

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL ALTIPLANO

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



**SITUACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DEL SÍNDROME DOWN EN RECIÉN
NACIDOS DEL H.N.E.R.M. (NOV. 2012 – OCT. 2013)**

TESIS:

PRESENTADO POR:

BACH.EVELYNA CRUZ TICONA

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO- CIRUJANO

PUNO-PERÚ

2014

**“SITUACIÓN CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICA DEL
SÍNDROME DOWN EN RECIÉN NACIDOS DEL
H.N.E.R.M. (NOV. 2012 – OCT. 2013)”**

Presentado por : Bach. EVELYNA CRUZ TICONA

Para optar el título de : MÉDICO CIRUJANO

APROBADO POR EL JURADO CALIFICADOR CONFORMADO POR

PRESIDENTE :

HOSPITAL REGIONAL T.N.E.R.M. - PUNO
CIRUJANO GENERAL

Dr. Arfel Huarachi Loza

Dr. Arfel Huarachi Loza

PRIMER MIEMBRO :

Angel F. Maydana Iturriaga
MÉDICO CIRUJANO
C.M.P. 45677

Dr. Angel Maydana Iturriaga

SEGUNDO MIEMBRO :

Luis Alberto Lipe Lizarraga
MÉDICO CIRUJANO
C.M.P. 48781

Dr. Luis Alberto Lipe Lizarraga

DIRECTOR DE TESIS :

HOSPITAL REGIONAL T.N.E.R.M. - PUNO
CIRUJANO GENERAL

Dr. Alfredo Mendiguri Pineda

ASESOR DE TESIS :

Dra. Milagros M. Dueñas Roque
C.M.P. 45677

Dr. Milagros M. Dueñas Roque

PUNO-PERU

2014

AREA: CIENCIAS CLINICAS

TEMA: Patología del niño y adolescente



DEDICATORIA

“Con todo amor a los que compartimos este universo”.

RESUMEN

OBJETIVO: Conocer los aspectos clínico-epidemiológicos de RN con Síndrome Down (SD) en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

MATERIALES Y MÉTODOS: Se usaron las “fichas de malformado y control” del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) e historias clínicas de los recién nacidos que cumplieren criterios de inclusión para el periodo 1 nov. 2012 al 31 de oct. del 2013, registrando finalmente la información en una “ficha de consolidado de datos”.

RESULTADOS: El HNERM tiene una tasa de 5,1 por mil RN con SD. Encontramos que la anomalía citogenética más frecuente fue la trisomía libre (97,7%). El 90,9% de las madres de RN con SD hicieron uso de la ecografía prenatal, pero sólo en el 18,2% de los casos se sospecharon cromosopatías, resultando que el 95,5% no tuvieron conocimiento de esta condición en su embarazo. La edad gestacional al momento del parto de RN con SD fue de 37 semanas. Dos terceras partes de las madres de RN con SD tenían entre 35 a 44 años de edad. Más de las dos terceras partes de RN con SD tienen un peso entre 2500 a 3500 gramos. A comparación de la literatura internacional existen diferencias respecto al tipo y frecuencia de malformaciones y/o patologías asociadas al SD en el H.N.E.R.M. Además reportamos patologías no descritas previamente en RN con SD. Las madres con edad mayor a 35 años tienen un riesgo elevado de tener RN con SD (OR=8) (IC al 95%:3,0 a 20,7). No se estableció una relación clara entre grado de instrucción como factor de riesgo para SD. Las ocupaciones maternas: profesional y ama de casa, se relacionan con un riesgo incrementado de tener RN con SD. Las madres que cursaban su tercera gestación tuvieron un factor protector contra el SD.

CONCLUSIÓN: La situación clínico-epidemiológica de RN con SD del HNERM es diferente a la de otros hospitales internacionales, destacándose como el hospital con más prevalencia de SD a nivel de Latinoamérica.

INTRODUCCIÓN

El tema central de nuestro estudio es el **Síndrome Down (SD)**, porque después de haber estado en convivencia directa con estos pacientes en la práctica diaria, nos sorprendió observar que muchos de ellos no reciben una atención de salud adecuada.

Si bien la fisiopatología de este síndrome ha sido ampliamente estudiada y analizada, estamos convencidos de que se necesita dar un enfoque moderno al SD, sobre todo en nuestro propio contexto. Creemos que la “epidemiología clínica” como disciplina, sería una buena alternativa para este nuevo enfoque, ya que se encarga de dar “una nueva filosofía a las viejas enfermedades” como proponía Jhon R. Paul en 1938.

Es necesario, a nuestro parecer, responder a preguntas que la epidemiología clínica se plantea en relación al SD, ya que es una condición que genera gran impacto social y asistencial, especialmente en los servicios de pediatría.

En este trabajo aplicamos principios y métodos epidemiológicos para el estudio de problemas encontrados en la medicina clínica diaria. Por eso, los sujetos de nuestro estudio son captados en el ambiente hospitalario. Utilizamos como fuente información el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) y su metodología de casos control, complementando los datos con las historias clínicas hospitalarias.

Estamos seguros de que nuestras contribuciones serán relevantes para hacer mejoras en la prevención primaria, secundaria y terciaria, porque esta investigación aporta un marco teórico orientado a la descripción de ciertas características clínico-epidemiológicas de recién nacidos con SD y sus factores de riesgo, pues sabemos que al profundizar el conocimiento del SD podremos mejorar la atención en salud a estos pacientes, que dicho sea de paso, es deficiente en nuestro país. Además, el presente trabajo responde a una necesidad de conocer con certeza la situación actual de esta condición en los hospitales peruanos, tanto a nivel estadístico como asistencial.

No pretendemos hacer una descripción global del SD, sino hacer tal como nos sugiere la epidemiología clínica, empezar nuestro estudio en la literatura disponible y focalizarnos en aquello trascendental.

En definitiva, con este trabajo tratamos de facilitar al profesional de salud además de un material de estudio y análisis que le servirá de sustento teórico, ***una perspectiva renovada del SD***, que estamos seguros derivará en un manejo preventivo-asistencial concienzudo de los RN con SD en los hospitales peruanos y mejorará el enfoque educativo que se brinda a las familias.



CAPITULO I

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El nacimiento de un RN con **Síndrome Down (SD)** en la mayoría de los casos está ligado a un cambio trascendental en las familias siendo innegable el gran impacto social de esta condición. En contraste con lo que contrariamente se podría creer, por la extensa literatura que habla de este síndrome, existe un vacío en el conocimiento de su situación clínico- epidemiológica en los propios hospitales donde el personal de salud atiende diariamente a estos pacientes. Carencia que en pocos casos se ha intentado corregir pues en la actualidad quizás este enfoque del SD no ha sido de interés para la “investigación”.

Su incidencia a nivel internacional es 1/700 nacidos vivos.¹ Pero, la frecuencia del SD en los diferentes países o en diferentes regiones de un mismo país varía. Según el Informe anual del Internacional Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBDSR)² que muestra la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento del SD en los 20 Programas participantes en el entre 1974 y 1998, se puede apreciar que mientras algunos países presentan un aumento importante de sus tasas, como Francia, Strasburgo, Irlanda, Canadá-Alberta, Australia, Japón, Nueva Zelanda, Sudamérica, otros, por el contrario, han disminuido considerablemente sus tasas, como Hungría, Israel, Italia, Holanda y España. En Latinoamérica existe una tendencia al aumento de niños con SD donde el promedio para el período 2001-2005 fue de 2,89 por mil, sin embargo en Europa y Asia las tasas han disminuido a cifras extremas, Irán 0,32 por mil y España 0,60 por mil.³

¹ Hook EB, Lindsjo A. Down syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York State study. *Am J Hum Genet* 1978; 30 (1):19-27.

² Martínez-Frías ML: Situación del Síndrome Down en nuestro país. Aclaración conceptual sobre su frecuencia y visibilidad. <http://www.madrimasd.org>. 2010.

³ Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O. Estudio epidemiológico global del Síndrome Down. *Rev chil pediatr* 2011; 82 (2): 105-112

Esta frecuencia puede verse afectada por la diferente distribución de las edades maternas, pero también por el diagnóstico prenatal seguido de aborto electivo, en los países en que está legalmente permitido. En el Perú existen pocos trabajos de investigación relacionados al SD y no se han encontrado publicaciones que reporten su distribución epidemiológica.

La epidemiología ha experimentado una evolución, en un principio respondía a las necesidades de producir conocimiento sobre las fases preclínicas de la enfermedad identificando formas de exposición y desarrollando técnicas de detección precoz. En 1938 John R Paul adopta el término “epidemiología clínica” en su conferencia “una nueva filosofía para viejas enfermedades”. Aplicándose desde entonces los principios y métodos de la epidemiología para el estudio de los problemas encontrados en la medicina clínica. Feinstein plantea en su obra “La Arquitectura De La Investigación Clínica” (1985), que el reto de la investigación clínica no es el planteamiento de la hipótesis, sino la incorporación del mejor procedimiento para enriquecer el juicio clínico y que el método debe ser la “observación”, ya que por razones éticas casi nunca nos será permitido experimentar con humanos.

La epidemiología clínica está caracterizada por la conjunción de los métodos de la epidemiología con los fines de la actividad asistencial (principalmente diagnóstico y tratamiento de los enfermos). Es esto lo que nos interesa para empezar a abordar el SD con una nueva perspectiva.

Sabemos que se ha relacionado al SD con factores de riesgo tan variados como agentes genéticos, físicos, químicos, inmunológicos, infecciosos y sociales. Si bien está claramente establecida la relación entre la ocurrencia de SD con la edad materna, el 80% de los casos nacen de madres menores de 35 años, ya que el grueso de los nacimientos se producen a edades maternas más tempranas.⁴

⁴Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: An update and review for the primary physician. Clin Pediatr 1991; 30:233.

Determinadas particularidades de la embarazada (edad, peso, raza, consumo de tabaco, diabetes) influyen en el cálculo del riesgo. En los años noventa, Nicolaides y colaboradores desarrollaron un nuevo método de screening conocido como «screening del primer trimestre», el cual está actualmente establecido mundialmente⁵. Por medio de este procedimiento se alcanzan tasas de detección del SD de hasta un 90%⁶. Un diagnóstico prenatal de las cromosomopatías puede realizarse mediante la obtención y análisis de células fetales con amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o cordocentesis. Muchos avances fueron hechos recientemente para eliminar test invasivos para el diagnóstico genético.

Sería interesante saber si en los hospitales nacionales se está haciendo asesoría reproductiva adecuada, aplicando los screenings prenatales y promoviendo un embarazo responsable. También si se están dando la debida importancia a malformaciones asociadas que son condicionantes de morbi-mortalidad y el manejo que se les brinda, ya que de alguna u otra forma tendrán que influir en la futura calidad de vida y de integración a la sociedad.

Existe a nuestro parecer, un gran desconocimiento de la epidemiología clínica del SD en los hospitales, dificultando finalmente el planeamiento de estrategias de prevención enfocadas en sus propias circunstancias, por ello nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la situación clínico-epidemiológica del recién nacido con Síndrome Down del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins?

⁵ Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. Br Med J. 1992; 304: 867-89.

⁶ Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first trimester screening. Ultrasound Obstet Gynecol. 2005; 25(3): 221-6.

1.2 OBJETIVOS

A. GENERAL: Analizar los principales aspectos epidemiológico-clínicos de RN con SD en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM).

B. ESPECÍFICOS:

- Determinar la frecuencia de recién nacidos con SD del HNERM.
- Describir la forma de presentación de acuerdo a estudio citogenético.
- Verificar el uso de pruebas de screening prenatal.
- Especificar la frecuencia de malformaciones asociadas.
- Reportar otras patologías identificadas de acuerdo a la guía de manejo de RN con SD del HNERM.
- Identificar factores de riesgo maternos.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Los RN con SD tienen necesidades específicas de cuidado de la salud por encima y más allá de la atención médica estándar, ya que estos individuos además de tener diferentes grados de retraso cognitivo tienen múltiples malformaciones asociadas y cuyo distinto grado de complejidad condicionan una mayor o menor morbi-mortalidad. Generalmente estos pacientes están atados a una agenda completa de constantes visitas médicas al hospital ya que esta patología condiciona la presencia de una serie de características clínico-morfológicas que demandan atención integral. Por eso la intención de nuestro trabajo es hacer una valoración integradora de las cuestiones clínico-epidemiológicas más importantes que surjan al momento del nacimiento que finalmente

condicionarán las directrices de atención de salud y ayudarán a definir los estándares de calidad de la atención para las personas con SD.

En 1910, se esperaba que los niños con SD no sobrevivieran pasada la edad de nueve años. Ahora, con los últimos avances en tratamientos clínicos, cirugías correctivas más particularmente de corazón, el 80% de los adultos con SD alcanzan los 60 años a más. Nos preguntamos si esto puede ser una realidad también para nuestros hospitales nacionales y por eso nuestra intención es de alguna manera, mejorar el mapa de atención sanitaria en relación al SD. Pero creemos que este proceso de reordenación sanitaria necesita de una evaluación clara de la situación clínico-epidemiológica del SD. La epidemiología clínica se nos presenta como una alternativa para el adecuado ejercicio de la medicina ya que es una estrategia de evaluación que nos permitirá conocer los límites de la imprecisión en la calidad de la asistencia médica actual y ayudará al profesional de salud a la aplicación de medidas correctivas.

Sabemos que la epidemiología clínica utiliza los métodos epidemiológicos dirigidos hacia un paciente a partir de lo que se sabe de la enfermedad o de sus causas y por ello tenemos la necesidad de seleccionar, organizar, optimizar y mantener actualizada la bibliografía médica acerca del SD, tal como se sugiere en el capítulo 13 del libro de epidemiología clínica de Sackett, Tugwell y Haynes: "Creación y uso de su propia biblioteca"⁷. Por eso nuestro estudio parte desde la prevalencia, verificación del uso de pruebas de screening prenatal y descripción de las malformaciones asociadas hasta la identificación de factores de riesgo maternos.

Dado que muchas parejas están posponiendo el embarazo hasta más tarde en la vida, se presume un aumento de RN con SD en los próximos años. Por lo tanto, la asesoría genética para los padres es cada vez más importante. Aun así, muchos médicos no están plenamente informados

⁷ Sackett D, Haynes B, Tugwell P. Epidemiología clínica: una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid: Díaz de Santos; 1989.

acerca de la incidencia, prevalencia, los avances en el diagnóstico y los protocolos de atención y tratamiento de los bebés que nacen con síndrome de Down. Una familia en quien se ha identificado un feto o un RN con SD podría pedir consejería genética al médico general, pediatra, obstetra, etc. o información sobre los factores de riesgo, comorbilidades, y futuro social. Por esto nuestro trabajo pretende proporcionar información lo más cercana posible a la realidad nacional. Los resultados acerca del uso de screenings prenatales disponibles nos hará ser conscientes si es urgente o no una intervención sanitaria en mujeres con factores de riesgo.

Si se hizo un diagnóstico prenatal se debería desarrollar un plan para el nacimiento y cuidados del RN con el obstetra y la familia. Mientras dure el embarazo debería realizarse estudios adicionales si están disponibles para detectar malformaciones mayores como por ejemplo las cardiopatías congénitas complejas. Ya que al conocer las malformaciones asociadas más frecuentes, el manejo médico, educación a la familia y sociedad puede mejorar significativamente el nivel de funcionamiento social de los niños con SD y de este modo facilitar su transición hacia la adultez.

Siendo notoria la mejoría en las expectativas de sobrevivencia y calidad de vida en las últimas décadas debido a una intervención temprana en el diagnóstico, tratamiento y la estimación del pronóstico del RN con SD, se debería conocer la situación clínico-epidemiológica del SD en todos los hospitales.

Los individuos con SD son cada vez más integrados en organizaciones de la sociedad y la comunidad, como escuelas, sistemas de salud, fuerzas de trabajo y actividades sociales y recreativas. Pero si no conocemos la situación clínico-epidemiológica de los RN con SD estas probabilidades disminuirán.

El HNERM, como miembro del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) desde noviembre del 2012 cuenta con una guía de manejo para pacientes con SD y esta es una ventaja para empezar a registrar los datos clínicos epidemiológicos. El

ECLAMC ha reconocido que en Latinoamérica existe una tendencia a aumentar las tasas del SD y a partir de nuestros resultados podrían construirse posteriormente curvas de tasas anuales de SD y de este modo hacer una vigilancia epidemiológica.

Las recomendaciones acerca del SD deberían ser proporcionadas idealmente por un consejero genético certificado o un médico genetista y adicionalmente ser complementadas con la de un programa de SD, una organización nacional o un sitio web. Pero cualquier médico podría tener que asumir en algún momento el reto de educar y orientar a estas familias acerca de la prevención primaria, secundaria, terciaria y manejo médico-quirúrgico en nuestros hospitales. Sería de este modo lamentable no conocer las posibilidades reales de un manejo adecuado en nuestro hospital.

En resumen este trabajo:

- a. Serviría de referente para acciones de prevención primaria, secundaria y terciaria.
- b. Sustentaría los lineamientos para la creación de guías de práctica clínica hospitalaria sobre todo en hospitales con capacidad resolutive. También orientaría a la creación de protocolos de acción en hospitales que deberían referir a estos pacientes de ser necesario.
- c. Utiliza la epidemiología clínica como herramienta para orientar un manejo clínico correcto de los RN con SD.

CAPÍTULO II

2.1 ANTECEDENTES

Estudio epidemiológico global del síndrome de Down⁸. **Objetivo:** Verificar si la frecuencia de SD está aumentando en Chile y Latino América y como se ha visto modificada en los países en que está permitido el aborto electivo. **Pacientes y Método:** Se estudió 3 muestras: Todos los nacimientos del Hospital Clínico Universidad de Chile (HCUCH) desde 1972 a 2009; de los hospitales chilenos activos y de los 180 hospitales de 9 países Latinoamericanos. Se comparó las frecuencias de SD de Chile y del ECLAMC con otros países que participan en el ICBDSR.

Resultados: La frecuencia del SD en el HCUCH aumentó significativamente de 1,03 por mil nacimientos en 1972 a 2,93 por mil en 2009. Las frecuencias en los hospitales chilenos son muy homogéneas, todas más altas que el promedio del ECLAMC: 1,88 por mil. El promedio chileno para el período 1998-2005 fue de 2,47 por mil. Con un rango de 1,88 por mil del HCUCH y 2,86 por mil del Hospital de Curicó. En el resto del mundo se ha asistido a una disminución significativa de las tasas de SD, siendo las más bajas la de Irán: 0,32 por mil y España 0,60 por mil nacimientos vivos.

Conclusión: En Chile, las tasas de SD son mayores al promedio del ECLAMC existiendo una tendencia al aumento de ellas lo mismo que en Latino América, donde el promedio para el período 2001-2005 fue de 2,89 por mil. En Europa y Asia las tasas han disminuido a cifras extremas, Irán 0,32 por mil y España 0,60 por mil.

⁸ Julio nazer h. , lucía cifuentes o. Estudio epidemiológico global del síndrome de down. Rev chil pediatr 2011; 82 (2): 105-112.

***Alta prevalencia de SD en el Hospital Regional Rancagua, Chile. Período 1997-2003*⁹.**

Objetivo: Analizar las tasas de incidencia del SD entre 1997 y 2003 en el Hospital Regional de Rancagua (HRR). **Materiales y Métodos:** La información obtenida del ECLAMC fue usada. Este programa usando una metodología casos-control, registra todos los RN con malformaciones congénitas y asigna un control que es el siguiente RN normal del mismo sexo. **Resultados:** Durante el periodo de estudio 106 recién nacidos con SD fueron registrados, un promedio de 29.61 por 10,000 de nacidos vivos, dos veces mayor a lo esperado. Las variaciones en las tasas a lo largo de los años del estudio, sugieren un cambio cíclico, con un hem ciclo de seis años. **Conclusiones:** En este hospital, las madres debajo de 35 años, tuvieron dos veces más riesgo de tener un niño con SD, que en el resto del país.

***Vigilancia epidemiológica del SD en Chile, 1972 a 2005.*¹⁰**

Objetivo: Verificar si la frecuencia de SD está aumentando en la maternidad del HCUCH o en otros hospitales chilenos participantes del ECLAMC y comparar las tasas con otros registros mundiales de malformaciones congénitas. **Materiales y Métodos:** La información obtenida del ECLAMC de la maternidad de todos los RN en este periodo. Las tasas de SD fueron calculadas desde 1997 hasta 2005 y fueron construidas curvas. **Resultados:** La tasa total de SD fue de 3.36 por 10 000 nacidos vivos. Esta tasa experimentó un incremento en este periodo de estudio. Esta tasa difiere de las diferentes regiones de Chile, siendo más altas en Santiago y bajas en el sur del país. La edad promedio de las madres con o sin SD fue de 36 ± 6 y 29 ± 6 respectivamente, $p > 0.001$. **Conclusiones:** Las tasas de RN con SD se incrementaron en el periodo de 1972 al 2005, existiendo una relación estrecha con el incremento de la edad materna.

⁹ Ojeda María Elena, Rodrigo Moreno. Alta prevalencia de síndrome de Down en el Hospital Regional Rancagua, Chile. Período 1997-2003. Rev Méd Chile 2005; 133: 935-942.

¹⁰ Julio Nazer H1, Alfredo Aguila R1, Lucía Cifuentes O2. Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005. Rev Méd Chile 2006; 134: 1549-1557

Al comparar el HRR con el HCUCH de Santiago¹¹, la población materna del HRR no corresponde a una distribución de mayor riesgo por mayor edad materna descrita por ellos. De hecho, en el HRR, 54,71% de los nacimientos Down se presenta en madres menores de 35 años, siendo las tasas de SD más del doble en madres menores de 20 años y más de 15% los otros quinquenios hasta los 35 años, y las tasas son similares en madres mayores de 35 años, al compararlas con el HCUCH. Una alta frecuencia de SD asociada a mayor edad materna, es una de las causas más frecuentes de aumento de prevalencia de SD, y ha sido descrita en el HCUCH¹², y en mujeres originarias de México y América Central¹³.

Tendencias Del SD En Cuba. Su Relación Con Edad Materna Y Tasa De Fecundidad¹⁴

Objetivo: Analizar la tendencia de la prevalencia al nacimiento del SD en relación con la tasa de fecundidad y la edad materna. **Materiales y métodos:** Tomando un período de 12 años (1985-1996) del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas, 397 recién nacidos que presentaron SD, para una prevalencia al nacimiento de 7,8 por 10 000 nacimientos en este periodo. **Resultados:** En las madres menores de 20 años la prevalencia al nacimiento se mantuvo estable y la tasa de fecundidad decreció. En el resto de los grupos, de 20 a 34 años y más de 35 años decrecieron tanto la prevalencia al nacimiento como la tasa de fecundidad. **Conclusiones:** En general tanto la prevalencia al nacimiento como la incidencia estimada al nacimiento tuvieron una tendencia decreciente, en este período.

Por otra parte, hay que considerar que en Cuba existe un subprograma para la detección prenatal de cardiopatías por ultrasonido a las 24 semanas, dirigido a pesquisar a todas las gestantes. Por la

¹¹ Nazer J, Eaglin Ma, Cifuentes L. Incidencia Del Síndrome Down En La Maternidad Del Hospital Clínico De La Universidad De Chile. Un Registro de 25 años: 1972-1997. Rev Méd Chile 1998; 126: 383- 90.

¹² Nazer J, Cifuentes L, Meza M. Incidencia de las malformaciones congénitas en 10 maternidades chilenas participantes en el ECLAMC. Comparación de tres períodos (1971-1977, 1982-1988, 1989-1994). Rev Méd Chile 1997; 125: 993-1001.

¹³ Hook Eb, Carothers Ad, Hecht Ca. Elevated maternal age-specific rates of Down síndrome liveborn offspring of women of Mexican and Central American origin in California. Prenat Diagn 1999; 19: 245-51.

¹⁴ Lic. María Emilia Ferrero Oteiza et al. Tendencias Del Síndrome Down En Cuba. Su Relación Con Edad Materna Y Tasa De Fecundidad. Rev Cubana Pediatr 1998;70(3):141-7

frecuente asociación SD-cardiopatías congénitas, una parte de las interrupciones resultantes de este subprograma, podrían corresponderse con esta entidad.

Se realizó un estudio en Inglaterra y Gales obteniendo datos del Registro Nacional de SD de 1989 al 2009. Se observó que la trisomía 21 con mosaicismo tuvo una edad materna de 33.1 años comparado a los 35 años de los casos de trisomía libre. 67% de los diagnósticos de SD con mosaicismo fueron edad materna dependientes. La trisomía 21 con mosaicismo es más frecuentemente de ser diagnosticado en mujeres que la trisomía 21, no obstante no hubo asociación del sexo fetal con la edad materna. Lo que indica que hay otro factor involucrado en la presencia de mosaicismo no asociado a edad materna, pero asociado al sexo fetal.¹⁵

En un estudio prospectivo del Hospital Universitario King Abdulaziz, Jeddah, de Arabia Saudi entre octubre 2007 y octubre 2011. De un total de 130 de pacientes con SD (90.9%) tuvieron trisomía 21 debido a no disyunción, 5.05% debido a traslocación Robertsoniana y 4% debido a mosaicismo. Los defectos cardiacos congénitos fueron encontrados en 86.8% de los pacientes. La mayoría 77% mostraron defectos cardiacos combinados, mientras que el 23% tuvieron defectos cardiacos aislados, siendo la más frecuente en este estudio el ductus arterioso persistente(47.8%), los defectos del septo interauricular en 41.3%, regurgitación tricuspídea trivial en 33.7%, defectos del septo interventricular en 29.3% y foramen oval persistente en 28.3%.¹⁶

¹⁵ Morris JK. Trisomy 21 mosaicism and maternal age. *Am J Med Genet A*. 2012 Oct;158A(10):2482-4. doi: 10.1002/ajmg.a.35571. Epub 2012 Aug 17.

¹⁶ Al-Aama JY, Bondagji NS, El-Harouni AA. Congenital heart defects in Down syndrome patients from western Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2012 Nov;33(11):1211-5.

2.2 MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

A. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS

SÍNDROME DOWN (SD): Desorden cromosómico asociado a un cromosoma 21 extra o a una trisomía efectiva para el cromosoma 21. Las manifestaciones clínicas incluyen hipotonía, talla baja, braquicefalia, fisura palpebral oblicua ascendente, epicanto, manchas de Brushfield en el iris, protrusión de la lengua, orejas pequeñas, manos cortas y anchas, clinodactilia en el quinto dedo, pliegue palmar único transversal y moderada a severo compromiso intelectual. Malformaciones cardíacas y gastrointestinales, un marcado incremento en la incidencia de leucemia, y presentación temprana de la Enfermedad de Alzheimer son también asociadas con esta condición. Hallazgos patológicos incluyen el desarrollo de ovillos neurofibrilares en las neuronas y la deposición de beta amiloide, similar a la Enfermedad de Alzheimer.¹⁷

MOSAICISMO: La ocurrencia en un individuo de dos o más poblaciones de diferentes cromosomas, derivados de un solo cigoto, opuesto al término quimerismo en el cual las diferentes poblaciones celulares son derivadas de más de un cigoto.¹⁸

TRASLOCACIÓN ROBERTSONIANA: Fusiones o fisiones cromosómicas, es decir, a las variaciones en el número de cromosomas que surgen por unión de dos cromosomas acrocéntricos (aquellos que tienen el centrómero más cercano a un extremo, similar a un brazo corto muy pequeño).¹⁹

EPIDEMIOLOGÍA: Campo de la medicina que estudia la determinación de causas, incidencia y características o comportamiento de la enfermedad que afecta la población humana. Esto incluye

¹⁷ Menkes, Textbook of Child Neurology, 5th ed, p213

¹⁸ MESH. Término introducido en 1967

¹⁹ Dave McDonald. Cytogenetics Information Site (ed.): "Citogenética básica"

la interrelación del huésped, agente y el ambiente relativos a la distribución y control de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA: La Ciencia que realiza predicciones sobre pacientes individuales mediante el recuento de acontecimientos clínicos en pacientes similares, utilizando métodos científicos sólidos con el fin de garantizar que las predicciones sean precisas".²⁰

SCREENING PRENATAL: Determinación de la naturaleza de una condición patológica o enfermedad en el periodo post implantación, embrión, feto, o mujer embarazada antes de nacer.²¹

ANÁLISIS CITOGÉNÉTICO: Análisis de los cromosomas para diagnóstico, clasificación o screening para manejo genético de enfermedades y anomalías. Siguiendo a la preparación de la muestra se realiza la cariotipificación y/o se analizan cromosomas específicos.²²

CARIOTIPO: El set total de los cromosomas presentado como una matriz sistematizada de cromosomas en metafase de una microfotografía de un núcleo de una sola célula organizado en pares en orden descendente o tamaño y de acuerdo a la posición del centrómero.²³

FACTOR DE RIESGO (FR): Un aspecto del comportamiento personal o estilo de vida, exposición ambiental, o al momento de nacer o características hereditarias, los cuales, con base en la evidencia epidemiológica, es conocido que puede ser asociado con una condición relacionada a la salud considerado importante para la prevención.²⁴

MALFORMACIONES CONGÉNITAS: Malformaciones de órganos o partes del cuerpo durante el desarrollo en útero.²⁵

CONSEJO GENÉTICO: Un proceso educacional que provee información y consejo para individuos o familias acerca de una condición genética que puede afectarlos. El propósito es ayudar a los

²⁰ Valero Juan, Luis. Epidemiología general y demografía sanitaria.

²¹ MESH. Término introducido en 1973.

²² MESH. Término introducido en: 2000.

²³ Stedman, 25th ed

²⁴ MESH. Término introducido en: 2000.

²⁵ MESH. Término introducido en: 1963

individuos para que tomen decisiones informadas acerca de matrimonio, reproducción y otro manejo en temas de salud basado en información acerca de la enfermedad genética, test diagnósticos habituales, y programas de manejo. Soporte psicosocial es usualmente ofertado.²⁶

ESTUDIOS DE CASO- CONTROL: Estudios en los cuales se empieza con la identificación de personas con una enfermedad de interés y un grupo control (referente de comparación) sin la enfermedad. La relación de un atributo a la enfermedad es examinada comparando enfermos y no enfermos considerando la frecuencia o niveles de la atribución en cada grupo.²⁷

ECLAMC: Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. Es un programa de investigación clínica y epidemiológica de las anomalías congénitas del desarrollo en nacimientos hospitalarios latinoamericanos. Se trata de un programa de investigación de los factores de riesgo en la causa de las malformaciones, de metodología caso-control y, dado que más de la mitad de las malformaciones tienen causa desconocida, el principal objetivo y estrategia del ECLAMC es la prevención por medio de la investigación.

²⁶ MESH. Término introducido en 1973.

²⁷ MESH. Término introducido en 1990.

B. MARCO TEÓRICO

El **Síndrome Down (SD)** es la cromosomopatía y la causa de retraso cognitivo más frecuente en el humano.²⁸ Representa el 53 % de todas las cromosomopatías reportadas.²⁹ La descripción inicial fue hecha por Down en 1866³⁰ e identificado como trisomía del par 21 por Lejeune et al. en 1959³¹.

a) INCIDENCIA Y PREVALENCIA INTERNACIONAL

Su incidencia a nivel internacional es 1/700 nacidos vivos.³² La frecuencia del SD en los diferentes países o en diferentes regiones de un mismo país, puede verse afectada por la diferente distribución de las edades maternas, pero también por el diagnóstico prenatal que puede estar seguido de aborto electivo, en los países en que está legalmente permitido.

Según el Informe anual del Internacional Clearinghouse for Birth Defects Monitoring System (ICBDSR)³³ que muestra la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento del SD en los 20 Programas participantes en el entre 1974 y 1998, se puede apreciar que mientras algunos programas presentan un aumento importante de sus tasas, como Francia, Strasburgo, Irlanda, Canadá-Alberta, Australia, Japón, Nueva Zelanda, Sudamérica, otros, por el contrario, han disminuido considerablemente sus tasas, como Hungría, Israel, Italia, Holanda y España. En EEUU

²⁸ Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, et al. Infantile spasms in Down syndrome-effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003; 55 (1-2): 21-7.

²⁹ Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:521-526.

³⁰ Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard.* 1995 Feb; 33(1):54-6.

³¹ Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 1959 Mar 16; 248(11):1721-2.

³² Hook EB, Lindsjo A. Down syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York State study. *Am J Hum Genet* 1978; 30 (1):19-27.

³³ Martínez-Frías ML: Situación del Síndrome Down en nuestro país. Aclaración conceptual sobre su frecuencia y visibilidad. <http://www.madrimasd.org>. 2010.

aproximadamente 14.47 por 10,000 nacidos vivos tienen SD, siendo en promedio 6037 nacimientos por año.³⁴

Sin embargo, en un nuevo informe del ICBDSR, ahora del período 2001-2005³⁵ comunica que sólo en los Registros de Maule en Chile, el total del ECLAMC y Francia hubo un aumento significativo de las frecuencias de SD. Los otros Programas que aumentaron: Malta, República Checa, Suecia, Australia W, Finlandia, Canadá Alberta y USA Utah no alcanzaron significancia. Todos los demás bajaron significativamente sus tasas. Las bajas más llamativas son España a 0,60 por 1.000 nacimientos e Irán a 0,30 por 1.000. En algunos países como Finlandia, Columbia Británica y España se ha observado un incremento significativo de partos con SD en mujeres muy jóvenes (menores de 20 años), es decir, un incremento del riesgo a medida que disminuye la edad materna.³⁶

En Latinoamérica, según datos del ECLAMC, la tendencia en todos los países participantes es aumentar las tasas de SD. Según el ICBDSR^{37, 38} en el período 1974-79 en Sudamérica la tasa por 1.000 nacimientos era de 1,46. Subió a 1,49 por mil entre 1985- 89, a 1,58 entre 1990-94, a 1,82 en el período 1995-96 para alcanzar 1,85 en 1998.³⁹

³⁴ Parker SE et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Dec; 88(12):1008-16.

³⁵ Cocchi G, Gualdi S, Bower C, et al: International Trends of Down Syndrome 1993-2004 Birth relation to maternal age and Terminations of pregnancies. *Birth Defects Research (Part A).* 2010. 88: 474-9.

³⁶ Salvador J, Martínez-Frías ML. Estudio epidemiológico del Síndrome Down en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1989:89-95.

³⁷ Martínez-Frías ML: Situación del Síndrome Down en nuestro país. Aclaración conceptual sobre su frecuencia y visibilidad. <http://www.madrimasd.org>. 2010.

³⁸ Cocchi G, Gualdi S, Bower C, et al: International Trends of Down Syndrome 1993-2004 Birth relation to maternal age and Terminations of pregnancies. *Birth Defects Research (Part A).* 2010. 88: 474-9.

³⁹ Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O. Estudio epidemiológico global del Síndrome Down. *Rev chil pediatr* 2011; 82 (2): 105-112

El ECLAMC da para el período 1998-2005 una Tasa Global de 1,88%. Sobre ese promedio están las tasas de Chile (2,47 por 10.000), Argentina (2,01) y Paraguay (1,98). Bajo él están Brasil (1,72), Colombia (1,72), Bolivia (1,55), Venezuela (1,49), Ecuador (1,48) y Uruguay (1,32). (TABLA)⁴⁰

ECLAMC. Incidencia por 1000 nacimientos.

Pais	Tasa por mil nacimientos
Chile	2,47
Argentina	2,01
Paraguay	1,98
Brasil	1,72
Colombia	1,72
Bolivia	1,55
Venezuela	1,49
Ecuador	1,48
Uruguay	1,32
Hospital Clínico Universidad de Chile	1,88
Total del ECLAMC	1,88

En Chile, las tasas de SD son mayores al promedio del ECLAMC existiendo una tendencia al aumento de ellas lo mismo que en Latino América, donde el promedio para el período 2001-2005 fue de 2,89 por mil. En Europa y Asia las tasas han disminuido a cifras extremas, Irán 0,32 por mil y España 0,60 por mil.

Gocchi, con material de los programas de la ICBDSR, comunica que ha aumentado la proporción de madres de 35 años y más al mismo tiempo que aumenta la tasa global de SD (Nacidos vivos, mortinatos y producto de abortos electivos) de 13,1 a 18,2 por 10.000 nacimientos en el período 1993-2004. Sin embargo, la tasa sólo en nacidos vivos se ha mantenido estable (8,3 por 10.000) debido al gran incremento de los abortos electivos en esos países. En Programas de

⁴⁰ Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O. Estudio epidemiológico global del Síndrome Down. Rev chil pediatr 2011; 82 (2): 105-112

Francia, Italia, República Checa se ha observado una disminución de las tasas de SD al mismo tiempo que se observa un gran incremento de los abortos electivos. En algunos Programas como Alberta en Canadá hubo un incremento en ese período.

Durante un período de 12 años (1985-1996) el Registro Cubano de Malformaciones Congénitas ha analizado un total de 520 578 nacimientos procedentes de 36 hospitales ginecoobstétricos de las 14 provincias de Cuba, de los cuales 9 362 recién nacidos presentaron al menos un defecto congénito detectado antes del alta hospitalaria. De éstos, 397 recién nacidos presentaron SD, para una prevalencia al nacimiento de 7,8 por 10 000 nacimientos en el período. Al incluir los casos diagnosticados e interrumpidos por el Programa Nacional de Diagnóstico Prenatal Citogenético (125) se estimó entonces una incidencia al nacimiento de 9,8 por 10 000 nacidos vivos. Se analizó la tendencia de la prevalencia al nacimiento del síndrome Down en relación con la tasa de fecundidad y la edad materna. En las madres menores de 20 años la prevalencia al nacimiento se mantuvo estable y la tasa de fecundidad decreció. En el resto de los grupos, de 20 a 34 años y más de 35 años decrecieron tanto la prevalencia al nacimiento como la tasa de fecundidad. En general tanto la prevalencia al nacimiento como la incidencia estimada al nacimiento tienen una tendencia decreciente, en este período.⁴¹

b) FACTORES DE RIESGO MATERNOS

Se ha relacionado al SD con factores de riesgo tan variados como agentes genéticos, físicos, químicos, inmunológicos, infecciosos y sociales.

⁴¹ Lic. María Emilia Ferrero Oteiza et al. Tendencias del Síndrome Down en Cuba. Su relación con edad materna y tasa de fecundidad. Rev Cubana Pediatr 1998;70(3):141-7

En un estudio en Zhejiang, la ciudad de residencia, actitud positiva de la madre hacia el screening, edad materna menor de 35 años, consejería de proveedores de salud, título universitario o mayor nivel educativo fueron factores facilitadores de la utilización de screening prenatal para SD.⁴²

La escolaridad y ocupación de la madre añosa que ya tuvo hijos, podría ser un factor de protección ya que al desincentivarlas de un nuevo embarazo sería una medida de salud pública de bajo costo, que sólo necesitaría de educación a las parejas, que deben ser informadas de los riesgos, lo que evitaría un gran número de niños afectados. Por desgracia, no es un problema de fácil solución, ya que hay parejas de edades mayores, aún bien informadas, que deciden tener un hijo.⁴³

Solamente tres se consideran en la actualidad como probables agentes etiológicos de la trisomía 21, ellos son: anomalías cromosómicas de los padres capaces de inducir una no-disyunción meiótica secundaria, la exposición precigótica materna a radiaciones ionizantes y la edad materna avanzada.

c) SÍNDROME DOWN Y SU RELACIÓN CON LA EDAD MATERNA

Si bien está claramente establecida la relación entre la ocurrencia de SD con la edad materna, el 80% de los casos nacen de madres menores de 35 años, ya que el grueso de los nacimientos se producen a edades maternas más tempranas.⁴⁴

Un tercio de los niños afectados con trisomía 21 nacen de madres de 40 años o más. La trisomía puede ser heredada o de novo. El riesgo de tener un hijo con este síndrome aumenta a partir de los 35 años y a medida que avanza la edad de la gestante, de forma que entre los 20 y 24

⁴² Gu EZ, Gu Q, Han P, Tian D, Chen YY. [Influencing factors of utilization of prenatal screening for Down's syndrome]. [Article in Chinese]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2012 Apr;46(4):307-10.

⁴³ Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O. Estudio epidemiológico global del síndrome Down. Rev chil pediatr 2011; 82 (2): 105-112

⁴⁴ Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: An update and review for the primary physician. Clin Pediatr 1991; 30:233.

años el riesgo es de 1/1500, mientras que a los 48 años, el riesgo es de 1/20.⁴⁵ El mecanismo de esta asociación es controversial. Una posible alternativa sería que los embriones trisómicos tendrían una sobrevivencia mayor en las mujeres de mayor edad, debido a una disminución de la capacidad inmunológica, por lo que no se abortarían⁴⁶. Está además, la antigua teoría de los «óvulos viejos» o «envejecimiento ovular», ya que la mujer nace con una población fija de oocitos y que a medida que va pasando el tiempo, reproducirían fallas en la separación de los cromosomas durante la meiosis materna⁴⁷. Se acepta además que la edad paterna no constituye riesgo para tener un hijo con trisomía⁴⁸.

En el 2007, El Congreso Americano de Obstetricia y Ginecología definió un embarazo de “alto riesgo” si uno de los siguientes criterios eran encontrados: historia familiar de aneuploidia, edad materna avanzada, test serológicos o hallazgos ecográficos anormales.⁴⁹

En los Países Bajos se estudió el efecto de los diferentes screenings prenatales ofrecidos por el gobierno para mujeres de edad materna avanzada y ver si las tendencias de uso estaban relacionadas a la edad materna. Se concluyó que un número significativo de estas mujeres todavía optan por screening prenatales, pero esta decisión parece depender de riesgos de fondo.⁵⁰

⁴⁵ López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.

⁴⁶ Mueller rf, young id. Emery's elements of medical genetics. 9th edition. Churchill livingstone.1995.

⁴⁷Thompson and thompson. Genetics in medicine. 4th Edition WB Saunders Company. 1986; 126-29.

⁴⁸Nazer J, Hübner Me, Cifuentes L, Ramírez R, Catalán J, Ruiz G. Aumento de la incidencia del Síndrome de Down y su posible relación con el incremento de la edad materna. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 465-71.

⁴⁹ ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217-227.

⁵⁰ Engels MA1, Bhola SL2, Twisk JW3, Blankenstein MA4, van Vugt JM5. Evaluation of the introduction of the national Down syndrome screening program in the Netherlands: age-related uptake of prenatal screening and invasive diagnostic testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Dec 15. pii: S0301-2115(13)00613-1. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.009.

d) FORMA DE PRESENTACIÓN CITOGÉNÉTICA

La confirmación del diagnóstico es por análisis del cariotipo y es causado por la trisomía del par 21 siendo la trisomía más común entre los recién nacidos vivos.⁵¹ La anormalidad citogenética puede ser clasificada en **trisomía libre, translocación o mosaicismo**.⁵² En más del 90% de los casos se trata de una alteración cromosómica por trisomía del cromosoma 21 producida por la no-disyunción durante la meiosis. Aproximadamente un 5% está causado por traslocación entre el cromosoma 21 y otro cromosoma que suele ser el 14 o el 22. Entre el 1 y el 3% de los casos presenta un mosaicismo.

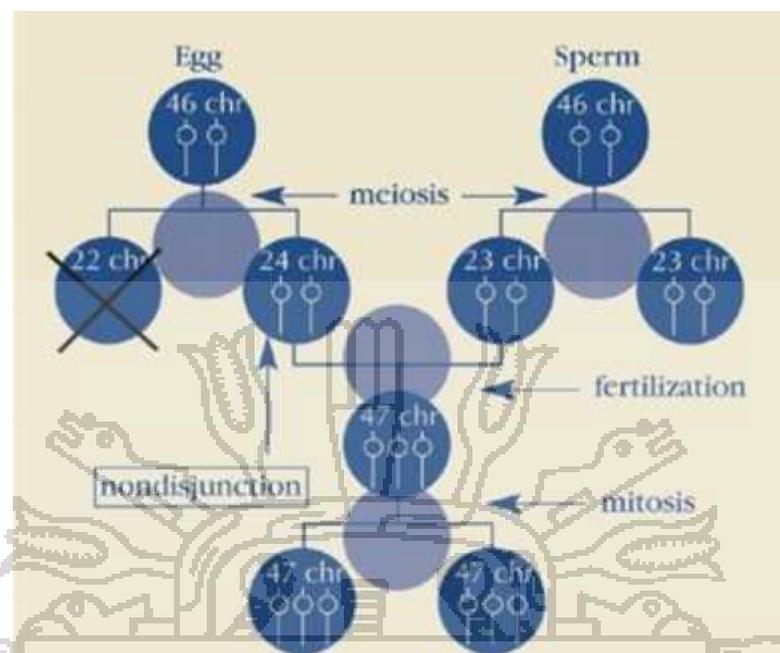
Trisomía 21 libre:

Representa el 95% de los casos de SD donde existen tres copias libres del cromosoma 21, en vez de las dos normales y se ha relacionado su ocurrencia con el incremento de la edad materna. Por medio de técnicas de ADN se ha establecido que el cromosoma 21 extra es de origen materno en casi el 95% de los casos, por no disyunción o separación cromosómica en el momento de la ovogénesis (75%) durante el primer ciclo de la meiosis (meiosis I), así el óvulo tendría dos copias del cromosoma 21s, lo cual ocurre más frecuentemente en edades maternas mayores de 35 años. Algunas teorías relacionan este hallazgo de no disyunción por menor intercambio de cromátides en meiosis. La tercera copia sería aportada por el espermatozoide.⁵³

⁵¹Levenson D. Talking about Down syndrome. Am J Med Genet A 2009;149A:7-8.

⁵² Verma IC, Lall M, Dua Puri R. Down syndrome in India--diagnosis, screening, and prenatal diagnosis. Clin Lab Med. 2012 Jun;32(2):231-48. doi: 10.1016/j.cl.2012.04.010.

⁵³ McKusick Victor. Down Syndrome. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (Artículo electrónico) 1994, July. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=190685>



NACIONAL DEL
NO DISYUNCIÓN

Translocación robertsoniana (Trb):

Esta alteración se ha encontrado en 3-5% de los casos de SD y no se asocia con la edad materna. Aquí ocurre una fusión de dos cromosomas acrocéntricos por su centrómero, con pérdida del material satélite de sus brazos cortos, conformándose un cromosoma compuesto por los brazos largos de los cromosomas fusionados, una copia del cromosoma 21 está adosada a un cromosoma del grupo D o del grupo G (21-22). La más frecuente es la *Trb* (14; 21).

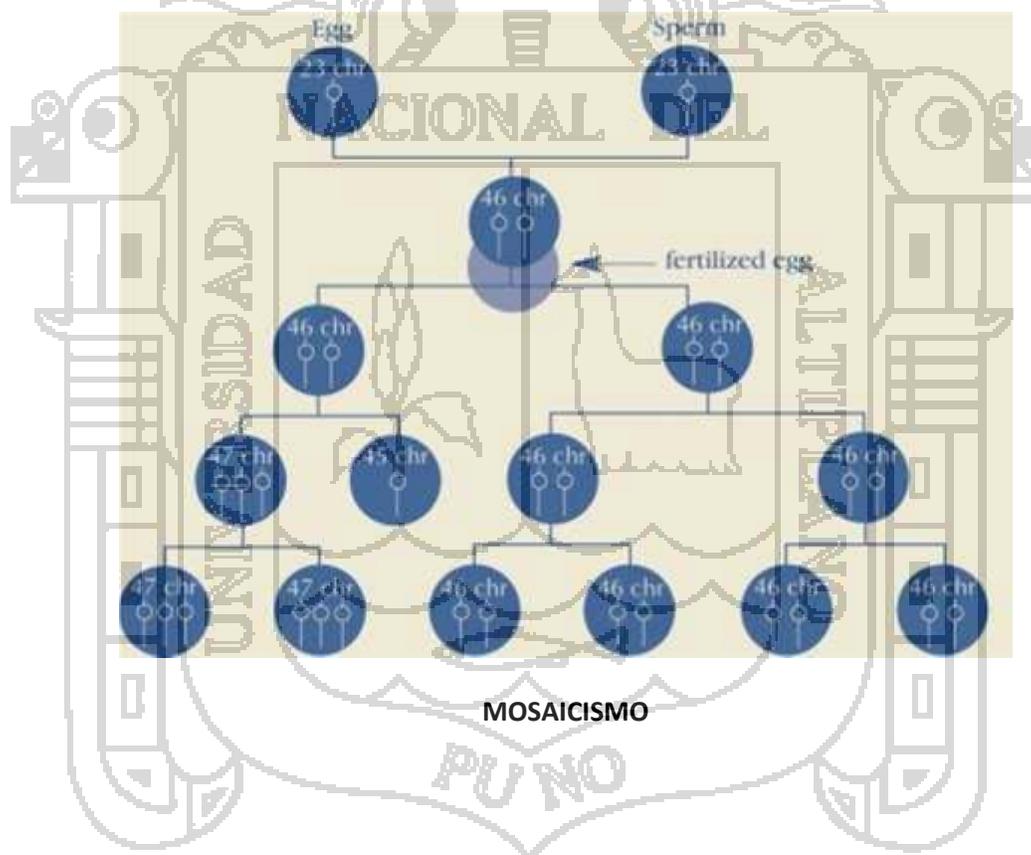
Estas translocaciones pueden ser de origen familiar (alguno de los padres la porta en forma balanceada) lo cual ocurre en un 50% de los pacientes y tendrá cariotipos parentales normales.

La translocación 21 con un cromosoma del grupo D responde a un origen familiar en el 45% de los casos, mientras que la que involucra al grupo G se observa en el 4%. Por lo anterior,

siempre que se sospeche SD se requiere cariotipo; si se detecta una anomalía cromosómica estructural, es fundamental solicitar los cariotipos parentales, para consejería genética ya que define el riesgo de recurrencia familiar según el mecanismo por el cual se produjo la trisomía.

Mosaicismos:

Se encuentran en SD en 2-5%, pueden ocurrir en otras cromosopatías. Se define como la presencia de 2 o más líneas celulares con diferente constitución cromosómica en un mismo individuo, observándose dos líneas celulares: una normal y otra con T21 libre.



Los mosaicismos de T21 pueden originarse en meiosis, relacionado con edad materna avanzada, siendo la más frecuente en mosaico, donde la concepción fue trisómica, pero mientras ocurren los ciclos de división celular posteriores se origina una línea celular que pierde la copia extra del cromosoma 21. La mitosis, ocurre con una concepción cromosómicamente normal, pero

en algún punto de las sucesivas divisiones celulares durante la mitosis se presenta la no disyunción, dando origen a la trisomía.

El mosaicismo es más frecuente como diagnóstico en mujeres con SD que de trisomía libre, sin embargo no existe asociación del sexo fetal con la edad materna que indique que hay otro factor involucrado en la presencia de mosaicismo no asociado con la edad materna, pero asociado con el sexo fetal.⁵⁴ Los genes de la Región Crítica 1 (DSCR1) que están localizados en la región crítica del SD se suponen los responsables de la mayoría de los hallazgos clínicos del SD. No obstante existen reportes de pacientes con hallazgos clínicos característicos de SD en los cuales se observó un cromosoma 21, derivativo de novo, resultado de múltiples rupturas cromosómicas, que excluía las regiones de los genes DYRK1A y DSCR1.⁵⁵

No existen diferencias fenotípicas entre los diferentes tipos de SD. Afecta más a los varones con una relación entre sexos de 4/3.⁵⁶

e) DIAGNÓSTICO PRENATAL

El primer paso en la evaluación de un RN con sospecha de SD es una revisión de la historia familiar e información prenatal, particularmente si estudios cromosómicos prenatales fueron realizados.

Existen dos categorías de pruebas para el síndrome de Down que puede realizarse antes de que nazca un bebé: pruebas de detección y pruebas diagnósticas. Las pruebas de detección prenatales estiman la posibilidad de que el feto tiene SD. La mayoría de estas pruebas sólo

⁵⁴ Morris JK. Trisomy 21 mosaicism and maternal age. *Am J Med Genet A*. 2012 Oct;158A(10):2482-4. doi: 10.1002/ajmg.a.35571. Epub 2012 Aug 17.

⁵⁵ Cetin Z et al. A patient with Down syndrome with a de novo derivative chromosome 21. *Gene*. 2012 Oct 10;507(2):159-64. doi: 10.1016/j.gene.2012.07.018. Epub 2012 Jul 22.

⁵⁶ López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.

proporciona una probabilidad. Las pruebas de diagnóstico pueden proporcionar un diagnóstico definitivo con casi 100% de precisión.⁵⁷

Un diagnóstico prenatal de las cromosopatías puede realizarse mediante la obtención y análisis de células fetales con amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o cordocentesis. Estos procedimientos invasivos, aunque proporcionan un diagnóstico de certeza, conllevan un aumento del riesgo de pérdida fetal. Este hecho ha llevado a establecer indicaciones precisas para las mismas, siendo la edad materna por encima de los 35 años, el criterio más utilizado hasta la fecha.⁵⁸ Sin embargo si ambos padres tienen un cariotipo anormal y existen hallazgos anormales en la ecografía la amniocentesis está altamente recomendada.

El diagnóstico Prenatal No Invasivo, permite el diagnóstico temprano en el embarazo con menor riesgo de complicaciones.⁵⁹ Para los niños que tienen diagnóstico prenatal, una copia formal del cromosoma reportado debe ser obtenida.

La estimación o cálculo de riesgo de defectos congénitos se basa en la evaluación de una serie de parámetros bioquímicos y ecográficos, que modifican (según sean positivos o negativos) el riesgo de que (por edad y semanas de embarazo) presenta una mujer embarazada. Ello se concreta numéricamente mediante la aplicación de ratios de verosimilitud (likelihood ratio) para cada test, que se multiplican (aumentando o reduciendo) por el riesgo de base, resultando en un nuevo riesgo. La forma ideal de realizar el cálculo es la utilización de programas automáticos.

Muchos protocolos contemplan la implementación de un screening basado en evaluación ecográfica y bioquímica de primer trimestre, con la posibilidad de realizar una evaluación

⁵⁷ <http://www.ndss.org/Resources/NDSS-en-Espanol/Sobre-de-Sindrome-de-Down/Que-es-el-Sindrome-de-Down/#sthash.EiLiZ6vB.dpuf>

⁵⁸ López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.

⁵⁹ Cole R, Jones G. Testing times: do new prenatal tests signal the end of Down syndrome? N Z Med J. 2013 Mar 1;126(1370):96-102.

bioquímica de segundo trimestre para rescatar casos perdidos para la bioquímica de primer trimestre.

Se basan fundamentalmente en dos tipos de exploración:

1. **Ecografía**, que se realiza durante la exploración de rutina de primer trimestre (11-14 semanas)
2. **Determinación bioquímica**, idealmente en primer trimestre.

Con respecto a la **ecografía prenatal**, se ha expandido desde enfocarse en anomalías estructurales mayores (ej. defectos cardiacos, hidrops, atresia duodenal o higroma quístico) a incluir la detección de “soft markers”.⁶⁰ Bricker et al⁶¹ han definido los “soft markers” como “cambios estructurales que podrían ser transitorios y por si mismos tener poca o ninguna significancia patológica, pero se piensa que pueden ser más comúnmente encontrados en fetos con anomalías congénitas, particularmente anomalías del cariotipo.”. Los que han sido ligados al SD incluyen: Traslucencia Nucal, foco ecogénico intracardiaco, intestino ecogénico, dilatación de la pelvis renal, acortamiento de la longitud del fémur y del húmero, ausencia del hueso nasal, pielectasia, ventriculomegalia, clinodactilia⁶². Tres o más “soft markers” incrementa el riesgo 100 veces.⁶³ Otros marcadores ecográficos relacionados con el SD son atresia duodenal, onfalocele, hidrocefalia, hipoplasia de la falange media del 5º dedo, amplitud del ángulo iliaco⁶⁴.

⁶⁰ Meagan Smith, Jeannie Visootsak. Noninvasive screening tools for Down syndrome: a review. *International Journal of Women's Health* 2013;5:125–131

⁶¹ Bricker L, Garcia J, Henderson J. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess.* 2000;4:i–vi, 1–193.

⁶² Getz L, Kirkengen AL. Ultrasound screening in pregnancy: advancing technology, soft markers for fetal chromosomal aberrations, and a cknowl edged e thi c a l di l emma s . *Soc Sc i Med.* 2003;56:2045–2057.

⁶³ Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med.* 2001;20:655–674.

⁶⁴ López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz.

Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.

LA ECOGRAFÍA DE 11-14 SEMANAS

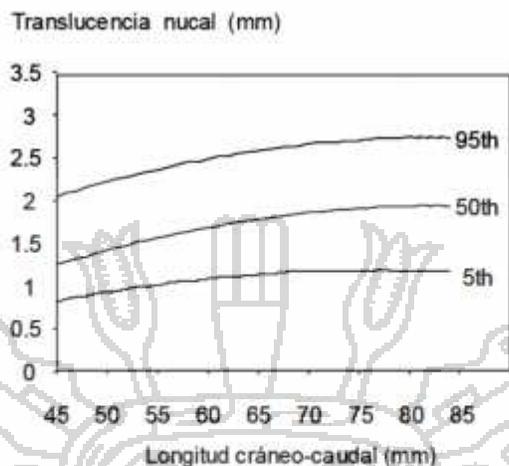
Tiene diversas utilidades: (1) datar gestación y establecer número de fetos, (2) evaluar la presencia de marcadores ecográficos para el cálculo de riesgo, y (3) descartar de forma precoz la presencia de malformaciones fetales mayores.

La TN es la apariencia ecográfica del acumulo subcutáneo de líquido detrás del cuello fetal en el primer trimestre de embarazo. Es el marcador ecográfico más utilizado para el cribado del SD y se asocia además con el síndrome de Turner y otras anomalías cromosómicas. La incidencia de estas anomalías está relacionada con el grosor, más que con la apariencia de la TN. Una ventaja de la medida de la TN es que puede usarse para realizar el cribado para el SD en algunas gestantes en las que el cribado bioquímico presenta dificultades, como es el caso de las gestaciones gemelares (Sebiré 1996). Además de la TN, se han propuesto otros marcadores ecográficos para el cribado del SD en el primer trimestre, entre los cuales están alcanzando cierta relevancia la medida del flujo del ductus venoso y la valoración de la presencia/ ausencia del hueso nasal (Nicolaidis 2004). Los marcadores de aneuploidia más importantes son⁶⁵:

1. **Translucencia nucal (TN):** Es el marcador ecográfico más importante en el primer trimestre de la gestación para la detección de Anomalías Cromosómicas Fetales (ACF). Cuando la medición se encuentra por encima del percentil 95%, se detecta al 75% de todas las ACF. Solo el 5% de todas las embarazadas tendrán una TN aumentada y ellas constituyen la tasa de procedimientos invasivos (TPI).

⁶⁵Protocolos UMF-Hospital Materno Infantil. Ecografía de primer trimestre y screening de alteraciones cromosómicas y estructurales en el primer trimestre del embarazo.

Traslucencia Nucal en relación a la Long. cráneo-caudal



Valores normales de TN (media, percentil 5 y 95) en relación a la longitud cráneo-caudal. Nicolaides KH. *of fetal abnormalities, 1st Ed. London The Parthenon Publishing Group 1999 pp 3-65.*

2. **Hueso nasal:** La hipoplasia (ausencia) del hueso nasal en presencia de una TN aumentada podría aumentar la detección de ACF hasta el 90% con una TPI del 5%, y en conjunto con la bioquímica materna hasta el 97% 3. La presencia del hueso nasal reduce el riesgo de ACF en un 30%. En este momento está en fase de evaluación.
3. **Ductus venoso (DV):** En casos con un aumento en la TN (< percentil 95) puede estar indicado evaluar el DV ya que la mayoría de las cardiopatías congénitas (80%) se asocian con una onda A (atrial) reversa. Un DV normal + TN aumentada no modifica el riesgo de ACF pero reduce el riesgo de cardiopatías. Su uso como marcador aislado no es universalmente aceptado.

La detección prenatal del SD puede ser incrementado significativamente mejorando las habilidades de los obstetras en un adecuado examen del corazón fetal como parte de la rutina de los 18 a los 23 semanas en el nivel primario.

Con respecto a los **marcadores serológicos**, se pueden agrupar en:

- Marcadores en el primer trimestre de gestación (10-13 semanas):
 - Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG). Se usa la fracción beta (β -hCG).
 - Proteína Plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A).

- Marcadores en el segundo trimestre de gestación (14-20 semanas):

- Alfa-fetoproteína (AFP).
- Gonadotrofina Coriónica Humana (hCG).

En esta fase de la gestación se utiliza tanto la unidad beta, como la hCG total.

- Estríol no conjugado (uE3).
- Inhibina A.

PAPP-A se determina de 8-12 semanas y la Traslucencia Nucal (TN) se mide a los 11-13 semanas. Este test combinado parece ser un buen método para el screening del síndrome Down con una alta tasa de detección una tasa de falsos positivos aceptable.⁶⁶

Determinadas particularidades de la embarazada (edad, peso, raza, consumo de tabaco, diabetes) así como si el embarazo es o no por fecundación in vitro o gemelar, influyen en el cálculo del riesgo.⁶⁷ Para calcular el riesgo se utilizan programas informáticos que comparan los parámetros bioquímicos y ecográficos de la paciente con las medianas de su edad gestacional.

⁶⁶ Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. First trimester risk assessment for trisomy 21 in twin pregnancies combining nuchal translucency and first trimester biochemical markers. *Prenat Diagn.* 2012 Oct;32(10):927-32. doi: 10.1002/pd.3934. Epub 2012 Jul 3.

⁶⁷ López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.

En los años noventa, Nicolaides y colaboradores desarrollaron un nuevo método de screening conocido como «screening del primer trimestre», el cual está actualmente establecido mundialmente⁶⁸. Por medio de este procedimiento se alcanzan tasas de detección del síndrome Down de hasta un 90%⁶⁹. Dentro de este concepto el riesgo estadístico de fondo⁷⁰ está basado en la edad materna y la edad de gestación y se modifica según la medida sonográfica de la translucencia nuchal fetal (TN), y los valores de concentración de la fracción β libre de gonadotropina coriónica humana (β -hCG libre) y la proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) en la sangre materna⁷¹.

Los marcadores serológicos y ecográficos, aplicados de forma aislada, presentan una baja tasa de detección, por ello frecuentemente se usan diferentes combinaciones de los marcadores dependiendo del momento de la gestación (TABLA)⁷².

⁶⁸ Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J.* 1992; 304: 867-89.

⁶⁹ Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(3): 221-6.

⁷⁰ Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 14: 167-70.

⁷¹ Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH. A Screening program for trisomy 21 at 10- 14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13: 231-7.

⁷² López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.

Denominación	Semana gestacional de aplicación	Marcadores
Doble Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + hCG (tanto β, como total)
Triple Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + uE3 + hCG (tanto β, como total)
Cuádruple Prueba	Segundo trimestre (14-20 semanas)	AFP + uE3 + hCG (tanto β, como total) + Inhibina-A
Prueba Combinada	Primer trimestre (10-13 semanas)	Medida de la TN + β-hCG + PAPP-A
Prueba Integrada	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Medida de la TN + PAPP-A + Cuádruple prueba, y el riesgo se calcula y el resultado se transmite sólo en el 2º trimestre
Prueba Integrada Sérica	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada, en la que no se realiza medición de la TN, y el riesgo se calcula y el resultado se transmite sólo en el 2º trimestre
Prueba Secuencial Independiente	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada pero el riesgo se calcula de forma independiente en cada trimestre y el resultado se transmite en cada trimestre
Prueba Secuencial Escalonada	Primer trimestre (10-13 semanas) + Segundo trimestre (14-20 semanas)	Variante de la Prueba Integrada pero el riesgo se calcula en el 2º trimestre en base a todos los marcadores y el resultado se transmite en cada trimestre

AFP: Alfafetoproteína; β-hCG: fracción beta de gonadotropina coriónica gonadotrófica; hCG: Gonadotropina Coriónica Humana; uE3: Estriona conjugada; PAPP-A: Proteína Plasmática A asociada al Embarazo; TN: translucencia nucal

MARCADORES PRENATALES

Muchos avances fueron hechos recientemente para eliminar test invasivos para el diagnóstico genético, basándose en el análisis de DNA fetal en el plasma materno que podría ser establecido inminentemente como diagnóstico prenatal.⁷³ Sin embargo una reducción en los costos de la tecnología son necesarios antes de que pueda reemplazar el screening actual que usa marcados bioquímicos con o sin translucencia nucal (III-A).⁷⁴ Aunque su introducción podría evitar

⁷³ Avent ND. Maternal plasma biomarkers for down syndrome: present and future. *Drugs Today (Barc)*. 2013 Feb;49(2):145-52. doi: 10.1358/dot.2013.49.2.1888610.

⁷⁴ Langlois S et al. Current status in non-invasive prenatal detection of down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Feb;35(2):177-81.

98% de los procedimientos diagnósticos invasivos.⁷⁵ Los ensayos previos que se han realizado con la nueva prueba le confieren una fiabilidad del 99% y una tasa de falsos positivos de tan solo 0,1% en los casos de las trisomía 21, que ocasiona el síndrome de Down.

La detección del RNA libre derivado de la placenta, transcrito por genes localizados en el cromosoma 21 es otra técnica promisorio.⁷⁶

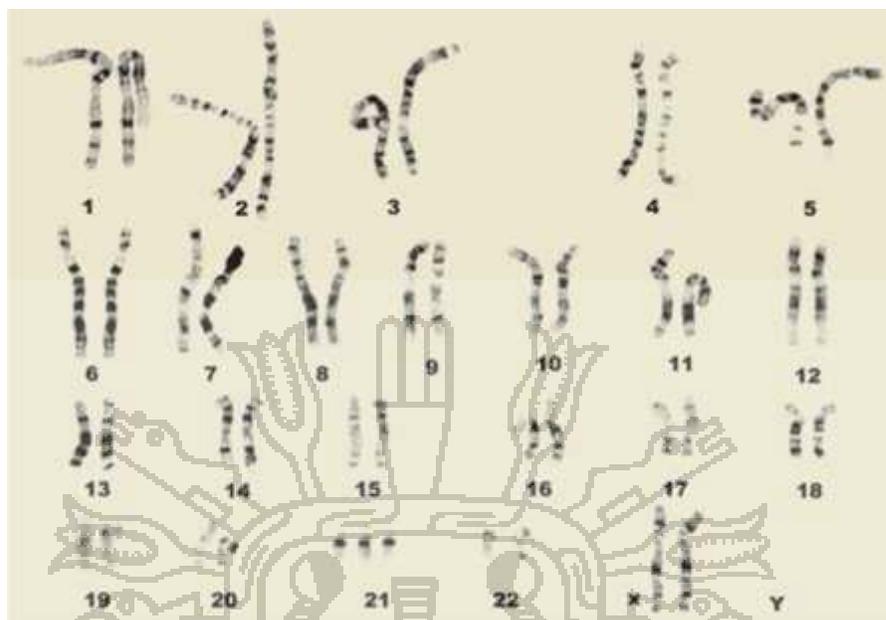
f) DIAGNÓSTICO POST-NATAL

Si los resultados de test prenatales no están disponibles, una muestra de sangre debería ser obtenida para un análisis citogenético posterior que confirme el diagnóstico y excluya una traslocación cromosómica. En caso de que signos fenotípicos sugieran SD y el cariotipo resulta normal debe ampliarse el estudio para analizar la mayor cantidad de células posibles, o tomar estudios por técnicas de Hibridación Fluorescente In Situ (FISH).⁷⁷ Esta puede aplicar principios similares y confirmar un diagnóstico en un período corto de tiempo (24 a 48 hrs) para facilitar el diagnóstico. Un estudio FISH puede solamente indicar que una copia extra del cromosoma 21 está presente. No puede detectar translocaciones. Un test FISH debería ser confirmado con un estudio completo de cariotipo. Puede usarse un estudio citogenético convencional (bandeo G) que usa colorante Giemsa.

⁷⁵ Dan S et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn.* 2012 Dec;32(13):1225-32. doi: 10.1002/pd.4002. Epub 2012 Nov 9.

⁷⁶ Sifakis S, Papantoniou N, Kappou D, Antsaklis A Noninvasive prenatal diagnosis of Down syndrome: current knowledge and novel insights. *J Perinat Med.* 2012 Feb 13;40(4):319-27. doi: 10.1515/jpm-2011-0282.

⁷⁷ Kaminker P, Armando Romina. Síndrome de Down: enfoque clínico-genético, *Arch. Argent. Pediatr.* Mayo –Junio 2008; 106 (3)



CARIOTIPO DE UNA PERSONA CON SD

Se debe discutir con los padres los hallazgos específicos y hablar acerca de las potenciales manifestaciones clínicas asociadas con este síndrome.⁷⁸

g) MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El pronóstico y las manifestaciones fenotípicas incluyen un amplio rango de variabilidad.

El **examen físico** es el test más sensible en las primeras 24 horas de vida para diagnosticar la trisomía 21. Si el clínico siente que está presente suficiente criterio en el examen físico, entonces una muestra de sangre deber de ser enviado para un análisis cromosómico completo.

Las manifestaciones clínicas son variables, y los niños tienen compromiso psicomotor, múltiples malformaciones y otras condiciones médicas. Hall⁷⁹ describió 10 signos comunes en el

⁷⁸Health Supervision for Children With Down Syndrome. Marilyn J. Bull and the Committee on Genetics. Pediatrics 2011;128;393; originally published online July 25, 2011

⁷⁹Hall BM. Mongolism: A clinical and cytogenetic study. Acta Paediatr Suppl 1964; 154:1-95.

recién nacido con SD: cara chata (90%), reflejo de Moro débil (85%), hipotonía, hiperlaxitud articular, excesiva piel en la nuca y hendiduras palpebrales hacia arriba (80%), displasia de cadera (70%), orejas pequeñas con hélices plegados y clinodactilia del quinto dedo (60%) y pliegue palmar único (45%).

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins cuenta con una “Guía de Manejo para Personas con Síndrome Down” en la cual se especifica como parte de la evaluación del primer mes o primera consulta ambulatoria los siguientes ítems:

- ✓ Evaluación cardiológica con ecocardiograma.
- ✓ Descarte de Hipotiroidismo congénito: Dosaje de TSH y T4 L.
- ✓ Evaluación oftalmológica.
- ✓ Biometría hematológica.
- ✓ Tamizaje metabólico con Screening metabólico en la orina.
- ✓ Evaluar articulación coxo-femoral.
- ✓ Asesoramiento genético a los padres.
- ✓ Referir al servicio de Medicina Física y Rehabilitación.
- ✓ Programación del Cronograma de Inscripciones.

h) MALFORMACIONES CRANEOFACIALES

Es poco conocido como la trisomía 21 altera la morfogénesis craneofacial para crear su apariencia característica. La hipótesis de la “inestabilidad del desarrollo amplificada” sostiene que la trisomía 21 causa un imbalance genético generalizado que altera evolutivamente las vías del desarrollo, disminuyendo la homeostasis del desarrollo.⁸⁰ Más de 50% de estos niños tienen problemas oculares y auditivos. El estrabismo, la miopía, la hipermetropía y las cataratas son las alteraciones oftalmológicas más frecuentes. La mayoría de los pacientes con SD presentan hipoacusia, de tal manera que se recomienda que entre el nacimiento y los seis meses de edad, se midan potenciales evocados auditivos. Estos pacientes tienen malformaciones evidentes de los hélix.⁸¹

Las complicaciones neurológicas de niños con SD, sin incluir el retraso cognitivo y la hipotonía, hallazgos transversales del síndrome⁸², son problemas frecuentes y no mencionados en la descripción original del SD⁸³ y su prevalencia puede llegar hasta 40%⁸⁴. La diversidad en la expresión clínica de las manifestaciones neurológicas en SD, requiere un alto índice de sospecha y una búsqueda sistematizada.⁸⁵ El SD es la causa más común de retardo mental.⁸⁶

⁸⁰ Starbuck JM, Cole TM 3rd, Reeves RH, Richtsmeier JT. Trisomy 21 and facial developmental instability. *Am J Phys Anthropol*. 2013 May;151(1):49-57. doi: 10.1002/ajpa.22255. Epub 2013 Mar 15.

⁸¹ Mazzoni DS, Ackley RS, Nash DJ. Abnormal pinna type and hearing loss correlations in Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1994 Dec;38 (Pt 6):549-60.

⁸² Kaminker P, Armando R. Down syndrome: first part: clinical and genetic approach. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106 (3): 249-59.

⁸³ Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard* 1995; 33 (1): 54-6.

⁸⁴ McGrath RJ, Stransky ML, Cooley WC, Moeschler JB. National Profile of Children with Down Syndrome: Disease Burden, Access to Care, and Family Impact. *J Pediatr* 2011 Jun 8.

⁸⁵ Gaete, Beatriz, Mellado, Cecilia, & Hernández, Marta. (2012). Trastornos neurológicos en niños con Síndrome Down. *Revista médica de Chile*, 140(2), 214-218.

⁸⁶ Verma IC, Lall M, Dua Puri R. Down syndrome in India--diagnosis, screening, and prenatal diagnosis. *Clin Lab Med*. 2012 Jun;32(2):231-48. doi: 10.1016/j.cll.2012.04.010.

i) MALFORMACIONES CARDIACAS

La evaluación con ultrasonido cardiaco se recomienda en todos los casos al momento del diagnóstico, dado que en el primer año de vida las enfermedades cardiacas constituyen la principal causa de muerte.⁸⁷

Se espera que 30-60% de los pacientes con SD, presenten una cardiopatía; Rubens-Figueroa y col.⁸⁸ reportaron que en México la cardiopatía más frecuente es la persistencia del conducto arterioso, aunque en estadísticas mundiales se ha reportado que el canal aurículo-ventricular es la más frecuente. En un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional y transversal, en el cual se revisaron los expedientes de pacientes con síndrome Down que acudieron a consulta al Departamento de Genética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, Nuevo León, México, la malformación cardiaca más común fue la comunicación interventricular.

j) MALFORMACIONES GASTROINTESTINALES

Desde el punto de vista digestivo, 10-12% nacen con malformaciones intestinales que requerirán abordaje quirúrgico, siendo la atresia duodenal y la enfermedad de Hirschsprung⁸⁹ las más frecuentes; dado que el estreñimiento es frecuente en los casos con SD.

⁸⁷Dolores et al. Experiencia en la aplicación de la “Guía de salud para personas con Síndrome Down” de la Academia Americana de Pediatría de 2001 en pacientes del Hospital Universitario. Medigraphic. Artículo original. Vol. 65, julio-agosto 2008.

⁸⁸Rubens-Figueroa J, del Pozzo-Magaña B, Pablos-Hach JL, Calderón-Jiménez C, Castrejón-Urbina R. Heart malformations in children with Down syndrome. Rev Esp Cardiol. 2003; 56: 894-9.

⁸⁹ Jones KL et al. A triple threat: Down syndrome, congenital central hypoventilation syndrome, and Hirschsprung disease. Pediatrics. 2012 Nov;130(5):e1382-4. doi: 10.1542/peds.2011-3844. Epub 2012 Oct 8.

k) MALFORMACIONES RENALES Y DE VÍAS URINARIAS

Estudios recientes indican una prevalencia mayor de anomalías genitourinarias en síndrome de Down versus la población general de un 3,2% comparado con un 0,7%, encontrando un aumento del riesgo significativo de anomalías como obstrucciones uretrales anteriores (OR: 29.7 [95% CI: 4.0 -217.7]), hidronefrosis (OR: 8.7 [95% CI: 6.8 -11.0]), displasia quística renal (OR: 4.5 [95% CI: 1.5-14.1]), hidrouréter (OR: 8.5 [95% CI: 3.5-20.4]), hipospadias (OR: 2.0 [95% CI: 1.4 - 2.9]), válvulas uretrales posteriores (OR: 7.1 [95% CI: 1.8 -28.8]) y agenesia renal (OR: 5.4 [95% CI: 2.8 -10.4]).⁹⁰

l) PESO AL NACER

En un estudio del Departamento Genético Pediátrico de la Facultad De Medicina de la Universidad de Estambul, el peso promedio al nacer de pacientes con SD fue ligeramente más bajo que la población normal (-0.8 SD). La talla promedio fue (-0.5 SD) del promedio normal. La circunferencia cefálica fue -0.9 SD.⁹¹

m) OTRAS PATOLOGÍAS

❖ Alteraciones Ortopédicas

Debido a la hipotonía y la laxitud ligamentosa y a las displasias esqueléticas, con el tiempo se observan problemas esqueléticos en un 10-20%, tales como inestabilidad atlantoaxoidea o

⁹⁰ Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2009 Oct; 124(4):e615-21

⁹¹ Tüysüz B, Göknaar NT, Oztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2656-64. doi: 10.1002/ajmg.a.35710. Epub 2012 Oct 5.

subluxación atlantoaxoidea, escoliosis, inestabilidad de la rótula, subluxación/luxación de la cadera, pie plano y metatarso varo.⁹²

❖ Alteraciones Endocrinas

Entre las endocrinopatías asociadas con SD, las tiroidopatías son las más conocidas. Pueden ocurrir tan temprano como al nacimiento.⁹³ La elevación del TSH es altamente prevalente en el periodo neonatal. Hasta 30% desarrollarán hipotiroidismo a lo largo de la vida. Otros desórdenes incluyen hipotiroidismo subclínico, hipertiroidismo, anticuerpos anti-tiroideos positivos.⁹⁴ La Academia Americana de Pediatría recomienda screening anual.⁹⁵ El screening neonatal en SD debería ser hecho para prevenir deterioro intelectual a largo plazo.⁹⁶ También se han descrito diabetes y alteraciones en la fertilidad, obesidad y diabetes.⁹⁷

❖ ORL-Audición

Un 50% de los niños con SD tiene alteraciones auditivas con pérdida de la audición de tipo conductiva, neurosensorial o mixta, la cual se observa en todos los grados. La mayor parte de los casos son por hipoacusia conductiva y un 4% por sordera neurosensorial. Infecciones respiratorias de la vía aérea superior, predisponen a alteraciones en oído medio, también se evidencia mayor viscosidad del cerumen, en estos pacientes. En general los niños de 2 meses a 3 años de edad

⁹² Kaminker P, Armando Romina. Síndrome de Down: enfoque clínico-genético, Arch. Argent. Pediatr. Mayo –Junio 2008; 106 (3)

⁹³ Graber E, Chacko E, Regelmann MO, Costin G, Rapaport. Down syndrome and thyroid function. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012 Dec;41(4):735-45. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.008.

⁹⁴ Tüysüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's síndrome. Acta Paediatr. 2001 Dec; 90(12):1389-93.

⁹⁵ Graber E, Chacko E, Regelmann MO, Costin G, Rapaport R. Down syndrome and thyroid function. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012 Dec;41(4):735-45. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.008.

⁹⁶ Sarici D et al. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. Ital J Pediatr. 2012 Sep 17;38:44. doi: 10.1186/1824-7288-38-44.

⁹⁷ Chen Harold. Down Syndrome. eMedicine (artículo electrónico) 2007, August. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/topic615.htm> (Harold, 2007)

presentan audición normal en el 34% de casos, el 28% tiene hipoacusia unilateral y un 38% padece hipoacusia bilateral.⁹⁸

n) PRONÓSTICO DEL SD

La supervivencia de los pacientes con SD depende de la gravedad de las malformaciones viscerales: estas malformaciones determinan el fallecimiento de muchos de ellos en los primeros años de vida, de modo que los pacientes mayores de cinco años tienen ya expectativas de vida razonablemente largas (entre 50 y 60 años).

Los peligros secundarios que amenazan a los niños mayores y a los adultos son el fácil desarrollo de leucemias (el riesgo está aumentado 20 veces respecto a lo normal) y el desarrollo de una enfermedad de Alzheimer muy precoz, entre otros.

o) INTERVENCIÓN TEMPRANA EN EL SD

La intervención temprana es un programa sistemático de terapia, ejercicios y actividades diseñado para tratar retrasos del desarrollo que pueden sufrir los niños con síndrome de Down u otras discapacidades. Estos servicios son obligatorios según lo establece una ley federal llamada Ley para la educación de personas con discapacidades (IDEA, por sus siglas en inglés). La ley exige que el estado brinde servicios de intervención temprana para todos los niños que cumplan con los requisitos, con la meta de mejorar el desarrollo de bebés y niños pequeños y ayudarles a las familias a entender y satisfacer las necesidades de sus niños. Los servicios de intervención

⁹⁸ Chen Harold. Down Syndrome. eMedicine (artículo electrónico) 2007, August. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/TOPI615.HTM> (Harold, 2007)

temprana más comunes para bebés con síndrome de Down son la fisioterapia, terapia del habla y del lenguaje y terapia ocupacional.

Existen hitos específicos en cada una de las cuatro áreas del desarrollo (destrezas de motricidad gruesa y fina, destrezas del lenguaje, desarrollo social y destrezas de autoayuda) que sirven como pre-requisitos para las etapas que siguen. Se espera que la mayoría de los niños alcancen cada hito en un momento determinado, al que también se llama “edad clave”, que se puede calcular en términos de semanas, meses o años. Debido a los desafíos específicos asociados al síndrome de Down, es probable que los bebés sufran retrasos en ciertas áreas de desarrollo. Sin embargo, alcanzarán cada uno de los mismos hitos que otros niños, pero con su propio cronograma. Cuando se monitorea el desarrollo de un niño con síndrome de Down, es más útil seguir la secuencia de hitos alcanzados que la edad a la que se alcanzaron esos hitos.⁹⁹

La meta de los programas de intervención temprana es mejorar y acelerar el desarrollo edificándolo a partir de las fortalezas del niño y fortaleciendo aquellas áreas que estén más débiles, en todas las áreas del desarrollo.

⁹⁹ <http://www.ndss.org/Resources/NDSS-en-Espanol/Intervencion-Temprana/#sthash.GkaVZwCt.dpuf>

Hito	Rango para niños con síndrome de Down	Rango típico
MOTRICIDAD GRUESA		
Se sienta solo	6 a 30 meses	5 a 9 meses
Gatea	8 a 22 meses	6 a 12 meses
Se pone de pie	1 a 3.25 años	8 a 17 meses
Camina solo	1 a 4 años	9 a 18 meses
LENGUAJE		
Primera palabra	1 a 4 años	1 a 3 años
Frases de dos palabras	2 a 7.5 años	15 a 32 meses
SOCIAL/SELF-HELP		
Responde con una sonrisa	1.5 a 5 meses	1 a 3 meses
Come con los dedos	10 a 24 meses	7 a 14 meses
Bebe de una taza sin ayuda	12 a 32 meses	9 a 17 meses
Usa la cuchara	13 - 39 Months	12 a 20 meses
Control de esfínteres	2 a 7 años	16 a 42 meses
Se viste solo sin ayuda	3.5 a 8.5 años	3.25 a 5 años

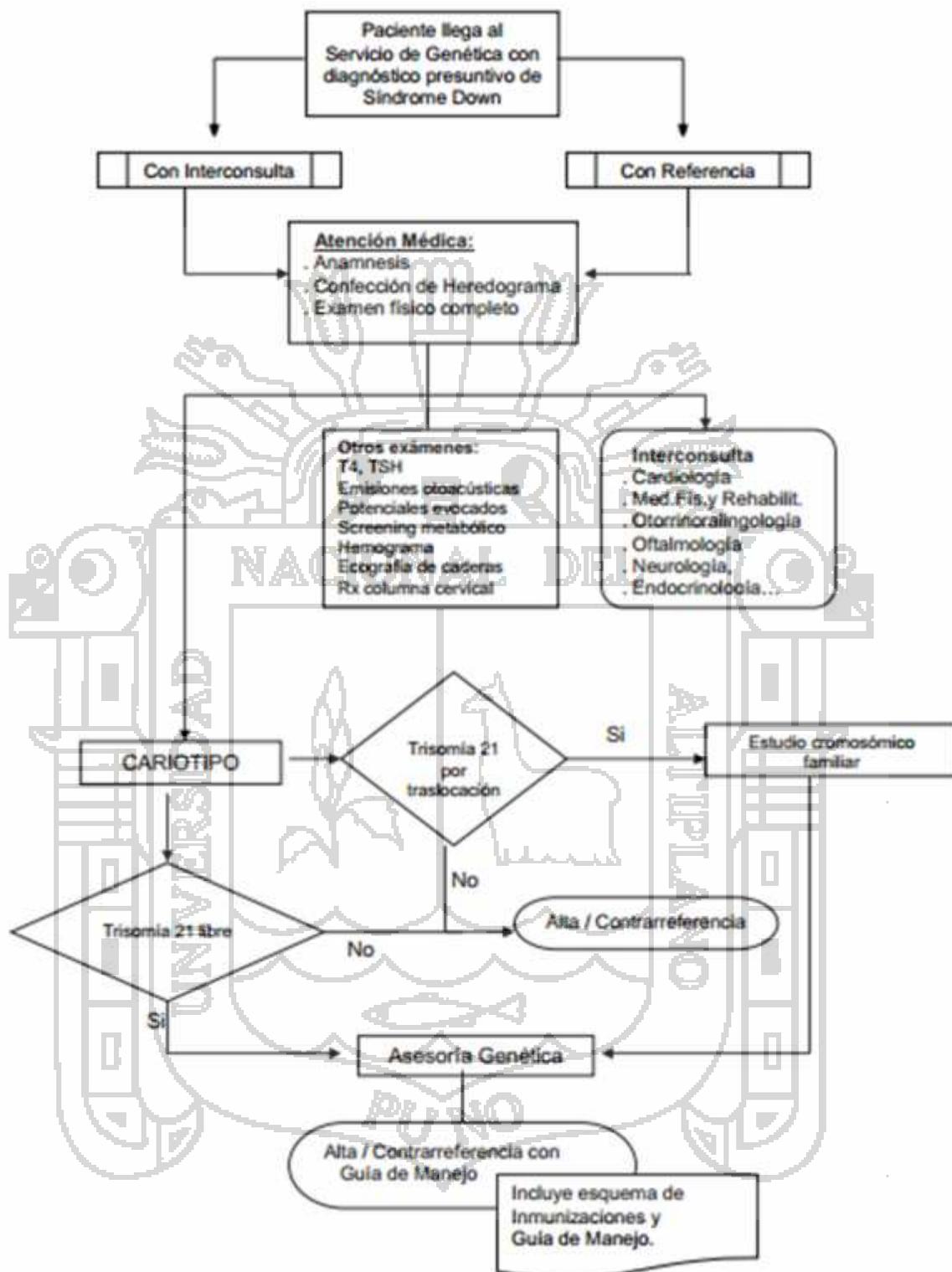
p) GUÍAS DE MANEJO PARA PERSONAS CON SD

Existen pautas en diversas instituciones para el manejo de personas con SD. Podemos mencionar las siguientes:

El Servicio de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins cuenta con una Guía De Práctica Clínica Del Síndrome Down para uniformizar los criterios de diagnóstico y manejo de esta patología genética.¹⁰⁰

De acuerdo con el artículo “Health Supervision for Children with Down Syndrome” [“Supervisión de la salud de niños con síndrome de Down”] según fue publicado en Pediatrics Vol. 128, No. 2, August 1, 2011. pp. 393 -406. se diseñaron pautas para ayudar al pediatra a brindar asistencia a los niños con confirmación genética de SD.

¹⁰⁰ Prötzel Pinedo, Manassero Morales, Yábar Yábar. Síndrome Down, Guía De Práctica Clínica Basada En Evidencias. Serv.genética-HNERM.2010.



FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN DEL SD EN EL HNERM

q) EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

En 1938 John Paul utilizó la terminología Epidemiología Clínica para referirse a los términos epidemiológicos en el área clínica, tras una encuesta epidemiológica en terreno para comprender mejor así las circunstancias familiar y social, etc., de los pacientes.

La medicina clínica y la epidemiología comenzaron juntas desde la antigüedad y los fundadores de la epidemiología fueron en su mayoría clínicos. Sin embargo, ha existido una tendencia en las últimas décadas a crear escuelas separadas, así como entrenamientos y revistas diferentes.

"Epidemiología clínica" es un término que la mayoría de los médicos no escuchan durante su formación profesional y que comienza a ser más necesaria cuando tenemos la responsabilidad de la atención y toma de decisión con los pacientes.

"Es la ciencia y el método de estudiar las decisiones óptimas en la medicina clínica, teniendo en cuenta las características epidemiológicas del paciente y su ambiente clínico externo, la patología que le concierne y los factores y maniobras a que el paciente se ve expuesto en su ambiente clínico, en especial las acciones médicas."¹⁰¹

Los objetivos prácticos de la epidemiología clínica son:

- Optimizar la práctica clínica diaria y sus decisiones inherentes.
- Organizar, estructurar y racionalizar mejor la investigación clínica en su orientación hacia el proceso de toma de decisiones.
- Comprender mejor la calidad, validez y relevancia de la experiencia médica compartiéndola a través de publicaciones médicas, artículos, mesas redondas, y otros medios.

¹⁰¹ Jeniceck, M. Epidemiología, la lógica de la medicina moderna. Editorial Masson, 1992.

La epidemiología clínica constituye un puente entre la epidemiología y la clínica y puede definirse como una ciencia en la cual se "aplican principios y métodos epidemiológicos" a los problemas encontrados en la medicina clínica.

	Epidemiología clínica	Epidemiología general
Objetivo	Adecuación diagnóstica, pronóstica y terapéutica del enfermo	Estudio de la enfermedad en la comunidad
Investigación etiológica	Causas involucradas en la enfermedad	Factores de riesgo (FR) en la comunidad
Finalidad	Criterios para la actividad clínico asistencial	Actuación preventiva sobre los factores de riesgo
Contenido	Anamnesis Exploración Diagnóstico Pronóstico Tratamiento Curación / muerte	Antecedentes sociales, del medio ambiente, económicos. Descripción Hipótesis epidemiológica Información analizada Objetivos – plan/programa Control / erradicación
Organización	Práctica / ensayos clínicos	Trabajo en equipo interdisciplinario
Participación	Pasiva del sujeto	Auto-responsabilidad
Verificación	Mejorar procedimientos diagnóstico y tratamiento (control de calidad)	Evaluar el impacto de intervención sobre sujetos

Su propósito fundamental es desarrollar y aplicar métodos de observación clínica que lleven a conclusiones clínicas válidas.

Además de los aspectos de diagnóstico, pronóstico y tratamiento relacionado con un enfermo particular, la Epidemiología Clínica aporta los conocimientos necesarios para poder efectuar un "análisis crítico" de la literatura científica, incrementar la capacidad investigativa de los médicos y otros profesionales de la salud, y profundizar en aspectos relacionados con las ciencias sociales y la economía en salud.

Esta ciencia puede ser aplicada en cualquiera de los niveles de atención del sistema de salud. En la atención primaria, adiestra al médico para efectuar estudios de incidencia y prevalencia, investigaciones de factores de riesgo y factores pronósticos, así como pruebas de

pesquizaje. Esto contribuiría a profundizar en el proceso salud-enfermedad y los factores involucrados, toma de decisiones más apropiadas y solución de los principales problemas de salud de la comunidad.

En la atención médica de mayor complejidad facilita la evaluación de las pruebas diagnósticas, análisis de factores pronósticos, toma de decisión con respecto al tratamiento más efectivo, efectuar estudio de causalidad, desarrollo de las investigaciones científicas, análisis crítico de la literatura médica y estudios de evaluación económica en salud.

En conclusión, la Epidemiología Clínica es útil y necesaria para el médico clínico y otros profesionales de la salud, y su aplicación trae consigo un incremento de la calidad de la atención médica y una mejor preparación profesional.¹⁰²



¹⁰² Nelson Gómez Viera , Magister en Epidemiología Clínica Epidemiología Clínica, Editorial. Rev. Cubana Med. 1997;36(2):81-83

2.3 HIPOTESIS

a) HIPOTESIS GENERAL

La situación clínico-epidemiológica de RN con SD del HNERM es diferente a la de otros hospitales participantes del ECLAMC y de otros programas mundiales de registro de malformaciones congénitas.

b) HIPÓTESIS ESPECÍFICAS

1. El HNERM tiene una tasa de RN con SD mayor a la de otros hospitales.
2. La trisomía libre es la causa más frecuente de SD en RN del HNERM.
3. Las madres de RN con SD no hicieron uso de screenings prenatales.
4. La mayoría de los RN con SD nacen después de las 37 semanas.
5. Las cardiopatías congénitas más frecuentes son diferentes a las reportadas en otros hospitales.
6. Las malformaciones gastrointestinales más frecuentes son diferentes a las reportadas en otros hospitales.
7. La frecuencia de otras malformaciones es diferente a las reportadas en otros hospitales.
8. El peso promedio de RN con SD es más bajo que el de la población normal.
9. Un mayor nivel educativo se relaciona con menor frecuencia al SD.
10. La escolaridad, ocupación y número de gestación de las madres de RN con SD son factores de riesgo para el SD.

CAPÍTULO III

3.1 MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

1) TIPO DE ESTUDIO

Análítico observacional.

2) DISEÑO

Longitudinal, retrospectivo-prospectivo.

En el presente estudio se hará una evaluación **retrospectiva** de la información recopilada con la metodología del ECLAMC, sobre los casos con síndrome de Down del HNERM en este período.

Sin embargo, la Ficha del ECLAMC considera solamente las malformaciones e información materna detectadas al momento de la toma de datos del RN, que generalmente se realiza cuando el RN permanece en alojamiento conjunto si no presentó complicaciones al nacer (2-3 días de estancia hospitalaria) o en la UCI (mayor tiempo de estancia hospitalaria). Registrándose al momento de la toma de datos, malformaciones en general y que pueden basarse solo en evidencia clínica. Perdiéndose también información de aquellas malformaciones no evidenciadas al momento de la toma de datos. El diagnóstico del SD de acuerdo al estudio citogenético se hace muchas veces después de haberse aplicado la ficha del ECLAMC, detectándose además malformaciones a mayor edad por múltiples factores (por ejemplo malformaciones que dan sintomatología tardía, exámenes auxiliares no disponibles al momento del nacimiento, demora en la obtención de resultados, etc.). A pesar de esto, todos los RN con sospecha o diagnóstico de SD son dados de alta con cita por consultorio externo de

genética del HNERM, acudiendo a controles periódicos, donde se les proporciona información nueva y relevante. Por este motivo se hará un seguimiento **prospectivo** de los RN con SD con estudio citogenético que hayan sido dados de alta con cita por consultorio externo de genética u otros servicios afines, por un periodo mínimo de un mes mediante el análisis y revisión continua de las historias clínicas.

En concordancia con la última fecha de registro del ECLAMC que se toma en cuenta en el presente proyecto (31 de octubre) corresponde culminar la recolección de datos el 31 de noviembre 2013.

3) MÉTODO:

- a. Se analizará la información obtenida de los registros del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para el período 1 nov. 2012 al 31 de oct. del 2013.

La **metodología del ECLAMC** básicamente consiste en un **estudio prospectivo de casos y controles**, registrándose todos aquellos recién nacidos, portadores de malformaciones mayores y menores, según las categorías del estudio ECLAMC, designándose para cada caso, un control definido como el RN siguiente, no malformado, de igual sexo.

DEFINICION DE CASO: Recién nacido con Diagnóstico citogenético de Síndrome Down atendido en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

DEFINICION DE CONTROL: Siguiendo recién nacido sano del mismo sexo atendido en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

- b. Se complementará la información obtenida previamente del ECLAMC mediante el análisis y revisión continua de las historias clínicas de RN atendidos en el H.N.E.R.M. como mínimo por un mes después en concordancia con la guía de manejo para personas con SD del HNERM.

4) INSTRUMENTO:

- a. Ficha de recolección de datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) titulada: FICHA DE MALFORMADO Y CONTROL (Anexo 2)
- b. Ficha de consolidado de datos (Anexo 1), donde se registrarán para cada paciente los datos obtenidos del Anexo 2, complementando dicha información con datos obtenidos de las historias clínicas.

5) POBLACIÓN

Todos los Recién Nacidos del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (01/11/2012 – 31/10/2013) con SD que cumplan criterios de inclusión.

6) OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DIMENSION	DEFINICION	INDICADORES
VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS	Escolaridad de la madre	Escolaridad de la madre	1. NO: No lee 2. NO: Si lee 3. Primaria incompleta 4. Primaria completa 5. Secundaria incompleta 6. Secundaria completa 7. Universidad incompleta 8. Universidad completa
	Ocupación de la madre	Ocupación actual de la madre	1. De la casa 2. Desocupado 3. Obrero no calificado 4. Obrero calificado 5. Obrero independiente 6. Empleado 7. Patrón 8. Profesional/ Ejecutivo
	Distrito de procedencia	Distrito donde vive	1. Breña 2. Surco 3. Cercado de Lima 4. Chorrillos 5. Jesús María 6. Lince 7. Miraflores 8. La Molina 9. San Isidro 10. Otros
ANTECEDENTES PRENATALES	Edad Materna	Edad cronológica de la madre en años	1. <19 años 2. 19 – 24 años 3. 25-29 años 4. 30-34 años 5. 35-39 años 6. 40-44 años 7. ≥45 años
	Diagnóstico prenatal	Diagnóstico prenatal	1. Si 2. No
		Pruebas de screening	1. Si 2. No
	Nro. De gestación	Nro. De gestación	1. 1 2. 2 3. 3 4. 4 5. ≥5

VARIABLES CLINICAS	Forma de presentación	Resultado de cariotipo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Trisomía libre 2. Trisomía por traslocación 3. Mosaico
	Peso del RN	Peso en gramos del RN	<ol style="list-style-type: none"> 1. <2500 2. 2500-3000 3. 3001-3500 4. 3501-4000 5. 4001-4500 6. ≥4500
	Edad gestacional	Edad gestacional en semanas	<ol style="list-style-type: none"> 1. ≤36 2. 37-40 3. ≥40
MALFORMACIONES ASOCIADAS	Cardiopatía congénita	Malformación congénita del corazón	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. CIA 3. CIV 4. PCA 5. Otras
	Malformaciones gastrointestinales	Malformaciones gastrointestinales	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Estenosis duodenal 3. Malformación ano-rectal 4. Otras
	Otras Malformaciones y/o patologías	Otras malformaciones y/o patologías	<ol style="list-style-type: none"> 1. No 2. Genitourinarias 3. Auriculares 4. Oculares 5. Otras

7) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Todo Recién nacido con Síndrome Down atendido en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins desde el 01 de noviembre del 2012 hasta el 31 de octubre del 2013 y registrado en el ECLAMC que será considerado caso y sus respectivos controles.

El diagnóstico se hizo siguiendo los criterios dados por el ECLAMC en su Manual Operacional, que incluye la especificación de ciertos signos clínicos en el examen físico: hipotonía muscular generalizada, laxitud articular, piel redundante de la nuca, hendiduras palpebrales oblicuas, epicantus palpebral, orejas displásticas, protrusión lingual, pliegue palmar único transversal, incurvación radial del dedo meñique, pliegue único interfalángico en

el quinto dedo de las manos y diástasis entre el primer y segundo dedos de los pies. A todo paciente afectado se le efectuó cariógrama.

8) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Recién nacido atendido en otro Hospital de la Red y referido para evaluación y tratamiento a neonatología.
- Recién nacido antes del 01 de noviembre del 2012 o después del 31 de octubre del 2013.

9) ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Según las características de este trabajo se hará uso de la estadística descriptiva

A) SINTESIS, ORGANIZACIÓN Y PRESENTACIÓN DE FRECUENCIAS Y CARACTERÍSTICAS DEL SD

a) Para la representación gráfica:

- Diagrama de barras
- Diagrama sectorial

b) Para sintetizar los datos:

- Medidas de localización o tendencia central: Media aritmética, mediana y moda.
- Medidas de dispersión o variabilidad: Rango, desviación estándar.

c) Medidas de frecuencia:

- Número
- Proporción
- Tasa
- Prevalencia

B) MEDIDAS DE ASOCIACIÓN PARA ESTABLECER RELACIONES DE CAUSALIDAD

- Odds ratios

C) PROGRAMAS INFORMÁTICOS:

- Microsoft Excel
- SPSS versión 20

*Los datos perdidos se eliminarán del análisis.

3.2 ÁMBITO DE ESTUDIO

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD, está localizado en la ciudad de Lima, Perú. Es miembro del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) desde noviembre del 2012.

3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue conducido bajo los requerimientos éticos de ley de salud. La intervención que se realizó en este estudio, no representó ningún riesgo para los pacientes, ya que no altera la integridad física o el manejo de los pacientes.

Se garantizó confidencialidad de los datos tomados de la base de datos del ECLAMC y de las historias clínicas que se revisaron en la misma institución.

La presentación de los datos no se hará de manera individual sino colectivamente.

Se sometió a aprobación por parte de comité de investigación del HNERM.

3.4 LIMITACIONES

Este trabajo presenta limitaciones respecto al tiempo, ya que el HNERM es miembro del ECLAMC desde noviembre del 2012, por lo que no se analizaron casos de años anteriores.

CAPÍTULO IV

4.1 RESULTADOS

4.1.1 FRECUENCIAS Y CARACTERÍSTICAS DEL SD

A. FRECUENCIA DE RN CON SD EN EL HNERM

- Nº TOTAL DE RN EN EL HNERM (01 NOV 2012-31 OCT 2013): 8571
- Nº DE RN CON SD EN EL HNERM (01 NOV 2012-31 OCT 2013): 44
 - Nº MUJERES: 23
 - Nº HOMBRES: 21

PREVALENCIA DE PERIODO	TASA ANUAL	Aprox. por cada 194 RN del HNERM nace 1 RN con SD.
$\frac{4}{8} = 0.5 \%$	$\frac{44}{8571} \times 1000 = 5.1 \text{ p m}$	
El 0.51% de los RN del HNERM para el periodo 01 NOV 2012-31 OCT 2013 tienen SD.	La tasa anual de RN con SD en el HNERM es de 5.1 por mil RN.	

B. FORMA DE PRESENTACIÓN DE ACUERDO A ESTUDIO CITOGENÉTICO

TABLA 1. Cariotipo- Forma de presentación

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Trisomía libre	43	97,7	97,7	97,7
Trisomía por traslocación	1	2,3	2,3	100,0
Total	44	100,0	100,0	



La alteración cromosómica en el 97.7 % de los RN con SD fue la trisomía libre y un 2.3% para la trisomía por translocación.

C. USO DE PRUEBAS DE SCREENING PRENATAL

La única prueba de screening prenatal usada fue la ecografía.

TABLA 2. Uso de pruebas de screening prenatal

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	40	90,9	90,9	90,9
No	4	9,1	9,1	100,0
Total	44	100,0	100,0	

ECOGRAFIA



El 90,9 % de las madres de RN con SD se hicieron ecografías prenatales.

TABLA 3. Número de ecografías realizadas en el embarazo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
0	4	9,1	9,1	9,1
2	9	20,5	20,5	29,5
3	6	13,6	13,6	43,2
4	7	15,9	15,9	59,1
5	10	22,7	22,7	81,8
6	1	2,3	2,3	84,1
7	5	11,4	11,4	95,5
8	2	4,5	4,5	100,0
Total	44	100,0	100,0	

Media	3,89
Mediana	4,00
Moda	5
Desv. típ.	2,137
Mínimo	0
Máximo	8

TABLA 4. Marcadores ecográficos de cromosomopatías

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	8	18,2	18,2	18,2
No	36	81,8	81,8	100,0
Total	44	100,0	100,0	

MARCADORES ECOGRÁFICOS DE CROMOSOMOPATÍAS



Marcadores Ecográficos de SD	FRECUENCIA
TRASLUCENCIA NUCAL AUMENTADA	2
HIPOPLASIA/AUSENCIA DE HUESO NASAL	1
DUCTUS VENOSO	0

D. MEDIDAS DE FRECUENCIA

a. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

TABLA 6. Escolaridad de la madre

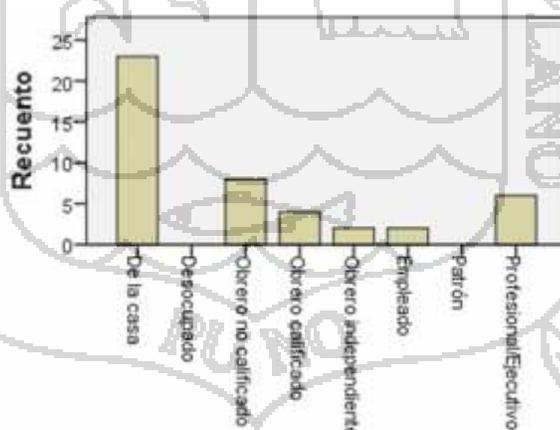
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Primaria completa	3	6,8	6,8	6,8
Secundaria incompleta	1	2,3	2,3	9,1
Secundaria Completa	28	63,6	63,6	72,7
Universidad incompleta	3	6,8	6,8	79,5
Universitaria completa	9	20,5	20,5	100,0
Total	44	100,0	100,0	



El 63,6% de los RN con SD del HNERM tienen madres con estudios secundarios completos.
 El 20,5% de los RN con SD del HNERM tienen madres con educación universitaria completa.

TABLA 7. Ocupación de la madre

Ocupación	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
De la casa	21	47,7	47,7	47,7
Obrero no calificado	8	18,2	18,2	65,9
Obrero calificado	4	9,1	9,1	75,0
Obrero independiente	2	4,5	4,5	79,5
Empleado	2	4,5	4,5	84,1
Profesional/Ejecutivo	7	15,9	15,9	100,0
Total	44	100,0	100,0	



Ocupación de la madre

El 47,7% de las madres de los RN con SD del HNERM se ocupan de la casa.
 El 18,2 % de las madres de los RN con SD del HNERM son obreros no calificados.
 El 15,9 % de las madres de los RN con SD del HNERM son profesionales/ejecutivos.

TABLA 8. Distrito de procedencia

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1. BREÑA	5	11,4	11,4	11,4
2. CAÑETE	2	4,5	4,5	15,9
3. CERCADO	2	4,5	4,5	20,5
4. CHORRILL	2	4,5	4,5	25,0
5. COMAS	2	4,5	4,5	29,5
6. JESUS MA	1	2,3	2,3	31,8
7. LA MOLIN	3	6,8	6,8	38,6
8. LA VICTO	1	2,3	2,3	40,9
9. LINCE	2	4,5	4,5	45,5
10. LOS OLIV	1	2,3	2,3	47,7
11. LURIN	2	4,5	4,5	52,3
12. MAGDALEN	1	2,3	2,3	54,5
13. MALA	1	2,3	2,3	56,8
14. PACHACAM	1	2,3	2,3	59,1
15. PISCO. I	1	2,3	2,3	61,4
16. PUENTE P	1	2,3	2,3	63,6
17. SAN BORJ	1	2,3	2,3	65,9
18. SAN ISID	1	2,3	2,3	68,2
19. SANTIAGO	1	2,3	2,3	70,5
20. San Juan de Miraflores	3	6,8	6,8	77,3
21. San Martin de Porres	2	4,5	4,5	81,8
22. SURCO	3	6,8	6,8	88,6
23. SURQUILL	2	4,5	4,5	93,2
24. Villa María del Triunfo	3	6,8	6,8	100,0
Total	44	100,0	100,0	

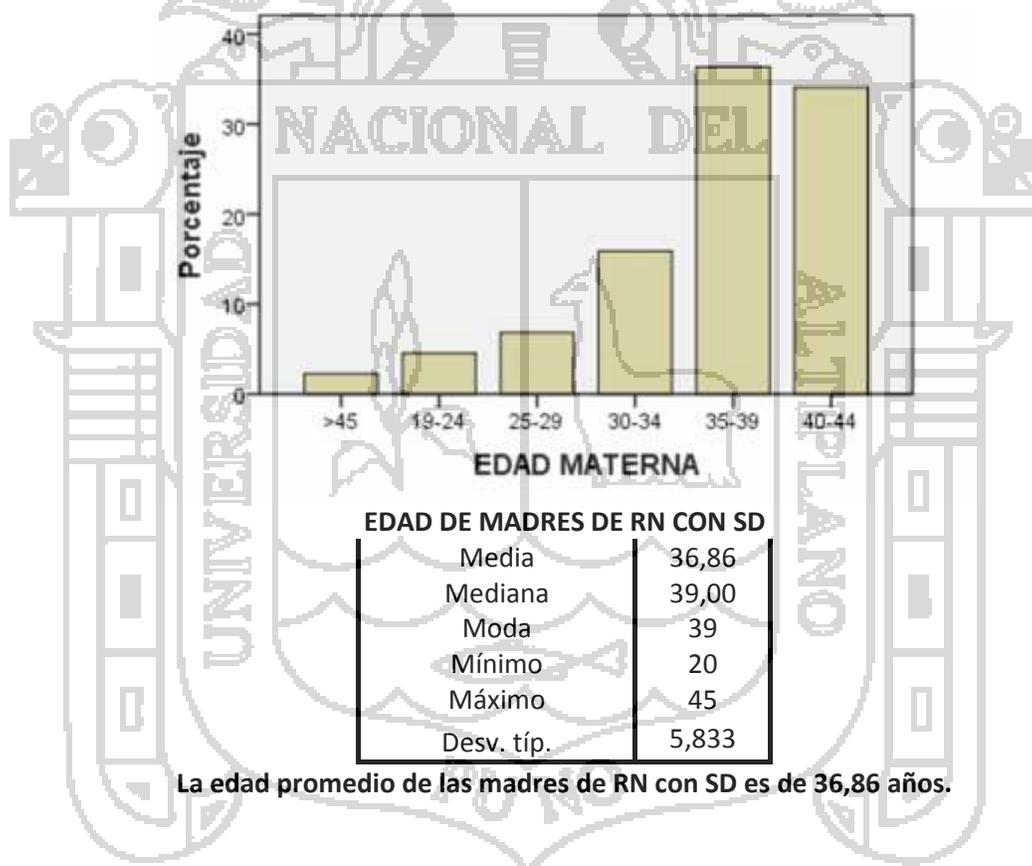
Los distritos donde viven las madres de los RN con SD son 24 en total, 22 de ellos corresponde a la provincia de Lima.

b. ANTECEDENTES PRENATALES

TABLA 9. Edad de madres de RN con SD

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
>45	1	2,3	2,3	2,3
19-24	2	4,5	4,5	6,8
25-29	3	6,8	6,8	13,6
30-34	7	15,9	15,9	29,5
35-39	16	36,4	36,4	65,9
40-44	15	34,1	34,1	100,0
Total	44	100,0	100,0	

El rango de edad más frecuente es de 35 a 39 años, seguido del rango de 40-44 años.

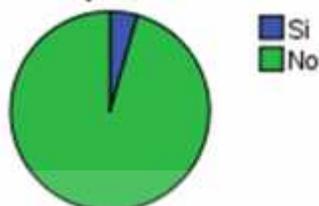


La edad promedio de las madres de RN con SD es de 36,86 años.

TABLA 10. Diagnóstico prenatal

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	2	4,5	4,5	4,5
No	42	95,5	95,5	100,0
Total	44	100,0	100,0	

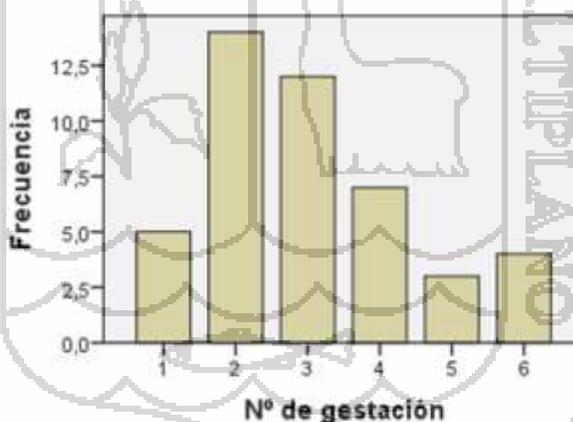
Diagnóstico prenatal



El 95.5% de las madres de RN con SD no tuvieron conocimiento de esta condición del RN antes del parto.

TABLA 11. N° de gestación

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje Acumulado
1	4	9,1	9,1	9,1
2	14	31,8	31,8	40,9
3	11	25,0	25,0	65,9
4	7	15,9	15,9	81,8
5	4	9,1	9,1	90,9
6	4	9,1	9,1	100,0
Total	44	100,0	100,0	



El 31.8% de las madres de RN con SD cursaba su segunda gestación.

El 25% de las madres de RN con SD cursaba su tercera gestación.

El 15.9% de las madres de RN con SD cursaba su cuarta gestación.

c. VARIABLES CLÍNICAS

TABLA 12. Peso de RN con SD

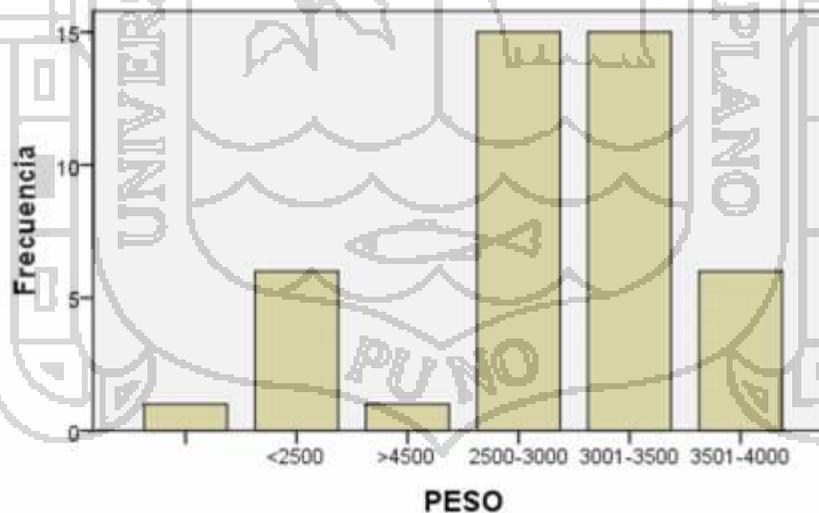
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<2500	7	15,9	15,9	15,9
>4501	1	2,3	2,3	18,2
2500-3000	15	34,1	34,1	52,3
3001-3500	15	34,1	34,1	86,4
3501-4000	6	13,6	13,6	100,0
Total	44	100,0	100,0	

Peso de RN con SD	
Media	2951,86
Mediana	3003,00
Moda	1250 ^a

a. Existen varias modas. Se mostrará el menor de los valores.

El peso promedio de los RN con SD es de 2951,86 gramos.

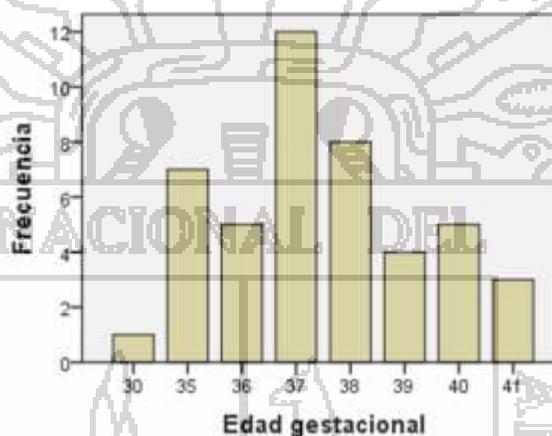
	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Peso del RN	1250	4834	2951,86	666,721
N válido (según lista)				



El 34,1 % de los RN con SD pesan entre 3001 a 3500 gramos
 El 34,1 % de los RN con SD pesan entre 2500 a 3000 gramos.

TABLA 13. Edad gestacional

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
30	1	2,3	2,3	2,3
35	8	18,2	18,2	20,5
36	5	11,4	11,4	31,8
37	10	22,7	22,7	54,5
38	8	18,2	18,2	72,7
39	4	9,1	9,1	81,8
40	5	11,4	11,4	93,2
41	3	6,8	6,8	100,0
Total	44	100,0	100,0	



El 22,7 % de las madres de RN con SD tuvieron su parto a las 37 semanas de gestación.

Edad gestacional

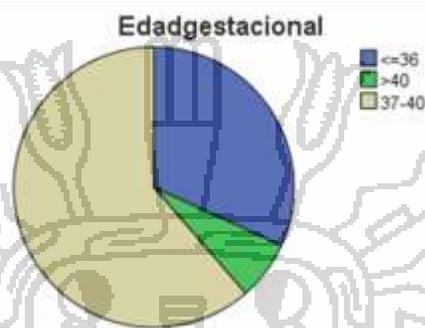
Media	37,34
Mediana	37,00
Moda	37

La edad gestacional promedio de las madres de RN con SD al momento del parto es de 37 semanas.

	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad gestacional	30	41	37,34	2,145
N válido (según lista)				

TABLA 14. Edad gestacional por rangos

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<=36	14	31,8	31,8	31,8
>40	3	6,8	6,8	38,6
37-40	27	61,4	61,4	100,0
Total	44	100,0	100,0	



El 61,4% de las madres de RN con SD tuvieron su parto entre las 37-40 semanas de gestación

E. FRECUENCIA DE MALFORMACIONES ASOCIADAS AL SD

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

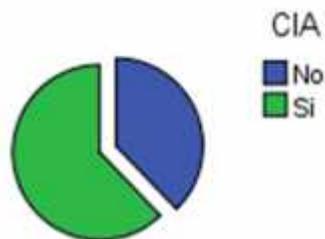
TABLA 15. Cardiopatías Congénitas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	33	75,0	75,0	75,0
No	11	25,0	25,0	100,0
Total	44	100,0	100,0	

El 75% de RN con SD tuvieron malformaciones cardiacas.

TABLA 16. CIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	15	34,1	34,1	34,1
Si	29	65,9	65,9	100,0
Total	44	100,0	100,0	



El 65,9 % de los RN con SD tienen CIA

TABLA 17. CIV

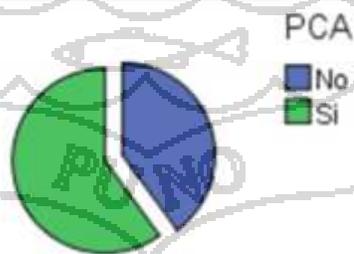
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	34	77,3	77,3	77,3
Si	10	22,7	22,7	100,0
Total	44	100,0	100,0	



El 22,7% de los RN con SD tiene CIV

TABLA 18. PCA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	16	36,4	36,4	36,4
Si	28	63,6	63,6	100,0
Total	44	100,0	100,0	



El 63,6% de los RN con SD tienen PCA

TABLA 19. Otras Cardiopatías Congénitas

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	16	36,4	36,4	36,4
No	28	63,6	63,6	100,0
Total	44	100,0	100,0	

El 36,4% de los RN con SD tienen otros tipos de cardiopatías congénitas.

TABLA 20. Otras Manifestaciones Cardiacas

	FRECUENCIA	%
HIPERTENSIÓN PULMONAR	7	15,9
FOP	6	13,6
INSUFICIENCIA TRICUSPIDEA	4	9
ESTENOSIS PULMONAR	3	6,8

TABLA 21. Malformaciones Cardiacas Coexistentes

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
CIA +PCA+CIV	5	11,4	11,4
CIA +PCA+CIV+ OTRAS	3	6,8	6,8
CIA +PCA	9	20,5	20,5
CIA+ PCA+OTRAS	9	20,5	20,5
CIA + OTRAS	1	2,3	2,3
CIV+PCA+OTRAS	1	2,3	2,3
PCA+OTRAS	1	2,3	2,3

MALFORMACIONES GASTROINTESTINALES

TABLA 22. Malformaciones gastrointestinales

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	41	91,1	91,1	91,1
Si	4	8,9	8,9	100,0
Total	45	100,0	100,0	100,0

El 8,9 % de los RN con SD tuvieron malformaciones gastrointestinales.

TABLA 23. Malformaciones gastrointestinales más frecuentes

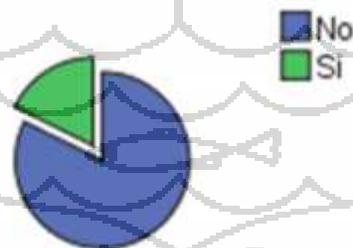
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	40	90,9	90,9	90,9
Estenosis duodenal	1	2,3	2,3	93,2
MAR + Otras	2	4,5	4,5	97,7
Otras	1	2,3	2,3	100,0
Total	44	100,0	100,0	

TABLA 24. Otras malformaciones gastrointestinales

OTRAS MALFORMACIONES GASTROINTESTINALES	FRECUENCIA
PÁNCREAS ANULAR	2
MALROTACIÓN INTESTINAL.	1
SEGMENTOS COLÓNICOS REDUNDANTES Y DILATADOS.	1

MALFORMACIONES GENITOURINARIAS**TABLA 25. Malformaciones genitourinarias.**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	37	84,1	84,1	84,1
Si	7	15,9	15,9	100,0
Total	44	100,0	100,0	

Genitourinarias

El 15,9% de los RN con SD tuvieron malformaciones genitourinarias.

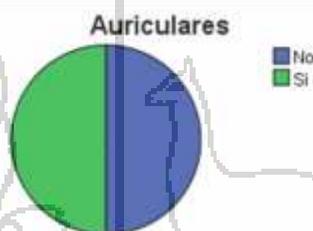
TABLA 26. Malformaciones Genitourinarias

	FRECUENCIA
HIDROCELE BILATERAL.	2
FIMOSIS	2
MICROPENE	2
NEFROPATIA BILATERAL	2
PELVIECTASIA RENAL	1
RAFE PROMINENTE	1
RIÑONES MICROQUISTICOS EN FORMA ANARQUICA BILATERAL	1
HIDROURETERONEFROSIS A PREDOMINIO IZQ	1

MALFORMACIONES AURICULARES

TABLA 27. Malformaciones auriculares.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	22	50,0	50,0	50,0
Si	22	50,0	50,0	100,0
Total	44	100,0	100,0	



El 50 % de los RN con SD tuvieron malformaciones auriculares.

TABLA 28. Frecuencia de malformaciones auriculares.

MALFORMACIONES AURICULARES	FRECUENCIA	%
OREJAS PLEGADAS	11	25
OREJAS DE IMPLANTACIÓN BAJA	6	13,6
APENDICES PREAURICULARES	5	11,3

MALFORMACIONES OCULARES**TABLA 29. Frecuencia de malformaciones oculares**

	FRECUENCIA	%
HENDIDURAS PALPEBRALES OBLICUAS	40	90,9
EPICANTO	4	9
HIPERTELORISMO	1	2,2
ECTROPION CONGENITO LEVE BILATERAL.	1	2,2
PARPADOS SUPERIORES EVERTIDOS	1	2,2

El 100% de los RN con SD tuvieron algún tipo de malformación ocular.

MALFORMACIONES SOMÁTICAS**TABLA 30. Frecuencia de malformaciones somáticas más frecuentes.**

MALFORMACIONES MÁS FRECUENTES	FRECUENCIA	%
HIPOTONIA	32	72,7
CLINODACTILIA	21	47,7
PLIEGUE PALMAR UNICO TRANSVERSO	19	43,1
CUELLO CORTO	10	22,7
DIASTASIS ENTRE PRIMER Y SEGUNDO DEDOS DE LOS PIES	7	15,9
PUENTE NASAL AMPLIO	7	15,9
DIASTASIS DE RECTOS	6	13,6

TABLA 31. Frecuencia de malformaciones somáticas menos frecuentes.

MALFORMACIONES MENOS FRECUENTES	FRECUENCIA
PIEL REDUNDANTE DE LA NUCA	3
BRAQUIDACTILIA	3
PIEL SECA	2
CUTIS MARMORATA	2
HERNIA UMBILICAL	2
PLIEGUE PLANTAR	2
HERNIA SUPRAUMBILICAL	1
HERNIA DIAFRAGMÁTICA	1
ASIMETRIA CRANEAL	1
OCCIPUCIO PLANO	1
BOCA EN CAMPE	1
MAMILAS HIPOPLASICAS	1
TORAX ESTRECHO	1
FISURA LABIOPALATINA UNILATERAL DERECHA.	1
HIPOPLASIA ESTERNOCLEIDOMASTOIDEO	1
PULMON DERECHO HIPOPLASICO	1
FRENILLO SUBLINGUAL	1
PIE EQUINO VARO BILATERAL	1

OTRAS PATOLOGÍAS IDENTIFICADAS DE ACUERDO A LA GUÍA DE MANEJO DE RN CON SD

TABLA 32. Frecuencia de otras patologías asociadas al SD

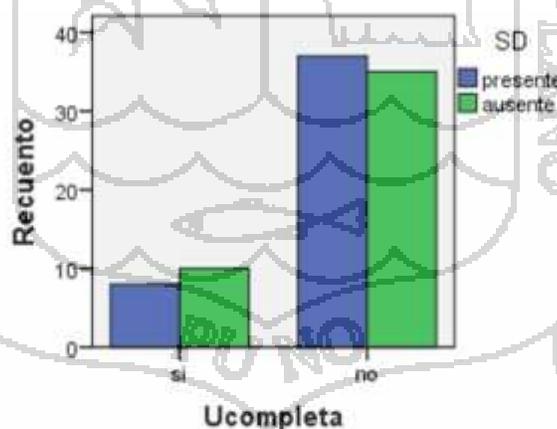
OTRAS PATOLOGÍAS	FRECUENCIA
DISFUNCIÓN NEUROFISIOLÓGICA AUDITIVA DERECHA DE ORIGEN PERIFÈRICO	2
DISFUNCION NEUROFISIOLOGICA AUDITIVA BILATERAL A PREDOMINO DERECHO	2
CADERAS LAXAS	2
DISPLASIA DE CADERAS	2
RETINA INMADURA	1
CABEZAS FEMORALES APLANADAS	1

4.1.2 FACTORES DE RIESGO MATERNOS PARA EL SD

1. ESCOLARIDAD:

TABLA 33. Estudios universitarios completos como factor de riesgo del SD.

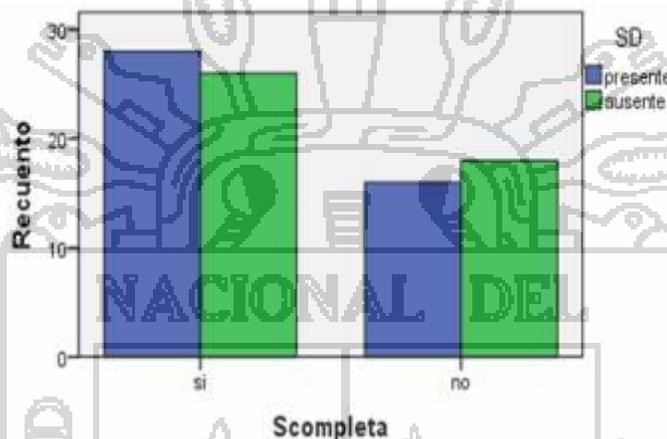
		SD		Total
		Presente	Ausente	
Universidad Completa	si	9	10	19
		20,5%	22,7%	21,6%
no		35	34	69
		79,5%	77,3%	78,4%
Total		44	44	88
		100,0%	100,0%	100,0%



Los estudios universitarios completos es un factor de protección insignificante. (OR= 0,874)(IC al 95%:0.3 a 2.4)

TABLA 34. Estudios secundarios completos como factor de riesgo del SD.

		SD		Total
		Presente	ausente	
Secundaria Completa	si	28	26	54
		63,6%	59,1%	61,4%
	no	16	18	34
		36,4%	40,9%	38,6%
Total		44	44	88
		100,0%	100,0%	100,0%

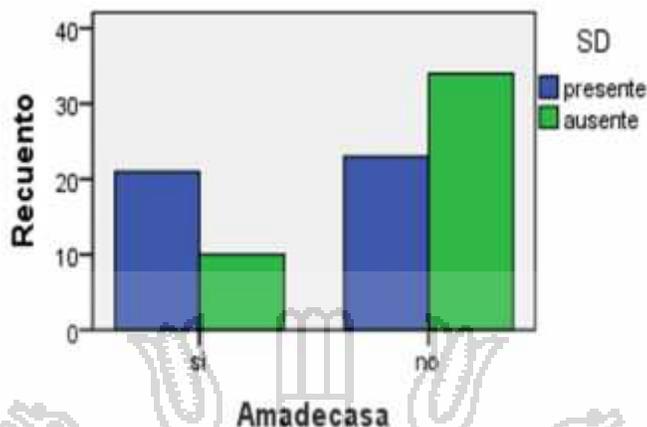


Las madres con estudios secundarios completos tienen 1.212 más riesgo de tener RN con SD (IC al 95%:0.5 a 2.9)

2. OCUPACIÓN:

TABLA 35. Ocupación: “de la casa” como factor de riesgo del SD.

		SD		Total
		Presente	ausente	
Ama de casa	si	21	10	31
		47,7%	22,7%	35,2%
	no	23	34	57
		52,3%	77,3%	64,8%
Total		44	44	88
		100,0%	100,0%	100,0%



Las madres con ocupación de la casa tienen 3,1 más riesgo de tener RN con SD (IC al 95%:1,2 a 7,8)

TABLA 36. Ocupación obrero no calificado como factor de riesgo para SD.

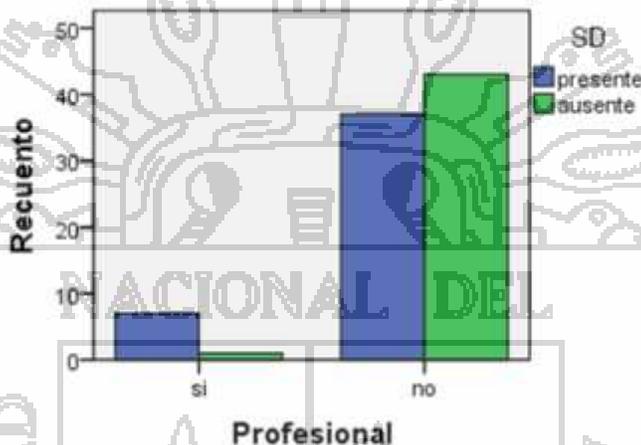
		SD		Total
		Presente	Ausente	
Obrero no calificado	Si	8	8	16
		18,2%	18,2%	18,2%
	No	36	36	72
		81,8%	81,8%	81,8%
Total		44	44	88
		100,0%	100,0%	100,0%



Las madres con ocupación obrero no calificado no tienen riesgo de tener RN con SD. (OR=1) (IC al 95%:0,3 a 3)

TABLA 37. Ocupación: “profesional” como factor de riesgo para SD.

		SD		Total
		presente	ausente	
Profesional	Si	7	1	8
		15,9%	2,3%	9,1%
	No	37	43	80
		84,1%	97,7%	90,9%
Total		44	44	88
		100,0%	100,0%	100,0%

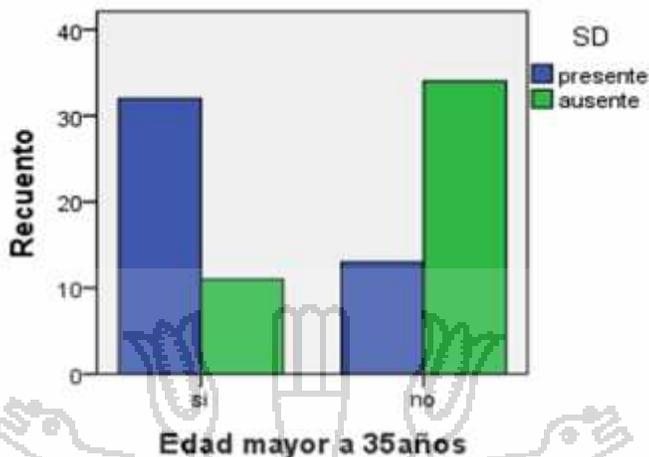


Las madres con ocupación profesional/Ejecutivo tienen 8,1 más riesgo de tener RN con SD (IC al 95%:0,7 a 58,7).

3. EDAD MATERNA:

TABLA 38. Edad mayor de 35 años como factor de riesgo materno para SD.

		SD		Total
		presente	Ausente	
Edad mayor a 35 años	si	32	11	43
		72,7%	25,0%	48,9%
	no	12	33	45
		27,3%	75,0%	51,1%
Total		44	44	88
		100,0%	100,0%	100,0%

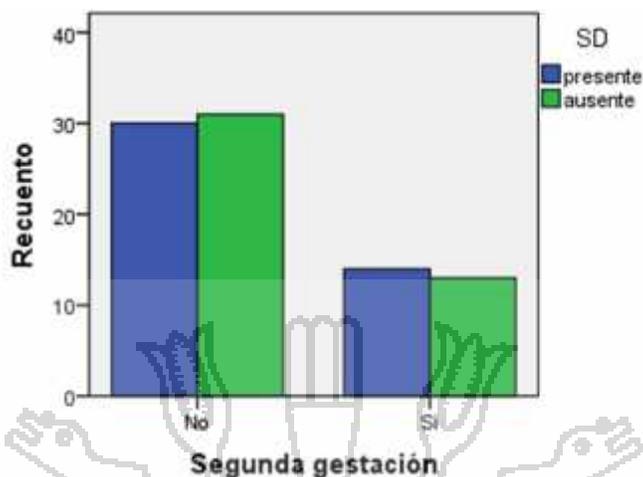


Las madres con edad mayor a 35 años tienen 8 veces más riesgo de tener RN con SD (IC al 95%:3,0 a 20,7).

4. NÚMERO DE GESTACIÓN:

TABLA 39. Segunda gestación como factor protector materno para SD.

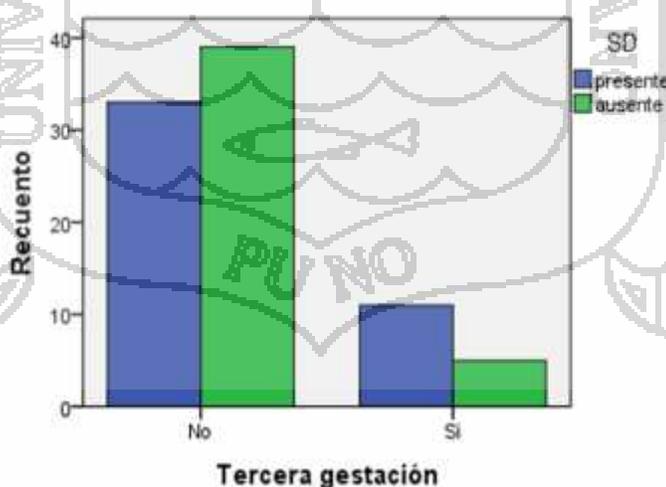
		SD		Total
		Presente	ausente	
Segunda Gestación	Si	14 31,8%	13 29,5%	27 30,7%
	No	30 68,2%	31 70,5%	61 69,3%
Total		44 100,0%	44 100,0%	88 100,0%



Las madres de RN con SD en su segunda gestación no tienen riesgo de tener RN con SD (OR: 0,9) (IC al 95%: 0,3 a 2,2)

TABLA 40. Tercera gestación como factor protector materno para SD.

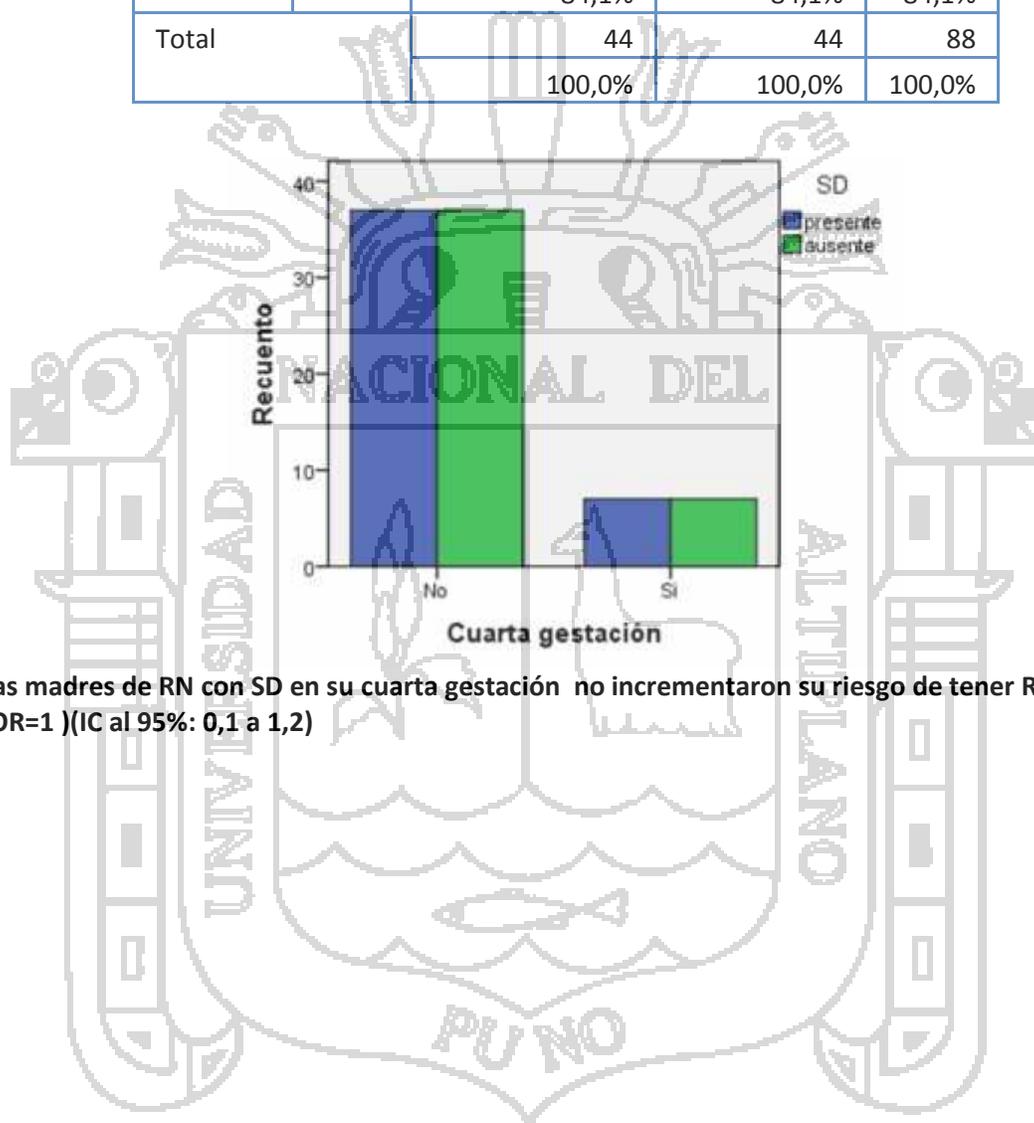
		SD		Total
		presente	Ausente	
Tercera Gestación	Si	11 25,0%	5 11,4%	16 18,2%
	No	33 75,0%	39 88,6%	72 81,8%
Total		44 100,0%	44 100,0%	88 100,0%



Las madres de RN con SD en su tercera gestación es un factor protector para tener RN con SD (OR=0,3) (IC al 95%: 0,1 a 1,2)

TABLA 41. Cuarta gestación como factor de riesgo materno para SD.

		SD		Total
		Presente	Ausente	
Cuarta Gestación	Si	7	7	14
		15,9%	15,9%	15,9%
	No	37	37	74
		84,1%	84,1%	84,1%
Total		44	44	88
		100,0%	100,0%	100,0%



Las madres de RN con SD en su cuarta gestación no incrementaron su riesgo de tener RN con SD (OR=1) (IC al 95%: 0,1 a 1,2)

5. RELACIÓN ENTRE ESCOLARIDAD DE LA MADRE Y DIAGNÓSTICO PRENATAL

TABLA 42. Relación entre escolaridad de la madre y diagnóstico prenatal.

		Diagnóstico prenatal		Total
		Si	No	
Escolaridad de la madre	Primaria completa	0	3	3
		0,0%	7,1%	6,8%
	Secundaria incompleta	0	1	1
		0,0%	2,4%	2,3%
	Secundaria Completa	1	27	28
		50,0%	64,3%	63,6%
	Universidad incompleta	0	3	3
		0,0%	7,1%	6,8%
	Universitaria completa	1	8	9
		50,0%	19,0%	20,5%
Total		2	42	44
		100,0%	100,0%	100,0%

Las madres de los RN con SD con secundaria completa sin diagnóstico prenatal representan el 64,3%

Las madres de los RN con SD con estudios universitarios completos sin diagnóstico prenatal representan el 19%.

CAPÍTULO V

5.1 DISCUSIÓN

5.1.1 SOBRE LAS FRECUENCIAS Y CARACTERÍSTICAS DEL SÍNDROME DOWN**1. FRECUENCIA DE RN CON SD EN EL HNERM**

En nuestro trabajo hemos encontrado que la tasa anual de RN con SD en el HNERM es de 5,1 por mil RN. Esta tasa es superior al promedio del ECLAMC (1,88 por mil), casi triplicándolo, y también es mayor que en Latino América (2,89 por mil), casi duplicándolo.¹⁰³

En la siguiente tabla podemos apreciar la tendencia al aumento a través de los años en Latinoamérica que contrasta con la tendencia a la disminución de casos de otros países del mundo como Irán con 0,32 por mil y España 0,60 por mil nacimientos vivos.

Evolución De Las Tasas De Prevalencia Al Nacimiento De Malformaciones Congénitas En Latinoamérica Según Un Informe Del International Clearinghouse For Birth Defects Monitoring Systems

Período	Tasa por 1 000
1974-1979	1,46
1985-1989	1,47
1990-1994	1,58
1995-1996	1,82
1998	1,88

¹⁰³ Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O. Estudio epidemiológico global del Síndrome Down. Rev chil pediatr 2011; 82 (2): 105-112

En la siguiente tabla podemos comparar las tasas promedio por año en los distintos países latinoamericanos que no incluye al Perú porque ningún hospital era partícipe del ECLAMC en el periodo de estudio.

Tasa De Prevalencia Al Nacimiento De Sd De Los Países Sudamericanos Del Eclamc.Periodo 1998-2005

País	Tasa por mil nacimientos
Chile	2,47
Argentina	2,01
Paraguay	1,98
Brasil	1,72
Colombia	1,72
Bolivia	1,55
Venezuela	1,49
Ecuador	1,48
Uruguay	1,32
Hospital Clínico Universidad de Chile	1,88
Total del ECLAMC	1,88

Si comparamos nuestro resultado con el promedio chileno y cada uno de sus hospitales participantes del ECLAMC notaremos que la Tasa de RN del HNERM casi las duplica.

Prevalencia Al Nacimiento De Sd En Los Hospitales Chilenos Participantes Del Eclamc. Periodo 1998-2005

Hospital	Tasa por 1 000 nacimientos
Curicó	2,86
Rancagua	2,72
Linares	2,68
San Borja Arriarán	2,60
Naval de Valparaíso	2,49
Sótero del Río	2,48
Sanatorio Alemán de Concepción	2,34
San José	2,23
Valdivia	1,90
Clinico Universidad de Chile	1,88
Promedio de Chile	2,41
Promedio del ECLAMC	1,88

Después de haber este contraste de datos podemos afirmar que el HNERM cuenta con la tasa más alta de RN con SD a nivel de los hospitales de Latinoamérica.

2. FORMA DE PRESENTACIÓN DE ACUERDO A ESTUDIO CITOGÉNÉTICO

En nuestro trabajo hemos encontrado que la alteración cromosómica en el 97.7 % de los RN con SD fue la trisomía libre y un 2.3% para la trisomía por traslocación (t(7;13)) lo cual es concordante con la literatura que reporta que más 90% de los casos se trata de una alteración cromosómica por trisomía del cromosoma 21 producida por la no-disyunción durante la meiosis, un 5% causado por traslocación entre el cromosoma 21 y otro cromosoma que suele ser el 14 o el 22 y solamente entre el 1 y el 3% de los casos por mosaicismo, no habiéndose encontrado ningún caso con este último en nuestro estudio.

3. USO DE PRUEBAS DE SCREENING PRENATAL

En nuestro estudio las pruebas de screening prenatales fueron usadas por el 90,9% de las madres de los RN con SD y de estas la única usada fue la ecografía. Sabemos que los marcadores ecográficos en forma aislada presentan una baja tasa de detección, que se corrobora con nuestros resultados, en los cuales sólo encontramos 3 casos de con marcadores ecográficos de SD y en total 8 casos con marcadores de cromosomopatías que corresponden al 18,2% de los casos.

A pesar de existir muchos protocolos como la de la ACOG, Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia que indican dentro de sus guías de manejo que toda mujer gestante mayor de 35 debería idealmente realizar screening de aneuploidia, con estrategias que comparen marcadores de 1ro y 2do semestre, considerando también que el screening de 1er trimestre es equiparable al de 2do trimestre, pudiéndose usarse incluso uno sólo.¹⁰⁴ La estimación de riesgo de defectos congénitos se basa en la evaluación de una serie de parámetros bioquímicos y ecográficos, que modifican (según sean positivos o negativos) el riesgo de base que (por edad y semanas de embarazo) presenta una mujer embarazada.

Nuestros resultados muestran que no se usaron pruebas de screening bioquímicos en ninguna fase de la gestación, a pesar de que el 72,8% de las madres de RN con SD en nuestro estudio tenían más de 35 años.

4. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

a. Escolaridad de la madre

En nuestro estudio la mayoría de las madres de los RN con SD del HNERM contaban con estudios secundarios completos (63,6%), seguidos en frecuencia por aquellas con educación

¹⁰⁴ Malone F, Canick J, Ball R. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med 2005; 353 (19): 2001-11.

universitaria completa (20,5%), lo que podría deberse a que el HNERM pertenece a la seguridad social que incluye en su mayoría a profesionales y empleados, además de corresponderse con las tasas de alfabetización del país, en la cual se garantiza la educación secundaria completa.

b. Ocupación de la madre

En nuestro estudio aproximadamente la mitad de las madres de RN con SD (47,7%) se ocupan de la casa, seguido en frecuencia por aquellas que son obreros no calificados(18,2), lo cual podría corresponderse con la situación de desempleo del país y la falta de garantías para la educación universitaria.

c. Distrito de procedencia

En nuestro estudio se encontró que la mayoría de las madres de RN con SD eran procedentes de 22 distritos de los 43 de la provincia de Lima que en su mayoría corresponden a la red asistencial REBAGLIATI.

5. ANTECEDENTES PRENATALES

a. Edad materna

En nuestro estudio encontramos que un tercio de las madres de RN con SD tenían entre 35 a 39 años (36,4%), seguido de aquellas entre 40 a 44 años (34,1%) sumando entre ellos más de dos terceras partes de los casos. Además encontramos un 34,1% de madres con edad mayor a 40 años, lo cual coincide con la teoría de que un tercio de los niños afectados con trisomía 21 nacen de mujeres de 40 años o más.

b. Diagnóstico prenatal

En nuestro estudio el 95.5% de las madres de los RN con SD no tuvieron conocimiento de esta condición en su embarazo, lo cual muestra con claridad el pobre enfoque que se está dando a la atención primaria y secundaria en este hospital. De esto deducimos que casi todas las madres

no fueron sometidas ni integradas precozmente a un programa educativo sobre RN con SD ni a asesoría genética prenatal.

c. N° gestación

En nuestro estudio un tercio de las madres con SD cursaba en su segundo embarazo (31,8%), disminuyendo progresivamente en frecuencia con mayor número de embarazos.

6. VARIABLES CLÍNICAS

a. Peso del RN con SD

En nuestro trabajo el peso promedio de los RN con SD fue de 2951 gramos, encontrándose el 34,1% de los RN con SD entre 3001 a 3500 gramos, igualado con el del 34,1% que pesan entre 2500 y 3000 gramos, deducimos de este modo que más de las dos terceras partes nacen con un peso normal. Este promedio de peso es comparable a los 3119 gr. para hombres y 3389 gr. para mujeres de un estudio de los países bajos.¹⁰⁵

A comparación de otros estudios que indicaban que el peso era ligeramente inferior al de la población normal (-0.8 DS).¹⁰⁶ En un estudio en el norte de Suecia en el periodo de 1995 a 1998 se encontró que un 14% de los RN con SD tenían un peso <2500 gramos siendo pequeños para la edad gestacional el 14¹⁰⁷. Estos datos se aproximan al de nuestro estudio con 13,3 % de RN con peso menor de 2500 gramos.

¹⁰⁵ Michel E. Weijerman, A. Marceline van Furth, Antonie Vonk Noordegraaf, Jacobus P. van Wouwe, Chantal J.M. Broers, Reinoud J.B.J. Gemke, Prevalence, Neonatal Characteristics, and First-Year Mortality of Down Syndrome: A National Study, *The Journal of Pediatrics*, 2008, 152, 1, 15

¹⁰⁶ Tüysüz B, Gökmar NT, Oztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012 Nov;158A(11):2656-64. doi: 10.1002/ajmg.a.35710. Epub 2012 Oct 5.

¹⁰⁷ Frid, C., Drott, P., Olausson, P. O., Sundelin, C. and Annerén, G. (2004), Maternal and neonatal factors and mortality in children with Down syndrome born in 1973–1980 and 1995–1998. *Acta Paediatrica*, 93: 106–112. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00683.x

b. Edad gestacional

En nuestro estudio casi dos terceras partes de las madres de RN con SD tuvieron una edad gestacional al momento del parto de 37-40 semanas. En nuestro estudio el 31,9 % eran prematuros, siendo valores superiores a los del estudio de Suecia mencionado anteriormente, donde un 25% de los RN con SD tenían una edad gestacional \leq a 36 semanas. También nuestro resultado de edad gestacional promedio de 37 semanas es similar a los del estudio de los países bajos que encontraron un promedio de 38 semanas.

7. MALFORMACIONES ASOCIADAS AL SD

a. SOMÁTICAS

MÁS FRECUENTES:

En nuestro estudio se encontró reportes de hipotonía en el 72,7%, clinodactilia en el 47.7 %, pliegue palmar único en el 43,1 %, separación entre el primer y segundo dedos de los pies en el 15.9%, cuello corto en el 22.7%, puente nasal amplio en el 15.9%, diástasis de rectos en el 13.6%, que siendo nuestros hallazgos más frecuentes en RN con SD, dichos valores son inferiores a los reportados por la literatura que indica Hipotonía 80%, Clinodactilia del 5to dedo en 60%, Pliegue palmar único 45%, Separación entre 1er y 2do dedo del pie 68%, cuello corto 61%, puente nasal amplio 68%.

Destacamos la notable diferencia que existe en la presentación de separación entre el primer y segundo dedos de los pies, cuello corto y puente nasal amplio.

MENOS FRECUENTES

En nuestro los hallazgos menos frecuentes como piel redundante de la nuca en 6,8%. En la literatura se reporta como uno de los hallazgos más frecuentes (Piel redundante en la nuca

80%), es más, nosotros no reportamos hallazgos como Micro braquicefalia, Protrusión de la lengua ni paladar estrecho, siendo estas manifestaciones habituales en distintas fuentes de literatura.

En nuestro estudio reportamos otro tipo de malformaciones asociadas (Ver tabla)

TABLA 30. Frecuencia de malformaciones somáticas menos frecuentes.

MALFORMACIONES	FRECUENCIA
BRAQUIDACTILIA	3
PIEL SECA	2
CUTIS MARMORATA	2
HERNIA UMBILICAL	2
HERNIA SUPRAUMBILICAL	1
HERNIA DIAFRAGMÁTICA	1
ASIMETRIA CRANEAL	1
OCCIPUCIO PLANO	1
BOCA EN CAMPE	1
MAMILAS HIPOPLASICAS	1
TORAX ESTRECHO	1
FISURA LABIOPALATINA UNILATERAL DERECHA.	1
HIPOPLASIA ESTERNOCLEIDOMASTOIDEO	1
PULMON DERECHO HIPOPLASICO	1
FRENILLO SUBLINGUAL	1
PIE EQUINO VARO BILATERAL	1

b. CRANEOFACIALES

1.- Oculares

En nuestro estudio encontramos que las hendiduras palpebrales oblicuas están presentes en el 90,9% y el epicanto en el 9% de los casos, valores que coincide con la literatura que reporta fisuras palpebrales hacia arriba en un 80%, pero se diferencia notablemente en porcentaje en el caso del epicanto con un 59% en los reportes.

No reportamos en nuestro estudio descripción de Manchas de Brushfield (56% en la literatura) que podría corresponder a que la mayoría de RN del HNERM no son de ojos claros, lo que haría difícil su evaluación.

Pero si encontramos casos de hipertelorismo, ectropión leve bilateral y párpados superiores evertidos.

El 100% de nuestros casos tuvieron algún tipo de malformación ocular.

2.- Auriculares

En nuestro estudio encontramos que las orejas plegadas se presentaron en 25%, las orejas de implantación baja en un 13,6% que al ser contrastada con la literatura que indica Orejas pequeñas, con hélices pegados 99%, Orejas implantación baja 50%, se reportan en nuestro estudio con mucha menor frecuencia. Siendo más comúnmente encontrados los apéndices pre auriculares en un 11,3%. Debemos considerar que cerca de la mitad de nuestros casos no tuvieron malformaciones auriculares.

c. MALFORMACIONES CARDIACAS

Según la literatura cerca de un 40-60% de los pacientes con SD presentan defectos congénitos cardiacos mayores, cuyo dato en nuestro estudio es del 75%. Probablemente este hallazgo se deba al uso sistemático del ecocardiograma.

Las cardiopatías más frecuentes en la literatura internacional son el canal auriculo-ventricular seguidos de la comunicación interventricular perimembranosa (CIV), comunicación interauricular (CIA), ductus arterioso (PCA) y tetralogía de fallot. Los defectos septales auriculoventriculares representan un 45 % de los casos.¹⁰⁸ Otros estudios describen defectos septal

¹⁰⁸ MacLean D. Congenital Anomalies. En: MacDonald, Mhairi G Seshia, Mary M.; Mullett, Martha D, editors. Avery's Neonatology: Lippincott Williams & Wilkins, 6th Edition, 2005, Chapter 38

atrioventricular en un 39% de los pacientes, defecto septal auricular ostium secundum 42%, defecto septal ventricular 43% y tetralogía de fallot 6%.

Estos datos contrastan con nuestros hallazgos que reportan un 65,9 % de casos con CIA, de este modo siendo la cardiopatía más frecuente, seguida de la PCA con un 63,6% y de CIV con un 22,7%, no habiéndose hallado en ningún caso canal auriculo-ventricular. Un estudio mexicano realizado durante 5 años, evaluó niños con síndrome de Down desde el nacimiento hasta los 13 años encontrando estadísticas similares a este estudio donde el ductus arterioso fue la cardiopatía más frecuente, seguida del defecto septal auricular y el defecto septal interventricular y en cuarto lugar defecto auriculoventricular.¹⁰⁹

La cardiopatías coexistentes más frecuentes fueron CIA+PCA (20,5%) y CIA+PCA+Otro tipo de malformación congénita del corazón (20,5%).

Esto confirma que existe variabilidad poblacional en la distribución de los defectos cardiacos.¹¹⁰

Algunas manifestaciones cardiacas que reportamos en este estudio son Hipertensión Pulmonar (15,9%), Foramen Oval Permeable (13,6%), Insuficiencia tricuspídea (9%), estenosis pulmonar (6,8%) siendo relativamente frecuentes estos hallazgos, más de lo que cabría esperar.

d. MALFORMACIONES GASTROINTESTINALES

La segunda anomalía congénita más frecuente en los pacientes Down son las alteraciones gastrointestinales. En nuestro estudio, un 8,9 % de los pacientes presentaron malformaciones gastrointestinales, comparable con lo descrito por la literatura de un 10-12%; generalmente

¹⁰⁹ Figueroa J, Del Pozzo B. Malformaciones cardiacas en los niños con síndrome de Down. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 894-899

¹¹⁰ Freeman, Sallie B. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. Gen in Medicine. 2008; 10(3): 173-180

requiriendo abordaje quirúrgico.¹¹¹ La atresia u obstrucción duodenal, enfermedad de Hirschsprung y la atresia esofágica son las alteraciones más frecuentes descritas lo cual se podría relacionar con los hallazgos de nuestro estudio, porque los pacientes presentaron estenosis duodenal (2,3%), segmentos colónicos redundantes y dilatados (2,3%).

Algunas malformaciones gastrointestinales que reportamos en este estudio son las malformaciones anorrectales mas otro tipo de malformaciones (4,5%), la malrotación intestinal (2,3%) y el páncreas anular (4,5%).

e. MALFORMACIONES GENITOURINARIAS

En cuanto a las anomalías congénitas genitourinarias, se encontraron en 7 de nuestros pacientes, correspondiendo al 15,9 %. Estudios recientes indican una prevalencia mayor de anomalías genitourinarias en síndrome de Down versus la población general de un 3,2% comparado con un 0,7%, encontrando un aumento del riesgo significativo de anomalías como obstrucciones uretrales anteriores (OR: 29.7 [95% CI: 4.0 -217.7]), hidronefrosis (OR: 8.7 [95% CI: 6.8 -11.0]), displasia quística renal (OR: 4.5 [95% CI: 1.5-14.1]), hidroureter (OR: 8.5 [95% CI: 3.5-20.4]), hipospadias (OR: 2.0 [95% CI: 1.4 -2.9]), válvulas uretrales posteriores (OR: 7.1 [95% CI: 1.8 -28.8]) y agenesia renal (OR: 5.4 [95% CI: 2.8 -10.4]).¹¹² Estos datos se corroboran parcialmente en nuestro estudio, ya que encontramos hidroureteronefrosis en un 2,3%, riñones microquísticos bilaterales en 2,3%, pelviectasia renal en 2,3%.

Reportamos en este estudio el hallazgo de otras malformaciones genitales como hidrocele bilateral en el 4,5%, fimosis 4,5%, micropene 4,5%, rafe prominente en el 2,3%.

¹¹¹ Allshouse, M. Trisomy 21 and the pediatric surgeon. *Curr Opin Pediatrics* 2006; 18(3): 298-304

¹¹² Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2009 Oct; 124(4):e615-21

f. OTRAS PATOLOGÍAS

De acuerdo a la literatura debido a la hipotonía y la laxitud ligamentosa y a las displasias esqueléticas, con el tiempo se observan problemas esqueléticos en un 10-20% tales como inestabilidad atlantoaxoidea o subluxación atlantoaxoidea, escoliosis, inestabilidad de la rótula, subluxación/luxación de la cadera, pie plano y metatarso varo.¹¹³ Pero en nuestros hallazgos sólo reportamos caderas laxas (4,5%), displasia de caderas (4,5%) y cabezas femorales aplanadas (2,3%).

Un 50% de los niños con SD tiene alteraciones auditivas con pérdida de la audición de tipo conductiva, neurosensorial o mixta, la cual se observa en todos los grados. La mayor parte de los casos son por hipoacusia conductiva y un 4% por sordera neurosensorial. En general los niños de 2 meses a 3 años de edad presentan audición normal en el 34% de casos, el 28% tiene hipoacusia unilateral y un 38% padece hipoacusia bilateral.¹¹⁴ En nuestro estudio sólo logramos identificar una disfunción neurofisiológica auditiva en el 9%. Lo que podría corresponder a la falta de realización de estudios de potenciales evocados auditivos por falta de seguimiento en el manejo de estos niños.

En nuestro estudio logramos identificar otras patologías asociadas a los RN con SD como retina inmadura (2,3%) que puede ser un hallazgo incidental.

A pesar de que entre las endocrinopatías asociadas con SD, las tiroidopatías son las más conocidas y que pueden ocurrir tan temprano como al nacimiento¹¹⁵ no hemos encontrado en nuestro estudio ningún caso de hipotiroidismo.

¹¹³ Kaminker P, Armando Romina. Síndrome de Down: enfoque clínico-genético, Arch. Argent. Pediatr. Mayo –Junio 2008; 106 (3)

¹¹⁴ Chen Harold. Down Syndrome. eMedicine (artículo electrónico) 2007, August. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/TOPI615.HTM> (Harold, 2007)

¹¹⁵ Graber E, Chacko E, Regelman MO, Costin G, Rapaport. Down syndrome and thyroid function. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012 Dec;41(4):735-45. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.008.

5.1.2 SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO MATERNOS

8. FACTORES DE RIESGO MATERNOS

a. ESCOLARIDAD

- En nuestro estudio, las madres con estudios universitarios completos fue un factor de protección insignificante de tener RN con SD ($OR=0,874$)(IC al 95%:0.3 a 2.4), sin embargo no es significativo.
- Las madres con estudios secundarios completos tienen 1.212 veces más riesgo de tener RN con SD (IC al 95%:0.5 a 2.8) pudiendo tener riesgo insignificante, que sin embargo no es significativo.

b. OCUPACIÓN

- Las madres con ocupación de la casa tienen 3,1 veces más riesgo de tener RN con SD (IC al 95%:1,2 a 7.7) .Las madres con ocupación profesional/Ejecutivo tienen 8,1 veces más riesgo de tener RN con SD (IC al 95%:0,9 a 69,2) teniendo un riesgo elevado, que sin embargo podría ser confusa su interpretación ya que el HNERM es un hospital de asegurados profesionales.
- La escolaridad y ocupación de la madre añosa que ya tuvo hijos, podría ser un factor de protección ya que al desincentivarlas de un nuevo embarazo sería una medida de salud pública de bajo costo, que sólo necesitaría de educación a las parejas, que deben ser informadas de los riesgos, lo que evitaría un gran número de niños afectados. Por

desgracia, no es un problema de fácil solución, ya que hay parejas de edades mayores, aún bien informadas, que deciden tener un hijo.¹¹⁶

c. EDAD MATERNA

- La edad promedio de las madres de RN con SD en nuestro trabajo es de 36,86 años, siendo el rango de edad más frecuente es de 35 a 39 años, seguido del rango de 40-44 años, lo que podría de algún modo condicionar la alta prevalencia del SD en el HNERM, ya que el riesgo de tener un hijo con este síndrome aumenta a partir de los 35 años y a medida que avanza la edad de la gestante, de forma que entre los 20 y 24 años el riesgo es de 1/1500, mientras que a los 48 años, el riesgo es de 1/20.¹¹⁷
- En nuestro trabajo hemos encontrado que las madres con edad mayor a 35 años tienen 8 veces más riesgo de tener RN con SD (IC al 95%:3,0 a 20,7).

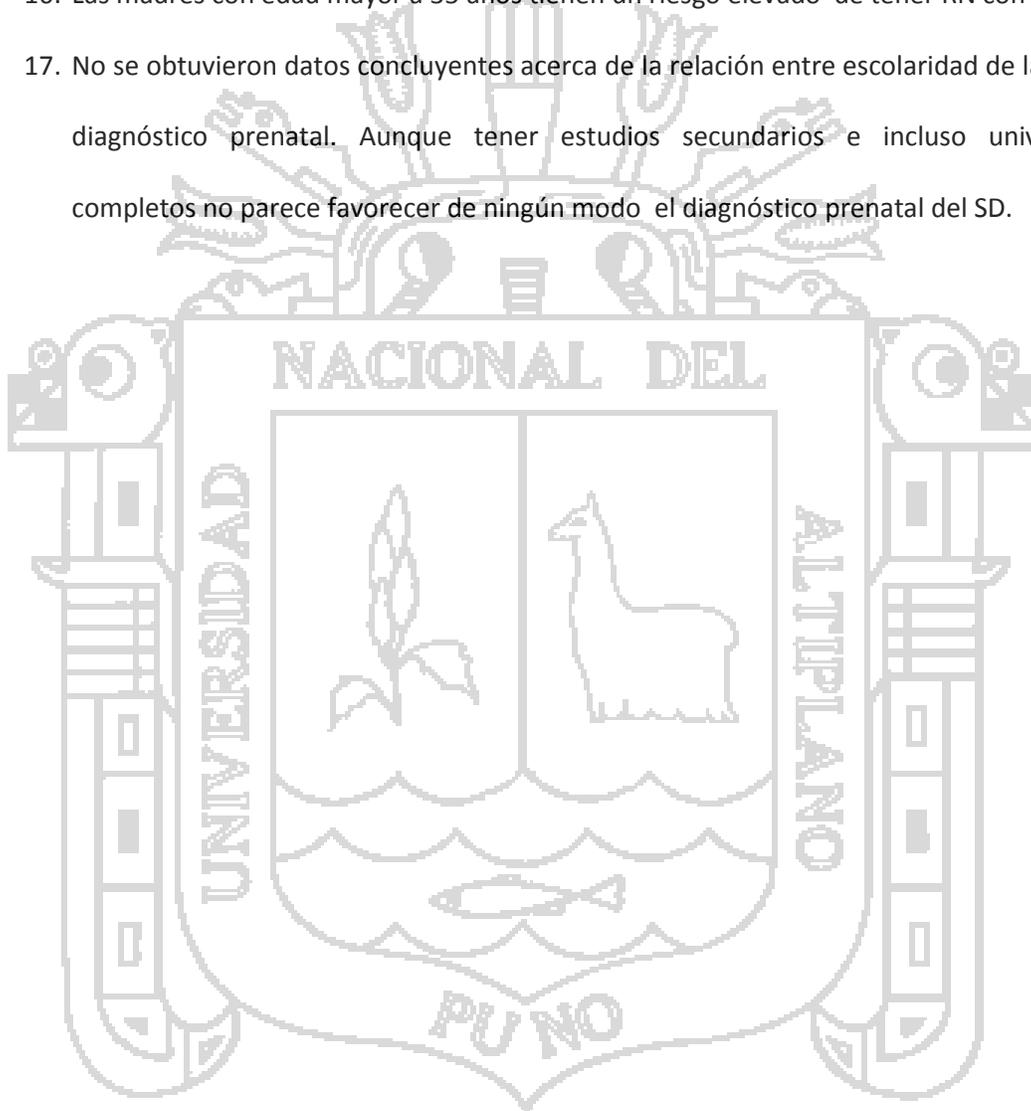
¹¹⁶ Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O. Estudio epidemiológico global del síndrome Down. Rev chil pediatr 2011; 82 (2): 105-112

¹¹⁷ López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.

5.2 CONCLUSIONES

1. El HNERM tiene las tasas más altas de SD en comparación al promedio de los hospitales participantes del ECLAMC de Latinoamérica y de otros programas mundiales de registro de malformaciones congénitas.
2. La anomalía citogenética más frecuente en RN con SD del HNERM fue la trisomía libre.
3. El 90,9% de las madres de RN con SD hicieron uso de la ecografía prenatal, en un promedio de 4 veces durante su embarazo, pero sólo en el 18,2% de los casos se sospecharon cromosomopatías.
4. La gran mayoría de las madres de RN con SD tenían al menos estudios secundarios completos.
5. Dos terceras partes de las madres de RN con SD tendrían entre 35 a 44 años de edad.
6. Casi el total de las madres de RN con SD no tuvieron conocimiento de esta condición en su embarazo.
7. Más de las dos terceras partes de RN con SD tienen un peso entre 2500 a 3500 gramos.
8. Más del 60% de los partos de RN con SD fue a una edad gestacional mayor de 37 semanas.
9. Existen diferencias respecto al tipo y frecuencia de malformaciones cardíacas en RN con SD del HNERM.
10. Existen diferencias respecto al tipo y frecuencia de malformaciones gastrointestinales en RN con SD del HNERM.
11. Existen diferencias respecto al tipo y frecuencia de otras malformaciones en RN con SD del HNERM.
12. Hemos encontrado con frecuencia patologías en los RN con SD escasamente reportadas en la literatura.

13. La escolaridad no parece ser un factor de riesgo para el SD.
14. Las ocupaciones maternas: profesional y ama de casa se relacionan con un riesgo incrementado de tener RN con SD.
15. Las madres que cursaban su tercera gestación tuvieron un factor protector contra el SD.
16. Las madres con edad mayor a 35 años tienen un riesgo elevado de tener RN con SD.
17. No se obtuvieron datos concluyentes acerca de la relación entre escolaridad de la madre y diagnóstico prenatal. Aunque tener estudios secundarios e incluso universitarios completos no parece favorecer de ningún modo el diagnóstico prenatal del SD.



5.3 RECOMENDACIONES

El hacer investigación para conocer la “real” situación clínico epidemiológico de este grupo de pacientes en los diferentes hospitales es necesario para evitar complicaciones, realizar intervenciones tempranas y en un futuro mejorar la calidad de vida de estos pacientes y su entorno familiar.

Se necesitan estudios multicéntricos con este mismo diseño que incluyan mayor número de pacientes a más largo plazo y en otros hospitales nacionales, para poder realizar asociaciones estadísticas que puedan tener más significancia a nivel nacional.



BIBLIOGRAFÍA Y OTRAS FUENTES DE INFORMACIÓN

- 1) ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin No 77: screening for fetal chromosomal abnormalities. *Obstet Gynecol.* 2007;109:217–227.
- 2) Al-Aama JY, Bondagji NS, El-Harouni AA. Congenital heart defects in Down syndrome patients from western Saudi Arabia. *Saudi Med J.* 2012 Nov;33(11):1211-5.
- 3) Allshouse, M. Trisomy 21 and the pediatric surgeon. *Curr Opin Pediatrics* 2006; 18(3): 298-304
- 4) *Am J Phys Anthropol.* 2013 May;151(1):49-57. doi: 10.1002/ajpa.22255. Epub 2013 Mar 15.
- 5) Avent ND. Maternal plasma biomarkers for down syndrome: present and future. *Drugs Today (Barc).* 2013 Feb;49(2):145-52. doi: 10.1358/dot.2013.49.2.1888610.
- 6) Bricker L, Garcia J, Henderson J. Ultrasound screening in pregnancy: a systematic review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness and women's views. *Health Technol Assess.* 2000;4:i–vi, 1–193.
- 7) Cetin Z et al. A patient with Down syndrome with a de novo derivative chromosome 21. *Gene.* 2012 Oct 10;507(2):159-64. doi: 10.1016/j.gene.2012.07.018. Epub 2012 Jul 22.
- 8) Chen Harold. Down Syndrome. eMedicine (artículo electrónico) 2007, August. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/TOPI615.HTM> (Harold, 2007)
- 9) Cocchi G, Gualdi S, Bower C, et al: International Trends of Down Syndrome 1993-2004 Birth relation to maternal age and Terminations of pregnancies. *Birth Defects Research (Part A).* 2010. 88: 474-9.
- 10) Cole R, Jones G. Testing times: do new prenatal tests signal the end of Down syndrome? *N Z Med J.* 2013 Mar 1;126(1370):96-102.
- 11) Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: An update and review for the primary physician. *Clin Pediatr* 1991; 30:233.
- 12) Dan S et al. Clinical application of massively parallel sequencing-based prenatal noninvasive fetal trisomy test for trisomies 21 and 18 in 11,105 pregnancies with mixed risk factors. *Prenat Diagn.* 2012 Dec;32(13):1225-32. doi: 10.1002/pd.4002. Epub 2012 Nov 9.
- 13) Dave McDonald. Cytogenetics Information Site (ed.): "Citogenética básica"
- 14) Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.
- 15) Dolores et al. Experiencia en la aplicación de la "Guía de salud para
- 16) Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard* 1995; 33 (1): 54-6.
- 17) Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, et al. Infantile spasms in Down syndrome-effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003; 55 (1-2): 21-7.
- 18) Engels MA1, Bhola SL2, Twisk JW3, Blankenstein MA4, van Vugt JM5. Evaluation of the introduction of the national Down syndrome screening program in the Netherlands: age-related uptake of prenatal screening and invasive diagnostic testing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 Dec 15. pii: S0301-2115(13)00613-1. doi: 10.1016/j.ejogrb.2013.12.009.
- 19) Figueroa J, Del Pozzo B. Malformaciones cardiacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 894-899
- 20) Freeman, Sallie B. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Gen in Medicine.* 2008; 10(3): 173-180
- 21) Frid, C., Drott, P., Olausson, P. O., Sundelin, C. and Annerén, G. (2004), Maternal and neonatal factors and mortality in children with Down syndrome born in 1973–1980 and 1995–1998. *Acta Paediatrica*, 93: 106–112. doi: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00683.x

- 22) Gaete, Beatriz, Mellado, Cecilia, & Hernández, Marta. (2012). Trastornos neurológicos en niños con Síndrome Down. *Revista médica de Chile*, 140(2), 214-218.
- 23) Gersak K, Vesel S. ¿Can prenatal detection of Down syndrome be improved by enhancing obstetricians' skills of performing adequate foetal cardiac examination at the primary level?. *J Perinat Med*. 2013 May 1;41(3):317-21. doi: 10.1515/jpm-2012-0204.
- 24) Getz L, Kirkengen AL. Ultrasound screening in pregnancy: advancing technology, soft markers for fetal chromosomal aberrations, and una cknowl edged e thi c a l di l emma s . *Soc Sc i Med*. 2003;56:2045–2057.
- 25) Graber E, Chacko E, Regelmann MO, Costin G, Rapaport R. Down syndrome and thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Dec;41(4):735-45. doi: 10.1016/j.ecl.2012.08.008.
- 26) Gu EZ, Gu Q, Han P, Tian D, Chen YY. [Influencing factors of utilization of prenatal screening for Down's syndrome].[Article in Chinese]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2012 Apr;46(4):307-10.
- 27) Hall BM. Mongolism: A clinical and cytogenetic study. *Acta Paediatr Suppl* 1964; 154:1-95.
- 28) Health Supervision for Children With Down Syndrome. Marilyn J. Bull and the Committee on Genetics. *Pediatrics* 2011;128:393; originally published online July 25, 2011
- 29) Hook Eb, Carothers Ad, Hecht Ca. Elevated maternal age-specific rates of Down síndrome liveborn offspring of women of Mexican and Central American origin in California. *Prenat Diagn* 1999; 19: 245-51.
- 30) Hook EB, Lindsjo A. Down syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York State study. *Am J Hum Genet* 1978; 30 (1):19-27.
- 31) Jones KL et al. A triple threat: Down syndrome, congenital central hypoventilation syndrome, and Hirschsprung disease. *Pediatrics*. 2012 Nov;130(5):e1382-4. doi: 10.1542/peds.2011-3844. Epub 2012 Oct 8.
- 32) Julio Nazer H, Lucía Cifuentes O. Estudio epidemiológico global del Síndrome Down. *Rev chil pediatr* 2011; 82 (2): 105-112
- 33) Julio Nazer H1, Alfredo Aguila R1, Lucía Cifuentes O2. Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 1549-1557
- 34) Kaminker P, Armando R. Down syndrome: first part: clinical and genetic approach. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106 (3): 249-59.
- 35) Kaminker P, Armando Romina. Síndrome de Down: enfoque clínico-genético, *Arch. Argent. Pediatr*. Mayo –Junio 2008; 106 (3)
- 36) Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2009 Oct; 124(4):e615-21
- 37) Langlois S et al. Current status in non-invasive prenatal detection of down syndrome, trisomy 18, and trisomy 13 using cell-free DNA in maternal plasma. *J Obstet Gynaecol Can*. 2013 Feb;35(2):177-81.
- 38) lejeune j, gautier m, turpin r. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C R Hebd Seances Acad Sci*. 1959 Mar 16; 248(11):1721-2.
- 39) Jeniceck, M. Epidemiología, la lógica de la medicina moderna. Editorial Masson, 1992.
- 40) Levenson D. Talking about Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A:7-8.
- 41) Lic. María Emilia Ferrero Oteiza et al. Tendencias Del Síndrome Down En Cuba. Su Relación Con Edad Materna Y Tasa De Fecundidad. *Rev Cubana Pediatr* 1998;70(3):141-7
- 42) López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz.

- 43) López de Argumedo, M.; Egües, N., Lapuente J.L.: Cribado prenatal del Síndrome Down. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 2007. Informe Osteba no: D-07-04.
- 44) MacLean D. Congenital Anomalies. En: MacDonald, Mhairi G Seshia, Mary M.; Mullett, Martha D, editors. *Avery's Neonatology: Lippincott Williams & Wilkins, 6th Edition, 2005, Chapter 38*
- 45) Malone F, Canick J, Ball R. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353 (19): 2001-11.
- 46) Martínez-Frías ML: Situación del Síndrome Down en nuestro país. Aclaración conceptual sobre su frecuencia y visibilidad. <http://www.madrimasd.org>. 2010.
- 47) Mazzoni DS, Ackley RS, Nash DJ. Abnormal pinna type and hearing loss correlations in Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1994 Dec;38 (Pt 6):549-60.
- 48) McGrath RJ, Stransky ML, Cooley WC, Moeschler JB. National Profile of Children with Down Syndrome: Disease Burden, Access to Care, and Family Impact. *J Pediatr* 2011 Jun 8.
- 49) McKusick Victor. Down Syndrome. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (Artículo electrónico) 1994, July. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=190685>
- 50) Meagan Smith, Jeannie Visootsak. Noninvasive screening tools for Down syndrome: a review. *International Journal of Women's Health* 2013;5 125–131
- 51) Medigraphic. "Personas con Síndrome Down" de la Academia Americana de Pediatría de 2001 en pacientes del Hospital Universitario. Artículo original. Vol. 65, julio-agosto 2008.
- 52) Menkes, *Textbook of Child Neurology*, 5th ed, p213
- 53) Michel E. Weijerman, A. Marceline van Furth, Antonie Vonk Noordegraaf, Jacobus P. van Wouwe, Chantal J.M. Broers, Reinoud J.B.J. Gemke, Prevalence, Neonatal Characteristics, and First-Year Mortality of Down Syndrome: A National Study, *The Journal of Pediatrics*, 2008, 152, 1, 15
- 54) Morris JK. Trisomy 21 mosaicism and maternal age. *Am J Med Genet A.* 2012 Oct;158A(10):2482-4. doi: 10.1002/ajmg.a.35571. Epub 2012 Aug 17.
- 55) Mueller rf, young id. *Emery's elements of medical genetics.* 9th edition. Churchill livingtone. 1995.
- 56) Nazer J, Cifuentes L, Meza M. Incidencia de las malformaciones congénitas en 10 maternidades chilenas participantes en el ECLAMC. Comparación de tres períodos (1971-1977, 1982-1988, 1989-1994). *Rev Méd Chile* 1997; 125: 993-1001.
- 57) Nazer J, Eaglin Ma, Cifuentes L. Incidencia Del Síndrome Down En La Maternidad Del Hospital Clínico De La Universidad De Chile. Un Registro de 25 años: 1972-1997. *Rev Méd Chile* 1998; 126: 383- 90.
- 58) Nazer J, Hübner Me, Cifuentes L, Ramírez R, Catalán J, Ruiz G. Aumento de la incidencia del Síndrome de Down y su posible relación con el incremento de la edad materna. *Rev Méd Chile* 1991; 119: 465-71.
- 59) Nelson Gómez Viera, Magister en Epidemiología Clínica Epidemiología Clínica, Editorial. *Rev. Cubana Med.* 1997;36(2):81-83
- 60) Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Br Med J.* 1992; 304: 867-89.
- 61) Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75 821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-orientated two-stage first trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(3): 221-6.

- 62) Nyberg DA, Souter VL. Sonographic markers of fetal trisomies: second trimester. *J Ultrasound Med.* 2001;20:655–674.
- 63) Ojeda María Elena, Rodrigo Moreno. Alta prevalencia de síndrome de Down en el Hospital Regional Rancagua, Chile. Período 1997-2003. *Rev Méd Chile* 2005; 133: 935-942.
- 64) Parker SE et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010 Dec; 88(12):1008-16.
- 65) Prats P, Rodríguez I, Comas C, Puerto B. First trimester risk assessment for trisomy 21 in twin pregnancies combining nuchal translucency and first trimester biochemical markers. *Prenat Diagn.* 2012 Oct;32(10):927-32. doi: 10.1002/pd.3934. Epub 2012 Jul 3.
- 66) Protocolos UMF-Hospital Materno Infantil. Ecografía de primer trimestre y screening de alteraciones cromosómicas y estructurales en el primer trimestre del embarazo.
- 67) Prötzel Pinedo, Manassero Morales, Yábar Yábar. Síndrome Down, Guía De Práctica Clínica Basada En Evidencias. Serv.genética-HNERM.2010.
- 68) Rubens-Figueroa J, del Pozzo-Magaña B, Pablos-Hach JL, Calderón-Jiménez C, Castrejón-Urbina R. Heart malformations in children with Down syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 894-9.
- 69) Salvador J, Martínez-Frías ML. Estudio epidemiológico del Síndrome Down en España. Madrid:Ministerio de Sanidad y Consumo,1989:89-95.
- 70) Sackett D, Haynes B, Tugwell P. Epidemiología clínica: una ciencia básica para la medicina clínica. Madrid: Díaz de Santos; 1989.
- 71) Sarici D et al. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. *Ital J Pediatr.* 2012 Sep 17;38:44. doi: 10.1186/1824-7288-38-44.
- 72) Sifakis S, Papantoniou N, Kappou D, Antsaklis A Noninvasive prenatal diagnosis of Down syndrome: current knowledge and novel insights. *J Perinat Med.* 2012 Feb 13;40(4):319-27. doi: 10.1515/jpm-2011-0282.
- 73) Snijders RJM, Sundberg K, Holzgreve W, Henry G, Nicolaides KH. Maternal age and gestation-specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 14: 167-70.
- 74) Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders RJM, Nicolaides KH. A Screening program for trisomy 21 at 10–14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free β -human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999; 13: 231-7.
- 75) Starbuck JM, Cole TM 3rd, Reeves RH, Richtsmeier JT. Trisomy 21 and facial developmental instability.
- 76) Stedman, 25th ed
- 77) Thompson and thompson. *Genetics in medicine.* 4th Edition WB Saunders Company. 1986; 126-29.
- 78) Tüysüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's síndrome. *Acta Paediatr.* 2001 Dec; 90(12):1389-93.
- 79) Tüysüz B, Göknaç NT, Öztürk B. Growth charts of Turkish children with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012 Nov;158A(11):2656-64. doi: 10.1002/ajmg.a.35710. Epub 2012 Oct 5.
- 80) Verma IC, Lall M, Dua Puri R. Down syndrome in India--diagnosis, screening, and prenatal diagnosis. *Clin Lab Med.* 2012 Jun;32(2):231-48. doi: 10.1016/j.cl.2012.04.010.
- 81) Wellesley D, Dolk H, Boyd PA, et al. Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:521–526.

ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE CONSOLIDADO DE DATOS

FECHA DE REG. ECLAMC:	NOMBRE DEL RN:		
Escolaridad de la madre	1. NO: No lee 2. NO: Si lee 3. Primaria incompleta 4. Primaria completa	5. Secundaria incompleta 6. Secundaria completa 7. Universidad incompleta 8. Universidad completa	
Ocupación de la madre	1. De la casa 2. Desocupado 3. Obrero no calificado 4. Obrero calificado	5. Obrero independiente 6. Empleado 7. Patrón 8. Profesional/ Ejecutivo	
Distrito de procedencia	1. Breña 2. Surco 3. Cercado de Lima 4. Chorrillos 5. Jesús María	6. Lince 7. Miraflores 8. La Molina 9. San Isidro 10. Otros	
Edad Materna	1. <19 años 2. 19 – 24 años 3. 25-29 años 4. 30-34 años	5. 35-39 años 6. 40-44 años 7. ≥45 años	
Diagnóstico prenatal	1. Si 2. No	Pruebas de screening prenatal	1. Si 2. No
Nro. De gestación	1. 1 2. 2 3. 3	4. 4 5. ≥5	
Forma de presentación	1. Trisomía libre 2. Trisomía por traslocación	3. Mosaico	
Peso del RN	1. <2500 2. 2500-3000 3. 3001-3500	4. 3501-4000 5. 4001-4500 6. >4500	
Edad gestacional	1. ≤36 2. 37-40	3. ≥40	
Cardiopatía congénita	1. No 2. CIA 3. CIV	4. PCA 5. Otras	
Malformaciones gastrointestinales	1. No 2. Estenosis duodenal	3. Malformación ano-rectal 4. Otras	
Otras Malformaciones y/o patologías	1. No 2. Genitourinarias 3. Auriculares	4. Oculares 5. Otras	

ANEXO 2

- FICHA ECLAMC
- CONSENTIMIENTO INFORMADO ECLAMC



ANEXO 3

GUÍA DE MANEJO PARA PERSONAS CON SÍNDROME DOWN-HNERM-ESSALUD.

