

Aurora Blanco-Montaño^{1a}, Monserrat Ramos-Arenas^{1b}, Bryssia Adilene Yerena-Echevarría^{1c}, Laura Daniela Miranda-Santizo^{1d}, Ana Luisa Ríos-Celis^{1e}, Ammi Tzahala Dorantes-Gómez^{1f}, Alondra Jackeline Morato-Rangel^{1g}, Jessica Alejandra Meza-Hernández^{1h}, Elisa Daniela Acosta-Saldívar¹ⁱ, Carlos Diego Aguilar-Castillo^{1j}, Alan Cárdenas-Conejo^{2k}

Resumen

El síndrome de Down (SD) es la aneuploidía de autosomas más frecuente y la primera causa de discapacidad intelectual de origen genético a nivel mundial. Se identifica como una condición de vida en la que la variabilidad de sus manifestaciones clínicas y la gravedad del fenotipo tienen un origen multifactorial. La prevalencia mundial oscila entre 1 por cada 700 nacidos vivos y se han propuesto diversos factores de riesgo que pueden estar implicados en el origen del SD. Nuestro objetivo fue describir las actualizaciones con respecto a los factores de riesgo en el origen o causa citogenética del SD. Se realizó una revisión narrativa en la cual se condujo una búsqueda bibliográfica en el periodo de enero a junio de 2022 en bases de datos como PubMed, EBSCO, Medigraphic, ClinicalKey y metabuscadores como Elsevier y Evidence Alerts. Se incluyeron únicamente artículos publicados en los últimos 10 años en idioma inglés y español. Los términos de búsqueda utilizados fueron: *Down syndrome, risk factors, prevention*. Aunque el SD es una patología cromosómica muy frecuente a nivel internacional, no existe un factor de riesgo único en el origen de la no disyunción meiótica o mitótica del cromosoma 21, sino que cada uno de los factores de riesgo asociados contribuye en mayor o menor medida a una predisposición citogenética en la etiología de la trisomía 21. Durante la revisión se identificó que el principal factor de riesgo establecido asociado a SD sigue siendo la edad materna avanzada (≥ 35 años).

Abstract

Down syndrome (DS) is the most common autosomal aneuploidy and the leading cause of intellectual disability of genetic origin worldwide. It is identified as a syndrome in which the variability of its clinical manifestations and the severity of its phenotype have a multifactorial origin. Worldwide prevalence ranges between 1 per 700 live births and several factors that may be involved in the origin of DS have been proposed. Our objective was to describe updates regarding risk factors in the cytogenetic origin or cause of DS. We conducted a narrative review study in which a literature search was carried out from January to June 2022 in databases such as PubMed, EBSCO, Medigraphic, ClinicalKey, and meta-search engines such as Elsevier and Evidence Alerts. Only articles published in the last 10 years in English and Spanish were included. The search terms used were: *Down syndrome, risk factors, prevention*. Although DS is a very common chromosomal pathology worldwide, there is no single risk factor at the origin of meiotic or mitotic nondisjunction of chromosome 21, but rather each of the associated risk factors contributes to a greater or lesser degree to a cytogenetic predisposition in the etiology of trisomy 21. During the review it was identified that the main established risk factor associated with DS is still advanced maternal age (≥ 35 years).

¹Instituto de Estudios Superiores de Tamaulipas, Campus Tamaulipas, Escuela de Medicina. Altamira, Tamaulipas, México
²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Departamento de Genética Médica. Ciudad de México, México

ORCID: 0000-0003-4917-2754^a, 0000-0001-9105-6410^b, 0000-0003-3223-6301^c, 0000-0002-4662-7998^d, 0000-0002-1319-5703^e, 0000-0003-4538-6333^f, 0000-0003-0157-5829^g, 0000-0002-6709-8925^h, 0000-0002-7180-1249ⁱ, 0000-0001-9420-7659^j, 0000-0002-3155-1193^k

Palabras clave
Síndrome de Down
Factores de Riesgo
Causalidad

Keywords
Down Syndrome
Risk Factors
Causality

Fecha de recibido: 16/11/2022

Fecha de aceptado: 10/03/2023

Comunicación con:

Alan Cárdenas Conejo

 alancardenasconejo@hotmail.com

 55 4488 4598

Cómo citar este artículo: Blanco-Montaño A, Ramos-Arenas M, Yerena-Echevarría BA, et al. Factores de riesgo en el origen del síndrome de Down. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2023;61(5):638-44. doi: 10.5281/zenodo.8316459

Introducción

El síndrome de Down (SD) fue descrito por primera vez en 1866. Representa a una de las cromosomopatías más frecuentes y la primera causa de discapacidad intelectual de origen genético a nivel mundial. Se trata de una anomalía cromosómica ocasionada por una división celular anormal en meiosis o mitosis, llamada no disyunción, que causa la presencia de material genético adicional en el par 21, razón por la que es denominado *trisomía 21*.^{1,2}

Se identifica como un síndrome cuyas manifestaciones clínicas y la gravedad del fenotipo tienen un origen multifactorial. Su prevalencia mundial oscila entre 1 por cada 700 nacidos vivos.³ No obstante, esta varía según la población que se estudie. Por ejemplo, en México la prevalencia fue de 11.37 por cada 10,000 nacimientos para el periodo 2004-2008.⁴

Hasta el momento se han descrito algunos factores asociados (no causales) con el mayor riesgo de presentar la gestación de un individuo con SD, como antecedentes familiares de otros miembros con SD, edad materna ≤ 19 años o ≥ 35 años, edad paterna ≤ 19 años y un índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo ≥ 25 kg/m²,⁵ factores ambientales como el consumo de tabaco y de alcohol previo a la gestación,⁶ pero también se ha descrito que en el origen de los errores meióticos y mitóticos que conducen a esta aneuploidía, podrían ser consideradas las diversas exposiciones ambientales de múltiples generaciones, es decir, efectos transgeneracionales de la exposición al bisfenol A en los espermatozoides y ovocitos en modelos murinos experimentales.⁷

Con base en el planteamiento anterior, el objetivo principal fue presentar las actualizaciones con respecto a los factores de riesgo asociados al origen citogenético del SD en esta revisión narrativa. Para ello, se condujo una búsqueda bibliográfica en el periodo de enero a junio de 2022 en bases de datos como PubMed, EBSCO, Medigraphic, ClinicalKey y metabuscadores como Elsevier y Evidence Alerts. Se incluyeron únicamente artículos publicados en los últimos 10 años (2012-2022) en idioma inglés y español. Los términos de búsqueda utilizados fueron *Down syndrome, risk factors, prevention*.

De acuerdo con los criterios de búsqueda antes mencionados, de manera inicial se obtuvieron un total de 44 artículos, de los cuales después de una revisión completa de su contenido se incluyeron solamente aquellos que abordaran específicamente los factores de riesgo para SD, los cuales fueron 14.

Con el objetivo de analizar y sintetizar lo descrito recien-

temente en la literatura con respecto a los factores de riesgo en SD, tenemos que establecer que a la presencia de un cromosoma 21 supernumerario de manera completa o parcial, se le llama trisomía 21 y al grupo de características clínicas observadas se le denomina síndrome de Down (SD),⁸ el cual representa un fenotipo complejo que incluye rasgos faciales distintivos, retraso global del neurodesarrollo y afectación multisistémica, y, a su vez, constituye la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético.⁹

El SD es causado por una división celular anormal (no disyunción) que resulta en un cromosoma 21 parcial o completo adicional. Asimismo, 3 mecanismos citogenéticos principales pueden causar SD: trisomía 21 completa, trisomía 21 en mosaico y trisomía 21 por translocación.¹⁰

En la mayoría de los casos (95%), el SD se origina por una trisomía completa en la que todas las células de la persona tienen un cromosoma 21 extra. Los casos restantes se deben al mosaicismo para el cromosoma 21, donde solo algunas células tienen la copia extra del cromosoma, o bien un reordenamiento estructural (translocación) que lleva a una trisomía parcial de la mayor parte de su contenido. Cabe resaltar que la trisomía 21 completa y el mosaicismo se originan por errores en las divisiones celulares durante el desarrollo del óvulo, el espermatozoide o el embrión y, por lo tanto, no son hereditarias; sin embargo, en el mecanismo de translocación pueden presentarse casos familiares cuando se ha confirmado que alguno de los padres es portador de la alteración cromosómica estructural balanceada, y que la mayoría de las veces involucra al cromosoma 21 y a un cromosoma acrocéntrico.^{6,10}

La prevalencia del SD difiere de un país a otro y a veces de un distrito a otro dentro del mismo país. Sin embargo, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la incidencia global predecible generalmente se encuentra entre 1 por cada 1000 y 1 por cada 10,000 nacidos vivos.¹¹ De acuerdo con el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas en Latinoamérica, nacen 18 niños con SD por cada 10,000 nacidos vivos.¹² Esto indica que los países en vías de desarrollo presentan un mayor impacto en la prevalencia al nacimiento cuando hay acceso limitado al diagnóstico prenatal, además de un incremento de las gestaciones en madres mayores de 35 años o más de manera general.¹³

Factores de riesgo

Edad

La edad materna avanzada (mayor de 35 años) es el principal factor de riesgo asociado al SD. Se ha documen-

tado que el riesgo de una madre de 40 años de edad es 16 veces más alto comparado con el de una madre de 25 años.¹⁴ Entre los mecanismos que se han propuesto está la implicación de una mayor tasa de error en la meiosis II (no disyunción), la acumulación de errores en el ADN debido a factores intrínsecos y extrínsecos, así como la pérdida de la eficiencia en la degradación de las cohesinas.^{8,9}

Sotonica *et al.* indicaron que la edad paterna o materna avanzada son un factor de riesgo para SD, y establecen una edad mayor de 35 años para las madres y de 40 para los padres. Su estudio fue observacional y transversal y lo llevaron a cabo en el Centro de Genética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sarajevo, Bosnia y Herzegovina. Evaluaron 127 niños con SD de edades entre 1 y 180 meses y observaron una mayor frecuencia de casos de SD en los grupos de madres de 30 a 39 años (44.9%) en comparación con los grupos de madres menores de 30 años (34.6%) y 40 o más años (20.5%). De igual manera, esta tendencia fue observada en los grupos de padres de 30 a 39 años (44.9%) en comparación con los grupos de padres menores de 30 años (22.8%) y 40 o más años (32.3%).¹⁴ En este sentido, Schliep *et al.* evaluaron la asociación de la edad paterna como posible factor de riesgo para una mayor probabilidad de que su descendencia presente SD al nacer, y lo plantearon en un estudio de casos y controles en el que la población que evaluaron fueron todos los hijos con SD en el estado de Utah desde el año 1995 a 2015. En dicho estudio se encontró una asociación entre los padres menores de 20 años (razón de momios (RM) 3.15; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1.99-4.98) en comparación con la edad de 20 a 24 años (RM 1.39; IC 95%: 1.11-1.73).¹⁵ Sugirieron que el uso de alcohol, tabaco, drogas y exposición a otras toxinas ambientales podría ser más alto en este grupo de edad y asociarse de manera más frecuente a un evento de no disyunción cromosómica.¹⁵

Nivel socioeconómico bajo

El nivel socioeconómico materno bajo se ha asociado a una mayor probabilidad de tener un hijo con SD. Los componentes específicos del factor no se encuentran definidos aún, pero se infiere que los mecanismos implicados son la exposición a diversos químicos o disruptores endócrinos debido al tipo de trabajo que realicen los padres, nutrición deficiente, así como falta de control gestacional y acceso limitado al diagnóstico prenatal.¹⁵

Schliep *et al.* investigaron la asociación entre el nivel socioeconómico materno bajo y la no disyunción del cromosoma 21 en un estudio de casos y controles mediante la recolección de datos de 714 casos y 977 familias controles para evaluar los errores de no disyunción de la meiosis

I (MI) y la meiosis II (MII) del cromosoma 21 en presencia de 3 factores de bajo nivel socioeconómico: 1) ambos padres con escuela secundaria incompleta, 2) ambos abuelos maternos con escuela secundaria incompleta, y 3) un ingreso familiar anual < \$25,000 dólares de Estados Unidos (USD).¹⁵ Se detectó que existe una asociación significativa entre el bajo nivel socioeconómico materno y la frecuencia de no disyunción del cromosoma 21 (RM 2.17; IC 95% 1.02-4.63), aunque se sugirió que se requiere una investigación más extensa para indagar en los aspectos precisos, por ejemplo, cómo el bajo nivel socioeconómico materno pudiera explicar este hallazgo desde un punto de vista multifactorial.¹⁵

Ocupación materna

Debido a la evolución en el papel de la mujer en el entorno laboral, cada vez es más frecuente que las mujeres embarazadas laboren y estén expuestas a más factores emocionalmente estresantes y a toxicidad ambiental durante las primeras etapas del desarrollo fetal. La ocupación materna no se había investigado como posible factor de riesgo para los casos de SD, por lo cual Keen *et al.* exploraron en su estudio la asociación entre la ocupación materna y la no disyunción del cromosoma 21, ya fuere en MI o MII y le dieron una mayor atención a los agentes tóxicos específicos asociados a la ocupación materna.¹⁶

Los resultados obtenidos mostraron que las probabilidades de no disyunción MII incrementaron entre las trabajadoras de la producción obrera (RM 3.15; IC 95% 1.52-6.55), mientras que las mujeres que ejercen como científicas (biólogas, físicas y científicas sociales) o que poseen ocupaciones relacionadas con la preparación de alimentos (RM 5.72; IC 95% 1.80-18.20) experimentaron un incremento en la probabilidad de no disyunción en MI. Dentro del grupo de trabajadoras de la producción obrera, la exposición a solventes fue un predictor significativo para una no disyunción en MI (RM 5.50; IC 95% 1.30-23.31).¹⁶

Obesidad materna

La obesidad materna se ha propuesto como un posible factor de riesgo; sin embargo, no ha podido determinarse si esto se encuentra asociado a una interferencia para la adecuada detección prenatal de las anomalías fetales estructurales o que en realidad haya una relación endocrinológica, citogenética o molecular específica. Hasta la fecha no existe un mecanismo único por el cual se describa o se explique que la obesidad sea un factor de riesgo asociado al embarazo de un feto con SD.¹⁷

Hildebrand *et al.* realizaron un estudio retrospectivo de

cohortes en el cual se incluyeron 1,568,604 mujeres que tuvieron un hijo. El resultado que evaluaron fue el número de bebés nacidos con y sin SD y clasificaron a las madres en 6 grupos por su IMC para evaluar los resultados. Los autores determinaron que las mujeres con obesidad tienen una mayor probabilidad de tener un hijo con SD en comparación con las mujeres de peso normal, IMC de 30 a 34.9 (RM 1.31; IC 95% 1.10-1.55), IMC de 35 a 39.9 (RM 1.12; IC 95% 0.82-1.53), IMC \geq 40 (RM 1.56; IC 95% 1.00-2.43).¹⁷

Consanguinidad

A la unión con fines reproductivos entre individuos que comparten un ancestro común se le llama consanguinidad. No se ha precisado un mecanismo único por el cual la consanguinidad influya en el desarrollo de un embarazo con SD, aunque se plantea la hipótesis de que esto podría deberse a un aumento de la homocigosidad de variantes en la secuencia de genes que regulan el patrón de recombinación génica o segregación cromosómica en el ovocito o espermatozoide, lo cual resulta en un embarazo con SD.¹⁸

Ray *et al.* estudiaron el matrimonio consanguíneo como uno de los factores de riesgo para un embarazo con SD en un estudio realizado con el uso de marcadores de repetición en tándem cortos en 21q, los cuales fueron útiles para la interpretación del origen de la no disyunción y la fase de la meiosis en la que pudo haber ocurrido, a partir del uso de un perfil de recombinación en el brazo largo del cromosoma 21 de ovocitos. Al comparar los grupos consanguíneos ($n = 157$) y los no consanguíneos ($n = 811$) se obtuvo como resultado que durante la segunda división meiótica hay un riesgo mayor de no disyunción del cromosoma 21 en los ovocitos en las parejas consanguíneas en comparación con las parejas no consanguíneas ($p > 0.0001$); sin embargo, sugieren que es necesario contar con más evidencia para replicar el resultado y explicar con más detalle los posibles mecanismos relacionados.¹⁸

Longitud de los telómeros maternos

Debido a los avances tecnológicos desarrollados en las últimas décadas y a la profunda investigación relacionada con la búsqueda de los factores asociados al SD, se ha determinado que es muy poco probable que un solo mecanismo molecular sea la explicación única del origen de esta patología. Algunas teorías, como la de Warburton (sugerida por Ray *et al.*), explican que el acortamiento de los telómeros sustenta la relación edad materna joven-producto con SD.¹⁹

Se ha reconocido que el SD generalmente es causado por una no disyunción del cromosoma 21 durante la meiosis

o mitosis. Uno de los factores más analizado es la edad materna; sin embargo, es necesario destacar que este elemento no se restringe específicamente a la edad cronológica de la gestante, sino también a la edad biológica. De este modo, es posible determinar que aquellas mujeres biológicamente más grandes, sin importar su edad cronológica, tienen telómeros más cortos que eventualmente pueden conducir a errores en la disyunción y de esta manera tener un feto con SD.¹⁹

La discrepancia entre la edad biológica y la edad cronológica está determinada por el acortamiento de los telómeros, que a su vez atiende a diversos factores periconcepcionales. Uno de ellos podría ser el uso de tabaco de mascar sin humo, con o sin uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo en el SD. En el estudio ya mencionado, Ray *et al.* evaluaron lo anterior mediante un estudio de casos y controles realizado en una población de Kolkata, India. Se aplicaron cuestionarios de los factores de riesgo considerados y se estimó la longitud de los telómeros por métodos de enzimas de restricción/*Southern blot*.¹⁹ Se encontró que las mujeres que experimentaron una no disyunción en MI y que tuvieron un hijo con SD, mostraban una longitud de telómero más corta que las que tuvieron un hijo sin SD. Se asoció con el uso de tabaco de mascar sin humo ($p = 0.003$) y el uso aislado de anticonceptivos orales no encontró una diferencia significativa con el acortamiento de telómeros ($p = 0.18$); sin embargo, se demostró que el uso conjunto del tabaco de mascar sin humo y el uso conjunto de anticonceptivos orales sí se asoció con una menor longitud de los telómeros maternos ($p = 0.003$). Se concluyó que el uso conjunto de estos factores ambientales relacionados con el efecto de edad materna avanzada podrían interactuar con algunos constituyentes moleculares del ovocito, lo cual aumentaría el riesgo de la no disyunción meiótica del cromosoma 21.¹⁹

A su vez, otra línea de investigación llevada a cabo por Albizua *et al.* apoyó la teoría de Warburton en un trabajo de investigación en el que se analizó la longitud relativa de los telómeros mediante un análisis con PCR cuantitativa. Dichos resultados²⁰ fueron comparados con los previamente brindados por Ghosh, en cuyo estudio se midió la longitud de los telómeros en los linfocitos de sangre periférica. Todos estos resultados sugieren que el acortamiento telomérico puede fungir como un biomarcador para determinar el nivel de envejecimiento biológico, el cual se relaciona directamente con eventos de no disyunción, o bien puede proporcionar información acerca de las exposiciones ambientales que expliquen la divergencia entre la edad cronológica y biológica de la madre.²⁰

SNP materno MTHFR 677C>T

El gen que codifica para la metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) es el más importante que participa en el metabolismo de los folatos. Se ha demostrado que la presencia del polimorfismo *MTHFR* 677C>T afecta el metabolismo del ácido fólico y causa valores más altos de homocisteína circulante. Estos dan como resultado la hipometilación del ADN, que, como consecuencia, favorecería la no disyunción durante la MI o MII del cromosoma 21.²¹

Kaur *et al.* indagaron acerca del papel de *MTHFR* en el origen del SD en un metaanálisis para establecer un vínculo entre el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) materno y el nacimiento del niño con SD. Analizaron 37 estudios de casos y controles e identificaron que había mayor riesgo de embarazo con un feto con SD por la presencia del SNP materno *MTHFR* 677C>T en estado homocigoto para el alelo T (RM 1.23, IC 95% 1.13-1.34).²¹

Polimorfismo materno RFC1 80A>G

El gen *RFC1* también es conocido como *SLC19A1* y codifica para el transportador número 1 del folato reducido; tiene como función facilitar la captación celular de folato aniónico y análogos del folato como el metotrexato. Este gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 21, región 2, banda 2, subbanda 3 y el polimorfismo materno *RFC1* 80A>G se ha identificado como un factor de riesgo para SD debido a una relación con las concentraciones reducidas de folato en los glóbulos rojos de las madres de individuos con SD. Esta misma localización cromosómica 21q22.3 de *RFC1* causaría su sobreexpresión en individuos con SD y podría contribuir al deterioro del metabolismo de los folatos y, por lo tanto, a la gravedad del fenotipo del individuo. Finalmente, se ha documentado que este polimorfismo materno podría incrementar el riesgo para un niño con SD de presentar alguna cardiopatía congénita.²²

Coppède *et al.* realizaron una búsqueda en las principales bases de datos en línea para identificar los estudios de casos y controles publicados sobre el polimorfismo materno *RFC1* 80A>G y el riesgo del nacimiento de un feto con SD. Identificaron en nueve estudios independientes de casos y controles un total de 930 madres de hijos con SD (MDS) y 1240 madres control. Los autores observaron un aumento del riesgo de tener un bebé con SD para las portadoras del genotipo homocigoto GG (RM 1.27; IC 95% 1.04-1.57; $p = 0,02$, modelo de efectos fijos). Estos resultados sugieren que el polimorfismo materno *RFC1* 80A>G podría estar asociado con un mayor riesgo de tener un hijo con SD, particularmente entre portadoras del genotipo GG.²²

Factores protectores

Consumo de anticonceptivos orales

El consumo prolongado de anticonceptivos orales antes del embarazo se ha identificado como un factor protector para el desarrollo del SD. Los anticonceptivos orales inhiben la ovulación, por lo que su uso prolongado produce un número menor de ciclos ovulatorios, lo cual se asocia a un embarazo sin SD.^{23,24}

Nagy *et al.* hicieron un estudio de casos y controles para determinar si el uso prolongado de anticonceptivos orales reducía el riesgo de tener un hijo con alguna trisomía de autosomas. Se recolectaron datos de los factores que influyen en el número de ovulaciones en la vida reproductiva de 92 individuos control y 37 pacientes que se encontraban en edad materna > 35 años y en los que se confirmó una trisomía 13, 18 o 21 en el feto. En dicho estudio se reportó que las pacientes con un feto trisómico tuvieron un uso general más corto de píldoras anticonceptivas orales antes del embarazo (3.4 frente a 6.0 años, $p < 0.0014$) y el número medio estimado de ovulación fue mayor (274 frente a 224 $p < 0.0003$). Los autores determinaron que el uso prolongado de anticonceptivos orales con su consiguiente número menor de ciclos ovulatorios se asocia con un riesgo menor de tener un feto trisómico.²³

Horányi *et al.* estudiaron los factores que influyen en el número de ovulaciones en la vida reproductiva en un estudio observacional en el que examinaron pacientes con edad materna avanzada (≥ 35 años) y recolectaron datos de 35 pacientes con trisomías 13, 18 y 21 y 100 mujeres con fetos con cariotipos normales confirmados. Los resultados mostraron que una duración media más corta del uso de la píldora oral anticonceptiva ($p < 0.001$) y un número de ovulación estimado más alto ($p = 0.012$) concluían en un embarazo trisómico, mientras que el uso prolongado de la píldora oral anticonceptiva y un menor número de ovulaciones fueron factores asociados a un número mayor de cariotipos fetales sanos o normales; es decir, se propusieron como factores protectores para tener un feto con alguna de las trisomías 13, 18 o 21.²⁴

Conclusiones

Esta revisión narrativa fue útil para demostrar que, aunque el SD es una patología cromosómica muy frecuente a nivel internacional, no existe un factor de riesgo único en el origen de la no disyunción meiótica o mitótica del cromosoma 21; más bien, cada uno de los factores de riesgo asociados contribuye en mayor o menor medida a una pre-

disposición citogenética en la etiología de la trisomía 21.

Se confirma que la edad materna avanzada (mayor de 35 años de edad) continúa siendo el principal factor de riesgo asociado al nacimiento de un niño con SD; sin embargo, en nuestra perspectiva inferimos que el origen de la no disyunción cromosómica y de la expresividad variable del fenotipo del paciente con SD es de naturaleza multifactorial y simultánea, pues participan diversos aspectos moleculares, citogenómicos, epigenéticos y ambientales. Esto mismo permanece aún como un área poco explorada y representa una línea de investigación futura en esta condición de vida llamada síndrome de Down.

Agradecimientos

Agradecemos al doctor Alan Cárdenas Conejo por habernos asesorado con respecto al tema durante el tiempo de redacción de nuestro escrito y al doctor Juan Carlos Núñez por habernos apoyado y transmitido sus conocimientos para comenzar la redacción de nuestro artículo.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Akhtar F, Bokhari S. Down Syndrome. Treasure Island: StatPearls; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526016/>
- Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, del Castillo-Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex.* 2016;37(5). doi: 10.18233/APM37No5pp289-296
- Vazquez-Hernández PI, Cárdenas-Conejo A, Catalán-Ruiz MA, et al. Multiple Organ Failure Associated with SARS-CoV-2 Infection in a Child with Down Syndrome: Is Trisomy 21 Associated with an Unfavourable Clinical Course? *Case Rep Pediatr.* 2021;2021:1-4. doi: 10.1155/2021/5893242
- Sierra M del C, Navarrete E, Canún S, et al. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014;71(5):1-6.
- Corona-Rivera JR, Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, et al. Prevalence and risk factors for Down syndrome: A hospital-based single-center study in Western Mexico. *Am J Med Genet A.* 2019;179(3):435-41. doi: 10.1002/ajmg.a.61044
- Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016;90(12):2917-29. doi: 10.1007/s00204-016-1843-3
- Horan TS, Pulcastro H, Lawson C, et al. Replacement Bisphe-nols Adversely Affect Mouse Gametogenesis with Consequences for Subsequent Generations. *Curr Biol.* 2018;28(18):2948-54. doi: 10.1016/j.cub.2018.06.070
- Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7
- Vashist y Neelkamal, M. Edad materna: un factor de controversia en la trisomía 21. *Rev Med Int Sindr Down.* 2013;17(1):8-12.
- Olagunju AA, Masud MA. From the Genesis of Down Syndrome: What we know and what we still need to know. *Clin Psychiatry.* 2021;7(1):1-5.
- Gómez-Álvarez N, Venegas-Mortecinos A, Zapata-Rodríguez V, et al. Efecto de una intervención basada en realidad virtual sobre las habilidades motrices básicas y control postural de niños con Síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr.* 2018;89(6):747-52. doi: 10.4067/S0370-41062018005001202
- Lizama Calvo M, Cerda Lorca J, Monge Iriarte M, et al. Morbimortalidad hospitalaria en niños con síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr.* 2016;87(2):102-9. doi: 10.1016/j.rchipe.2015.06.026
- Benavides-Lara A. Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. *Acta Med Costarric.* 2019;61(4):177-82. doi: 10.51481/amc.v61i4.1049
- Sotonica M, Mackic-Djurovic M, Hasic S, et al. Association of Parental Age and the Type of Down Syndrome on the Territory of Bosnia and Herzegovina. *Med Arch.* 2016;70(2):88-91. doi: 10.5455/medarh.2016.70.88-91
- Schliep KC, Feldkamp ML, Hanson HA, et al. Are paternal or grandmaternal age associated with higher probability of trisomy 21 in offspring? A population-based, matched case-control study, 1995-2015. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021;35(3):281-91. doi: 10.1111/ppe.12737
- Keen C, Hunter JE, Allen EG, et al. The association between maternal occupation and down syndrome: A report from the national Down syndrome project. *Int J Hyg Environ Health.* 2020;223(1):207-13. doi: 10.1016/j.ijheh.2019.09.001
- Hildebrand E, Källén B, Josefsson A, et al. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenat Diagn.* 2014;34(4):310-5. doi: 10.1002/pd.4294
- Ray A, Oliver TR, Halder P, et al. Risk of Down syndrome birth: Consanguineous marriage is associated with maternal meiosis-II nondisjunction at younger age and without any detectable recombination error. *Am J Med Genet A.* 2018;176(11):2342-9. doi: 10.1002/ajmg.a.40511
- Ray A, Hong CS, Feingold E, et al. Maternal Telomere Length and Risk of Down Syndrome: Epidemiological Impact of Smokeless Chewing Tobacco and Oral Contraceptive on Segregation of Chromosome 21. *Public Health Genomics.* 2016;19(1):11-8. doi: 10.1159/000439245
- Albizua I, Rambo-Martin BL, Allen EG, et al. Association between telomere length and chromosome 21 nondisjunction in the oocyte. *Hum Genet.* 2015 Nov;134(11-12):1263-70. doi: 10.1007/s00439-015-1603-0
- Kaur A, Kaur A. Maternal MTHFR polymorphism (677 C-T) and risk of Down's syndrome child: meta-analysis. *J Genet.* 2016;95(3):505-13. doi: 10.1007/s12041-016-0657-7
- Coppedè F, Lorenzoni V, Migliore L. The reduced folate carrier (RFC-1) 80A>G polymorphism and maternal risk of having a child with Down syndrome: a meta-analysis. *Nutrients.* 2013;5(7):2551-63. doi: 10.3390/nu5072551
- Nagy GR, Gyórfy B, Nagy B, et al. Lower risk for Down syndrome associated with longer oral contraceptive use: a case-

control study of women of advanced maternal age presenting for prenatal diagnosis. *Contraception*. 2013;87(4):455-8. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.040

24. Horányi D, Babay LÉ, Rigó J Jr, et al. Effect of extended oral contraception use on the prevalence of fetal trisomy 21 in women aged at least 35 years. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017; 138(3):261-6. doi: 10.1002/ijgo.12238