivos en casos de T21.

Sería conveniente que en la mayoría de los casos de T21 se realizara un procedimiento invasivo por la presencia de marcadores ultrasonográficos de primer trimestre, ya que esto traduciría un inicio de control prenatal temprano permitiría una mayor identificación de fetos afectados.

DISCUSIÓN

En esta revisión se incluyeron datos registrados de enero de 2012 hasta diciembre de 2021 en el Instituto Nacional de Perinatología. Durante este periodo se realizaron 1046 cariotipos por las indicaciones mencionadas previamente con el objetivo de detectar distintas cromosopatías. En esta muestra se detectaron 83 fetos con trisomía 21. Más de la mitad de estos fetos fueron diagnosticados mediante muestras de líquido amniótico y la edad gestacional promedio al diagnóstico fue de 19 semanas.

De los fetos diagnosticados con SD se observó una prevalencia muy similar en fetos masculinos que en fetos femeninos, lo cual es acorde a la literatura nacional e internacional.

Se encontró que la edad materna promedio en fetos con T21 fue de 33.86 años, con el caso a más temprana edad a los 17 años y a mayor edad de 41 años. De igual forma se encontró que la principal indicación para realizar un diagnóstico invasivo fue la presencia de marcadores ultrasonográficos de segundo trimestre. Acorde a la literatura, el principal mecanismo fisiopatológico que condicionó los casos de trisomía 21 fue una translocación regular. Llama la atención que como alteración cromosómica estructural condicionante de T21, solo se identificaron casos con translocación 21;21 y que no se detectaron casos con mosaicismo.

En cuanto a las fortalezas de este estudio se encuentra la revisión amplia de 10 años, lo cual permite ver un panorama amplio del diagnóstico prenatal en el INPerIER. Si bien la incidencia de trisomía 21 es relativamente baja, esto puede deberse a diversos factores como un inicio tardío de control prenatal, un acceso reducido a servicios de salud por parte de un amplio porcentaje de la población, entre otros.

La principal debilidad de este estudio fue la pérdida de datos en algunas de las pacientes, ya que los registros no se encontraban adecuadamente llenados en algunas pacientes, lo que condicionó la pérdida de datos en algunas pacientes.

Si bien el enfoque de esta revisión fue principalmente el diagnóstico citogenético, esta revisión podría permitir un enfoque más amplio a futuro en los cuales se podrían integrar otras variables que permitieran elucidar otras asociaciones.

CONCLUSIÓN

Los hallazgos de este estudio respecto son acordes a la literatura nacional e internacional. Si bien la población de casos de T21 detectados fue relativamente baja, esto puede deberse a que el INPerIER es un hospital de referencia, no todas las pacientes logran ser valoradas en un tercer nivel de atención y en general la población obstétrica suele iniciar el control prenatal de manera tardía, usualmente durante el segundo trimestre y en algunos casos en el tercer trimestre del embarazo.

REFERENCIAS

1. Kliegman RM, St. Geme J, Blum N, Shah SS, Tasker RC. Nelson. Tratado de pediatría. Elsevier Health Sciences; 2020. 4336 p.
2. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. *Am J Med Genet A*. 2015 Apr;167A(4):756–67.
3. Loane M, Morris JK, Addor MC, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jan;21(1):27–33.
4. Navarrete-Hernández E, Canún-Serrano S, Valdés-Hernández J, Reyes-Pablo AE. [Congenital malformations at birth: Mexico, 2008-2013]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017 Jul;74(4):301–8.
5. Corona-Rivera JR, Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, Rios-Flores IM, et al. Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico. *Am J Med Genet A*. 2019 Mar;179(3):435–41.
6. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol*. 2016 Dec;90(12):2917–29.
7. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 6;6(1):9.
8. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 2020 Jun 11;382(24):2344–52.
9. Nicolaides KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks [Internet]. Vol. 31, *Prenatal Diagnosis*. 2011. p. 7–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pd.2637>
10. Rafi I, Hill M, Hayward J, Chitty LS. Non-invasive prenatal testing: use of cell-free fetal DNA in Down syndrome screening. *Br J Gen Pract*. 2017 Jul;67(660):298–9.
11. Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M. Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Cell Med*. 2016 Aug 10;5(3):125–33.
12. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child*. 2012 Apr;97(4):326–30.
13. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol*. 1989 Aug;46(8):849–53.