

**FACTORES DE RIESGO PARA MORBILIDAD EN NEONATOS CON
SÍNDROME DE DOWN. ESTUDIO MULTICÉNTRICO DICIEMBRE
2007 A JULIO 2009**

**ELIANA ROCÍO FRANCO REINA
CÓDIGO: 05-598138**

**Trabajo de grado presentado para optar al título de NEONATÓLOGA Y
PERINATÓLOGA**

DIRIGIDO POR:

DRA. CLARA EUGENIA ARTEAGA

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
Bogotá, 2010**

CONTENIDO

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
1. JUSTIFICACIÓN.....	8
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
3. MARCO TEÓRICO.....	11
4. OBJETIVOS.....	20
5. METODOLOGÍA.....	21
6. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS.....	27
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
8. RESULTADOS.....	29
9. DISCUSIÓN.....	47
10. CONCLUSIONES.....	53
11. BIBLIOGRAFÍA.....	55
12. ANEXOS.....	58

LISTA DE TABLAS ESPECIALES

TABLA 1. Etiología de SDR en pacientes con Síndrome de Down.	32
TABLA 2. Tipos de cardiopatías congénitas en pacientes con síndrome de Down.	34
TABLA 3. Alteraciones en SNC en pacientes con Síndrome de Down.	36
TABLA 4. Hallazgos clínicos en pacientes con Síndrome de Down.	37
TABLA 5. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles	40
TABLA 6. Mann Whitney. Análisis puntuación de Apgar en pacientes con Síndrome de Down.	41
TABLA 7. t Student entre variables continuas. Análisis puntuación de Apgar en pacientes con Síndrome de Down.	41
TABLA 8. Ji cuadrado entre variables categóricas. Factores prenatales en pacientes con Síndrome de Down.	42
TABLA 9. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles	42
TABLA 10. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles	43
TABLA 11. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles	43
TABLA 12. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles.	44
TABLA 13. Caracterización de morbilidad en pacientes con síndrome de Down.	45

TABLA 14. Caracterización de morbilidad y mortalidad de pacientes con Síndrome de Down.	45
TABLA 15. Estancia hospitalaria pacientes con Síndrome de Down y cardiopatía congénita.	46

LISTA DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1. Patología materna en madres de pacientes con Síndrome de Down.	<u>31</u>
GRÁFICA 2 Etiología de SDR.	33
GRÁFICA 3 Tipo de cardiopatías congénitas en pacientes con Síndrome de Down.	34
GRÁFICA 3 Alteraciones en el SNC en pacientes con Síndrome de Down.	36

RESUMEN

El Síndrome de Down es la cromosomopatía más común y la causa conocida más frecuente de retardo mental. Cursa con anomalías congénitas, siendo las cardiopatías las más comunes y las que se asocian a mayor morbi-mortalidad. El objetivo de este estudio fue determinar factores de riesgo para la presentación y morbilidad en neonatos con Síndrome de Down.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo donde se incluyeron neonatos con síndrome de Down confirmados por cariotipo comparados con un grupo control de neonatos sin fenotipo Down y sin anomalías congénitas, nacidos o remitidos al Hospital de la Misericordia, Hospital el Tunal, Hospital La Victoria, Hospital central de la Policía e Instituto Materno Infantil durante el período de diciembre 2007 a junio 2009.

Resultados: Se incluyeron 23 casos y 23 controles. 43,4% tuvieron madres mayores de 35 años, se realizaron 2 (8,69%) cariotipos antenatales, 18 pacientes (78,2%) tuvieron cardiopatía, siendo la más frecuente el ductus arterioso en el 55,56%, 82% de los pacientes ingresaron por presentar dificultad respiratoria (p: 0,018 OR 5,5 IC 95% 1,26-23,9) y 26,9% requirieron ventilación mecánica (p: 0,05 OR: 1,8 IC 95% 1,03-3,14). Otras patologías como sepsis, el bajo peso al nacer y la prematurez fueron más frecuentes que en grupo control pero no estadísticamente significativas.

Conclusiones: Los neonatos con Síndrome de Down tienen mayor riesgo de morbilidad, la dificultad respiratoria y los requerimientos de ventilación mecánica son más frecuentes en esta población. Estos pacientes requieren idealmente diagnóstico antenatal, lo cual puede determinar un tratamiento oportuno y probablemente más agresivo que permita mejorar su calidad de vida.

Palabras claves: Síndrome de Down, neonatos, morbilidad, anomalías congénitas, factores perinatales

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente y la causa más común descrita de retardo mental. 1 Estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar anomalías asociadas como cardiopatía congénita en un 40-60%, anomalía gastrointestinal en un 10-20 % y patología tiroidea hasta e un 15%. 2,3

La presencia de cardiopatía congénita es descrita en la literatura como la mayor causa de morbimortalidad. 3 Algunos pocos estudios describen también otros factores como la prematurez, otras anomalías asociadas, bajo peso y factores sociales que puedan influenciar la morbi-mortalidad. 4

En la última década la sobrevida en los niños con Síndrome de Down el primer año de vida, ha mejorado considerablemente. Sobre todo con la instauración de tratamiento quirúrgico temprano y definitivo de cardiopatías congénitas complejas. Sin embargo, ésta varía en las diferentes poblaciones del mundo. 5,6

Es de anotar también que con los avances en la medicina perinatal y debido a implantación de programas especialmente para mujeres mayores de 35 años, el diagnóstico prenatal para esta patología ha mejorado considerablemente en algunos países. 7

Existen muy pocos estudios en la literatura y en nuestro medio que relacionen factores perinatales con la morbimortalidad frecuentemente presente en los pacientes con síndrome de Down.

Debido al vacío que encontramos sobre el tema, consideramos importante realizar este estudio, el cual será llevado a cabo, en cinco hospitales de tercer nivel donde queremos evaluar factores presentes en el período perinatal y realizar seguimiento de morbilidad y de mortalidad durante el primer mes de vida.

1. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Down (SD) sigue siendo la entidad genética y la cromosomopatía más frecuente y mejor descrita hasta el momento, con una incidencia estimada en promedio de 1 en 700 nacidos vivos; siendo además la causa más frecuente de retardo mental de causa conocida. Ocurre en todos los estratos socioeconómicos, regiones geográficas y grupos étnicos. Dentro de los muchos factores que pueden incidir en la aparición del SD la edad materna avanzada es la única variable que se ha asociado inequívocamente. 1,3

Los avances en la identificación de las distintas variantes citogenéticas responsables del cuadro, la comprensión de la fisiopatogenia de los diferentes aspectos de síndrome, la mayor precisión en su delineación clínica y su historia natural, han permitido desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces y una atención médica más apropiada para estos pacientes.

En las últimas décadas la calidad y esperanza de vida han mejorado radicalmente, con un mejor estado de salud, disminución de la mortalidad, mayor grado de autonomía personal e integración en la comunidad, sin embargo estos reportes varían según las poblaciones analizadas encontrándose supervivencias en Europa y Estados Unidos de 90-92% mientras en Latinoamérica son de un 74%. 5, 6, 8,9

Las motivaciones que propician estudios como este, de alteraciones cromosómicas como el Síndrome de Down, se derivan de la importancia y repercusión familiar económica y social que representa el nacimiento de un niño discapacitado y de la relevancia de realizar una aproximación en el diagnóstico prenatal de manera más adecuada, con optimización del manejo postnatal .

La mayoría de estudios encontrados en la revisión son europeos donde se lleva a cabo el registro de anomalías congénitas a través del EUROCAT (European Register of Congenital Anomalies) evaluando morbi-mortalidad a largo plazo, algunos estudios recientes evalúan también el diagnóstico prenatal. Sólo se encontró 1 estudio realizado en Noruega durante 2 períodos de tiempo diferentes, evaluando factores maternos, neonatales y mortalidad. 4, 5,7

Algunos estudios descriptivos Latinoamericanos basados en el registro Estudio Colaborativo de malformaciones congénitas de Latinoamérica (ECLAMC) han evaluado y ha hecho caracterización de morbi-mortalidad hasta el año de vida de niños con Síndrome de Down, encontrando como la mortalidad en el período neonatal fue de 9,2% y a los 2 años de vida de 17,2-21 %, siendo alta también en pacientes sin cardiopatías. 6 Un estudio prospectivo reciente realizado en Chile, evaluó la morbi-mortalidad hasta el año de vida, sin embargo tuvieron una muestra

pequeña, evidenciando mayor morbilidad y severidad en patología respiratoria, pero una mejoría en la supervivencia al año de vida de un 93%, comparable a la de los estudios europeos y americanos y mayor a la reportada en estudios previos suramericanos. 9

En Colombia existen pocas publicaciones al respecto algunos estudios evalúan prevalencia e incidencia de esta patología en poblaciones locales como fue el caso de Cali y Manizales encontrando un caso por cada 650 nacimientos.^{10, 11}. Otro estudio realizado en Pasto con menor número de pacientes difiere de estos hallazgos con una prevalencia de 5 por cada 10.000 nacidos vivos. ¹² Ninguno de estos estudios evaluó cuál es la situación actual en diagnóstico prenatal de esta cromosomopatía, sólo tuvieron en cuenta la edad materna, sin evaluar otros factores perinatales presentes, ni morbilidades, ni desenlace a corto o mediano plazo de sus patologías incluyendo el período neonatal.

Es por esto, que este estudio buscó obtener información local sobre la experiencia con Síndrome de Down y analizar la influencia de factores de riesgo perinatales y su relación con la morbimortalidad de estos pacientes que deriven en establecer lineamientos que puedan impactar en esta patología para mejorar diagnóstico y en lo posible su calidad de vida.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existen factores de riesgo perinatales que influyan en la presentación y el desarrollo de complicaciones y aumenten la morbimortalidad en los pacientes con síndrome de Down?

3. MARCO TEÓRICO

El síndrome de Down fue descrito por primera vez en 1866, por el médico inglés John Langdon Haydon Down, refiriéndose a pacientes con un determinado tipo de retardo mental (RM) y quienes presentaban aspecto fenotípico similar. ¹ Jerome Lejeune y Jacobs, en 1959, descubrieron que el Síndrome de Down respondía a una anomalía cromosómica específica, la trisomía 21. El SD o trisomía del cromosoma 21 (T21) fue entonces el primer síndrome de origen cromosómico descrito y es la causa más frecuente de RM identificable. Las aneuploidias son el trastorno cromosómico más frecuente observado en los RN y dentro de ellas, la más frecuente es la trisomía del cromosoma 21 la cual caracteriza el fenotipo clínico del Síndrome de Down. ^{1,2}

INCIDENCIA.

El SD ocurre con una frecuencia de alrededor de 1 en 700 recién nacidos vivos (RNV) y 1 en 150 concepciones, aproximadamente un 80% se abortan espontáneamente.

Entre las 12 semanas de gestación y el término se estima una pérdida espontánea de alrededor del 43% de estos embarazos y el 12% son mortinatos o fallecen durante el período neonatal.

La edad materna como factor de riesgo para Síndrome de Down se encuentra bien definida. Muchas series hablan sobre él el riesgo de ocurrencia el cual aumenta con la edad materna, entre los 15 y los 24 años: 1/1.300, entre los 25 y los 29 años: 1/1.100, a los 35 años 1/350 con un incremento exponencial, a los 40 años: 1/100 y los 45 años: 1/25. ¹³ A pesar de estas aseveraciones, se ha encontrado que el 80% de los casos nacen de madres menores de 35 años, debido a que la mayoría de los nacimientos se producen a edades maternas más tempranas. ¹³

Es importante tener en cuenta, que el nacimiento de un niño con SD es un hecho esporádico dentro de una familia, ya que sólo una minoría de los casos es familiar, cuando alguno de los padres es portador balanceado de una alteración cromosómica involucrando el cromosoma 21.

CITOGENÉTICA

El diagnóstico confirmatorio del Síndrome se hace realizando cariotipo, cuyo material utilizado más frecuentemente es el sanguíneo.

Citogenéticamente el SD puede producirse por: 1) trisomía 21 libre, 3 copias libres del cromosoma 21, el más frecuente (95%), 2) mosaicismos (2-4%) 3)

traslocación robertsoniana en un 3-5% de los pacientes, donde una copia es trasladada a otro cromosoma acrocéntrico y 4) En menos de 1% otros reordenamientos estructurales. **14**

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 o meiosis I), así el óvulo tendría dos copias del cromosoma 21s, lo cual ocurre mas frecuentemente en edades maternas mayores de 35años. Algunas teorías relacionan este hallazgo de no disyunción por menor intercambio de cromátides en meiosis. La tercera copia sería aportada por el espermatozoide. **14**

Cuando la trisomía 21 se observa en todas las células del individuo se habla de trisomía universal.

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.**14**

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.

En los mosaicismos de T21 el fenotipo es muy variable; dependiendo del porcentaje y distribución tisular de las células trisómicas, pudiéndose encontrar una persona con rasgos normales hasta otros que presentan la expresión casi completa del síndrome. **13,14**

El cariotipo por mosaicismo de T21 se informa como 47, XX +21/46, XX (cariotipo femenino) o 47, XY+21/ 46, XY (cariotipo masculino)

Cuando se sospeche mosaicismo, se deben analizar por lo menos 30 células ya que cuando el fenotipo es casi normal, el porcentaje de células trisómicas puede ser de un 3-6%. Clínicamente pueden presentar un CI mayor que los de T21

universal, con 10-20 puntos por encima del observado en los casos de T21 universal.

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 FISH lo cuales son más específicos.¹³

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. ¹³

Alteraciones estructurales diferentes de Trb

Estas alteraciones son mucho más raras, una copia extra del cromosoma 21 o parte de él puede encontrarse como parte de reordenamientos cromosómicos diversos, estos micro ordenamientos estructurales indetectables por las técnicas del cariotipo convencional, son pacientes con fenotipo de SD, con cariotipo normal y sin mosaicismo, por lo que requieren realización de estudio de FISH. ¹³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El SD es generalmente sospechado al nacimiento o en el período neonatal. Se han descrito rasgos comunes en el recién nacido con SD existen malformaciones mayores y menores, las principales características de las malformaciones menores se describen a continuación. En casi todos los neonatos con SD deben estar presentes al menos 4 de estas características.

Anomalías fenotípicas y porcentaje de presentación

Microbraquicefalia	75%
Fisuras palpebrales hace arriba	80%
Epicanto	59%
Manchas de Brushfield	56%
Cara Aplanada	90%
Puente nasal amplio	68%
Orejas pequeñas, con hélices pegados	100%
Orejas implantación baja	50%
Cuello corto	61%
Excesiva piel en el cuello	80%
Protrusión de la lengua	47%
Paladar estrecho	76%
Clinodactilia del 5to dedo	60%
Pliegue simiano	45%
Separación entre 1er y 2do dedo del pie	68%
Reflejo de Moro débil	85%
Hiperlaxitud articular	80%
Hipotonía	80%

Crecimiento

El desarrollo físico es menor y más lento que el de los grupos poblacionales equiparables por edad y sexo de niños no afectados por el SD. Se han diseñado tablas especiales de crecimiento para este tipo de pacientes. La estatura en promedio es 2-3 centímetros menor que la de la población general, no se ha evidenciado déficit de la hormona de crecimiento (GH) en estos pacientes. Sin embargo, en caso de mayor enlentecimiento de crecimiento de acuerdo a las tablas especiales, se deben descartar otras causas como cardiopatía congénita, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, déficit de hormona del crecimiento o ausencia de soporte nutricional. **15**

Manifestaciones Cardiovasculares

Cerca de un 40-60% de los pacientes con SD presentan defectos congénitos cardiacos mayores, representados el 50% por defectos del tabique, siendo las más frecuentes, canal auriculo-ventricular seguidos de la comunicación interventricular perimembranosa, comunicación interauricular, ductus arterioso y tetralogía de fallot. Los defectos septales auriculoventriculares representando un 45 % de los casos. **15,16**

Otros estudios describen defectos septal atrioventricular en un 39% de los pacientes, defecto septal auricular ostium secundum 42%, defecto septal

ventricular 43% y tetralogía de fallot 6%. Existe algo de variabilidad poblacional en la distribución de los defectos cardíacos. **17,18**

La mitad de los niños con cardiopatía en la etapa neonatal no presentan síntomas y quedan sin diagnosticar. La sensibilidad del examen físico para detección de cardiopatía es del 80%. Siempre se debe realizar a todo paciente con sospecha de SD, ecocardiograma en la etapa neonatal y evaluar requerimientos de manejo quirúrgico, seguimiento y programación de cirugía electiva cuando sea requerida. En general la supervivencia para cada tipo de malformación cardíaca es similar a la de niños sin SD, excepto en presencia de cardiopatía compleja como ocurre con el defecto auriculoventricular completo, asociado a hipertensión pulmonar. Estudios recientes reportan mejores resultados con una mejor sobrevida, con la reparación o manejo paliativo de lesiones cardíacas complejas. **13,17**

Alteraciones en Sistema Nervioso Central

Estos pacientes presentan hipotonía, de origen central con compromiso motor y alteración en el área del lenguaje. El desarrollo psicomotor sigue una secuencia sólo apenas más tardía que la de la población en general, pero el área del lenguaje es la más severamente afectada. **15**

Todos los pacientes cursan con algún grado de retardo mental. Retardo mental de moderado a severo con coeficiente intelectual (CI) con rangos variables de 20 a 85 con media de aproximadamente 50.

Este rango de CI dependerá también del CI de ambos padres, como así también de su escolaridad. La implementación de intervención temprana mejora considerablemente el desarrollo global, los trastornos del comportamiento alimentario, el lenguaje y la integración social y la adaptación entre padres e hijos.

Las convulsiones están presentes en 5-10% de todos los pacientes, los espasmos infantiles son el tipo de convulsión más frecuente de aparición temprana y las convulsiones tonicoclónicas están presentes en infantes de mayor edad. **15**

Anomalías en el EEG se evidencian en aproximadamente 21% de los niños con SD, con asincronía, actividad difusa lenta y actividad difusa local. **13**

Alteraciones estructurales del SNC

Es frecuente observar en estos pacientes braquicefalia o microcefalia, algunos estudios neuropatológicos evidenciaron una disminución del peso global del cerebro, del cerebelo y de núcleos basales, observándose deficiencias en áreas específicas como: vía auditiva.

Problemas conductuales frecuentes son déficit de atención, hiperactividad, autismo, depresión, demencia, manía de comienzo tardío y enfermedad de Alzheimer.

No existen estudios a largo y corto plazo que evalúen presencia de asfixia al nacimiento u otros factores asociados perinatales y su asociación con pronóstico. **13**

Alteraciones hematológicas:

Estos pacientes tienen incrementado el número de células rojas durante las 2-3 primeras semanas de vida. Igualmente, un riesgo relativo 10-20 veces mayor de presentar leucemia o reacciones leucemoides, tienden a presentar mielopoyesis anormal transitoria, también llamada leucemia transitoria, con recuentos de células blancas muy por encima de los normales, y presencia de blastos, hallazgos que generalmente desaparecen sin tratamiento en semanas o meses. Las reacciones leucemoides transitorias se han descrito frecuentemente en el período neonatal cuyo fenotipo se ha encontrado en el brazo largo proximal del cromosoma 21. ⁹ Algunos estudios evidencian como hay un riesgo aumentado 200-400 veces en pacientes con SD de desarrollar un tipo de leucemia no linfocítica o mielocítica, dentro de los próximos 3 años, se ha descrito que está relacionada con mutaciones del gen GATA 1 en conjunción con la Trisomía 21. **14, 19,20**

Alteraciones Gastrointestinales:

En el período neonatal se presentan cerca de un 20% de patologías gastrointestinales, por lo cual el cirujano pediatra requiere ser consultado principalmente por síntomas obstructivos. Pueden presentar atresia esofágica en todas sus presentaciones y obstrucción intestinal siendo la atresia duodenal la patología más frecuente. La mal rotación intestinal es con frecuencia observada en niños con SD y obstrucción duodenal congénita. **21**

Complicaciones tardías como reflujo gastroesofágico son muy frecuentes en pacientes con SD requiriendo funduplicación. Se ha encontrado asociación de presencia de defectos septum auriculoventricular y reflujo gastroesofágico. También se han reportado un incremento en alteraciones como malformaciones anorrectales, reportadas en series de casos en un 2%; mientras la incidencia de atresia colónica y yeyunoileal es igual que la de la población general... Existe también mayor asociación de enfermedad de Hirschsprung, con mayor morbilidades a largo plazo, cuando se ha asociado a enterocolitis estos pacientes presentan alta incidencia de incontinencia fecal, agravada por las deficiencias inmunológicas con predisposición a infecciones que pueden complicar la patología. Se ha descrito presencia de disganglioneurosis asociadas a displasia neuronal intestinal. Las manifestaciones gastrointestinales en SD son complejas, por lo cual, cuando se considere la intervención quirúrgica es importante evaluar

condiciones autoinmunes, condiciones médicas asociadas, presencia de cardiopatías, identificar presencia de hipotiroidismo, realizando el screening de rutina. 21

La mayoría de series recientes reportan resultados quirúrgicos excelentes y describen asociación de aumento de mortalidad debida a sepsis que podría estar más relacionada con alteraciones inmunológicas.

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 subluxación atlantoaxoidea, escoliosis, inestabilidad de la rótula, subluxación/luxación de la cadera, pie plano y metatarso varo.13

Alteraciones Endocrinas

Estos pacientes tienen aumento en la presentación de desordenes tiroideos, hipotiroidismo en 16-20% de adultos jóvenes.

Prevalencia de hipotiroidismo congénito, hipotiroidismo primario, tiroiditis autoinmune e hipertirotrópinemia de 3-54%, entidades que van aumentando en frecuencia con la edad. Por lo que se recomienda tomar pruebas tiroideas TSH y T4 libre al nacimiento y posteriormente cada año.

También se han descrito diabetes y alteraciones en la fertilidad, obesidad y diabetes. 1

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 presentan audición normal en el 34% de casos, el 28% tiene hipoacusia unilateral y un 38% padece hipoacusia bilateral. El diagnóstico oportuno e identificación del problema es muy importante debido a los problemas asociados en adquisición del lenguaje que presentan estos pacientes. 1

DIAGNÓSTICO ANTENATAL

El diagnóstico prenatal se venía realizando con técnicas invasivas como amniocentesis o biopsia de vellosidades coriónicas sin embargo este

procedimiento implica un riesgo relativo para los pacientes por tratarse de un método invasivo. En los últimos años, se ha incrementado el uso de procedimientos diagnósticos no invasivos, como la ecografía con translucencia nuchal, lo mismo que marcadores séricos usados en 1er o 2do trimestre. El Screening que se está recomendando en el primer trimestre el embarazo entre la semana 10-13, consiste en 2 marcadores bioquímicos como son Gonadotropina coriónica- beta y PAPP-A (proteína A plasmática) junto con el uso de ecografía para medición de translucencia nuchal, los estudios muestran que estaría identificando 85% de las pacientes con alteraciones con un 5% de Falsos positivos. El Screening de segundo trimestre temprano para las semanas 15-20 recomendado, es el test cuádruple, test que incluye estriol no conjugado, gonadotropina coriónica subunidad B, alfafetoproteína y se ha adicionado la inhibina A dimérica identifica un 76% de los paciente afectados con 5% de falsos positivos. 12

La recomendación es integrar los screening de 1r y 2do trimestre lo cual mejora su sensibilidad, mostrando una detección de un 95% de los pacientes afectados, con un 5% de falsos positivos.

La ACOG, Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia indicó dentro de sus guías de manejo, en toda mujer gestante mayor de 35 debería idealmente realizar screening de aneuploidia, con estrategias que comparen marcadores de 1ro y 2do semestre, sin embargo consideran que el screening de 1er trimestre es equiparable al de 2do trimestre, pudiéndose usar uno sólo. Y dejan el uso de las pruebas invasivas en este tipo de pacientes mayores de 35 a como una prueba alternativa. 22,23

Sin embargo otros estudios están realizando amniocentesis y cariotipo en las madres mayores de 35 años mejorando así el diagnóstico prenatal de síndrome de Down hasta en un 71% y realizan screening de aneuploidia en madres menores 35 años de alto riesgo con antecedente familiar de síndrome de Down o hallazgos anormales en ecografía y en translucencia nuchal haciendo diagnóstico antenatal hasta en un 43%. 7

PRONÓSTICO

La expectativa de vida de estos pacientes ha mejorado considerablemente en los últimos años, siendo el promedio de vida actual de 50-60 años. Algunas series evidenciaban en Estado Unidos que niños con SD nacidos de 1942 a 1952 mostraban una supervivencia al año de vida, inferior de un 50%, mientras que los nacidos de 1980 a 1996 aumentaron supervivencia al año de vida a un 91%. La presencia de cardiopatía compleja, puede llevar a mortalidad de un 15-20%. Un adecuado control y seguimiento han mejorado expectativa de vida. En general se considera que la presencia de SD sólo, no parece ser determinante en la evolución de estos niños a largo plazo, más bien el incremento de la mortalidad

está asociado a la presencia de anomalías mayores, como cardiopatías congénitas complejas. **8**

Estudios europeos muestran como las edades medias de fallecimiento en la década del ochenta eran de 25 años, mientras que en la década del 90 el promedio se incrementó a 49 años. **4,5**

No existen muchos estudios que describan factores perinatales y que evalúen su afectación en morbimorbilidad en pacientes con síndrome de Down aunque algunos estudios retrospectivos europeos han evidenciado la dramática tasa de disminución de mortalidad durante los últimos 20 años, relacionada con la modernización en la tecnología de las unidades de Cuidado Intensivo neonatal... Sin embargo, no hay estudios que muestren la relación de la presencia de complicaciones neonatales y su atención oportuna con la mayor tasa de supervivencia. La frecuencia de asfixia perinatal por ejemplo, no ha disminuido a pesar de los avances en el cuidado antenatal y posnatal. Por otra parte, La presencia de cardiopatía no muestra marcada influencia en la presencia de asfixia perinatal, sin embargo si evidencian mayor vulnerabilidad al nacimiento y en el periodo neonatal en niños con SD. Algunos estudios en Suramérica, muestran aún alta morbilidad y tasas de mortalidad de 17.2%, en estos pacientes. Por lo anterior se plantea la necesidad de un grupo interdisciplinario que permita responder a los múltiples problemas de estos pacientes, a través de la realización de un diagnóstico temprano de las malformaciones mayores y de las complicaciones. **4,24**

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar factores de riesgo para la presentación y para la morbimortalidad neonatal en pacientes con Síndrome de Down atendidos en las Unidades Neonatales del Instituto Materno Infantil, Hospital de la Misericordia, Hospital la Victoria, Hospital el Tunal y Hospital Central de la Policía Nacional durante el período comprendido entre Diciembre de 2007 a Julio de 2009.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas y paraclínicas predominantes y la frecuencia de malformaciones mayores en pacientes con diagnóstico de Síndrome Down.
- Evaluar las principales causas de hospitalización, duración promedio de estancia hospitalaria y complicaciones.
- Describir la frecuencia de mortalidad neonatal en ésta población
- Establecer la asociación entre la presencia de malformaciones mayores y la morbi-mortalidad perinatal.
- Establecer la asociación entre factores perinatales, la edad gestacional, la presencia de peso bajo al nacer, el APGAR, la vía de nacimiento con la morbimortalidad.
- Establecer la asociación entre el diagnóstico prenatal y el desenlace postnatal.

5. METODOLOGÍA

5.1 PLAN Y DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio desarrollado es un estudio de casos y controles anidado en una cohorte (exactamente cinco cohortes de las diferentes instituciones), retrospectivo, durante el período de diciembre de 2007 a julio del 2009, en el cual se evaluarán todos los pacientes nacidos y/o atendidos durante el periodo neonatal en el Instituto materno infantil, Hospital La Victoria, Hospital el Tunal, Hospital de la Misericordia y Hospital Central de la Policía cuyo diagnóstico de ingreso fuera sospecha de Síndrome de Down y se comparó con pacientes nacidos o atendidos en dichas instituciones sin diagnóstico de este síndrome. El estudio se realizó en estas entidades de salud, con previa aprobación de los comités de investigación y ética institucionales.

Los pacientes incluidos en el estudio debían ser menores de 30 días o en caso de ser pretérminos tener menos de 40 semanas de edad corregida al ingreso a las instituciones.

Se definió caso en primera instancia: Paciente con Síndrome Down de cualquier etiología.

Se definió control en primera instancia: Paciente con ausencia de diagnóstico clínico de Síndrome Down o cualquiera de sus malformaciones mayores.

Una vez establecida esta primera instancia, para establecer una asociación entre factores de riesgo y severidad en la morbimortalidad se define:

Caso: Paciente con diagnóstico de Síndrome Down confirmado por cariotipo

Control: Paciente fenotípicamente sin Síndrome Down

5.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Todo paciente ingresado, nacido vivo o remitido durante el período neonatal al Instituto materno infantil, Hospital El Tunal, Hospital La Victoria y Hospital de la Misericordia que reúna los criterios de inclusión se consideró elegible.

No se hizo cálculo de la muestra porque se tomarán todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Down, durante el período de estudio.

El control fue todo neonato que ingresó a la unidad neonatal, del mismo género del caso con ausencia de síndrome de Down y anomalías congénitas, los

controles fueron igual número de los casos para una relación 1:1, para un análisis pareado.

5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Neonato nacido vivo o remitido con sospecha de síndrome de Down con diagnóstico confirmado con cariotipo.

5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes remitidos a otra institución en la cual no se pueda realizar seguimiento o no llenen los criterios de inclusión. Paciente que tenga otro síndrome diferente a Down.

Los pacientes que fallecieron antes de que se les hiciera el diagnóstico por cariotipo.

5.5. HIPÓTESIS

5.5.1. Hipótesis nula: No existen factores de riesgo para la aparición de Síndrome de Down ni existen factores asociados con mayor morbi-mortalidad en este Síndrome

5.5.2. Hipótesis alterna: Existen claros factores de riesgo que aumentan la frecuencia de aparición de Síndrome Down así como la asociación con mayor morbi-mortalidad en el contexto de este Síndrome.

5.6 RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

La información de los pacientes se registró en un formulario (ver ANEXO No. 1) que fue diligenciado al realizar la revisión de las historias clínicas.

Se revisaron todas las historias clínicas de todos los neonatos con criterios de inclusión evaluados desde su ingreso a las unidades hasta su egreso en esa hospitalización.

Se llenó este formulario donde se registraron los datos de los recién nacidos, su evolución y desenlace.

Así mismo, se evaluaron los exámenes de laboratorio rutinarios como: hemograma y tamizaje neonatal para hipotiroidismo y otros exámenes de diagnóstico como ecocardiograma, ecografía cerebral y ecografía abdominal.

Las variables de exposición y de desenlace que se tuvieron en cuenta para el análisis se enuncian a continuación.

VARIABLE	TIPO VARIABLE	NIVEL MEDICIÓN	CLASIFICACIÓN
EDAD MATERNA	CUANTITATIVA CONTINUA	AÑOS	EXPOSICIÓN
DIAGNÓSTICO PRENATAL	CUALITATIVA NOMINAL		EXPOSICIÓN
CONTROL PRENATAL	CUALITATIVA NOMINAL		EXPOSICIÓN
VIA DE PARTO	CUALITATIVA NOMINAL		EXPOSICIÓN
APGAR	CUANTITATIVA DISCRETA	VALOR APGAR NUMÉRICO	EXPOSICIÓN
SEXO	CUALITATIVA NOMINAL		EXPOSICIÓN
PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL	CUALITATIVA NOMINAL		EXPOSICIÓN
EDAD GESTACIONAL POR CAPURRO	CUANTITATIVA CONTINUA	SEMANAS	EXPOSICIÓN
ANOMALIAS CONGÉNITAS MAYORES	CUALITATIVA NOMINAL		EXPOSICIÓN
No. ANOMALÍAS CONGÉNITAS MAYORES	CUANTITATIVA DISCRETA	NÚMERO ANOMALÍAS	EXPOSICIÓN
HOSPITALIZACIÓN EN CUIDADO INTENSIVO	CUALITATIVA NOMINAL		DESENLACE
VENTILACIÓN MECÁNICA	CUALITATIVA NOMINAL		DESENLACE
SEPSIS TEMPRANA	CUALITATIVA NOMIAL		DESENLACE
CHOQUE SÉPTICO	CUALITATIVA NOMINAL		DESENLACE
DÍAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA	CUANTITATIVA CONTINUA	DÍAS	DESENLACE
COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA	CUALITATIVA NOMIMAL		DESENLACE
FALLA CARDÍACA	CUALITATIVA NOMINAL		DESENLACE
MUERTE	CUALITATIVA NOMINAL		DESENLACE

DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:

EDAD MATERNA: Dícese número de años de la madre del neonato

DIAGNÓSTICO PRENATAL: Todas aquellas acciones diagnósticas encaminadas a descubrir intraútero cualquier tipo de defecto congénito (DC). Se entiende por DC "toda anomalía del desarrollo morfológico, estructural, funcional o molecular, presente al nacer (aunque pueda manifestarse más tarde), externa o interna, familiar o esporádica, hereditaria o no, única o múltiple".

CONTROL PRENATAL: Definido como el conjunto de acciones y procedimientos, sistemáticos o periódicos destinados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de los factores que pueden condicionar la morbilidad y mortalidad materna y perinatal.

Para el efecto del estudio se definió como sin control prenatal menos de 3 visitas programadas con el equipo de salud.

ENFERMEDADES MATERNAS DURANTE LA GESTACIÓN: Enfermedades causadas por una patología previa materna y que se pueden exacerbar durante la gestación o enfermedades que se desarrollan durante la gestación. Entidades como Diabetes gestacional, hipertensión inducida por el embarazo e infecciones perinatales.

APGAR: Sistema de evaluación de la condición clínica del recién nacido, evaluada al minuto, 5 minutos y 10 minutos de vida. Incluye 5 parámetros: Color de la piel, frecuencia cardíaca, tono muscular, irritabilidad, respiración cuyo puntaje varía de 0 a 2. Puntuaciones mayores de 7 son normales, si se obtiene de 4 a 6 puntos su condición fisiológica no esta respondiendo adecuadamente y el neonato requiere una valoración clínica y recuperación inmediata, si es menor que 3 generalmente requerirá maniobras de reanimación avanzada

SEXO: Se refiere a la división del género humano en dos grupos mujer u hombre o femenino y masculino.

EDAD GESTACIONAL POR FECHA DE ULTIMA MESTRUACIÓN: Duración de la gestación calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. Se expresa en semanas y días completos. Edades gestacionales antes de la semana 37 se consideraran prematuros, mayores de 37 semanas a término y después de la semanas 42 son Postmaduros.

PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL: Cuando el peso resulta inferior al percentil 10 de la distribución de los pesos correspondientes a la edad gestacional.

ANOMALÍA CONGÉNITA: Interrupción o finalización inadecuada de 1 o más tejidos en formación. Anormalidad en la morfogénesis u organogénesis.

ANOMALÍA CONGÉNITA MAYOR: Aquella que interfiere con la función normal y requieren atención médica.

HOSPITALIZACIÓN CUIDADO INTENSIVO NEONATAL: La sociedad colombiana de Neonatología ha establecido criterios para ingreso a unidad cuidado intensivo neonatal los cuales se enumeran a continuación: Neonato menor de 1300grs

Estado respiratorio inestable con o sin soporte ventilatorio (CPAP o Ventilación mecánica), manejo inicial de apnea.

Inestabilidad hemodinámica: hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, llenado capilar mayor de 3 segundos.

Sospecha de cardiopatía congénita o adquirida, isquemia o arritmia cardiaca.

Requerimientos de inotrópicos, expansores de volumen, prostaglandina, antiprostaglandínicos, inmunoglobulina.

Asfixia perinatal: necesidad de reanimación, ventilación a presión positiva, intubación, masaje cardíaco, adrenalina.

Apgar menor de 5 a los 5 minutos, acidosis metabólica en gases de cordón pH menor de 7 o bicarbonato menor de 12, síndrome neurológico temprano, compromiso neurológico temprano, compromiso de órgano blanco.

Trastornos metabólicos y/o hidroelectrolíticos sintomáticos o asintomáticos severos.

Requerimientos de nutrición parenteral mayor del 50% del en prematuros menores de 1600grs

Inestabilidad hematológica: Coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia menor de 50.000, anemia severa, leucopenia severa.

Exanguinotrasfusión parcial o total hasta 24 horas de su realización.

Insuficiencia renal: con oligoanuria. Con diuresis menor de 1cc/k hora o poliuria mayor de 5cc/k hora.

Postoperatorio inmediato luego de anestesia general mínimo 24 horas.

Paciente con abdomen agudo o distensión abdominal o enterocolitis hasta la resolución de neumatosis y estabilidad hemodinámica.

Sepsis o shock séptico hasta estabilización hemodinámica, ácido básica o hematológica.

Hiperbilirubinemia severa con posibilidad de exanguinotransfusión.

VENTILACIÓN MECÁNICA: Es un procedimiento de respiración artificial que sustituye o ayuda temporalmente a la función ventilatoria de los músculos inspiratorios. Es una intervención de apoyo, una prótesis externa y temporal que ventila al paciente mientras se corrige el problema que provocó su instauración.

SEPSIS: Respuesta de inflamatoria sistémica en contexto de infección probada o sospechada.

Sepsis severa: cuadro séptico relacionado con disfunción orgánica, hipotensión e hipoperfusión. Esta última incluye acidosis láctica, oliguria y alteración del sensorio.

Sepsis temprana: ocurre en las primeras 72 horas de vida.

Sepsis tardía: ocurre en después de las 72 horas de vida.

CHOQUE SÉPTICO: presencia de hipotensión (2registros de presión sanguínea inferior al percentil 3 para la edad) luego de administrar 20 ml/kg/dosis o más de cristaloides o coloides, o requerimiento de inotrópicos o vasopresores, mas alguno de los criterios de sepsis severa.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA: grave desorden trombohemorrágico sistémico, difuso por alteración en la cascada de la coagulación con el resultado de la formación de trombina y el consumo de varios factores de la coagulación, factores procoagulantes y plaquetas.

FALLA CARDÍACA: Incapacidad del corazón para proveer el aporte normal de nutrientes a los diferentes órganos y tejidos del cuerpo, con una disminución progresiva del gasto cardíaco o un aumento exagerado de la presión de fin de lleno ventricular.

5.7. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Una vez obtenida la aprobación de los comités de investigación y ética, donde se realizaría el estudio, se revisaron las historias clínicas y se llenaron los respectivos formularios para los pacientes casos y controles donde se registraron todas las variables mencionadas.

Se diseñó una base de datos para el registro de todas las variables y posteriormente se realizó el respectivo análisis de los datos.

6. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

Una vez recolectada la información en la base de datos de todos los pacientes se realizó una migración de la misma al Software estadístico SPSS para Windows 15,0 para realizar un análisis con el objetivo de evaluar la relación de las variables y el síndrome de Down.

Se realizó la caracterización de la población por medio de un método descriptivo. Las variables categóricas se expusieron en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables continuas en medidas de tendencia central (moda, mediana y media) y de dispersión (desviación estándar).

Se realizó un análisis bivariado entre las variables de exposición y de desenlace. Previamente se estableció el tipo de análisis al determinar la normalidad de la población por medio de la prueba de Kolmogorov Smirnov. Se estableció la prueba de Mann Whitney para variables continuas y de Ji cuadrado para variables categóricas.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para establecer si existía una asociación entre las variables estudiadas con significancia estadística o plausibilidad biológica y el desenlace.

Los resultados obtenidos se compararon con lo encontrado en la literatura para realizar la discusión respectiva

7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este estudio fue conducido bajo los requerimientos éticos de ley, de la resolución 8430/1993 del Ministerio de Salud Colombiano, la intervención que se realizó en este estudio, no representó ningún riesgo para los pacientes, ya que no se hizo ningún tipo de intervención que alterara la integridad física o el manejo de los pacientes, ya que se realizó solo observación y revisión de la historia clínica de los pacientes. Por lo ya enunciado, no se requirió la elaboración de consentimiento informado.

Se garantizó confidencialidad de los datos tomados de las historias, los resultados no fueron ni serán utilizados para otro fin, en los formularios no se utilizaron los nombres de los pacientes sino que se enumeraron con un código para luego su registro en la base de datos

Las historias clínicas se revisaron en las instituciones y no fueron sacadas de las mismas y se revisaron en la base de datos de las instituciones donde estas historias estaban sistematizadas.

Los formularios posteriormente se conservaran rigurosamente guardados en el departamento de pediatría de la Universidad Nacional de Colombia donde no podrán ser revisados por ninguna otra persona.

La recolección de los datos se hizo por parte de la investigadora principal y no hubo otras personas ajenas manejando dicha información garantizando la confidencialidad de los datos de los pacientes.

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

Se sometió a aprobación por parte de los comités de investigación y ética médica en cada una de las instituciones donde se realizó el estudio.

8. RESULTADOS

Se obtuvieron un total de 40 pacientes con diagnóstico presuntivo de síndrome de Down por fenotipo, de los cuales se excluyeron 17 ya que 11 no tenían cariotipo y 6 no se encontraron las historias clínicas completas de estos pacientes. Es importante tener en cuenta que de estos 11 pacientes 3 fallecieron antes de que se les realizará el cariotipo, 1 de estos pacientes cursaba con anomalía gastrointestinal con atresia esofágica sin fístula recibiendo manejo quirúrgico, anomalía cardíaca no compleja presentando ductus arterioso, anomalía renal con criptorquidia e hidronefrosis, además presentaba bajo peso al nacimiento y su madre tuvo tuberculosis pulmonar durante la gestación, no tuvo diagnóstico antenatal. Este paciente presentó shock séptico y falleció a los 7 días de vida. El segundo paciente fue pretérmino con bajo peso presentó a nivel cardiovascular coartación de aorta leve, hipertensión pulmonar y estenosis leve de arteria pulmonar y en sistema nervioso central imágenes hiperecoicas sugestivas de focos hemorrágicos vs calcificaciones, este paciente cursó con enterocolitis necrozante III con peritonitis requiriendo manejo quirúrgico, presentó choque séptico, coagulación intravascular diseminada y falleció a los 10 días. El tercer paciente fue a término con bajo peso, se documentó comunicación interauricular e hipertensión pulmonar sin otra anomalía congénita mayor reingresa a los 19 días por bronquiolitis, presenta posteriormente neumonía requiriendo ventilación mecánica; presentó sepsis tardía y reingresó posteriormente al mes $\frac{1}{2}$ de vida por exacerbación de cuadro respiratorio y posteriormente fallece. Los 8 pacientes restantes 6 pacientes cursaron con cardiopatía congénita 2 complejas, 1 de estos pacientes requirió remisión a centro cardiovascular donde se le realizó banding de la arteria pulmonar, 2 tuvieron además anomalías gastrointestinales asociadas cursando con atresia esofágica con fístula distal y membrana duodenal. Este último paciente presentó choque hipovolémico, choque séptico, coagulación intravascular diseminada e hipotiroidismo que requirió suplencia hormonal y egresó vivo en esa hospitalización.

4 de los 11 pacientes presentaban bajo peso al nacimiento y sólo 1 fue prematuro 1 de ellos además presentó reacción leucemoide.

Los 23 pacientes restantes quienes tenían cariotipo confirmado, fueron pareados con controles que tenían características demográficas similares.

Estos pacientes que fueron controles correspondieron a 23 pacientes también, lo cual fue realizado con el objetivo de hacer análisis de casos y controles y comparar potenciales factores de riesgo y potenciales características clínicas de

presentación diferentes en cuanto a morbilidad de los pacientes con síndrome de Down versus pacientes de la población no Down.

Teniendo en cuenta que 23 pacientes con 23 controles es un número pequeño, algunos análisis estadísticos no pudieron ser conclusivos y se limitaron a hacer caracterizaciones clínicas para evaluar algunas diferencias de los pacientes que tuvieron caracterizaciones especiales dentro de su comportamiento.

De los 23 pacientes con Síndrome de Down, 9 (39,1%) pacientes correspondieron al género masculino y 14 (60%) fueron del género femenino.

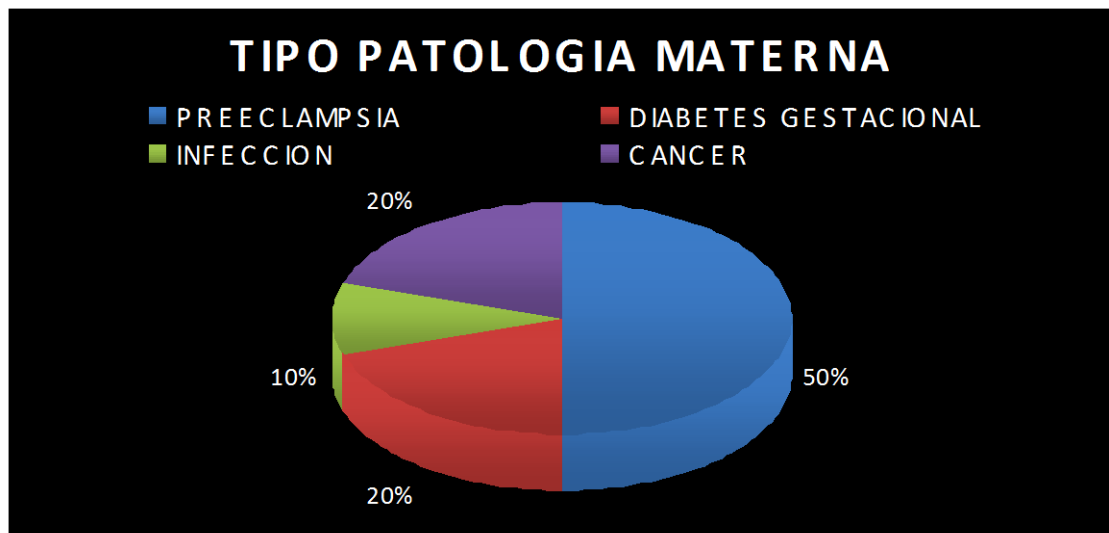
A nivel prenatal, 20 pacientes, correspondiendo al 87% tuvieron un control prenatal adecuado, 10 de los pacientes, con síndrome de Down, un 43,4%, tuvieron madres mayores de 35 años.

Se evaluó la posibilidad de consanguinidad y se encontró que de los 23 pacientes solo había registro de esta variable en 12 de los pacientes con síndrome de Down en los cuales en ninguno se presentó consanguinidad.

En cuanto a las patologías maternas 9 (39%) de los 23 pacientes con síndrome de Down tuvieron patología materna, de las cuales la más frecuentemente encontrada fue preeclampsia, el 55,5 % de las madres con patología materna presentaban preeclampsia y una frecuencia menor en diabetes gestacional, cáncer e infección materna. 2 de las madres fueron expuestas a tóxicos y 3 a medicamentos y en 3 de los pacientes con síndrome de Down hubo historia de anomalías congénitas materna o paterna de síndrome de Down, 1 de estas madres en una gestación anterior tuvo un hijo con síndrome de Down. Se encontró una frecuencia igual para los 2 tipos de variables.

También se encontró en 3 (13%) de los casos antecedentes de aborto. A 17 de los pacientes correspondiendo a un 73,9% de los pacientes les habían realizado ecografía prenatal y ésta fue anormal en 7 de ellos, correspondiendo al 41,18%.

GRÁFICA 1. Patología materna en madres de pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Caracterización de pacientes con Síndrome de Down. Diciembre 2007 – Julio 2009



En cuanto al comportamiento de la edad gestacional por fecha de última regla, 12 de las madres un 52,17% tenían menos de 37 semanas de edad gestacional, es decir posible prematuridad.

En el momento del parto se encontró prematuridad en 8 (34,79%) de estos 12 pacientes, por lo tanto no hubo una correlación directa entre la presencia de prematuridad por fecha de última regla y nacimiento prematuro. Solo 2 (8,69%) de los pacientes con síndrome de Down tuvieron cariotipo prenatal, esta es una observación importante a tener en cuenta porque permitiría el diagnóstico prenatal de síndrome de Down para tomar serias medidas en el momento del nacimiento, para realizar un estudio completo en el momento de nacer y sobretodo hacer una adecuada asesoría psicológica a los padres de los pacientes con síndrome de Down.

De estos 2 cariotipos realizados prenatalmente los 2 correspondieron a trisomías libres.

En cuanto a las características especiales realizadas prenatalmente se realizó doppler de la arteria umbilical en 2 (8,69%) de los casos y una de ellas salió anormal, compatible con la posibilidad de sufrimiento fetal agudo. En 5 (21,7%) de los 23 pacientes se sospechó sufrimiento fetal agudo.

El líquido amniótico fue anormal en 4 (17,4%) de los pacientes y todos tuvieron oligoamnios. La vía de parto más frecuente fue la cesárea, 14 (60%) de los pacientes nacieron por cesárea, en los pacientes con nacimiento vaginal no hubo

registro de expulsivo prolongado, 8 (34,79%) de los pacientes fueron prematuros, 9 (39,13%) de los pacientes tuvieron bajo peso para la edad gestacional, encontrando que sin ser una correlación directa dadas las características de los controles que tuvimos el bajo peso para la edad gestacional si es un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes con Síndrome de Down.

En el momento de nacer solo se realizaron gases de cordón a 2 pacientes y ninguno tuvo acidemia metabólica, al hacer el análisis específico de estos gases. A 1 (4,34%) de los pacientes se le realizó estudio de asfixia y efectivamente se documentó en exámenes de laboratorio asfixia perinatal.

Dadas las características de que en 5 pacientes se sospechó sufrimiento fetal se considera importante sugerir que si hay alteraciones ecográficas con alteraciones en líquido amniótico o apgar bajo al nacer, se deberían tomar gases de cordón y evaluar realizar estudios de asfixia a mayor número de pacientes con síndrome de Down, lo que podría cambiar el pronóstico en este tipo de pacientes.

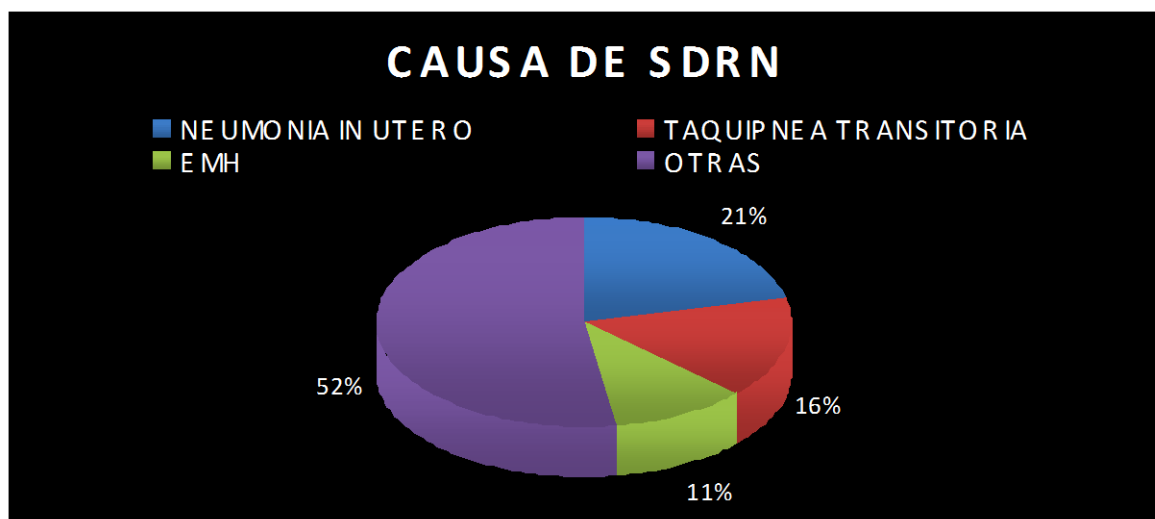
En cuanto al comportamiento de los pacientes, 12 de los 23 pacientes un 52,1%, requirieron unidad de cuidado intensivo, esto es importante para tener en cuenta porque 19 de los 23 pacientes tuvieron dificultad respiratoria, es decir 82% tuvieron algún grado dificultad respiratoria, algunos sin un factor etiológico totalmente claro, por lo tanto si tuviéramos un diagnóstico prenatal podríamos estar preparados para la eventualidad de manejar los pacientes con síndrome de Down con un nivel de apoyo diagnóstico y terapéutico mejor en esta población de pacientes.

En cuanto a las patologías respiratorias 4 tuvieron neumonía in útero, 3 taquipnea transitoria, 2 enfermedad de membrana hialina, 2 reingresaron en el período neonatal por Bronquiolitis. En cuanto a las otras características de los pacientes 20 de los 23 pacientes con síndrome de Down tuvieron ictericia correspondiente al 87%, esta ictericia probablemente es de etiología multifactorial. La hipoglucemia se presentó en 7 (30,4%) de los pacientes, policitemia en 2 (8,69%) y otro tipo de alteraciones metabólicas en 3 (13,04) de los pacientes.

TABLA 1. Etiología de SDR en pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Caracterización de pacientes con Síndrome de Down. Diciembre 2007 – Julio 2009.

CAUSA DE SDRN	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NEUMONIA IN ÚTERO	4	21,05%
TAQUIPNEA TRANSITORIA	3	15,79%
EMH	2	10,53%
OTRAS CAUSAS	10	52,63%
TOTAL	19	82,61%
TOTAL PACIENTES	23	

GRÁFICA 2. Etiología de SDR. Estudio multicéntrico. Caracterización de pacientes con síndrome de Down. Diciembre 2007 – Junio 2009



En cuanto a la morbilidad de los pacientes, adicional a la que se presentó al nacer que hace parte de su caracterización, se encontró que 18 de los 23 pacientes tuvieron algún grado de cardiopatía congénita, correspondientes a un 78,4%; estas cardiopatías congénitas fueron complejas en 4 de los 18 pacientes, correspondientes al 22%.

En cuanto a las cardiopatías congénitas la más frecuentemente encontrada fue el ductus arterioso en 10 pacientes (55,5%) que se encontró acompañada de otras anomalías en 6 (33,3%) de los casos y sola en 4 (22,2%) de los casos. La comunicación interventricular fue un hallazgo frecuente, pero sólo se encontró como única en 1 (5,55%) de los pacientes, se combinó en otras cardiopatías en 5 (28%) de los pacientes.

El canal aurículo-ventricular se encontró en 3 (16,67%) de los pacientes y la tetralogía de fallot en 1 paciente correspondiéndose al 5%.

Cardiopatías múltiples se encontraron en 4 (22,22%) de los casos e hipertensión pulmonar sola o acompañando otras patologías en 4 (22,22%) de los pacientes.

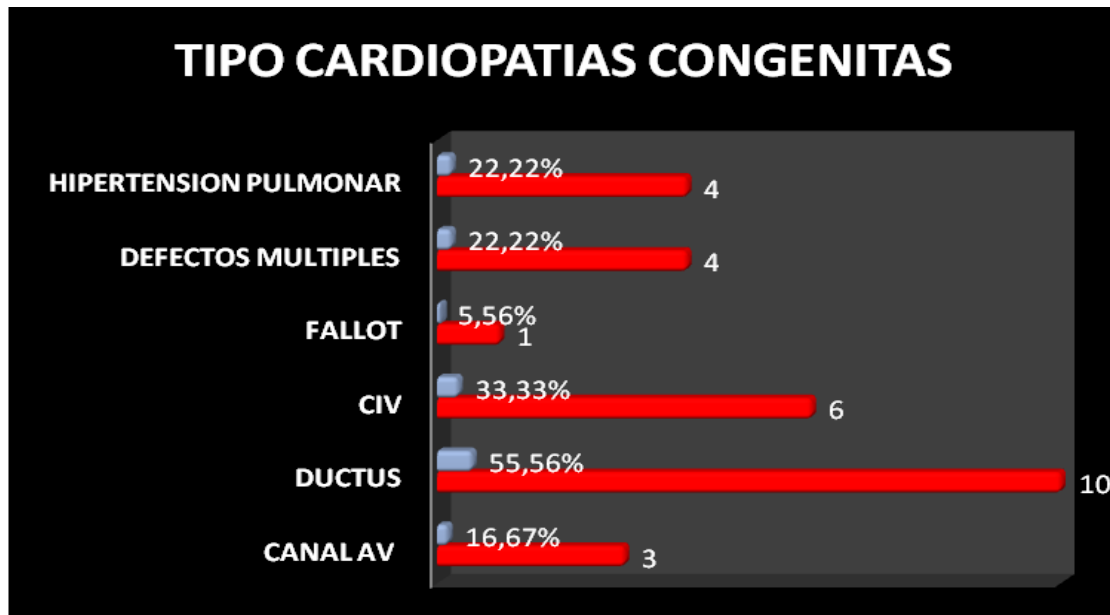
De estos 18 pacientes con cardiopatía 4 (22,22%) tuvieron falla cardíaca y ninguno durante esta hospitalización tuvo manejo quirúrgico de la cardiopatía, 1 de estos pacientes se remitió a un centro cardiovascular pero fue contraremitido nuevamente ya que por prematuridad y peso bajo no era candidato para procedimiento quirúrgico. Este paciente posteriormente falleció. 5 (27,77%)

pacientes de los 18 requirieron uso de inotrópicos, los 4 pacientes que tuvieron falla cardiaca requirieron inotrópicos y 1 de los pacientes debido a sepsis neonatal.

TABLA 2. Tipos de cardiopatías congénitas en pacientes con Síndrome de Down. Caracterización de pacientes con Síndrome de Down. Diciembre 2007-Junio 2009.

TIPO CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS	No. PACIENTES	PORCENTAJE
CANAL AV	3	16,67%
DUCTUS	10	55,56%
DUCTUS SOLO	4	22,00%
DUCTUS MAS OTRAS	6	33,33%
CIV	6	33,33%
CIV SOLA	1	5,56%
CIV COMBINADA	5	27,77%
CIA COMBINADA	4	22,22%
FALLOT	1	5,56%
DEFECTOS MÚLTIPLES	4	22,22%
HIPERTENSIÓN PULMONAR	4	22,22%
TOTAL PACIENTES	18	
TOTAL CARDIOPATÍAS	32	

GRÁFICA 3. Tipo de cardiopatías congénitas en pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Caracterización de pacientes con Síndrome de Down. Diciembre 2007 – Junio 2009



Las malformaciones gastrointestinales se encontraron en 2 de los pacientes, correspondientes a un 8,7%, estos 2 pacientes que tuvieron malformaciones gastrointestinales, 1 tuvo atresia esofágica y el otro una membrana duodenal. Los 2 requirieron manejo quirúrgico en el período neonatal y el paciente que se complicó presentaba atresia esofágica con fistula distal tipo C. Este paciente recibió manejo quirúrgico con corrección de atresia, anastomosis termino terminal y cierre de fístula, tuvo como complicación estenosis de la anastomosis, requiriendo gastrostomía, múltiples dilataciones bajo anestesia general. Como características importantes a tener en cuenta en este paciente tenemos las siguientes:

La madre no tuvo ninguna patología durante la gestación pero presentaba antecedentes de abortos. Se hizo un diagnóstico prenatal con cariotipo confirmatorio, también tuvo hallazgos ecográficos anormales. Durante el momento del parto no hubo sufrimiento fetal ni compromiso en el apgar al minuto o a los 5 minutos, era un paciente a término con peso bajo para la edad gestacional, no tuvo asfixia prenatal, pero si requirió unidad de cuidado intensivo al nacimiento. Tuvo dificultad respiratoria al nacer requiriendo ventilación mecánica y presentó cardiopatía de características complejas tipo canal AV con presencia de hipertensión pulmonar asociada, requirió inotropia dentro de su evolución, presento sepsis tardía, anemia politrasfundida y tuvo una estancia en la UCI de 28 días y 89 días de estancia hospitalaria total, este paciente egresó vivo de la institución.

Evidentemente todos los 23 pacientes tuvieron confirmatorio de cariotipo ya que este era el criterio de inclusión, todos correspondiendo a trisomía libre, no se presentaron traslocaciones ni mosaisismos.

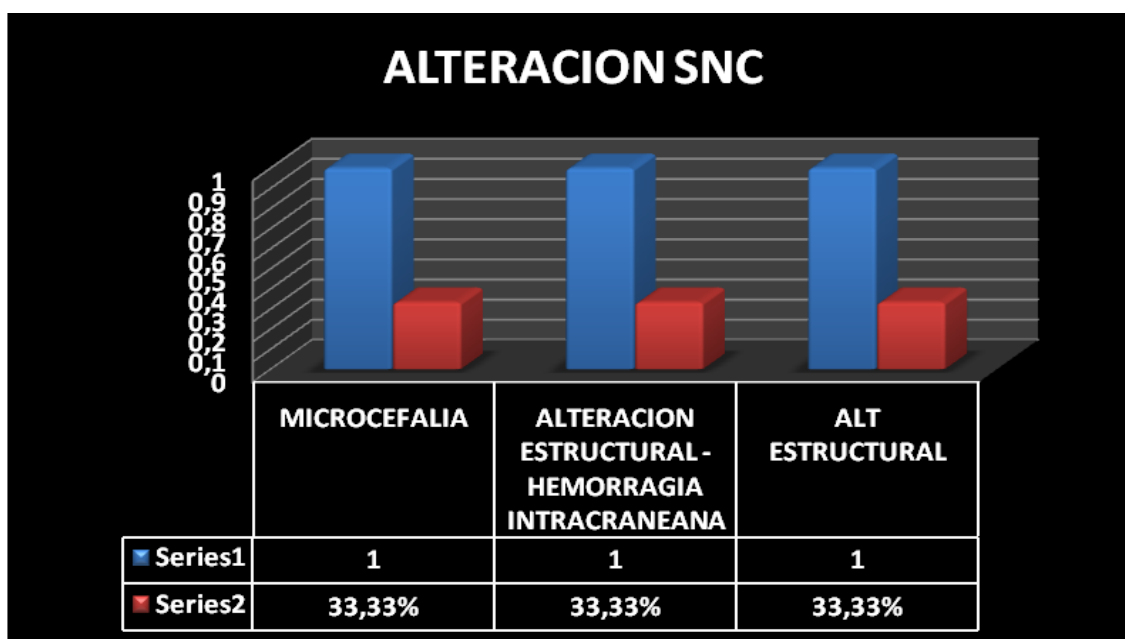
En cuanto a sus estudios endocrinológicos de los 23 pacientes a 2 (8,69%) pacientes se les encontró resultado anormal de TSH, 9 pacientes no se registro el dato en la historia clínica de este resultado, 2 de estos paciente fueron remitidos de otra institución y nunca se les tomo durante la hospitalización. Sólo uno de los dos que tenia TSH anormal recibió suplencia hormonal.

En cuanto a las alteraciones del SNC se encontraron en 3 (13%) de los 23 pacientes: microcefalia, alteración estructural y hemorragia intracranéa con alteración estructural. Sólo se le tomó ecografía a 13 de los 23 pacientes, correspondiendo a un 56,52%. Dos ecografías trasfontanelares fueron anormales, 1 evidenciaba dilatación de 3er y 4to ventrículo con asimetría hemisferios cerebrales y hemorragia grado I y en otro paciente se sospechó agenesia de cuerpo calloso, con dilatación ventricular y aumento de ecogenicidad de plejos coroideos con TAC confirmatoria.

TABLA 3. Alteraciones en SNC en pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Caracterización de pacientes con Síndrome de Down. Diciembre 2007-Junio 2009.

ALTERACION SNC	FRECUENCIA	PORCENTAJE
MICROCEFALIA	1	33,33%
ALTERACION ESTRUCTURAL - HEMORRAGIA INTRACRANEANA	1	33,33%
ALT ESTRUCTURAL	1	33,33%
TOTAL	3	100,00%

GRÁFICA 4. Alteraciones en el SNC en pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Caracterización de pacientes con Síndrome de Down. Diciembre 2007 – Junio 2009



En cuanto a las alteraciones genitourinarias 4 (17,4%) de los pacientes hicieron falla renal en el contexto de su enfermedad, de estos, 2 (8,7%) la presentaron por tener alteraciones genitourinarias y 2 en el contexto de presentar sepsis y se relacionó con uso de inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina.

Las alteraciones genitourinarias encontradas fueron hidronefrosis con válvulas uretrales requiriendo manejo quirúrgico con resección de válvulas y el segundo paciente presentaba hidronefrosis bilateral.

En cuanto a la ecografía abdominal rutinaria o protocolaria solamente se realizó en un 11(47.8%) de los pacientes y fue anormal en 2 (8,69). El hemograma fue tomado en 22 (95,6%) de los 23 en 3(13,6%) de los cuales se observó reacción leucemoide, 1 paciente presentó trastorno mieloproliferativo transitorio.

En cuanto a la presencia de otras alteraciones se encontró patrón de sepsis en 7 (30,4%) de los pacientes, 4 de ellos sepsis temprana y 3 tardía, 3 hicieron choque séptico, dos de ellos con coagulación intravascular diseminada y uno de los pacientes falleció.

TABLA 4. Hallazgos clínicos en pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Caracterización de pacientes con Síndrome de Down. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	18	78,26%
CARDIOPATÍAS COMPLEJAS	4	22,22%
FALLA CARDÍACA	4	17,39%
MANEJO QX CARDIOPATÍA	0	0,00%
USO INOTRÓPICOS	5	21,74%
MALF GASTROINTESTINAL	2	8,70%
CARIOTIPO REALIZADO	23	100,00%
TRISOMIA LIBRE	23	100,00%
ESTUDIO TSH	14	60,9%
TSH ANORMAL	2	14,21%
SUPLENCIA HORMONAL	1	50,00%
ALTERACION SNC	3	13,04%
TRASTORNO DEGLUCIÓN	3	13,04%
ECO CEREBRAL	13	56,52%
ALTERACION GENITOURINARIA	2	8,69%
FALLA RENAL	4	17,39%
ECO ABDOMINAL PROTOCOLARIA	11	47,83%
ECO ABDOMINAL ANORMAL	2	18,18%
HEMOGRAMA	22	95,65%
REACCIÓN LEUCEMOIDE	3	13,6%

En cuanto a la presentación de anomalías congénitas mayores, 5 de los 23 pacientes tuvieron más de dos anomalías mayores. Uno solo de los paciente tuvo

tres anomalías mayores, este paciente característicamente fue el único que falleció de los 23, lo que permite establecer que aunque no se puede hacer una asociación estadísticamente significativa por ser solo un paciente, implica que entre mayor número de anomalías congénitas mayores existe una potencial mayor posibilidad de fallecer. Este paciente fue un paciente de sexo femenino cuya madre era menor de 35 años y curso con hipotiroidismo, preeclampsia en último trimestre y tuvo exposición a medicamentos recibiendo progesterona, alfametil dopa y levotiroxina. El parto ocurrió antes de las 37 semanas y no tenía diagnóstico antenatal de síndrome de Down, pero si una ecografía prenatal anormal evidenciando extremidades cortas con sospecha de acondroplasia. En cuanto a las características del parto de este paciente, el líquido amniótico fue anormal, con oligoamnios severo, sospecha de restricción del crecimiento intrauterino y sufrimiento fetal crónico. No dato de doppler umbilical ni perfil biofísico. El nacimiento fue por cesárea, apgar al nacer fue al minuto de 7, a los 5 minutos de 9, no se tomaron gases de cordón umbilical, además de ser prematuro tuvo un peso bajo para la edad gestacional y requirió cuidados intensivos por presencia de dificultad respiratoria, con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina, curso con neumonía in útero y hemorragia pulmonar. Requirió ventilación mecánica desde el nacimiento, dentro de otros hallazgos importantes presentó ictericia e hipoglicemia y reacción leucemoide. En cuanto a las características de sus malformaciones fueron tres : cardiopatía compleja correspondiente a un canal AV, presentó falla cardíaca, tuvo alteración hormonal con una TSH anormal, que requirió suplencia hormonal, tuvo también alteración en el SNC correspondiente a una alteración estructural asociada a una hemorragia intracraneana y tuvo también alteración genitourinaria correspondiente a hidronefrosis . Este paciente dentro de su evolución además de los hallazgos de anomalías mayores tuvo una sepsis temprana, sepsis tardía con un cuadro que requirió una estancia en la UCI de 23 días y una estancia hospitalaria de 42 días. Los otros 4 pacientes que presentaron 2 anomalías congénitas mayores fueron del sexo femenino, una de estas madres no había tenido control prenatal, dos de las madres de estos pacientes tenían más de 35 años y tres tuvieron patología materna predominando la presencia de infecciones; dos de ellas tuvieron preeclampsia , 1 tuvo exposición a medicamentos y ninguna de ellas tuvo antecedentes familiares de anomalías congénitas ni de síndrome de Down, tres tuvieron ecografía prenatal.

De estos 4 pacientes solo 1 tuvo diagnóstico antenatal de síndrome de Down, ninguno tuvo expulsivo prolongado, solo 1, apgar bajo al minuto, a los 5 minutos todos apgar de 9, 2 de los pacientes fueron prematuros. 3 de los 4 tuvieron peso bajo al nacer.

Todos ingresaron a la unidad de cuidado intensivo por presentar dificultad respiratoria, 3 de los 4 requirieron ventilación mecánica. Solo 1 de ellos tuvo neumonía in útero, ninguno con diagnóstico de enfermedad de membrana hialina, la ictericia fue constante en todos los pacientes.

De estos 4 pacientes 2 tuvieron cardiopatía compleja: 1 canal AV y el otro tetralogía de fallot, ambos asociados a malformaciones gastrointestinales, 1 tuvo atresia esofágica y el otro tuvo membrana duodenal. Otro paciente tuvo cardiopatía no compleja y anomalía urinaria con válvulas uretrales e hidronefrosis y el otro paciente cardiopatía no compleja e hidronefrosis.

Tres de los 4 pacientes tuvieron TSH neonatal normal, el otro paciente fue remitido y en la hospitalización no se realizó TSH, ninguno tuvo alteraciones en SNC... En cuando al desenlace de los 4 pacientes, todos presentaron sepsis, solo 1 sepsis temprana y 4 sepsis tardía, 2 paciente con choque séptico, 1 con coagulación intravascular diseminada. La estancia promedio en la unidad de cuidado intensivo fue de 25 días y el promedio de estancia hospitalización fue de 64,7 días. Ninguno de estos pacientes falleció.

Los pacientes con síndrome de Down tuvieron una estancia promedio en unidad de cuidado intensivo 7,56 días vs 2,8 días de los pacientes sin síndrome de Down. El promedio de estancia hospitalaria fue 23,3 días en los pacientes Down versus 9,7 días de los pacientes no Down.

No se hizo asociación estadística con los pacientes controles, sin embargo, se puede concluir que las estancias en unidad de cuidado intensivo y estancia hospitalaria en pacientes con síndrome de Down son más elevadas.

Análisis Bi-variado

Se compararon los 23 pacientes con síndrome de Down con 23 controles pareados con similares características en sexo y edad estacional al hacer el análisis bi-variado lo primero que se realizó fue un prueba de normalidad. Se realizó la prueba de Kolmogorov Smirnov evidenciando que dado el poco número de pacientes la distribución no fue normal, por lo tanto los análisis estadísticos realizados fueron para variables continuas y variables categóricas. Se realizó la prueba de Mann Whitney para las variables continuas y para las variables categóricas prueba de Ji cuadrado.

Como se muestra en la tabla No.5 se compararon características de casos y controles. Los grupos son comparables en género y en edad. Se evidenció que la edad materna mayor de 35 años es un claro factor de riesgo para aparición de Síndrome Down.

TABLA 5. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles Factores prenatales. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		VALOR P
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
GÉNERO MASCULINO	9	39,13%	9	39,13%	0,5
CONTROL PRENATAL	20	86,96%	19	82,61%	0,42
EDAD MATERNA MAYOR 35 AÑOS	10	43,48%	4	17,4%	0,05
PATOLOGÍA MATERNA	9	39,13%	13	56,52%	0,32
EXPOSICIÓN A TÓXICOS	2	8,70%	0	0,00%	SD
EXPOSICION A MEDICAMENTOS	3	13,04%	0	0,00%	SD
ANT ANOMALÍAS CONGÉNITAS	3	13,04%	0	0,00%	SD
ANT FAMILIARES SÍNDROME DOWN	3	13,04%	0	0,00%	0,0001
ANT ABORTOS	3	13,04%	4	17,39%	SD
ECOGRAFIA PRENATAL	17	73,91%	14	60,87%	0,36
ECO PRENATAL ANORMAL	7	41,18%	2	8,70%	0,18

En cuanto a los resultados obtenidos podemos decir lo siguiente:

El apgar al nacer de los pacientes con síndrome de Down fue similar a los pacientes sin Síndrome de Down sin embargo el apgar al minuto fue levemente menor en los pacientes con Síndrome de Down con una diferencia de 7,3 vs 7,8 en puntuación de apgar sin ser estadísticamente significativo pero con alguna posible connotación clínica.

TABLA 6. Mann Whitney. Análisis puntuación de Apgar en pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicentrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

	CASECON	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
APGAR 1	1	22	7,36363636	1,04860245	0,22356279
	2	22	7,81818182	0,66449864	0,14167159
APGAR 5	1	22	8,72727273	0,55048188	0,11736313
	2	23	8,82608696	0,77765229	0,16215171

TABLA 7. t Student entre variables continuas. Análisis puntuación de Apgar en pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	T STUDENT VARIABLES CONTINUAS				
	F	Sig.	Sig. (bilateral)	IC 95%	
				Superior	Inferior
APGAR 1	6,83489223	0,01235931	0,093273781	-0,98867477	0,07958386
			0,094614931	-0,99157461	0,0824837
APGAR 5	1,7651949	0,19098593	0,626666935	-0,5055537	0,30792524
			0,624270565	-0,50347089	0,30584243

En cuanto a las variables categóricas se evaluaron diferentes comportamientos. Encontramos que el hecho de que la madre fuera mayor de 35 años o tuviera historia de síndrome Down familiar o en gestaciones anteriores, fueron factores de riesgo para presentar síndrome de Down al nacer, para la edad materna mayor de 35 años se obtuvo p : menor de 0,005, OR: 2,1 intervalo de confianza (IC) 95%: 0,99-4,99 y para el antecedente familiar de síndrome p : 0,0001 OR: 4, 2 IC 95% 2,6-6,9 lo que quiere decir que es 3 veces más frecuente el síndrome de Down cuanto existe el antecedente familiar de síndrome de Down.

TABLA 8. Ji cuadrado entre variables categóricas. Factores prenatales en pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	VALOR P	OR	IC 95%	
			INFERIOR	SUPERIOR
CONTROL PRENATAL	0,5			
EDAD MADRE > 35 AÑOS	0,05	2,1	0,99	4,9
PATOLOGIA MATERNA	0,35			
PREECLAMPSIA	0,61			
ANT ABORTOS	0,29			
ANT SÍNDROME DOWN	0,0001	4,2	2,6	6,9

Patologías maternas como preeclampsia se encontraron en 55,55 % de las madres de pacientes con síndrome de Down. Sin embargo, fue mayor su presentación en el grupo control correspondiendo a un 69,23 %. No hubo diferencias significativas sin embargo llama la atención la mayor frecuencia de patología materna en los controles.

TABLA 9. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles Factores prenatales. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

TIPO DE PATOLOGÍA MATERNA	CASOS		CONTROLES		VALOR P
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
PREECLAMPSIA	5	55,56%	9	69,23%	0,31
DIABETES GESTACIONAL	2	22,22%	1	7,69%	0,15
INFECCIÓN	1	11,11%	3	23,08%	0,12
CÁNCER	2	22,22%	3	23,08%	0,25
TOTAL	9	100,00%	13	100,00%	0,18
TOTAL DE PACIENTES	23	100	23	100	

En cuanto al comportamiento de las características al nacer de los pacientes con Síndrome de Down diferentes a los hallazgos de morbilidad que son típicos del síndrome, encontramos que no hay diferencias en la presentación de variables como sufrimiento fetal agudo, prematuridad, bajo peso al nacer en los pacientes versus los controles.

TABLA 10. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles Factores prenatales. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

	CASOS		CONTROLES		
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
EDAD GEST POR FUR <37SEM	12	52,17%	5	21,74%	0,41
EDAD GEST ECO <37 SEM	7	30,43%	3	42,86%	0,28
CARIOTIPO ANTENATAL	2	8,70%	0	0,00%	SD

TABLA 11. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles Factores del nacimiento. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		VALOR P
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
LIQUIDO AMNIÓTICO ANORMAL	4	17,39%	3	13,04%	0,43
SUFRIMIENTO FETAL	5	21,74%	2	8,70%	0,32
PARTO CESÁREA	14	60,87%	12	52,17%	0,45
EXPULSIVO PROLONGADO	0	0,00%	0	0,00%	SD
EDAD GEST CAPURRO <37SEM	8	34,78%	6	26,09%	0,28
PESO BAJO EDAD GESTACIONAL	9	39,13%	5	21,74%	0,32
GASES CORDÓN	2	8,70%	0	0,00%	SD
ACIDOSIS EN GASES	0	0,00%	0	0,00%	SD
ESTUDIO ASFIXIA	1	4,35%	0	0,00%	SD
ASFIXIA PERINATAL	1	4,35%	0	0,00%	SD

Encontramos que es significativamente más frecuente la presencia de dificultad respiratoria y necesidad de ventilación mecánica en los casos, con una $p = 0,018$ para dificultad respiratoria, con OR de 5,5 con IC 95% de 1,26- 23,9 y para ventilación mecánica, $p = 0,05$ OR 1,8 IC: 1,03 a 3,14. Con esto concluimos que la dificultad respiratoria es 4 veces más frecuente en un niño con síndrome de

Down versus el resto de la población y que por cada 2 niños con Síndrome Down que requieren ventilación mecánica 1 niño sin Síndrome de Down tiene requerimientos de ventilación mecánica .

En cuanto a otras variables como ictericia, hipoglicemia, policitemia y otras alteraciones metabólicas no se encontraron diferencias significativas con los controles. En 3 casos se encontró reacción leucemoide mientras que no se encontró en ningún control.

TABLA 12. Prueba de Ji cuadrado. Análisis diferencial entre pacientes con Síndrome de Down y controles Caracterización de morbilidad. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		VALOR P
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
REQUERIMIENTO UCIN	12	52,17%	6	26,09%	0,09
SDRN	19	82,61%	11	47,83%	0,018
VENTILACION MECÁNICA	6	26,09%	2	8,70%	0,05
ICTERICIA	20	86,96%	18	78,26%	0,32
HIPOGLICEMIA	7	30,43%	0	0,00%	SD
REACCIÓN LEUCEMOIDE	3	13,04	0	0%	SD
POLICITEMIA	2	8,70%	0	0,00%	SD
OTRAS ALT METABÓLICAS	3	13,04%	2	8,70%	0,28
SEPSIS	7	30,43%	2	8,70%	0,11

TABLA 13. Prueba de Ji cuadrado entre variables categóricas. Caracterización de morbilidad de pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	VALOR P	OR	IC 95%	
			INFERIOR	SUPERIOR
SUFRIMIENTO FETAL	0,21			
PREMATUREZ	0,37			
BAJO PESO AL NACER	0,17			
DIFICULTAD RESPIRATORIA	0,018	5,5	1,26	23,9
NIU	0,29			
TTRRN	0,62			
EMH	0,66			
VENTILACION MECÁNICA	0,05	1,8	1,03	3,14

La presencia de sepsis fue mayor en los niños Down comparada con el grupo control sin embargo sin ser estadísticamente significativa.

TABLA 14. Prueba de Ji cuadrado entre variables categóricas. Caracterización de morbilidad y mortalidad de pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	CASOS		CONTROLES		VALOR P
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
PATRON SEPSIS	7	30,43%	2	8,7	0,11
SEPSIS TEMPRANA	4	57,14%	1	14,29	0,18
SEPSIS TARDIA	6	85,71%	2	28,57%	0,23
CHOQUE SEPTICO	3	42,86%	1	14,29	0,08
CID	2	8,70%	1	4,35	0,23
MORTALIDAD	1	4,35%	0	0,0%	SD

Dentro de los pacientes con cardiopatía como ya se mencionó 4 pacientes tenían cardiopatías complejas representando el 22% de los pacientes todos estos pacientes ingresaron a unidad de cuidado intensivo y su estancia hospitalaria en UCIN promedio fue de 21,75 días versus 14,16 días de los pacientes con cardiopatía no compleja. El promedio de estancia hospitalaria también fue mayor con 52,1 días versus 22,15 días que aunque no es estadísticamente significativa son datos importantes para tener en cuenta ya que la cardiopatía congénita y su complejidad puede ocasionar mayor morbilidad en estos pacientes.

TABLA 15. Estancia hospitalaria pacientes con Síndrome de Down y cardiopatía congénita. Caracterización de morbilidad de pacientes con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico. Diciembre 2007-Junio 2009.

VARIABLE	CARDIOPATÍA COMPLEJA	CARDIOPATÍA NO COMPLEJA	P
ESTANCIA UCIN (DÍAS)	21,75	14,16	0,08
ESTANCIA HOSPITALARIA (DÍAS)	52,1	22,15	0,06

Posteriormente se realizó un análisis multivariado de regresión logística pero dado el poco número de pacientes y la poca frecuencia de las alteraciones establecidas en las diferentes historias clínicas por diligenciamientos incompletos, ninguna de las variables en el mostró ser un factor único preponderante para la aparición del Síndrome de Down o para la severidad de la presentación clínica.

9. DISCUSIÓN

La edad avanzada materna ha sido el único factor de riesgo bien documentado para la presentación de Síndrome de Down, ocasionado por una no disyunción meiótica materna, en nuestro estudio encontramos que el 47,5% de las madres de estos pacientes tenían más de 35 años lo cual fue estadísticamente significativo al compararlo con el grupo control. 13,25

En la literatura no se ha descrito un aumento de las patologías maternas en las madres de pacientes con Síndrome de Down, en este estudio encontramos 9 % de madres con patología cuya frecuencia mayor fue preeclampsia en un 55,5%, pudiendo estar asociado más a la edad materna que a la presencia del síndrome, sin embargo comparada con el grupo control fue mayor en las madres de niños no Down que los niños Down. Es de anotar que 2 madres de pacientes con síndrome de Down presentaban cáncer, algunos estudios han relacionado cáncer de seno y gestaciones con síndrome de Down pero aún no han sido conclusivos.

Se encontró en este estudio una asociación del antecedente familiar de Síndrome de Down y presentación de síndrome de Down en un 33%, 1 con presentación en gestación anterior. La literatura indica un riesgo de recurrencia de trisomía libre de un 1% y si existe traslocación que involucre el cromosoma 21 en uno de los padres el riesgo de recurrencia será alrededor del 20%. Estudios recientes muestran un incremento de riesgo de trisomía, en madres con antecedente de gestación previa con Síndrome de Down un RR: 2,2 (1,6-2,9), siendo más alta en mujeres por debajo de los 35 años con RR: 3,5 (2,1-5,5). 26

El diagnóstico prenatal de Síndrome de Down en nuestro estudio sólo se realizó en 2 pacientes, 1 debido a alteraciones ecográficas sugestivas y edad materna de 35ª y otra por antecedente del Síndrome de Down en gestación anterior. Estudios europeos y americanos evidencian como el diagnóstico prenatal en madres mayores de 35 años ha mejorado en los últimos años, diagnosticándose hasta en un 70%. En este mismo estudio en mujeres menores de 35 años con anomalías ecográficas o antecedente familiar de síndrome de Down se les realizó screening de marcadores y cariotipo cuando fueron positivos, aumentando el diagnóstico prenatal en estas pacientes en un 43%. 7 Con nuestro estudio vemos que aunque el control prenatal se realizó en 86,6% de las madres con niños Down de las cuales 9 tenían 35 años solo a 1 se le realizó cariotipo prenatal con lo cual consideramos deben optimizarse las guías de manejo para este tipo de pacientes para a sí mismo anticiparse y poder realizar manejo integral más completo y temprano.

Los cariotipos realizados en todos nuestros pacientes correspondieron en un 100% a trisomía libre, sin evidencia de traslocación ni mosaismos, a pesar de

que hubo antecedente familiar en 3 de los casos. La literatura en general describe un 95% de trisomía libre, un 3-4% de traslocación y 2-3% de mosaismo, probablemente por la limitación de número de pacientes no se encontraron otras alteraciones en el cariotipo diferentes a trisomía libre en este estudio. 1, 2,13

En este estudio la prematurez se evidenció en un 34,7 % de los pacientes, peso bajo para la edad gestacional en un 39%, mayor que el grupo control, aun cuando no estadísticamente significativa. Estudios multicéntricos evidencian prematurez en el 25%, y peso bajo en un 14%, más altos que en la población general.⁴ En nuestro estudio la relación de bajo peso fue mucho mayor que la descrita en la literatura. Es de tener en cuenta que la mayor parte de los hospitales evaluados fueron hospitales donde ingresan personas con menor nivel socioeconómico que pudieran influenciar esta variable.

Se ha descrito presencia de asfixia mayor que la población general, con apgar menor de 6 a los 5 minutos hasta en un 8% de los pacientes con síndrome de Down. Sin embargo, en este estudio los datos de apgar fueron discretamente menores sin significancia estadística y no se tomaron gases de cordón en todos los pacientes con sospecha de asfixia perinatal, algo que debe ser tenido en cuenta para tener una mejor aproximación diagnóstica y posibles intervenciones tempranas en estos pacientes. 4

La frecuencia de anomalías cardíacas congénitas en este estudio fue de 78,6% más alta comparada con la literatura mundial la cual corresponde a un 40-60%. Probablemente este hallazgo se deba a que en este estudio el centro que aportó el mayor número de pacientes es centro de referencia de 3er nivel enviando pacientes con patologías de mayor complejidad por lo cual posiblemente se encontró mayor incidencia de cardiopatías.

La cardiopatía más frecuentemente encontrada fue el Ductus arterioso la cual se encontró aislada o asociada a otros defectos cardíacos, representando el 55,55 % de los pacientes, lo cual no se correlaciona con estadísticas referidas en otras series como series anglosajonas, americanas y Europeas en las cuales los defectos septales auriculoventriculares tipo canal auriculo ventricular representan un 45-60%, defecto septal ventricular 30%, defecto septal auricular un 10%, ductus arterioso 3-10% y tetralogía de fallot en un 6%.¹⁷ Estos estudios reportan cardiopatías complejas con un 30% de presentación, un poco mayor que la reportada en este estudio de un 22,2%. 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.¹⁸

Otro estudio realizado en Guatemala que incluyo 64 pacientes encontró también el ductus arterioso como la cardiopatía más frecuente en niños Down. 28

La inadecuada formación de los cojinetes endocardios es producida, según lo descrito por la literatura, por una alteración en la adhesión celular durante la morfogénesis. Algunos estudios sugieren que la lesión en la banda 21q22.13 da origen a esta cardiopatía congénita en el síndrome de Down, provocada por alteración en la adhesión tisular al afectarse el colágeno tipo VI. Probablemente el determinante genético que interfiere con la adecuada formación de los cojinetes endocardios sea menos frecuente en Latinoamérica. Por lo cual se consideran que existen también factores genéticos con mecanismos embriológicos específicos que pueden determinar el tipo de malformación cardíaca en diferentes poblaciones. La altitud también podría ser determinante para predisponer a una alta incidencia de Ductus arterioso en ciudades como Bogotá y Ciudad de México. Es por eso que algunas revisiones consideran que existe algo de variabilidad poblacional en la distribución de los defectos cardíacos en estos pacientes. 18

La segunda anomalía congénita más frecuente en los pacientes Down son las alteraciones gastrointestinales. Un 9 % de los pacientes presentaron malformaciones gastrointestinales en nuestro estudio, comparable con lo descrito por la literatura de un 10-12%; generalmente requiriendo abordaje quirúrgico. La atresia u obstrucción duodenal, enfermedad de Hirschsprung y la atresia esofágica son las alteraciones más frecuentes descritas lo cual se relaciona con los hallazgos de nuestro estudio, porque los pacientes presentaron membrana duodenal y atresia esofágica manejadas quirúrgicamente en el período neonatal. 1,21

Las alteraciones hematológicas también son frecuentes en estos pacientes. Hay que tener en cuenta que a 22 (95,6%) de los 23 pacientes se les realizó hemograma, en este estudio encontramos reacciones leucemoides en un 13% y uno de estos pacientes (4,34%) con presencia de blastos y reacción mieloproliferativa transitoria, la cual fue resolviéndose progresivamente. Policitemia se evidenció en un 8,69%. La literatura describe un mayor porcentaje siendo la policitemia uno de los hallazgos más frecuentes encontrándolo en un 33% y el trastorno mieloproliferativo transitorio en un 10%, el cual mejora espontáneamente dentro de los primeros 3 meses. Sin embargo la literatura describe que esta entidad puede tener mayor morbilidad si el existe organomegalia, efusiones viscerales, diatésis hemorrágica, parto prematuro, disfunción hepática, hidrops secundario y conteo de glóbulos blancos muy alto, con una mortalidad temprana entre un 10-20%. Por lo anterior consideramos necesario realizar hemograma a todos estos pacientes e identificar clínicamente a los pacientes de riesgo para complicaciones y poder realizar intervenciones tempranas. 29

En cuanto a las anomalías congénitas renales, se encontraron en 2 de nuestros pacientes, correspondiendo al 8,69 % evidenciando hidronefrosis y válvulas uretrales, hallazgos descritos en la literatura. 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]). **30** De nuestros 23 pacientes sólo al 41,3% se les realizaron ecografía abdominal por lo cual muchas de estas anomalías pudieron no diagnosticarse tempranamente por lo cual debe instituirse la toma rutinaria de ecografía abdominal y renal a estos pacientes.

Siete de nuestros pacientes presentaron patrón de sepsis, correspondiente al 30,43% y 2 (8,69%) choque séptico. La literatura evidencia que existe un riesgo 12 veces mayor para desarrollar infecciones en los pacientes con síndrome de Down, especialmente neumonía debido a un daño en la inmunidad celular. Algunos estudios sugieren que existe disminución en la expresión de linfocitos T y B, también alteraciones a nivel de Timo con disminución de linfocitos T y aumento en la apoptosis de linfocitos T. **31,32.** Aunque en nuestro estudio no tuvo significancia con respecto al grupo control la presencia de sepsis, si fue mayor. Lo anterior es importante a tener en cuenta para tomar medidas preventivas, manejo más agresivo, vigilancia clínica más estricta ante cualquier hallazgo que sugiera deterioro infeccioso ya que este es un factor que podría incidir en mayor morbilidad y elevar el riesgo de mortalidad.

La frecuencia de dificultad respiratoria en este estudio fue mayor que en el grupo control encontrándose en un 82,62 % en los pacientes con síndrome de Down de etiología multifactoriales. También se encontró mayor ingreso a UCI en un 52,17% y necesidad de ventilación mecánica en un 26,09%, las cuales fueron de etiología multifactorial. Un gran número de estos pacientes cursaron con cardiopatías, infecciones, prematurez y enfermedad de membrana hialina, otros reingresaron en el período neonatal por infecciones respiratorias. En general la literatura describe las cardiopatías congénitas como la mayor causa de morbilidad y hospitalización en estos pacientes. Otros estudios la mayoría hechos en lactantes, demuestran que los niños con síndrome de Down tienen mayor frecuencia de infecciones respiratorias y mayor severidad en su presentación. **33.** Muchas teorías se han propuesto que consideran que por su anatomía e hipotonía en vía aérea presentan incoordinación para succión y deglución, con mayor riesgo de broco aspiración, dificultad para movilización de secreciones aunado al relativo grado de inmunodeficiencia. Estos estudios además evidencian aumento en la incidencia de complicaciones por infecciones

pulmonares con mayor presentación de injuria pulmonar aguda (ALI) y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) con respecto a la de la población general. Las hipótesis plantean que el aumento de la apoptosis a nivel celular en timocitos, granulocitos, en niños Down puede llevar a aumento del estrés oxidativo con acúmulo de radicales libres de oxígeno en estos pacientes. Existe otra teoría adicional que plantea un imbalance en la vía antioxidante dependiente de la superóxido dismutasa que se codifica en el cromosoma 21 y puede estar alterada en estos pacientes con aumento en la susceptibilidad a desarrollar SDRA. Estos hallazgos requieren mayores investigaciones.³⁴

Las cardiopatías complejas como es evidente aumentan las complicaciones, estancia hospitalaria en estos pacientes, como se describe en el estudio y otros factores asociados como prematurez y bajo peso pueden empeorar su pronóstico. Evidentemente la literatura muestra que la presencia de cardiopatía congénita es el mayor predictor de supervivencia, siendo el canal auriculo-ventricular el que tienen peor pronóstico. Algunas series muestran reducción de la supervivencia al año de vida en estos pacientes en un 72%, por lo que se está recomendando manejo quirúrgico más temprano, evitando injuria progresiva en la vasculatura pulmonar para prevenir altos de grado de hipertensión pulmonar. Es por eso que idealmente los defectos auriculoventriculares deberían recibir tratamiento quirúrgico antes de los 6 meses con correcciones definitivas, con lo cual se mejoraría la sobrevida. **18,28**

Aunque la muestra en nuestro estudio fue pequeña, se encontró que pacientes con cardiopatía asociada a otra anomalía congénita generalmente gastrointestinal, o renal, fueron los que presentaron mayor estancia hospitalaria mayor morbilidad con complicaciones como sepsis y falla cardíaca. De hecho el paciente que presento 3 anomalías fue el único paciente que falleció. A pesar de que la asociación de muerte con número de anomalías no fue estadísticamente significativa, es clínicamente explicable esta asociación.

Existen muy pocos estudios en la literatura que evalúen factores antenatales y postnatales, ya que la mayoría realizan seguimientos con series mucho más grandes pero incluyen pacientes desde el período neonatal hasta edades como la adolescencia o hasta los 2 años de vida, sin tener en cuenta factores relevantes en el período neonatal. Además muchas de estas series incluyen pacientes sólo con el diagnóstico por rasgos fenotípicos, sin tener un resultado de cariotipo siendo esta la prueba confirmatoria para esta patología. En este estudio el cariotipo se uso como criterio de inclusión para disminuir sesgos.

Una de las más importantes limitaciones del estudio fue la pequeña muestra, dada por el número reducido de pacientes incluidos, debido principalmente a la dificultad en la toma del cariotipo ya que se trata de un estudio costoso y no incluido en el Plan Obligatorio de Salud de Colombia. De hecho 3 pacientes fallecieron antes de haberse tomado la muestra y algunos pacientes a los cuales

se les hizo seguimiento han pasado 1 año y el sistema de salud no ha autorizado el cariotipo. Definitivamente debe protocolizarse la toma de cariotipo y la autorización en los sistemas de salud para poder realizar estudios a largo plazo de mayor impacto en este tipo de anomalías congénitas.

Otra de las limitantes para este estudio, fue la recolección de datos completos de las historias clínicas y del registro, así como la consecución de todas las historias clínicas con ese diagnóstico en algunas instituciones. Se observó que así como 3 de estas instituciones tenían los registros de la entidad e historias clínicas sistematizadas donde se pudieron encontrar la mayoría de pacientes, en otras 2 instituciones aún usan métodos manuales y fue muy difícil encontrar todas las historias en el archivo correspondiente.

Se requieren estudios adicionales con los cuales se puedan incluir mayor número de pacientes, estudios por un tiempo más prolongado, incluyendo mayor número de instituciones y optimizando el registro de este diagnóstico, de los datos de las historias clínicas para poder realizar análisis estadísticos más significativos.

10. CONCLUSIONES

Los pacientes con Síndrome de Down presentan una serie de complicaciones neonatales, lo cual implica que se debería hacer un diagnóstico idealmente antenatal para realizar acciones preventivas tempranamente que puedan disminuir morbilidad, disminuir estancia hospitalaria y mejorar calidad de vida de estos pacientes.

A pesar de no tener diferencias estadísticamente significativas el bajo peso al nacer y la prematurez parecen ser hallazgos relativamente frecuentes en pacientes con síndrome de Down.

El hallazgo de significancia estadística entre edad materna mayor de 35 años y riesgo de Down corrobora los numerosos estudios reportados en la literatura.

Aparentemente la presencia a un feto con síndrome de Down no se asocia a mayor frecuencia de patología materna, aunque llama la atención que más de la mitad en nuestra serie correspondió a preeclampsia.

La dificultad respiratoria y la posibilidad de requerimientos de ventilación mecánica por diferentes causas, son hallazgos también frecuentes en Síndrome de Down por lo cual estos pacientes deben considerarse de alto riesgo para patología pulmonar y deben anticiparse medidas para evitar complicaciones.

Casi un 30% de los pacientes con síndrome de Down presentan sepsis en el período neonatal. Es llamativo que aunque al hacer la evaluación de las historias clínicas ninguno de los pacientes con Sepsis temprana había tenido diagnóstico antenatal de Síndrome de Down, esta es una de las condiciones en las cuales se podría anticipar si el diagnóstico prenatal se hace oportuno.

La anomalía congénita mayor más frecuente encontrada en estos pacientes fue la cardiopatía congénita encontrando predominantemente presencia de Ductus arterioso persistente junto con otras patologías y la presencia de canal auriculoventricular fue menor en nuestra serie.

No es justificable desde la prestación del servicio de salud que no se tome cariotipo rutinariamente a todos los pacientes con sospecha del síndrome ya que es la prueba confirmatoria para esta entidad y su resultado es importante tanto para el manejo como para consejería genética.

El síndrome de Down es una patología relativamente frecuente que debería entrañar un mejor diagnóstico y cuidado prenatal, así como mejor estudio postnatal inmediato. Es necesario protocolizar la realización de un estudio completo en todos los pacientes con síndrome de Down que descarte anomalías

congénitas mayores, con ecocardiograma, ecografía abdominal y ecografía cerebral.

Todos los pacientes antes de su egreso o en su seguimiento deben tener completo su estudio hormonal con TSH y posteriormente T4 para identificar tempranamente hipotiroidismo y evitar mayor morbilidad.

El conocer las causas más frecuentes de morbilidad en este grupo de pacientes y sus factores asociados es necesario para evitar complicaciones, realizar tratamiento oportuno 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 y a más largo plazo para poder realizar asociaciones estadísticas que puedan tener más significancia en ámbitos locales para este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen Harold. Down Syndrome. eMedicine (artículo electrónico) 2007, August. Disponible en: <http://www.emedicine.com/ped/TOPI615.HTM> (Harold, 2007)
2. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC): Down syndrome Prevalence at Birth, United States, 1983-1990. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1994; 43 (33): 17-22
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics: American Academy of Pediatrics: Health Supervision for Children With Down syndrome. Pediatrics 2001; 107: 442-9.
4. Frid C, Drott P. Maternal and neonatal factors and mortality in children with Down syndrome born in 1973-1980 and 1995-1998. Act Paediatr. 2004; 93: 16-112
5. Hayes C, Johnson Z. Ten-year survival of Down syndrome births. International Journal of Epidemiology. 1997; 26: 822-82
6. Castilla E., Rittler M. Survival of children with Down syndrome in South America. ECLAMC-Downsurv Group. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. Am J Med Genet. 1998 Sep 1; 79(2):108-11
7. Morris J., Alberman E., Trends in Down syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. BMJ 2009; 339: b 3794: 1-5. Online first /bmj.com
8. Rasmussen S., Lee-Yang W. Survival in Infants with Down syndrome, Metropolitan Atlanta, 1979-1998. J Pediatr 2006; 148: 806-12.
9. Retamales N., Moreno R. Morbilidad y mortalidad durante el primer año de vida en pacientes con síndrome de Down. Rev Chil Pediatr 2009; 80 (4): 323-331
10. Valencia C., Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down en la ciudad de Manizales (Caldas-Colombia) durante el período 2004-2005. Biosalud 2008; 7: 69-74.
11. Ramírez R., Isaza C., La incidencia del síndrome de Down en Cali. Colombia médica 1996; 27(3): 138-42.
12. Hernández I., Manrique R. Prevalencia de Síndrome de Down en CEHAHI-ESE, San Juan de Pasto Colombia 1998- 2003. Nova 2006; 4; 50-56

13. Kaminker P, Armando Romina. Síndrome de Down: enfoque clínico-genético, Arch. Argent. Pediatr. Mayo –Junio 2008; 106 (3)
14. 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>
15. 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
16. Aracena M. Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. Rev Chil Pediatr 2003; 74 (4): 426-431.
17. 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
18. Figueroa J, Del Pozzo B. Malformaciones cardiacas en los niños con síndrome de Down. Rev Esp Cardiol 2003; 56: 894-899
19. Rhodrerick, Ann J, Transient Myeloproliferative Disorder in a Newborn with Down syndrome, Adv Neonatal Care. 2008; 8(4): 208-218
20. Sandoval C, Pine SR, Guo Q, Sastry S, Stewart J, Kron D, Jayabose S. Tetrasomy 21 transient leukemia with a GATA 1 mutation in a phenotypically normal trisomy 21 mosaic infant: case report and review of the literature. Pediatr Blood Cancer 2005 Jan; 44(1): 85-91
21. Allshouse, M. Trisomy 21 and the pediatric surgeon. Curr Opin Pediatrics 2006; 18(3): 298-304
22. Saller, Devereux N, Canick, Jacob A. Current Methods of Prenatal Screening for Down syndrome and Other Fetal Abnormalities. Clinics Obstetrics and Gynecology. 2008 March; 51(1): 24-36
23. 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.
24. Morales Castro M., Pereda M., Belo S, Bueno F. Mortalidad y enfermedades asociadas al Síndrome de Down en el primer año de vida. Experiencia de la Policlínica Interdisciplinaria de atención al niño con Síndrome de Down del servicio de recién nacidos del centro Hospitalario de Pereira Rossel. Arch pediatr 2007: 78-82

25. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007; 13: 221-223.
26. De Souza E., Halliday J., Recurrence risks for trisomies 13, 18, and 21. *Am J Med Genet A*. 2009 Nov 16; 149A (12):2716-2722.
27. Rubens Figueroa R., Pozzo B. Heart Malformations in Children with Down syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(9):894-9
28. Rondón-Rubini F, Sánchez F. Complicaciones post-cirugía cardiovascular en niños con síndrome de Down. *Arch Dom Ped* 2004; 40 (1-3): 11-15
29. Walker H., Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A* 2007 Jan 1; 143(1):42-50.
30. 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
31. Elsayed S., Ghada M E. Phenotype of apoptotic lymphocytes in children with Down syndrome. *Immunity & Ageing* 2009; 6(2): 1-5
32. Luciana M.A. Ribeiro. Evaluation of factors associated with and/o severe infections in patients with Down síndrome. *Jornal de Pediatria* 2003; 79 (2):141-8
33. Medrano López C., García P. Infecciones respiratorias, síndrome de Down y cardiopatías congénitas: Estudio CIVIC 21. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71 (1): 38-46.
34. Bruijn M. Van der Aa. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome *Intensive Care Med* (2007) 33:2179–2182

ANEXOS

ANEXO No. 1

FORMULARIO DE INGRESO

Nº de Historia Clínica:

Código No.

Lugar de Nacimiento:

Fecha de nacimiento:

Sexo: 1. Femenino 2. Masculino

Edad materna: Paridad: G P A C V

Consanguinidad: Si ___ No ___

Edad gestacional:

Por FUR: _ Menor de 37 semanas Mayor de 37 semanas

por Ecografía; Menor de 37semanas Mayor de 37 semanas

Controles prenatales: Si No

Antecedentes de enfermedades Maternas o enfermedades durante la gestación:

Preeclamsia: si no

Diabetes gestacional: si no

Infecciones: si no

Exposiciones a tóxicos: Si No

Exposiciones a Fármacos: Si No

Antecedentes de abortos: Si No

Antecedentes Familiares de anomalías congénitas: Si No

Antecedentes de Síndrome de Down: Si No

Ecografía prenatal: Si No

Ecografía anormal: si no

Cariotipo antenatal: si no

Diagnóstico prenatal: si no

Líquido amniótico: normal anormal

Líquido anormal: oligoamnios Polihidramnios

Perfil biofísico: 1. Si 2. No

Perfil biofísico: 1. Normal 2. Anormal

Sufrimiento fetal agudo: 1. Si 2.No

Expulsivo prolongado: 1.Si 2. No

Sufrimiento fetal: 1. Si 2.No

Apgar al minuto:

Apgar a los 5 minutos:

Gases de cordón: Si No

Acidosis metabólica: Si No

Tipo de nacimiento: 1. Vaginal 2. Cesárea

Nacimiento vaginal instrumentado: 1. Si 2. No

Peso bajo para edad gestacional: 1.Si 2.No

Edad gestacional por capurro: 1.Menor de 37 semanas 2.Mayor de 37 semanas

Exámenes de asfixia: 1. Si 2.No

Asfixia perinatal: 1.Si 2.No

Hospitalización en UCIN: 1. Si 2. No

Dificultad respiratoria: 1. Si 2.No

Ventilación mecánica: 1. Si 2. No

Enfermedad membrana hialina: 1. Si 2. No

Neumonía in útero: Si No

Taquipnea transitoria: 1. Si 2. No

Ictericia: 1. Si 2. No

Hipoglicemia: 1. Si 2. No

Otras alteraciones metabólicas: 1. Si 2. No

Policitemia: 1. Si 2. No

Cardiopatía congénita: 1. Si 2. No

Cardiopatía compleja: 1. Si 2. No

Tipo de cardiopatía:

1. Canal Auriculoventricular
2. Ductus arterioso
3. Defecto septal ventricular
4. Defecto septal auricular
5. Tetralogía de Fallot
6. Estenosis pulmonar
7. Múltiples defectos cardíacos
8. Hipertensión pulmonar

Manejo quirúrgico de cardiopatía: 1. Si 2. No

Falla cardíaca: 1. Si 2. No

Uso de inotrópicos: 1. Si 2. No

Anomalía gastrointestinal: 1. Si 2. No

Tipo de anomalía: 1. Atresia intestinal

1. Malformación anorrectal
2. Enfermedad de Hirschsprung
3. Fístula traqueoesofágica- atresia esofágica
4. Onfalocele
5. Reflujo gastroesofágico

Manejo quirúrgico: 1. Si 2. No

Complicaciones post quirúrgicas: 1. Si 2.No

Resultado de Cariotipo:

1. Trisomía libre
2. Traslocación
3. Mosaisismo

TSH: 1. Si 2. No TSH anormal: 1. Si 2. No

Suplencia hormonal: 1. Si 2. No

Alteración en Sistema nervioso central: 1.Si 2. No

Tipo de alteración: 1. Microcefalia

2. Desorden convulsivo

3. Alteración estructural

Trastorno de deglución: 1. Si 2. No

Ecografía trasfontanelar: 1. Si 2. No

Ecografía trasfontanelar anormal: 1. Si 2. No

Alteración genitourinaria: 1. Si 2. No

Tipo de alteración: 1. Malformación renal

2. criptorquidia

3. Hipospadia

Falla renal: 1. Si 2. No

Ecografía abdominal: 1. Si 2. No

Ecografía anormal: 1. Si 2. No

Hemograma: 1. Si 2. No

Reacción leucemoide: 1. Si 2. No

Sepsis: 1. Si 2. No Sepsis temprana: 1. Si 2. No

Sepsis tardía: 1.Si 2. No Shock séptico: 1. Si 2. No

Coagulación intravascular diseminada: 1. Si 2. No

Estancia en UCIN: _____ días

Estancia Hospitalaria: _____ días

No. Anomalías congénitas mayores:

Muerte: 1. Si 2. No