



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE".
I.S.S.S.T.E.

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE TRASTORNOS MÉDICOS
ASOCIADOS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DOWN EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE
NOVIEMBRE".**

TESIS DE POSGRADO PARA
OBTENER EL TÍTULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
GENÉTICA MÉDICA

PRESENTA

DRA. MARYANGEL PEREA CABRERA.

ASESORES DE TESIS

DRA. YURITZI SANTILLÁN HERNÁNDEZ
DRA. MARÍA DEL CARMEN CHIMA GALÁN

MÉXICO DF, JULIO 2012





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE TRASTORNOS MÉDICOS ASOCIADOS
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.**

Lugar de realización: consulta externa de genética médica.

Sede: Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Instituto: Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del
Estado

Especialidad realizada: Genética médica.

Asesores de tesis

Dra. Yuritzí Santillán Hernández

Jefe del servicio de genética médica Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”
profesor titular de la especialidad de genética médica.

Dra. María del Carmen Chima Galán

Adscrita al servicio de medicina genómica Centro Médico Nacional “20 de
Noviembre” .Profesor adjunto de la especialidad de genética médica.

Médico residente: Dra. Maryangel Perea Cabrera
Residente tercer año de genética médica

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”. I.S.S.S.T.E.

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
COORDINADORA DE ENSEÑANZA
“CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”

DRA. YURITZI SANTILLÁN HERNÁNDEZ
JEFE DEL SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA, CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE GENÉTICA MÉDICA.

DRA. MARÍA DEL CARMEN CHIMA GALÁN
ADSCRITA AL SERVICIO DE MEDICINA GENÓMICA CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE
NOVIEMBRE” PROFESOR ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE GENÉTICA MÉDICA.

DRA. MARYANGEL PEREA CABRERA
MEDICO RESIDENTE, SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

DEDICATORIA.



A MIS PACIENTES....QUIENES LO HICIERON POSIBLE

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, quien me ha permitido ejercer la profesión más bella y noble.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, mi alma mater, quien me ha visto crecer no solo como profesionista.

Al ISSSTE y en particular al Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, que me brindo la oportunidad y las herramientas necesarias para ser un mejor médico.

A mis padres, Ángeles y Saúl, quienes me han apoyado cada día de mi vida, incluso en los momentos en que no estuvieron de acuerdo.

A mis hermanos, Israel y Edgar, quienes me enseñaron a ser amiga, enemiga, cómplice y sobre todo a jamás rendirme.

A Ricardo, quien me ha apoyado desde antes de que el sueño de la residencia iniciara y continua a mi lado.

A mis maestras, la doctora. Yuritzi, quien me mostro lo maravilloso que es el mundo de la genética y a las doctoras Carmen y Liliana, de quienes siempre recibí apoyo.

A Leonardo, Carlos, Jesús e Ivonne, quienes me acompañaron en esta travesía y se volvieron parte de mi familia.

A mis compañeros Mónica, Raúl, Aurea y Katia, Gracias por permitirme aprender de ustedes.

Y a todas las personas que se involucraron en este proceso tan maravilloso y en ocasiones amargo, llamado residencia.

ÍNDICE.

Hoja de presentación.....	01
Hoja de firmas.....	02
Dedicatoria.....	03
Agradecimientos.....	04
Índice.....	05
PARTE I .GENERALIDADES	
I.1 Resumen.....	07
I.2 Introducción.....	08
I.3 Justificación.....	10
I.4 Material y métodos.....	11
PARTE II. PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.	
II.1 Descripción de la población seleccionada.....	13
II.2 Edad de diagnostico	14
II.3 Características citogenéticas en la población	16
II.4 Edad materna como factor de riesgo para incidencia de síndrome de Down.....	18
PARTE III. DESCRIPCIÓN DE TRASTORNOS MÉDICOS ASOCIADOS A SÍNDROME DE DOWN EN LA LITERATURA Y EN LA POBLACIÓN DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.	
III.1 Alteraciones cardiovasculares.....	20
III.2 Alteraciones gastrointestinales.....	22
III.3 Defectos de pared.....	23
III.4 Alteraciones otorrinolaringológicas y pulmonares.....	24
III.5 Alteraciones oftalmológicas.....	25
III.6 Alteraciones endocrinológicas.....	26
III.6 Alteraciones del sistema nervioso central.....	28
III.7 Alteraciones psiquiátricas y de la conducta.....	29
III.8 Retraso mental.....	30
III.9 Alteraciones hematológicas.....	31
III.10 Alteraciones inmunológicas.....	32
III.11 Alteraciones musculoesqueléticas	33
III.12 Alteraciones odontológicas.....	35
III.13 Alteraciones dermatológicas.....	36
III.14 Alteraciones urogenitales.....	37
III.15 Crecimiento.....	38
III.16 Otras alteraciones.....	40

III.17 Comorbilidad en pacientes con síndrome de Down.	
A. Complicaciones en el embarazo y nacimiento.....	41
B. Hiperbilirrubinemia e hipoglucemia neonatal.....	43
CONCLUSIONES.....	44
ANEXOS.....	47
BIBLIOGRAFÍA.....	55

I.1 RESUMEN

PALABRAS CLAVE:

Síndrome de Down (SD), trisomía 21, trastornos médicos asociados.

GENERALIDADES.

El SD es la malformación más identificada al nacimiento con una incidencia en México de 1/767 recién nacidos vivos. Se origina por la presencia de una dosis extra de la región 21q22, pudiendo presentarse como trisomía libre o regular, traslocaciones, mosaicos, isocromosomas, o como una triple dosis de la región crítica.

Adicional a las características fenotípicas clásicas del SD, se han descrito alrededor de 100 trastornos médicos asociados, que incluyen el sistema nervioso, aparato cardiopulmonar, gastrointestinal, genitourinario, musculoesquelético, endocrinológico y piel entre otros.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Describir las patologías asociadas, así como la etiología citogenética en los pacientes con síndrome de Down, del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio descriptivo, basados en el expediente clínico de pacientes con diagnóstico de SD, que fueron atendidos en la consulta de genética médica del Centro Médico Nacional "20 de noviembre" del I.S.S.S.T.E. entre el 01 de marzo del 2007 y el 01 de marzo del 2012. Recolectando la información en hojas de llenado.

CONCLUSIONES

La mayor parte de los pacientes atendidos en nuestro servicio son pediátricos. La alteración médica asociada más común se refiere al sistema cardiovascular y la principal malformación a este nivel es la comunicación interauricular. Algunos trastornos como tumores sólidos, obesidad, escoliosis, entre otras, no se encontraron en nuestra serie de pacientes probablemente secundario a que estas se desarrollaran en etapas posteriores de la vida.

I.2 INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down fue descrito por el dr. John Langdon Hayden Down en el año de 1866, siendo reconocido por sus características faciales, una coordinación neuromuscular anormal, retraso mental y un buen sentido del humor, que se acompañaba de una personalidad alegre¹, sin embargo esta no fue la primera referencia del padecimiento, existiendo una descripción previa de Séguin en 1846, quien lo nombro como “creatinismo furfuracio” . En 1886 Fraser y Mitchell observaron por primera vez que estos pacientes solían ser los últimos hijos en nacer dentro del núcleo familiar, y en 1909 Shuttleworth encuentra una relación clara entre la edad materna y los “niños no terminados” como los llamó¹. Sin embargo es hasta 1959 cuando se descubre una etiología clara cuando Lejeune, Gautrier y Turpin describen mediante cariotipo la presencia de un cromosoma del grupo G adicional, que posteriormente se identificaría como el cromosoma 21, en 1960 Polani et.al. describiría el primer caso de síndrome de Down por traslocación y Clarke en 1961 el primer paciente en mosaico².

Este padecimiento que constituye uno de los síndromes malformativos mas comunes en el ser humano y el más fácilmente reconocido al nacimiento, se origina por la presencia de una dosis extra de la región 21q22 y tiene una incidencia aproximada de 1 en 650 a 800¹ recién nacidos vivos, aunque presenta variaciones importantes entre diferentes poblaciones⁹, esto debido en su mayoría a los métodos de diagnostico prenatal y a las políticas de terminación legal del embarazo en cada país³.

En nuestro país, se estima una incidencia de 1 en cada 767 recién nacidos³, si consideramos que durante el año 2011, se registraron un total de 1,913,353 nacimientos³, podemos estimar que aproximadamente 2,495 de estos recién nacidos son portadores de la trisomía y por ende requerirán de un manejo medico continuo a lo largo de sus vidas.

El síndrome de Down, no solo presenta las alteraciones a nivel facial y cognitivo que se describieron inicialmente, habiendo sido descritas más de 100 alteraciones orgánicas relacionadas, destacándose los trastornos cardiovasculares, gastrointestinales, oftalmológicos, hematológicos e inmunológicos, entre otros, que impactan directamente en la esperanza y calidad de vida del paciente así como en los costos para los sistemas de salud .

Por su etiología podemos clasificar al síndrome de Down en cinco subgrupos^{5,1}:

***Trisomía regular:** Se encuentran tres cromosomas 21 en todas las células, representando entre el 92 y 94% de los casos, de acuerdo a la literatura.

***Mosaicismo**: presencia de 2 líneas celulares, una con 46 y otra con 47 cromosomas que incluye el 21 adicional, origina el 3% de los casos.

***Traslocación robertsoniana**. Originada por la fusión del cromosoma 21 adicional, con cualquier otro acrocéntrico (13,14,15,21,22), presentando un total de 46 cromosomas, por este mecanismo se originan alrededor de 2% de los casos y no se relaciona con la edad materna, presentan una recurrencia variable de acuerdo a la posibilidad de que alguno de los progenitores porte la traslocación y al cromosoma involucrado.

***Isocromosoma de brazos largos del cromosoma 21**. Ocurre cuando existe una división transversal del centrómero, originando la pérdida de los brazos cortos del cromosoma y la duplicación de los brazos largos, no se ha establecido la frecuencia de este mecanismo.

***Duplicación de la región crítica (21q22)**. La región 21q22 se encuentra en triple dosis, presenta un cariotipo de 46 cromosomas. Se desconoce una frecuencia específica, sin embargo se ha reportado como la causa menos frecuente de síndrome de Down.

Hasta el momento no se ha logrado relacionar el mecanismo causal del síndrome de Down con fenotipos específicos.

Los registros de morbilidad de 2004-2010, presentan un total de 5,993 egresos en todas las instituciones por síndrome de Down, 1,452 de estos por defunción, sin especificar otra causa, con un promedio de 8.3 días de estancia hospitalaria⁶. De acuerdo a los registros del Sistema *Nacional de Información en Salud* (SINAIS), entre los años de 1998 y 2010 se registraron 4,795 defunciones cuya primera o segunda causa de muerte de acuerdo al certificado de defunción correspondían a síndrome de Down, de estas 2,164 (45.1 %) ocurrieron en menores de un año de edad y 2899 (60.45%) en menores de 5 años, sugiriendo un mayor número de complicaciones en estos grupos y marcando la importancia de un diagnóstico y una atención médica oportuna⁷.

Es por todo lo anterior que se ha considerado la necesidad de describir la incidencia de los trastornos médicos asociados a síndrome de Down, en los pacientes del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ya que no existen estadísticas acerca de la prevalencia de las mismas en esta población, este estudio permitirá identificar los factores que incrementan la morbimortalidad de los pacientes con trisomía 21 dentro de nuestra institución y nos permitirá compararla con otras poblaciones, repercutiendo de manera importante en la vigilancia y seguimiento que se da a esta patología.

I.3 JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Down, al ser la cromosomopatía más común del ser humano reconocida al nacimiento y al asociarse con una variedad de patologías, con pronósticos y tratamientos variables, resulta ser una enfermedad que impacta no solo en la calidad y esperanza de vida del paciente, sino que también afecta directamente a los sistemas de salud, exigiéndonos realizar un diagnóstico oportuno de esta enfermedad cromosómica y de sus alteraciones relacionadas.

Aun que no se cuenta con estadísticas precisas que muestren las patologías asociadas propias de los pacientes mexicanos, se están manifestando con un aumento en la morbimortalidad, por lo que en este estudio se busca describir los padecimientos relacionados más frecuentes en la población de nuestra institución.

Resulta imposible realizar una intervención, sin conocer las características del problema, por lo que este estudio descriptivo nos ayudara a entender mejor el comportamiento clínico de los pacientes con trisomía 21 en el servicio y de acuerdo a los resultados inclusive servir como base para establecer prioridades en la atención.

I.4 MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron a todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Down, confirmado mediante cariotipo en cualquier tejido y realizado dentro o fuera de nuestra institución, que fueron atendidos en la consulta externa del servicio de genética médica del Centro médico nacional “20 de Noviembre” del I.S.S.S.T.E. entre el 01 de marzo del 2007 y el 01 de marzo del 2012.

Se excluyeron a aquellos pacientes que no contaban con cariotipo y a aquellos en los que el expediente clínico no estaba disponible.

Al ser este un estudio descriptivo, se utilizaron variables cualitativas, describiendo a cada patología asociada como presente o ausente, esta información se obtuvo en su totalidad de los expedientes clínicos, basados en las valoraciones realizadas por los diferentes servicios o a estudios de laboratorio y gabinete que confirmen o descarten la presencia de trastornos médicos.

La información obtenida fue vaciada en el formato incluido en el anexo 1, donde se incluyeron las siguientes variables:

Parte 1:

- Nombre del paciente
- Numero de paciente: se asignarán números consecutivos para la identificación del paciente.
- Edad: se registrará en meses, correspondiendo a la última valoración en el servicio de genética médica.
- Sexo.
- Cariotipo. Registrando fórmula cromosómica corta.
- Talla y peso: se tomara en cuenta la somatometría de la última consulta en el servicio de genética y se registrará de acuerdo a la percentila que ocupe en tablas de peso y talla para pacientes con síndrome de Down (anexo 3).

Parte 2, Antecedentes perinatales:

- Complicaciones en el embarazo: en caso de presentarse, se debe especificar el tipo.
- Edad materna al nacimiento: se registrará en años.
- Duración de la gestación: se registrará en semanas de gestación.
- Nacimiento: especificar si este fue por vía vaginal o abdominal.

- Diagnostico prenatal: especificar si el síndrome de Down fue diagnosticado en este periodo y porque método (ultrasonido, cariotipo en liquido amniótico o marcadores en sangre materna).
- Apgar: registrar calificación de Apgar al 1 y 5 minutos
- Peso al nacimiento. Registro en gramos.
- Talla al nacimiento: registro en centímetros.

Parte 3, Trastornos asociados.

- Cardiovasculares.
- Gastrointestinales.
- Otorrinolaringología.
- Audición.
- Oftalmológico.
- Cavidad oral.
- Musculo esquelético.
- Endocrinología.
- Trastornos neurológicos.
- Retraso mental.
- Trastornos de la conducta.
- Inmunológico.
- Dermatológico.
- Otros.

Para el manejo de la información se utilizaron hojas de cálculo convencionales , con el objetivo de optimizar el manejo se asignaron claves numéricas a cada uno de los rubros de la hoja de llenado (anexo 2), estas claves se dieron de acuerdo a los trastornos asociados a síndrome de Down que se describen en la literatura, anexando una clave adicional para cuadros clínicos, que pudieran no haber sido descritos previamente.

PARTE II. PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN EN EL CENTRO MÉDICO “20 DE NOVIEMBRE”.

II.1 DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Se encontraron 182 pacientes atendidos en el servicio de genética médica, con el diagnóstico clínico de síndrome de Down, entre el 1ro de marzo de 2007 y 01 de marzo del 2012, se excluyeron 25 pacientes por no contar con cariotipo y 2 pacientes más en los que el cariotipo no confirmó la trisomía.

La población total fue de 155 pacientes, 77 del sexo femenino y 78 del sexo masculino.

La edad promedio fue de 3 años 7 meses, con un rango de edad de 2 meses a 34 años.

Al ser un centro de referencia nacional el servicio recibe pacientes de toda la república, en el caso particular de síndrome de Down, se encontraron 19 entidades de origen (figura 1). Existe una mayor cantidad de pacientes provenientes del Distrito Federal (96 pacientes) y otros estados colindantes, sin embargo no se puede concluir que este fenómeno se deba a una mayor incidencia del padecimiento en estos estados, siendo el resultado de una referencia selectiva de pacientes por parte de las unidades de origen y a la existencia de un segundo servicio de genética médica en el instituto, localizado en el estado de Jalisco, que justifica la falta de referencias del norte del país.

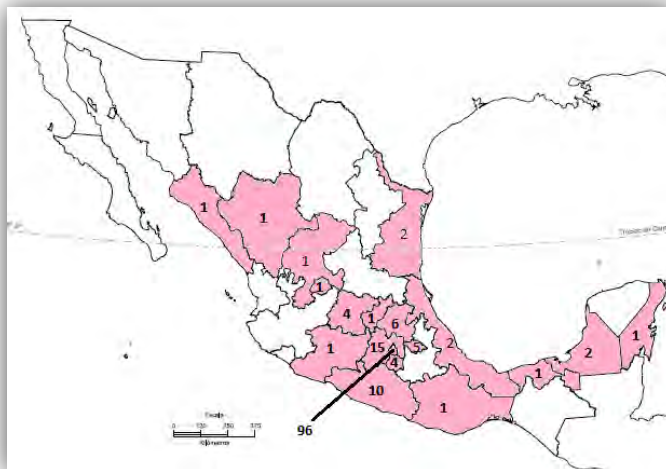


Fig.1 distribución de pacientes de acuerdo a entidad federativa de origen.

II.2 EDAD DE DIAGNOSTICO DE SÍNDROME DE DOWN

El diagnóstico de síndrome de Down (SD), puede ser realizado en diversas etapas de la vida, que van desde el periodo prenatal, hasta la edad adulta (en casos poco comunes). Debido al fenotipo tan característico del padecimiento la mayor parte de los pacientes se diagnostican al nacimiento.

Actualmente la realización de ultrasonografía, marcadores bioquímicos (tabla 1) y pruebas invasivas para obtener muestras fetales permiten un diagnóstico oportuno en etapas tempranas del embarazo y por ende favorecen la toma de decisiones por parte de los padres⁶, este fenómeno ha disminuido de manera importante la incidencia de síndrome de Down, en muchos países donde este tamizaje se realiza de manera rutinaria, en nuestro país lamentablemente, este cribado aun no está al alcance de toda la población.

Tipo de tamiz	Trimestre	Marcadores
Translucencia nual	Primero	Translucencia nual, edad materna
Primer trimestre combinado	Primero	Translucencia nual, HCG-[b PAPP-A, edad materna
Cuádruple	Segundo	AFP uE3, HCG-b, inhibina A, edad materna
Integrado	Primero y segundo	Translucencia nual, PAPP-A, AFP uE3, HCG-b/HCG total, inhibina A, edad materna
Edad materna	Primero y segundo	Edad materna
Triple	Segundo	AFP, uE3, HCG total, edad materna

Tabla 1. Marcadores para detección de síndrome de Down en el embarazo⁶

Una vez que alguno de los marcadores muestra alteraciones, no se puede asegurar el diagnóstico de SD, expresando solo el riesgo de que el producto presente el padecimiento, es por ello que requiere confirmación por métodos invasivos pudiendo ser amniocentesis, biopsia de vellosidades coriales o cordocentesis según sea el caso, con el fin de poder realizar estudios citogenéticos confirmatorios.

Una vez que es obtenido el producto, el diagnóstico es principalmente clínico y se comprueba mediante cariotipo, la muestra en este caso puede ser obtenida de sangre periférica, fibroblastos o cualquier otro tejido.

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, se encontraron solo 6 pacientes diagnosticados de manera prenatal (3.9%), de ellos 2 se diagnosticaron mediante amniocentesis, uno mediante triple marcador y 3 más por ultrasonografía al detectar aumento en translucencia nucal y ausencia de hueso nasal, también cabe mencionar que otros 2 pacientes fueron erróneamente diagnosticados como defectos de cierre de tubo neural mediante ultrasonido.

El resto de los pacientes (96.12%), se diagnosticaron de manera posnatal, al nacimiento se identificaron 146, uno de los pacientes se diagnosticó al cuarto día de vida extrauterina al ser valorado por presentar succión pobre. Otros dos pacientes se diagnosticaron a los 2 meses y 4 años, durante consultas de control del niño sano, cabe mencionar que ambos provienen de zonas rurales de los estados de Hidalgo y Yucatán respectivamente.

En los 149 pacientes con diagnóstico posnatal el diagnóstico clínico fue confirmado mediante cariotipo de sangre periférica.

II.3 CARACTERÍSTICAS CITOGENÉTICAS EN LA POBLACIÓN

Como se describió previamente, el síndrome de Down, se origina por una triple dosis de la región crítica del cromosoma 21. Citogenéticamente esta trisomía se puede identificar de 5 formas distintas (tabla 2).

Etiología	Frecuencia reportada
Trisomía libre	92-94%
Mosaico.	3%
Traslocación robertsoniana	2%
Isocromosoma de brazos largos del cromosoma 21	Desconocida
Duplicación de la región crítica (21q22).	Desconocida

Tabla 2. Etiología de síndrome de Down y su frecuencia en la literatura.

De los 155 pacientes seleccionados se encontró una distribución similar a la descrita anteriormente (grafico 1), sin embargo se encontraron variantes poco comunes en los cariotipos, algunos de los cuales incluyen otras alteraciones cromosómicas como dobles aneusomias, cromosomas marcadores y traslocaciones balanceadas (tabla 3).

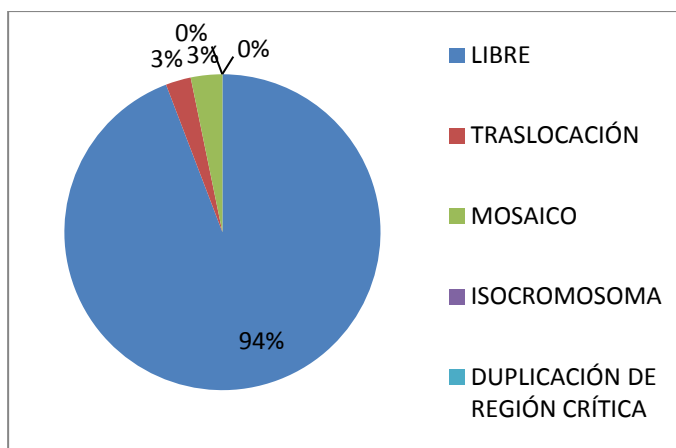


Gráfico 1

ETIOLOGÍA	CARIOTIPO	PACIENTES
TRISOMÍA LIBRE	47,XX,+21	65
	47,XY,+21	74
	48,XX,+21,+mar	1
	48,XYY,+21	1
	47,XX,rob(13;14)(q10;q10),+21	1
	47,XX,16qh+,+21	1
	47,XY,16qh+,+21	1
	47,XX,inv(9)(p11q12),+21	1
	47,XX,inv(9)(p11q12),+21	1
TRASLOCACIÓN	46,XX,der(21)(q10;q10),+21	3
	46,XY,der(14;21)(q10;q10)+21	1
MOSAICO	47,XX+21[95]/46,XX[5]	1
	47,XX,+21[3]/46,XX[27]	1
	47,XX,+21[57]/46,XX[43]	1
	48,XXY,+21[43]/47.XY,+21[67]	1
	47,XX,+21[3]/46,XX[47]	1
TOTAL		155

Tabla 3. Cariotipos encontrados en la población con síndrome de Down del centro médico" 20 de Noviembre".

Se estima que uno de cada 200 pacientes con síndrome de Down por trisomía libre, presentan una doble aneuploidía¹⁰. Las 2 dobles aneuploidías encontradas en nuestra serie de pacientes involucran a cromosomas sexuales, la primera de ellas un varón XYY y el segundo un mosaico con síndrome de Klinefelter.

También se describen 4 pacientes con polimorfismos cromosómicos, es decir con variaciones encontradas en mas del 1% de la población y no asociadas a patología, adicionales a la trisomía 21.

Aproximadamente en el 50% de los pacientes con síndrome de Down por traslocación robertsoniana uno de los padres es portador de una traslocación balanceada², en el caso de los pacientes con esta forma cromosómica incluidos en nuestro estudio (4 casos), se realizaron estudios citogenéticos a ambos padres, ninguno de ellos presento alteraciones en el cariotipo, por lo que se consideran de novo. En el paciente que presento una traslocación robertsoniana entre los cromosomas 13 y 14, adicional a la trisomía 21, el estudio citogenético de los padres, tampoco revelo alteraciones numéricas o estructurales.

III.3 EDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO PARA INCIDENCIA DE SÍNDROME DE DOWN.

La edad materna avanzada es el único factor de riesgo bien reconocido para síndrome de Down por trisomía libre, esta forma de presentación se relaciona con no disyunción, principalmente de origen materno y en meiosis I^o.

Este factor fue reconocido desde 1886, cuando Fraser y Mitchell observaron por primera vez que estos pacientes solían ser los últimos hijos en nacer dentro del núcleo familiar, y Shuttleworth en 1909 encuentra una relación clara entre la edad materna y los “niños no terminados” como los llamó¹. Penrosé, y Jenkins' en 1933 describen este aumento en la incidencia en relación a la edad materna y definen la edad materna avanzada en 35 años³.

Existe un estudio en población mexicana (Mutchinick 1990)³, que mostro el riesgo en relación edad materna-síndrome de Down en nuestro país (tabla 4).

Edad materna (años)	Incidencia	Riesgo de ocurrencia
<15	1.33	1:752
15-19	0.71	1:1413
20-24	0.60	1:1670
25-29	0.78	1:1275
30-34	1.53	1:658
35-39	4.81	1:208
40-44	14.54	1:69
>45	34.57	1:29

Tabla 4. Incidencia por 1000. Riesgos de ocurrencia para Síndrome de Down por quinquenio de edad materna en población mexicana³.

En la población del centro médico nacional “ 20 de Noviembre”, la edad promedio de las madres de los pacientes con trisomía 21, fue de 35.2 años, con rangos de 19 a 47 años, (grafico2), cabe mencionar que el 61.5% de las madres estaban en el grupo de 35 años o mas. La moda fue de 35 y 38 años.

En el caso de los pacientes con síndrome de Down por traslocación la edad materna no influye en la incidencia del padecimiento y al observar la edad de las madres en nuestra serie, pareciera coincidir con dicha afirmación, sin embargo el número de pacientes no permite llegar a una conclusión al respecto (tabla 5).

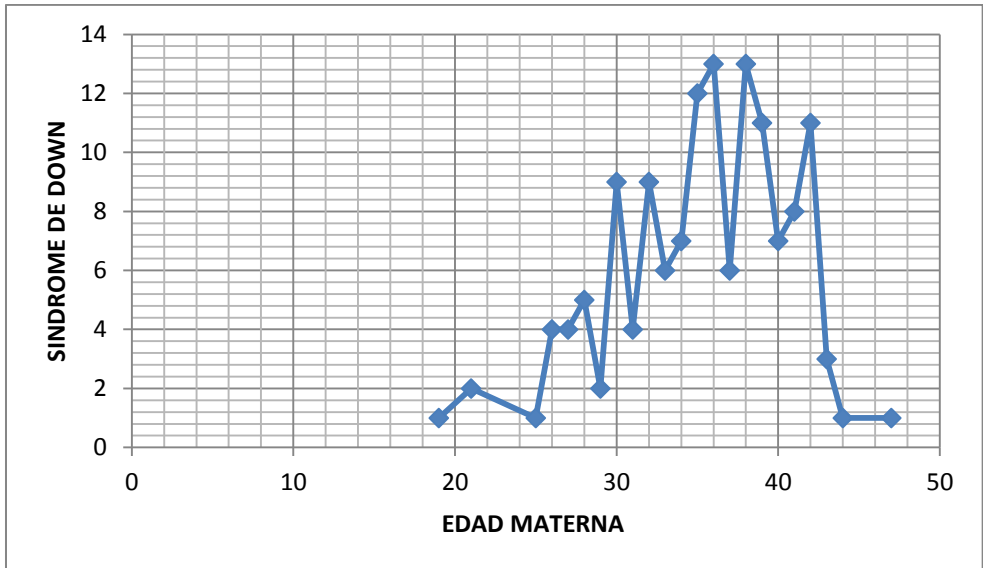


Grafico 2. Incidencia de síndrome de Down en relación a la edad materna en pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

No. paciente	Cariotipo.	Edad materna
3	46,XX,der(21)(q10;q10),+21	30
28	46,XX,der(21)(q10;q10),+21	25
123	46,XX,der(21)(q10;q10),+21	32
36	46,XY,der(14;21)(q10;q10)+21	32

Tabla 5. Edad materna en pacientes con síndrome de Down por traslocación.

PARTE III. DESCRIPCIÓN DE TRASTORNOS MÉDICOS ASOCIADOS A SÍNDROME DE DOWN EN LA LITERATURA Y EN LA POBLACIÓN DEL CENTRO MEDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.

III.1 ALTERACIONES CARDIOVASCULARES.

Las alteraciones cardiovasculares se describen como los trastornos médicos asociados más frecuentes en los pacientes con síndrome de Down, con una incidencia que varía de acuerdo a la literatura entre 16 y 60%¹⁷.

Algunos autores han sugerido dividir a las cardiopatías congénitas en el síndrome de Down, como cardiopatías simples cuando solo se identifica un defecto y complejas cuando coexisten 2 o más alteraciones, estimando una incidencia de 56.72% y 43.48%¹⁵ respectivamente. Otra alteración comúnmente descrita en esta población se refiere a la hipertensión pulmonar, misma que muestra una incidencia de 5.2%¹⁶, versus 1% de la población general.

Dentro de las cardiopatías congénitas descritas la alteración más común es la comunicación interauricular (CIA) con una incidencia aproximada de 54%¹⁶, seguido por el canal AV, sin embargo, en algunas revisiones se muestra una inversión en la frecuencia de estas alteraciones, e inclusive en población europea el canal A.V. es desplazado del segundo lugar en frecuencia por la persistencia de conducto arterioso.

En el Centro Médico Nacional “20 de noviembre” se encontró una incidencia de 66.5%, con 103 pacientes afectados a este nivel, 46% de estos presentaban cardiopatía simple y 50% cardiopatía compleja, 4% de los pacientes presentaban hipertensión pulmonar aislada.

Al desglosar los defectos cardiacos encontrados en nuestra población (tabla 6), se encontró una mayor incidencia de CIA, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, seguida por la persistencia de conducto arterioso, llama la atención, que el canal A.V. solo se encontró en el 4.8% de los pacientes.

En lo referente a la hipertensión arterial pulmonar, se presento en 43 pacientes (41.75%), en 4 de ellos se presento de manera aislada, en 16 pacientes acompañado de cardiopatía simple y en 23 de cardiopatía compleja, lo cual es mayor a lo descrito previamente.

Tipo de cardiopatía	No. De pacientes
Comunicación interauricular	69
Persistencia de conducto arterioso	55
Comunicación interventricular	28
Canal AV.	5
Insuficiencia tricuspídea	5
Tetralogía de Fallot	1
Conducto arterioso atípico	1
Conexión anómala de las venas pulmonares.	1
Coartación aórtica	1
Total de alteraciones cardíacas	166

Tabla 6. Cardiopatías encontradas en pacientes con síndrome de Down en el C.M.N “20 de Noviembre”

III.2 ALTERACIONES GASTROINTESTINALES.

En los pacientes con síndrome de Down las complicaciones a nivel gastrointestinal presentan una incidencia de 4-10%¹⁷, estas alteraciones pueden ser anatómicas o funcionales.

Entre las alteraciones de este sistema se describen la atresia y/o fistula traqueo-esofágica (0.3–0.8%), estenosis pilórica (0.3%), atresia o estenosis duodenal (1–5%), enfermedad de Hirschsprung (1–3%) y atresia o estenosis anal (<1–4%)¹⁷. El reflujo gastroesofágico también contribuye de manera importante en la dificultad para la ganancia de peso, otros trastornos de la motilidad que se han descrito son acalasia y constipación¹⁸. La enfermedad celiaca también se presenta de manera común, en un 5-7% de los pacientes⁵.

En nuestra serie de casos, se encontraron 55 pacientes (35.5%) con afección a este nivel, el más frecuentemente encontrado es la enfermedad por reflujo gastroesofágico, en 26 pacientes, en el rubro de las malformaciones anatómicas el páncreas anular y la atresia anal se encontraron con la misma frecuencia, el resto de alteraciones encontradas se describen en la tabla 7.

Llama la atención que se describió un paciente con litiasis vesicular, trastorno no descrito previamente en la literatura, esta se detecto en un paciente con hipercolesterolemia, aparentemente no familiar, por lo que se podría considerar como un padecimiento secundario a un trastorno metabólico preexistente.

Es interesante recalcar una incidencia baja de la constipación, aun que en la bibliografía no se encuentra una cifra exacta, es reportada como una característica clínica muy frecuente, esto podría ser el resultado de que la mayor parte de los pacientes con esta alteración tienden a mejorar con el uso de hormona tiroidea y con la edad¹⁷ por lo que pudieran no estar requiriendo manejo por parte del servicio de gastroenterología y por ende no registrarse en el expediente.

ALTERACIÓN	NO. DE PACIENTES	PORCENTAJE.
Atresia anal	6	10.9
Páncreas anular	6	10.9
Atresia duodenal	4	7.3
Atresia esofágica	2	3.6
Enfermedad de Hirschsprung	1	1.8
Vesícula acodada	1	1.8
Lóbulo hepático supernumerario	1	1.8
Hernia diafragmática	1	1.8
Hernia hiatal	1	1.8
Colon redundante	3	5.45
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	26	47.3
Constipación	10	18.2
Esteatosis hepática	1	1.8
Litiasis vesicular	1	1.8

Tabla 7. Trastornos gastrointestinales asociados a síndrome de Down en el C.M.N. 20 de Noviembre.

III.3 DEFECTOS DE PARED

A pesar de estar descritos los defectos de pared, la hernia umbilical solo presenta una incidencia de alrededor de 5%², de igual manera frecuentemente es confundida secundario a la hipotonía y a la diástasis de rectos presente en 82% de los pacientes con este padecimiento.

Se encontraron 8 pacientes con diagnostico de hernia umbilical (5.16%), lo cual corresponde a lo reportado en la literatura.

Por otra parte al realizar la revisión de la literatura, no se encontraron reportes de la presencia de hernia inguinal, misma que se observa en 2 pacientes de nuestra serie, sin embargo no es posible crear una asociación entre este defecto y la cromosomopatía al no contar con controles en este estudio.

III.4 ALTERACIONES OTORRINOLARINGOLÓGICAS Y PULMONARES

Las alteraciones que afectan los oídos, la nariz, garganta y audición, son frecuentes entre los pacientes con síndrome de Down, quizá el más prevalente sea la pérdida de la audición, presente en el 38 a 78%²¹ de los pacientes, se ha descrito hipoacusia conductiva (82%) y mixta (14%) y sensorial (4%)²⁰. El 10.96% de los pacientes en el C.M.N. 20 de noviembre presentaron algún tipo de hipoacusia, de ellos 7 pacientes (41.2%) presentaron una variedad conductiva, 4 pacientes (23.52%) mixta y solo 2 pacientes hipoacusia sensorial (11.76%), al realizar la revisión de expedientes 4 de los pacientes contaban con potenciales evocados auditivos alterados, pero con recomendación de repetición por lo que son reportados solo como potenciales alterados.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño se ha descrito de manera frecuente, con incidencias de hasta 57%¹⁷, en el caso de nuestros pacientes la incidencia fue mucho menor a la reportada, solo con 2 pacientes afectados (1.3%).

En lo que respecta a las alteraciones pulmonares se han descrito infecciones respiratorias recurrentes (36%), la mayor parte de ellas relacionadas con el virus sincitial respiratorio (VRS) y respiración ruidosa, que puede llegar a asemejar asma. También se han visto algunas alteraciones anatómicas como laringotraqueomalacia, hipoplasia pulmonar y quistes subpleurales, estas últimas aumentan el riesgo de infección^{2,5,17}. La causa primordial de la susceptibilidad a infecciones se explica en el capítulo de alteraciones inmunológicas.

En nuestro estudio solo se describieron 3 pacientes con alteraciones pulmonares, uno con broncodisplasia, asociada a prematuridad y dos con hipoplasia pulmonar

Otros hallazgos interesantes incluyen un paciente con laringomalacia y uno más con microtia-atresia unilateral.

III.5 ALTERACIONES OFTALMOLÓGICAS.

Del 38 a 80 %¹⁷ de los pacientes con síndrome de Down, presentan alguna alteración a este nivel, las más comúnmente descritas incluyen trastornos de la refracción (50%) , el estrabismo (44%), nistagmus (20%), blefaritis (33%)cataratas congénitas (3%), cataratas adquiridas en los adultos (30-60%), dacrostenosis, pseudopapiledema, queratocono y alteraciones de la vía óptica y la retina ²³.

Entre nuestros pacientes se encontró una incidencia de 50.32%, al encontrar 78 pacientes afectados, los cuales en su mayoría presentaron padecimientos ya descritos en la literatura, (tabla 8).

Trastorno.	No. pacientes	Porcentaje.
Estrabismo	29	37.2
Nistagmus	28	35.9
Dacrostenosis	16	20.5
Errores de la refracción	13	16.7
Alteración de la vía visual	8	10.3
Cataratas congénitas	4	5.1
Blefaritis	3	3.8
Lagoftalmos	1	1.3
Ectropión congénito	1	1.3
Úlcera corneal crónica	1	1.3

Tabla 8. Trastornos oftalmológicos encontrados en pacientes con síndrome de Down, en el C.M.N. “20 de Noviembre.”

Es evidente una menor incidencia de errores de la refracción y blefaritis.

En dos trastornos se mostro un patrón adicional, de los pacientes que presentaron estrabismo 27 de ellos correspondieron a estrabismo convergente, y 2 a divergente y en los pacientes con nistagmus el 100% fueron reportados con la forma horizontal (pendular).

III.6 ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS.

El hipotiroidismo fue el primer trastorno endocrinológico descrito en el síndrome de Down, presentando incidencias variables entre las series publicadas que van de 3 a 54 %³⁰, y esta va aumentando con la edad, se estima que solo el 1.8% de los pacientes presentan esta disfunción de manera congénita y el hipotiroidismo primario se presentara de manera mas frecuente en los primeros 8 años de vida con una incidencia del 13-63% , mientras que el diagnóstico de tiroiditis autoinmune se diagnostica frecuentemente después de esta edad, con una incidencia de 0.3¹⁷-34%³⁰. Cabe mencionar que es muy infrecuente encontrar pacientes con manifestaciones clínicas de hipotiroidismo (1 de cada 120 casos)².

Otras alteraciones descritas incluyen el hipertiroidismo (0-2%)¹, diabetes mellitus (10%)¹³, hipogonadismo masculino y una fertilidad disminuida en ambos sexos.

Debido a que la nuestra es principalmente una población pediátrica, algunas alteraciones como la tiroiditis, diabetes mellitus y el hipogonadismo no están presentes secundario a la edad de presentación.

De los 155 pacientes seleccionados 67 presentaron alteraciones a este nivel (43.2%), de ellos el hipotiroidismo en cualquiera de sus variedades se presento en el 100% de los pacientes afectados, con una distribución similar a la descrita a la literatura, llama la atención que en un caso el hipotiroidismo fue secundario a una hipoplasia tiroidea (tabla 9). Todos los hipotiroidismos encontrados se reportaron como subclínicos.

Otras alteraciones que se encontraron en la serie corresponden a síndrome de ovarios poliquísticos, hipercolesterolemia e hiperuricemia (un caso por cada alteración), cabe mencionar que los tres pacientes cursaban con hipotiroidismo primario.

Es importante mencionar, que se encontraron 5 pacientes que cursaron con hipoglucemias neonatales, a pesar de ser un padecimiento endocrinológico, se decidió incluir en la sección de comorbilidad.

Alteración		No. De pacientes	Porcentaje
Hipotiroidismo	Congénito	6	9
	Primario	58	86.6
	Autoinmune	2	2.9
	hipoplasia	1	1.5
Síndrome de ovarios poliquísticos		1	1.5
Hipercolesterolemia		1	1.5
Hiperuricemia		1	1.5

Tabla 9. Alteraciones endocrinológicas encontradas en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

III.7 ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Desde su primera descripción en la literatura se han descrito múltiples alteraciones asociadas a este nivel, desde malformaciones cerebrales² (frecuentes en fetos y necropsias de neonatos) que incluyen holoprocencefalia, hipoplasia de los pedículos cerebelares y del tallo cerebral, hasta epilepsia que resulta ser la alteración más frecuente después del retraso mental¹⁷ (el cual se trata en una sección independiente).

Entre el 1-10 % de los pacientes cursan con epilepsia, alrededor del 40%^{5,1} de los pacientes la desarrollaran en la infancia temprana y el resto a lo largo de la vida, se pueden clasificar en 2 tipos de convulsiones (crisis mioclónicas y crisis convulsivas tónico-clónico generalizadas, las primeras más frecuentes en la infancia.

La enfermedad de Alzheimer también esta descrita en la literatura, pero en pacientes mayores de 40 años, por lo que es comprensible que ninguno de los pacientes muestre datos de esta patología.

Durante el estudio se encontraron 19 pacientes con alguna alteración a este nivel (tabla 10), 13 de ellos correspondían a epilepsia (8.4% de todos los pacientes de la serie), con lo que se corrobora una incidencia similar a la que se describió previamente, el resto de las alteraciones al parecer no son secundarias a otros procesos patológicos (al menos identificables al momento de la revisión).

Trastorno.	No. pacientes	Porcentaje.
Epilepsia	13	68.42
Hidrocefalia congénita	2	10.5
Neuralgia del trigémino	1	5.3
Parálisis del 4 par craneal	1	5.3
Hemiparesia corporal	1	5.3
Hipertermia de origen central	1	5.3

Tabla 10 . Alteraciones endocrinológicas encontradas en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

III.8 ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS Y DE LA CONDUCTA.

Del 18 al 38% de los pacientes con S.D. cursan con alteraciones de la conducta y trastornos psiquiátricos, ya sea de manera independiente o asociada¹⁷, el riesgo de estas alteraciones es mayor al de la población en general pero resulta menor en comparación a otras poblaciones con retraso mental.

Dentro de estos trastornos de la conducta se han descrito autismo(1%), psicosis infantil (9%), alteraciones de la conducta (15%), alteración emocional (3%), y trastorno de déficit de atención e hiperactividad (9%), en las alteraciones psiquiátricas se incluyen conductas repetitivas-estereotipadas (4.5%), trastornos de ansiedad (1.5%) y desordenes del espectro autista (7%)²⁹.

La incidencia que se presentó en nuestro hospital fue marcadamente menor a lo comentado con anterioridad , con solo 8 pacientes afectados (5.2%), presentando el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) la mayor frecuencia (tabla 11).

En 2 de los pacientes el TDAH, coexistía con otras alteraciones psiquiátricas entre ellas autismo y auto/ heteroagresividad.

En el caso de uno de los pacientes la autoagresividad fue tan importante que requirió manejo con cingulectomía.

Trastorno.	No. pacientes	Porcentaje.
Trastorno de déficit de atención e hiperactividad	5	68.42
Auto/heteroagresividad	4	10.5
Autismo	1	5.3

Tabla 11. Trastornos psiquiátricos y de la conducta en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

III.9 RETRASO MENTAL

Los pacientes con SD, presentan en su totalidad retraso psicomotor, este retraso se vuelve evidente alrededor de los 6 meses de edad, al presentar una desaceleración franca y va en decremento hasta aproximadamente los 10 años de edad¹⁷ alcanzando un coeficiente intelectual (C.I.) variable de entre 35¹ y 79⁵ es decir retraso mental de severo a leve.

En los pacientes estudiados en el centro médico, la edad complica una medición directa del C.I., siendo valorados mediante tablas de desarrollo, esto ocurrió en 137 pacientes, en todos los casos el resultado mostro retraso global del neurodesarrollo. Es de llamar la atención que en el 100% de los pacientes mayores de 2 años fueron referidos con retraso grave en el área del lenguaje y recibieron sus mejores puntajes en el área social.

En 18 pacientes (11.6%), fue posible la valorados mediante las pruebas para medición de C.I, de ellos 7 presentaron retraso mental severo (C.I. de 20-35), 7 retraso mental moderado (C.I. de 35-50), 2 leve (C.I. 50-70) y de manera sorprendente 2 de las pacientes se definieron como normal bajo (C.I. de 70-79).

En el caso particular de las 2 pacientes clasificadas como normal bajo, ambas cursaban con diagnóstico de S.D. por mosaico, con grado bajo (cariotipos 47,XX,+21[3]/46,XX[27] y 47,XX,+21[3]/46,XX[47]).

III.10 ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS

Las alteraciones hematológicas, constituyen alrededor del 1-2% de todas las causas de muerte del S.D.³⁰ pudiendo mostrar alteraciones en cualquiera de las 3 líneas celulares. Durante el periodo neonatal existe una mayor incidencia de estos trastornos, en esta etapa son comúnmente descritos la policitemia (66%), trombocitopenia (33%), trastorno mieloproliferativo transitorio neonatal (10%)¹⁷, trombocitosis y anemia

En la infancia temprana (<4 años) es común observar un mayor riesgo de trastornos mieloproliferativos, como leucemia mieloide aguda (riesgo de 20-30 veces mayor a la población general²⁴ y leucemia aguda megacarioblastica (M7) con un riesgo 500 veces mayor. La leucemia linfoblastica aguda tiene una mayor incidencia entre los 3 y 6 años de edad³⁰.

En el resto de los grupos de edad se puede encontrar cualquiera de las alteraciones antes decritas y adicionalmente se han definido anemia aplásica y reacción leucemoide².

En el centro médico nacional “20 de Noviembre”, se encontraron 27 pacientes con alteraciones hematológicas (17.4%), llamando la atención la incidencia de los trastornos en periodo neonatal (tabla 12). Cabe mencionar que 3 pacientes con afectación hematológica no se relacionan directamente con el SD,, uno de ellos cursaba con hemofilia A y otro con enfermedad de Von Willebrand (en ambos casos las madres estaban previamente diagnosticadas con estas enfermedades) y uno más se diagnosticó con purpura trombocitopénica crónica.

Trastorno.	No. Pacientes	Porcentaje.
Trastorno mieloproliferativo transitorio neonatal	1	3.7
Policitemia neonatal	5	18.5
Trombocitopenia neonatal	1	3.7
Leucopenia	1	3.7
Leucemia mieloblástica aguda	1	3.7
Plaquetopenia	6	22.2
Neutropenia	8	29.6
Trombocitosis	1	3.7
Hemofilia A	1	3.7
Enfermedad de VonWillebrand	1	3.7
Purpura trombocitopénica crónica	1	3.7

Tabla 12. Trastornos hematológicos en los pacientes del C.M.N. “20 de Noviembre”.

III.11 ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS.

La inmunodeficiencia es común en la infancia de los pacientes con SD, siendo evidenciada por un aumento en la incidencia de infecciones. Existe alteración tanto en la inmunidad celular como en la humoral y se caracteriza por cantidades bajas de inmunoglobulinas, así como por disfunción y disminución congénita de los linfocitos².

Antes de los 6 años de edad, las inmunoglobulinas se mantienen en niveles similares a los del resto de la población, posteriormente la IgA y la IgG aumentan, pero la IgM, disminuye de manera constante, mostrándose en cantidades inferiores a la de personas sin SD en prácticamente todos los adultos con el diagnóstico³¹.

Los linfocitos T CD4, por lo general se presentan disminuidos, mientras que los linfocitos CD8 muestran un marcado aumento^{31,2}.

En los pacientes del C.M.N. “20 de Noviembre”, 14 presentaron alteraciones inmunológicas, 5 de ellos con diagnóstico de inmunodeficiencia mixta. En lo referente a la deficiencia de inmunoglobulinas, es notoria una mayor incidencia en los menores de 6 años, aunque se requeriría un mayor número de pacientes para establecer esta relación.

Trastorno.	No. Pacientes	< 6 años	>6 años	Porcentaje.
Deficiencia de inmunoglobulinas	4	3	1	28.6
Inmunodeficiencia mixta	5	4	1	35.7
Inmunodeficiencia primaria hipocomplementemia	4	4	0	28.6
Total	14	12	2	100

Tabla 13. Trastornos hematológicos en los pacientes del C.M.N. “20 de Noviembre”.

III.12 ALTERACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Las alteraciones a este nivel son frecuentes en los pacientes con SD, siendo la hiperlaxitud articular uno de los datos clínicos más comunes, al estar presente en el 44% de los niños entre 6-10 años, 18% entre los 11 y 19 años y solo en el 5.9% en los mayores de 20 años, seguido por la inestabilidad atlantoaxoidea (10-30%)¹⁷, aun que solo es sintomática en el 1 a 2% de los afectados y la dislocación congénita o adquirida de la cadera se puede encontrar hasta en un 30%.

Otras alteraciones descritas incluyen escoliosis (solo en edad adulta), inestabilidad patelofemoral, genu valgum, hallux valgus y pie plano⁵.

En nuestra población se encontraron 21 pacientes con afección a este nivel (13.5%), siendo la más frecuente la luxación congénita de la cadera, misma que se encontró en 9 pacientes y pie plano en 6 de ellos (tabla 14).

Es llamativo que no aparezca en nuestra estadística la inestabilidad cervical, algunos autores explican una baja incidencia en este diagnóstico secundaria a la dificultad para identificarla en estudios radiológicos, poca cooperación en los pacientes pediátricos y en una buena parte de los casos no resulta predictivo para lesiones, ya que en muchos pacientes en los que se detecta nunca se desarrolla ningún tipo de alteración¹⁷

Respecto a la hiperlaxitud articular, a pesar de su frecuencia, en nuestra población no se favorece su estudio debido a la edad promedio de nuestra población, de acuerdo a los criterios de Beighton, los niños menores de 10 años pueden tener hiperlaxitud no patológica.

Se reportan 2 pacientes con alteraciones no descritas de manera previa, pero que se pueden asociar a factores disruptivos y malformativos, el primer caso corresponde a un masculino con pie equinovaro bilateral, producto de un embarazo gemelar, el segundo caso consiste en un femenino con amputación de mano derecha secundario a bridas amnióticas, la madre cuenta con el antecedente de amenazas de aborto repetidas durante el primer trimestre.

En el caso del paciente con polidactilia postaxial en ambas manos, se busco de manera intencionada antecedentes familiares y otros signos clínicos sugerentes de patología adicional, sin encontrar evidencia de ello.

Trastorno.	No. Pacientes	Porcentaje.
Luxación congénita de cadera	9	42.9
Pie plano	6	28.6
Sindactilia cutánea	1	4.8
Braquidactilia	1	4.8
Luxación de rodilla	1	4.8
Polidactilia posaxial	1	4.8
Bridas amnióticas	1	4.8
Pie equinovaro bilateral	1	4.8
Total	21	100

Tabla 14. Trastornos musculoesqueléticos en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

III.13 ALTERACIONES DE LA CAVIDAD ORAL

Las alteraciones odontológicas son comunes en el SD, se han descrito alteraciones diferentes, que incluyen dentición retrasada (después de los 5 años) y asincrónica, microdontia, hipoplasia de la dentina y el esmalte, dientes supernumerarios, taurodontismo (50%), maloclusión, principalmente en los dientes (respetando los molares), anodoncia parcial (2%), encías hipoplásicas que favorecen la enfermedad periodontal, bruxismo y asimetría de los maxilares⁵.

Las fisuras faciales, principalmente labio y paladar hendido se han descrito en una baja proporción en este grupo de pacientes, mientras que en contra de la creencia clásica la macroglosia verdadera es un descubrimiento poco común².

En los registros del expediente clínico, únicamente se encontraron 6 pacientes con alteraciones de la cavidad oral (tabla 15), es importante marcar que no se encontraron pacientes con macroglosia. Cabe mencionar que en un mismo paciente se encontraron adoncia parcial e hipodontia.

En nuestro hospital no existe un servicio de odontología, contando únicamente con servicio de cirugía maxilofacial, es probablemente por esta situación que existe un subdiagnóstico de estos padecimientos. También es importante recalcar que es este servicio de cirugía maxilofacial quien se encarga del labio y paladar hendido en conjunto con cirugía plástica y reconstructiva, en este estudio se describen 3 pacientes con paladar hendido, en 2 de estos casos el labio también se encontraba involucrado.

Trastorno.	No. Pacientes	Porcentaje.
Adoncia parcial	2	25
Hipodontia	1	12.5
Enfermedad periodontal	1	12.5
Prognatismo	1	12.5
Labio y paladar hendido	2	25
Paladar hendido	1	12.5
Total	8	100

Tabla 15. Trastornos de la cavidad oral en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

III.14 ALTERACIONES DERMATOLÓGICAS

Las alteraciones dermatológicas están presentes en el 1.9 a 39.2% de los pacientes con SD ^{17,33}, dentro de las alteraciones descritas de manera mas frecuente destacan la acantosis nigricans, dermatitis atópica (50%), alopecia areata (6-11%), queilitis (6-13%), elastosis perforans, siringomas eruptivos (18-39%), lengua fisurada (20-95% de los adultos), lengua geográfica (4-11%), hipertrofia de las papilas de la lengua (22%), furunculosis (26%), foliculitis (10%), dermatosis papular folicular (45% de los pacientes varones, adultos), liquen simple (50%), onicomicosis, hiperqueratosis palmoplantar (10-75%), encanecimiento prematuro (14%), alta propensión a la escabiasis, siringomas (6%), tricotilomanía (4%), vitiligo (3%) y xerosis (10-85%)^{5,33}.

En el centro médico 20 de noviembre se encontraron 23 pacientes con alteraciones dermatológicas (14.8), de los padecimientos encontrados el más común fue la xerosis, con 10 pacientes afectados (tabla 16).

Cabe mencionar que en 2 de los casos existían otras enfermedades no asociadas a síndrome de Down que condicionaban la presencia de las alteraciones cutáneas, la primera paciente con diagnostico de síndrome de Sturge-Weber y la segunda con neurofibromatosis tipo 1.

Trastorno.	No. Pacientes	Porcentaje.
Xerosis	10	43.5
Dermatitis atópica	5	21.7
Vitiligo	4	17.4
Liquen plano	1	4.3
Alopecia areata	1	4.3
Hemangioma gigante	1	4.3
Manchas “café con leche”	1	4.3
Total	23	100

Tabla 16. Trastornos dermatológicos en los pacientes del C.M.N. “20 de Noviembre”.

III.15 ALTERACIONES UROGENITALES

Se describe a estas alteraciones como las menos frecuentes en los pacientes de SD, estando presente solo en el 3.2% de ellos ³⁴, habiéndose descrito la hidronefrosis, hidroureter, agenesia renal, hipoplasia renal, reflujo vesical, extrofia vesical, válvulas uretrales posteriores, hipospadias y criptorquidia.

A pesar de su baja incidencia en la literatura, en nuestra serie de pacientes 26 presentaron alteraciones genitourinarias (16.8%), llamando la atención que 25 de ellos son varones y solo una es mujer, esta paciente presento ectasia renal bilateral.

La alteración mas frecuentemente encontrada fue la criptorquidia, seguida de ectasia renal. 2 pacientes presentaron fimosis patológica, que requirió manejo quirúrgico.

Trastorno.	No. Pacientes	Porcentaje.
Criptorquidia	14	53.9
Ectasia renal	3	11.5
Fimosis	2	7.7
Hidronefrosis congénita	2	7.7
Hipoplasia testicular	1	3.8
Hidrocele	1	3.8
Doble meato urinario	1	3.8
Hipospadia glandular	1	3.8
Sinequias peneanas congénitas	1	3.8
Total	26	100

Tabla 17. Trastornos genitourinarios en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

III.16 CRECIMIENTO

La talla y peso bajos, son una constante en los pacientes con SD, iniciando desde el periodo prenatal con esta tendencia ¹¹, factores como la hipotonía, las alteraciones cardiovasculares y gastrointestinales favorecen la perpetuación de este patrón y condicionan que el peso sea más bajo en la infancia, es por esto que al valorar a los pacientes es importante contar con tablas especiales (anexo 3). Ya se ha definido que en los pacientes con SD, existe una mayor cantidad de adipositos¹³, esto se ha propuesto como una hipótesis que explica la mayor incidencia de obesidad en estos pacientes a partir de la adolescencia.

Por norma oficial²⁵ en nuestro país, todos los recién nacidos deben de ser valorados en relación a su peso y edad gestacional, con este fin en este estudio se utilizó la tabla de Jurado García, a pesar de que estas tablas son utilizadas en población general es de llamar la atención que la mayor parte de los pacientes cuentan con peso adecuado para edad gestacional (AEG), 35 de los pacientes contaron con el antecedente de peso bajo para la edad gestacional (tabla 18).

Peso para edad gestacional	Pacientes	Porcentaje
PEG	35	24.3
AEG	104	71.5
GEG	6	4.2
Total	155	100

Tabla 18. Peso al nacimiento en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre" PEG. Pequeño para la edad gestacional, AEG. Adecuado para la edad gestacional. GEG. Grande para la edad gestacional.

Basados en lo estipulado por la secretaria de salud¹, el peso y la talla de los pacientes se percentilo de acuerdo a tablas para pacientes con síndrome de Down (ver material y métodos). De los 155 pacientes, se tuvo que excluir a uno de ellos, debido a que la edad rebasaba a las incluidas en las tablas (34 años).

Con respecto a la talla se encontró que 10 de los pacientes presentaban tallas por debajo de la percentila 5 y solo 5 de ellos se encontraban por arriba de la percentila 95 (obesidad) (Tabla 19).

Percentila	Pacientes	Porcentaje
P<5	10	6.5
P 5-95	139	90.3
P>95	5	3.2
Total	154	100

Tabla 19. Talla en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre"

El peso en nuestros pacientes mostro un patrón similar a la talla, con solo 10 pacientes por debajo de la percentila 5, también es evidente que solo 2 de los pacientes presentaban un peso por arriba de la percentila 95. (tabla 20).

Percentila	Pacientes	Porcentaje
P<5	10	6.5
P 5-95	142	92.2
P>95	2	1.3
Total	154	100

Tabla 20. Peso en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre".

III.17 OTRAS ALTERACIONES

De manera adicional a lo previamente descrito se encontraron algunos padecimientos y antecedentes familiares de interés en algunos de los pacientes de este centro médico, aun que no es posible establecer una relación entre el SD y estos.

ALTERACIÓN	CARIOTIPO
Neurofibromatosis tipo 1	46, XX, +21
Síndrome de Sturge-Weber	
Hiperplasia suprarrenal congénita	
Hermano con cariotipo 48,XXX Y	
2 hermanas finadas por Niemann Pick A	

TABLA 21. OTROS TRASTORNOS Y ANTECEDENTES DE INTERES.

En el caso de la paciente con antecedente de un hermano con síndrome de Klinefelter, el estudio citogenético de la madre revelo un mosaico 48,XXX[25]/ 45,X[30]/46,XX[55].

Hasta el momento la paciente con 2 hermanas afectadas y finadas por Niemann Pick tipo A, actualmente tiene 36 meses y no ha mostrado ningún signo clínico de esta enfermedad.

Es importante notar que las cuatro pacientes aquí descritas contaban con cariotipos sin rearreglos cromosómicos adicionales.

III.18 COMORBILIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN. A. COMPLICACIONES EN EL EMBARAZO Y NACIMIENTO

Entre el 65 y 80% de todas las concepciones con SD, se pierden de manera espontánea² en la mayoría de los casos durante el primer trimestre, posteriormente el índice de muerte fetal espontánea entre la semana 12 y la semana 40 es alrededor de un 30%; mientras que entre la semana 16 y la semana 40 es alrededor de un 20%³⁵. Por lo anterior no es extraño encontrar el antecedente de amenaza de aborto. De igual manera se ha descrito una mayor incidencia de parto pretérmino².

En nuestra población se encontró que 87 (56.1%) de los embarazos cursaron con una o más complicaciones y se consideraron de alto riesgo, la mayoría de ellas, no se encuentran en la literatura, pero si afectan directamente el pronóstico en estos pacientes, entre estas alteraciones se encontraron amenaza de aborto, amenaza de parto prematuro, preeclampsia, eclampsia, diabetes gestacional, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), infecciones, alteraciones cuantitativas del líquido amniótico (tabla 22).

En lo que respecta a la duración de la gestación, el promedio fue de 37.2 semanas de gestación (SDG), con rangos de 28.1 a 42 SDG, solo 37 pacientes tuvieron nacimientos pretermino (23.9%) y el resto se considero a término²⁵.

La vía de nacimiento de los pacientes fue vaginal en el 41.3% (64 pacientes) y abdominal en 58.7% (91 pacientes).

La escala de Apgar resulta ser el mejor indicador del estado del recién nacido, de acuerdo a la literatura la calificación en los pacientes con SD tiende a ser equiparable a la de la población general, e incluso calificaciones menores a 3 puntos tienden a ser más frecuentes en pacientes no afectados cuando existe un peso muy bajo al nacimiento (debajo de 1500 gr)¹⁴.

En nuestra población se conto con calificación de Apgar solo en 145 pacientes, el resto son reportados en el expediente como no recordados, al primer minuto se observo un promedio de 8, mostrando mejoría a los 5 minutos con un promedio de 9 (tabla 23), es importante notar que solo 7 de los pacientes presentaban calificaciones menores a 3 en el primer minuto y a los 5 minutos la calificación mas baja que se obtuvo fue de 5.

Trastorno.	No. Pacientes	Porcentaje.	
Amenaza de aborto	26	29.9	
Amenaza de parto pretermino	9	10.3	
Preeclamsia/eclamsia	12	13.8	
Diabetes gestacional	8	9.2	
Hipertensión arterial	3	3.5	
Polihidroamnios	3	3.5	
oligohidroamnios	16	18.4	
Retraso del crecimiento intrauterino	6	6.9	
Imagen de doble burbuja (sospecha de atresia duodenal)	2	2.3	
Desprendimiento prematuro de placenta	3	3.5	
Placenta previa	1	1.14	
Infecciones	Vías urinarias	20	23
	cervicovaginitis	9	10.3
	VPH	3	3.5
	Parvovirus B19	2	2.3
	Toxoplasmosis	1	1.14
	Citomegalovirus	1	1.14
	Rubeola	1	1.14
Madre hipotiroidea	1	1.14	
Hipomotilidad fetal	1	1.14	
Choque anafiláctico a ampicilina (30 SDG)	1	1.14	
Diagnostico de embarazo a las 28SDG	1	1.14	
Embarazo gemelar	2	2.3	

Tabla 22. Complicaciones en el embarazo de los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre". VPH virus del papiloma humano, SDG, semanas de gestación.

Apgar	1 minuto	5 minutos
<3	7	0
4	0	0
5	2	4
6	3	0
7	25	5
8	94	34
9	14	101
10	0	1
total	145	145

Tabla 23. Calificación de Apgar en los pacientes del C.M.N. "20 de Noviembre". Al primero y cinco minutos.

III.18 COMORBILIDAD EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN. B. HIPERBILIRRUBINEMIA E HIPOGLUCEMIA NEONATAL

Estos padecimientos no se encuentran descritos en otras series de pacientes con SD, sin embargo resulta interesante la frecuencia en la que aparecieron al realizar la revisión, principalmente la hiperbilirrubinemia, que se describió en 44 de los pacientes de la serie (28.4%), en ellos fue necesario el manejo intrahospitalario, realizando luminoterapia en 42 de ellos y solo en 2 exsanguineotransfusión aparentemente por incompatibilidad de grupo sanguíneo y Rh , pero existen limitantes en el análisis debido a que la gran mayoría de los pacientes fueron referidos de otras unidades y se carece de laboratorios confirmatorios de hiperbilirrubinemia patológica.

Si se analizan las complicaciones del embarazo se pueden identificar factores de riesgo conocidos para este trastorno, como ictericia en las primeras 24 horas de vida, incompatibilidad sanguínea con prueba de Coombs positiva, edad gestacional menor a 37 semanas, infecciones perinatales, policitemia (criterios de riesgo mayores)^{26,27}, neonato de madre diabética, edad materna mayor a 25 años, sexo masculino y preeclampsia (criterios menores).

Con respecto a las hipoglucemias neonatales, solo se encontraron en 5 pacientes, pero cobran relevancia al haber presentado difícil control, cabe mencionar, que no se identificó una causa infecciosa o metabólica aparente.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de síndrome de Down no presenta diferencia entre sexo; en el estudio se conto con 155 pacientes con una distribución homogénea, de 77 mujeres y 78 varones.
2. La mayor parte de los pacientes con SD en el servicio de genética médica del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, provienen del distrito Federal, sin embargo no se puede atribuir a mayor incidencia en esta entidad federativa.
3. El diagnostico de SD se realiza principalmente al nacimiento, sin embargo hay un subregistro en los certificados de nacimiento (9 registrados por el ISSSTE en el año 2009), lo cual indica un retraso en el manejo de información hacia los padres, limitando la aceptación y el apoyo hacia los pacientes en etapas tempranas.
4. La citogenética de nuestro hospital no difiere de manera importante a la marcada en la literatura, con una incidencia por trisomía libre de 94%, traslocación 3% y mosaico 3%.
5. En los pacientes con síndrome de Down por traslocación, no se demostró estado de portador en ninguno de los progenitores.
6. Se encontraron 2 pacientes con doble aneuploidía lo cual coincide con lo descrito en la literatura.
7. La edad materna fue en promedio de 35.2 años, el 61.5% de las madres tenía 35 años o más al nacimiento.
8. En el caso de los pacientes con trisomía por traslocación, parece no haber relación con la edad materna.
9. El trastorno médico asociado más común corresponde al rubro de alteraciones cardiovasculares.
10. La comunicación interventricular es la variedad más frecuente de cardiopatía congénita, seguida por la persistencia de conducto arterioso en nuestra población, también es evidente que el canal AV, no figura como cardiopatía frecuente al contrario de lo descrito previamente.
11. La alteración gastrointestinal más común en nuestra población es la enfermedad por reflujo gastroesofágico, seguido por la constipación.
12. Las 2 malformaciones gastrointestinales mas frecuentes entre nuestros pacientes son la atresia anal y el páncreas anular.
13. La hernia umbilical es poco frecuente en el SD, por lo que es importante una valoración detenida para evitar confundirla con la diástasis de rectos.
14. La hipoacusia es frecuente en la infancia y la variedad conductiva es la mas común.

15. La apnea del sueño es mucho menos frecuente en nuestra población que lo descrito en otras poblaciones.
16. El 50.32% de nuestros pacientes presentan alteraciones oftalmológicas, las más comunes son el estrabismo convergente, seguido de nistagmus horizontal.
17. El 43.2% de los pacientes tiene afección endocrinológica, la alteración más común es el hipotiroidismo y en el 100% de nuestros pacientes es subclínico.
18. El 12.3% de los pacientes presentan alteración neurológica, la epilepsia es la alteración más frecuente.
19. En nuestros pacientes las alteraciones psiquiátricas y del comportamiento son mucho menos frecuentes a lo descrito en la literatura.
20. El diagnóstico de retraso mental es difícil en pacientes pequeños, por lo que se deben de clasificar como retraso global del desarrollo.
21. Mosaicos bajos de síndrome de Down, pueden relacionarse con C.I. cercanos a lo normal.
22. El 100% de los pacientes mayores de 2 años presentan alteraciones en el desarrollo del lenguaje.
23. El 17.4% de los pacientes presentan alguna alteración hematológica, siendo la más frecuente la neutropenia (29.6%).
24. La inmunodeficiencia dependiente de inmunoglobulinas en nuestra población es la alteración inmunológica más frecuente, cabe mencionar que la mayor parte de estos pacientes es menor a 6 años.
25. Solo el 13.5% de los pacientes presenta alteraciones musculoesqueléticas, es llamativo la ausencia de inestabilidad atlantoaxoidea, es probable que esta y otras alteraciones ortopédicas estén subdiagnosticadas, ya que los pacientes no llevan seguimiento en este centro médico.
26. En lo que respecta a las alteraciones odontológicas, al igual que en los trastornos ortopédicos, es probable que ocurriera subdiagnóstico al no contar con servicio de odontología en este centro médico.
27. El 14.8% de nuestros pacientes presentan alteraciones dermatológicas y las alteraciones más frecuentes son xerosis y dermatitis atópica. El vitiligo presenta una mayor incidencia en nuestra población en comparación a la descrita previamente.
28. Las alteraciones urogenitales se describen en la literatura con una incidencia de 3.2%, en nuestra población se presentó una incidencia 4 veces mayor (16.8%), siendo la criptorquidia la alteración más frecuente, afectando casi de manera exclusiva al sexo masculino.
29. Los pacientes con SD, presentan talla y peso bajos. El 24.3% de los neonatos con SD presentan peso bajo desde el nacimiento. Solo el 6.5% de los pacientes

- presentan actualmente talla y peso bajos, 3.2% de los pacientes se encuentran con talla por arriba de la percentila 95 y 1.3% con peso arriba de esta percentila.
30. En los pacientes con patología asociada, no se encontraron otras alteraciones cromosómicas.
 31. El 56.1% de los embarazos presentaron complicaciones, se debe de considerar a estas alteraciones como factores que pueden modificar el pronóstico de los pacientes de manera independiente a la cromosomopatía.
 32. La hiperbilirrubinemia neonatal es un padecimiento frecuente en pacientes con SD, sería recomendable dar seguimiento a esta alteración, a fin de confirmar hiperbilirrubinemias patológicas y determinar su etiología.
 33. Nuestra población es primordialmente pediátrica y algunas de las patologías asociadas como tumores sólidos, trastornos de la pubertad y complicaciones ortopédicas no se desarrollan hasta la edad adulta, por lo que sería conveniente realizar estudios posteriores en este grupo.

ANEXO 1

HOJA DE REGISTRO

NOMBRE: _____ NÚMERO DE PACIENTE _____

EDAD: _____ SEXO: _____ LUGAR DE ORIGEN _____ CARIOTIPO: _____

TALLA: _____ PESO: _____

2. ANTECEDENTES PERINATALES.

			ESPECIFICACIONES
COMPLICACIONES DEL EMBARAZO	SI	NO	

EDAD MATERNA AL NACIMIENTO: _____

DURACIÓN DE LA GESTACIÓN: _____

NACIMIENTO: PARTO _____ CESAREA _____

			ESPECIFICACIONES
DIAGNOSTICO PRENATAL	SI	NO	

APGAR: 1" _____ 5" _____

PESO AL NACIMIENTO: _____ GR.

TALLA AL NACIMIENTO: _____ CM.

SISTEMA	ALTERACIÓN		TIPO DE ALTERACIÓN
CARDIOVASCULAR	SI	NO	
GASTROINTESTINAL	SI	NO	
OTORRINOLARINGOLOGÍA	SI	NO	
AUDICIÓN	SI	NO	
OFTALMOLÓGICO	SI	NO	
CAVIDAD ORAL	SI	NO	
MUSCULOESQUELÉTICO	SI	NO	
ENDOCRINOLÓGICO	SI	NO	
TRASTORNOS NEUROLÓGICOS.	SI	NO	
RETRASO MENTAL	SI	NO	
TRASTORNOS DE LA CONDUCTA.	SI	NO	
HEMATOLÓGICO.	SI	NO	
INMUNOLÓGICO	SI	NO	
DERMATOLÓGICO	SI	NO	
OTROS	SI	NO	

ANEXO 2

ANEXO 2. CLAVES DE LLENADO

NUMERO	EDAD	SEXO	LUGAR DE ORIGEN	CARIOTIPO	EDAD MATERNA	TALLA	PESO
	MESES	1: FEMENINO 2: MASCULINO	1: AGUASCALIENTES 2: BAJA CALIFORNIA 3: BAJA CALIFORNIA SUR 4: CAMPECHE 5: COAHUILA 6: COLIMA 7: CHIAPAS 8: CHIHUAHUA 9: DISTRITO FEDERAL 10: DURANGO 11: GUANAJUATO 12: GUERRERO 13: HIDALGO 14: IALISCO 15: MÉXICO 16: MICHOACÁN 17: MORELOS 18: NAYARIT 19: NUEVO LEÓN 20: OAXACA 21: PUEBLA 22: QUERÉTARO 23: QUINTANA ROO 24: SAN LUIS 25: SINALOA 26: SONORA 27: TABASCO 28: TAMAULIPAS 29: TLAXCALA 30: VERACRUZ 31: YUCATÁN 32: ZACATECAS	1: TRISOMIA REGULAR. 2: TRASLOCACION 3: MOSAICO 4: ISOCROMOSOMA 5: REGIÓN CRÍTICA	AÑOS	1: P. <3. 2: P. 3-97. 3: P. >97	1: P. <3. 2: P. 3-97. 3: P. >97

ANEXO 2. CLAVES DE LLENADO 2DA PARTE

A) CARDIOVASCULAR		B) GASTROINTESTINAL		C) OTORRINOLARINGOLOGÍA		D) AUDICIÓN		E) OFTALMOLOGÍA	
1: SI	TIPO	1: SI	TIPO	1: SI	TIPO:	1: SI	TIPO:	1: SI	TIPO
2: NO	1: CIV 2: CIA 3: PCA 4: TETRALOGÍA 5: ALT. VALVULA MITRAL 6: ALT. VALVULA AORTICA 7: HAP 8: OTRAS	2: NO	1. PANCREAS ANULAR 2. ATRESIA DUODENAL 3. MEGACOLON 4. OBSTRUCCIÓN PARCIAL 5. ENFERMEDAD CELIACA 6. ENF. HIRSHPRUNG 7. OTRAS	2: NO	1. INFECCIONES RECURRENTES 2. APNEA DEL SUEÑO 3. OTRAS	2: NO	1. POTENCIALES ALTERADOS 2. HIPOACUSIA CONDUCTIVA 3. H. SENSORIAL 4. H. MIXTA 5. H. NO ESPECIFICADA 6. ALT. DE LENGUAJE 7. OTRAS	2: NO	1. CATARATAS. 2. ESTRABISMO. 3. NISTAGMO. 4. DACRIDESTENOSIS 5. BLEFAROPCIÓN 6. ALT. DE LA REFRACCIÓN 7. BLEFARITIS SEBORRÉICA 8. AMETROPIA, HIPERMETROPIA, ASTIGMATISMO 9. CONJUNTIVITIS ALÉRGICA 10. GLAUCOMA CONGÉNITO 11. PSEUDO PAPIEDEMA SECUNDARIO. 12. COLOBOMAS RETINIANOS. 13. OTRAS
F) CAVIDAD ORAL		G) MUSCULO-ESQUELETICO		H) ENDOCRINOLÓGICO		I) NEUROLOGÍA		J) RETRASO MENTAL	
1: SI	TIPO	1: SI	1. LAXITUD LIGAMENTARIA. 2. PIE PLANO. 3. LUXACIÓN DE LA RODILLA 4. PROBLEMAS DE LA MARCHA 5. OTROS	1: SI	1. HIPOTIRROIDISMO 2. HIPERTIRROIDISMO 3. DIABETES MELLITUS. 4. HIPOGONADISMO 5. OTROS	1: SI	1. CRISIS CONVULSIVAS 2. ENF. CEREBROVASCULAR(S) 3. ENF. ALZHEIMER. 4. OTROS.	1: SI	1. SIN VALORACIÓN IQ 2. RETRASO MENTAL LEVE 3. RETRASO MENTAL MODERADO 4. RETRASO MENTAL GRAVE.
2: NO	1. ERUPCIÓN DENTAL RETARDO. 2. OLIGODONCIA. 3. HIPODONCIA. 4. MALOCCLUSIÓN. 5. ENF. PERIODONTAL 6. LABIO O LENGUA FISURADOS. 7. INCISIVOS CÓNICOS. 8. MICRODONCIA O TAURODONTISMO. 9. MACROGLOSIA ABSOLUTA. 10. MACROGLOSIA RELATIVA. 11. UVULA BÍFIDA. 12. OTROS.	2: NO		2: NO		2: NO		2: NO	
K) CONDUCTA		L) HEMATOLOGÍA		M) INMUNOLOGÍA		N) DERMATOLOGÍA		O) OTROS NO INCLUIDOS	
1: SI	1. TDAH 2. AUTISMO. 3. OTROS	1: SI	1. LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA 2. LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA. 3. TRASTORNO MIELOPROLIFERATIVO TRANSITORIO 4. LEUCEMIA TRANSITORIA MEDNATAL. 5. OTROS	1: SI	1. NEUMONIA 2. DEFICIENCIA DE IG 3. OTROS	1: SI	1. ALOPECIA. 2. VIEROSIS 3. DERMATOSIS 4. OTROS	1: SI	
2: NO		2: NO		2: NO		2: NO		2: NO	

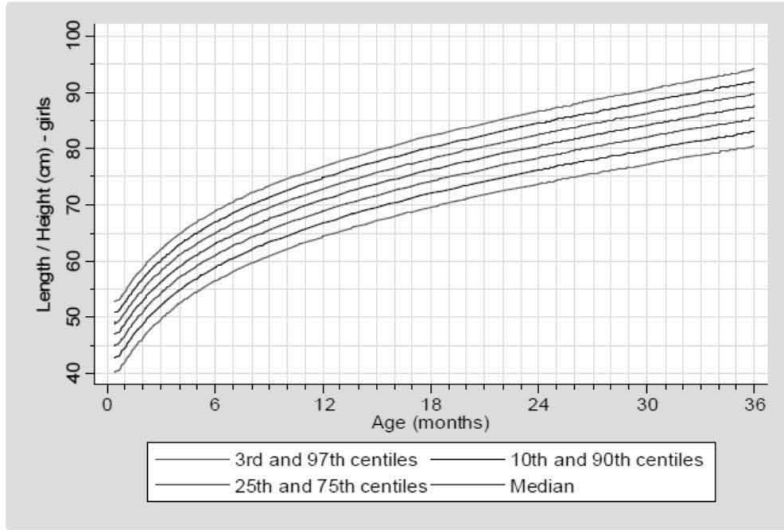
ANEXO 2. CLAVE DE LLENADO 3RA PARTE

COMPLICACIONES DEL EMBARAZO		EDAD MATERNA	DURACIÓN DE LA GESTACIÓN	NACIMIENTO	DIAGNOSTICO PRENATAL	
1: SI	1: AMENAZA DE ABORTO 1ER TRIM.	AÑOS	SEMANAS	1: PARTO	1: SI	1: AMNIOCENTESIS
2: NO	2: AMENAZA DE ABORTO 2DO TRIM. 3: AMENAZA DE PARTO PREMATURO. 4: DX DE TRASTORNO ASOCIADO PRENATAL. 5: OTROS			2: CESAREA.	2: NO	2: ULTRASONIDO 3: MARCADORES EN SANGRE

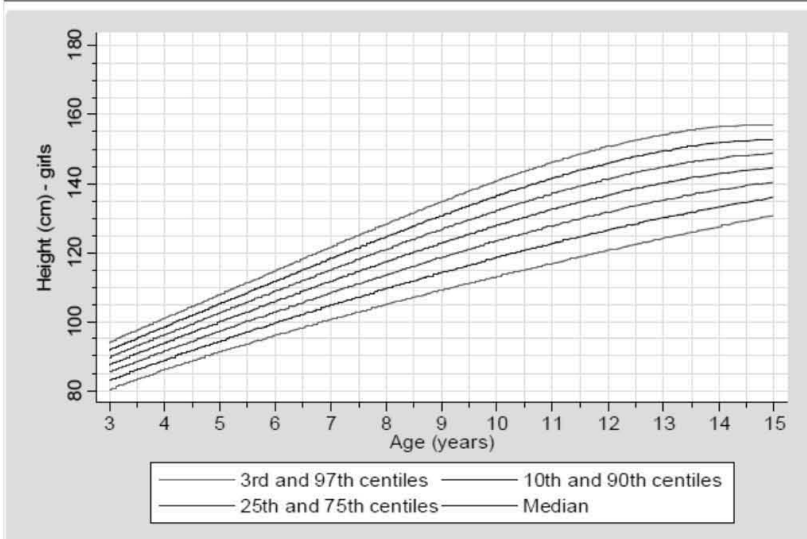
APGAR		PESO	TALLA
1 MINUTO	5 MINUTOS	GRAMOS	CENTIMETROS

ANEXO 3

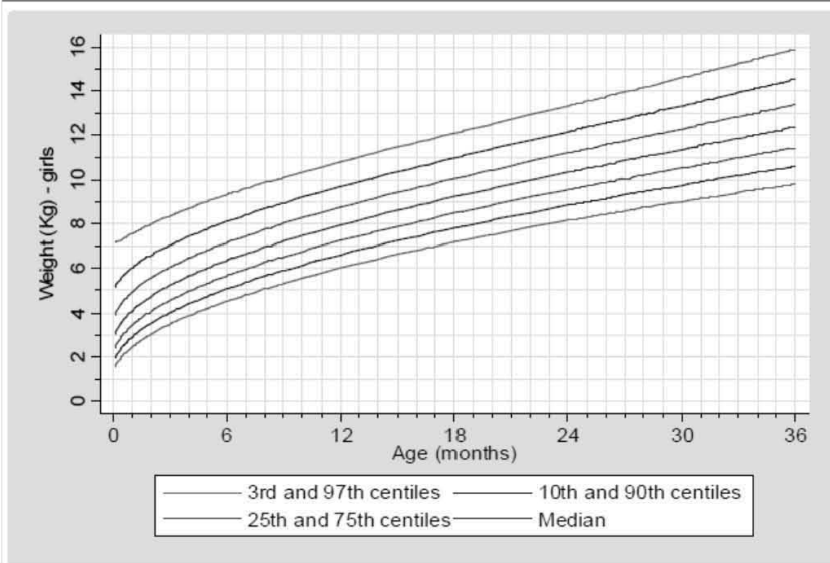
Longitud / talla hasta los 3 años en niñas. (cm)



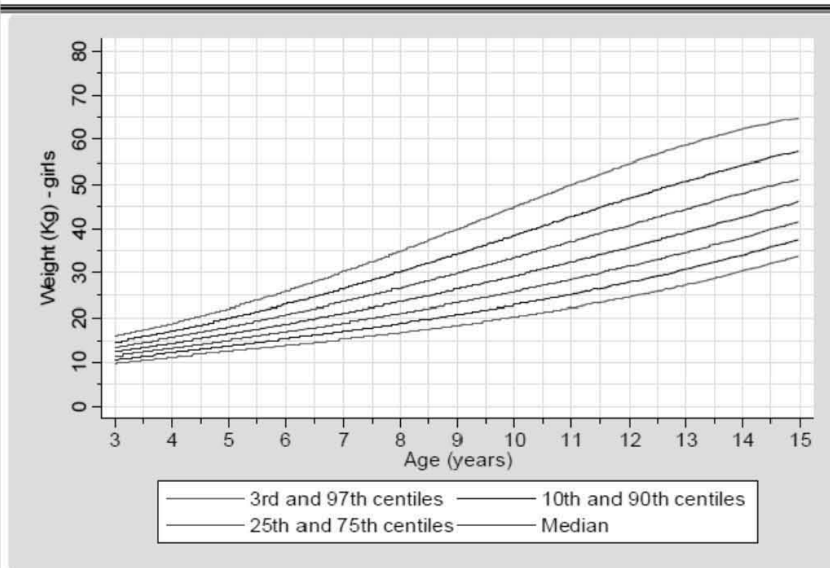
Talla de los 3 a los 15 años en niñas. (cm)



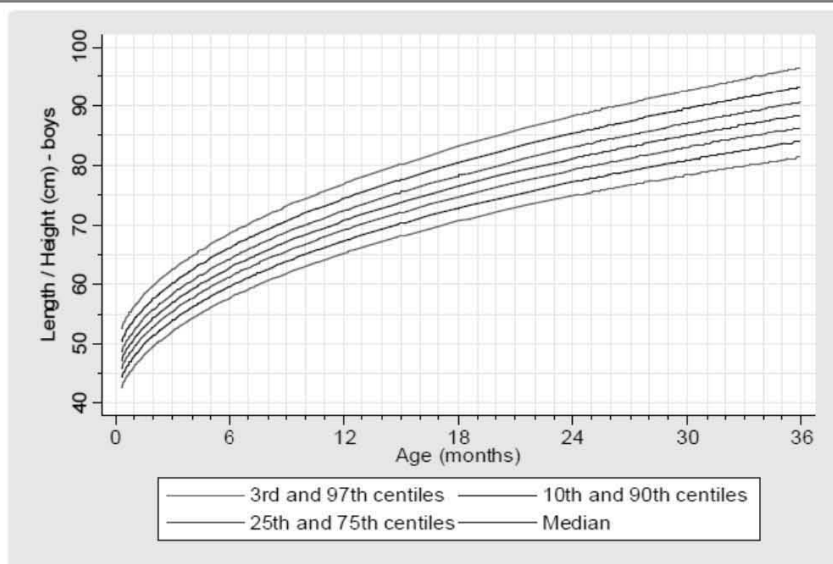
Peso hasta los 3 años en niñas. (kg)



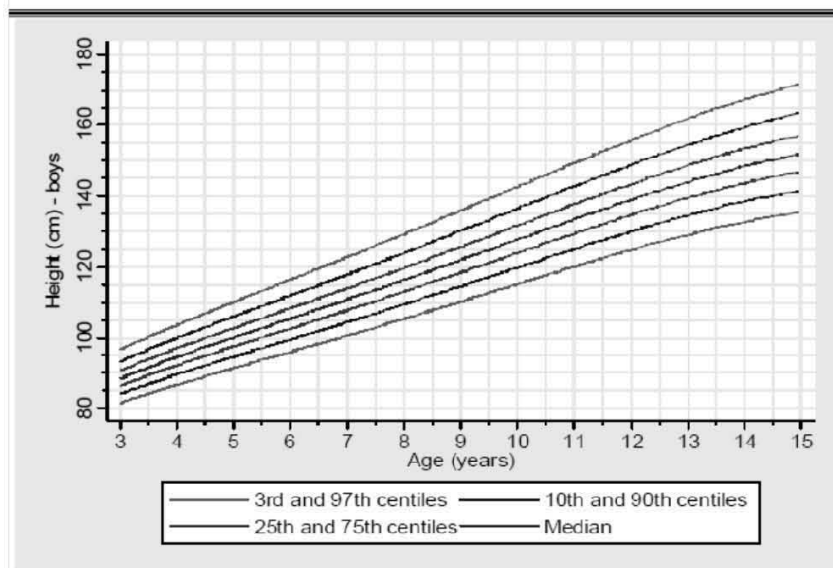
Peso de los 3 a los 15 años en niñas. (kg).



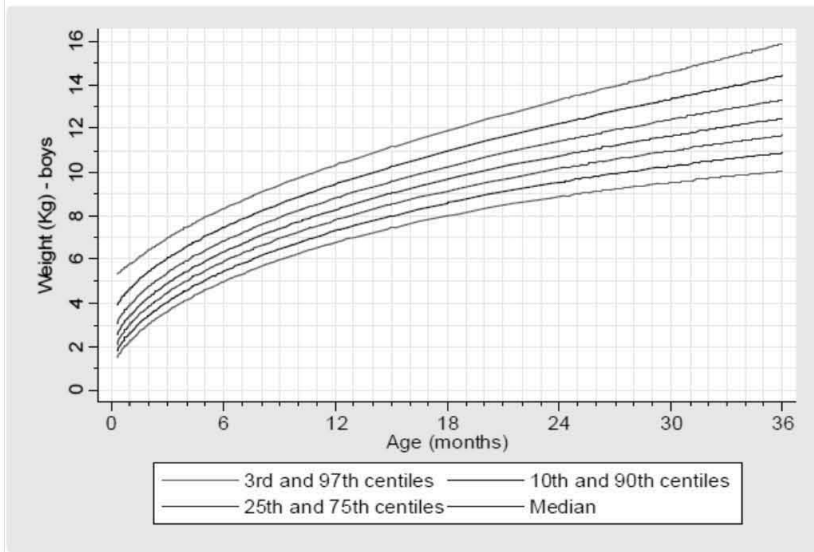
Longitud / talla hasta los 3 años en niños. (cm)



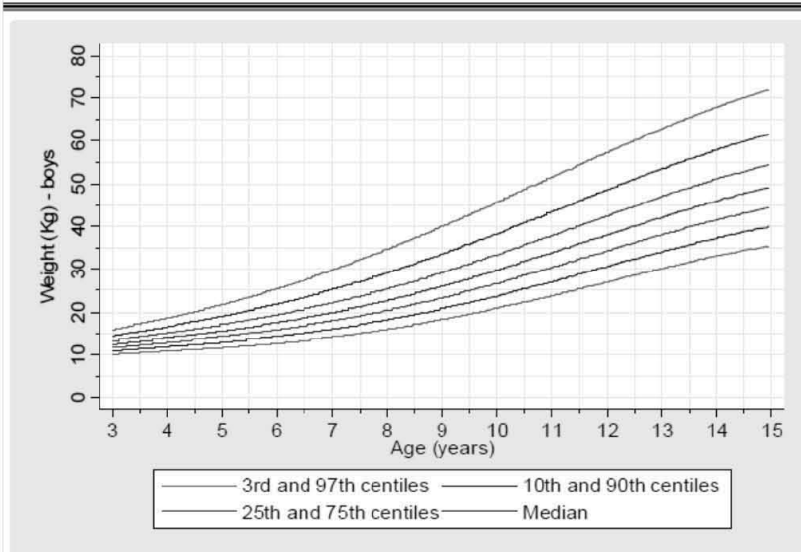
Talla de los 3 a los 15 años en niños. (cm)



Peso hasta los 3 años en niños. (kg)



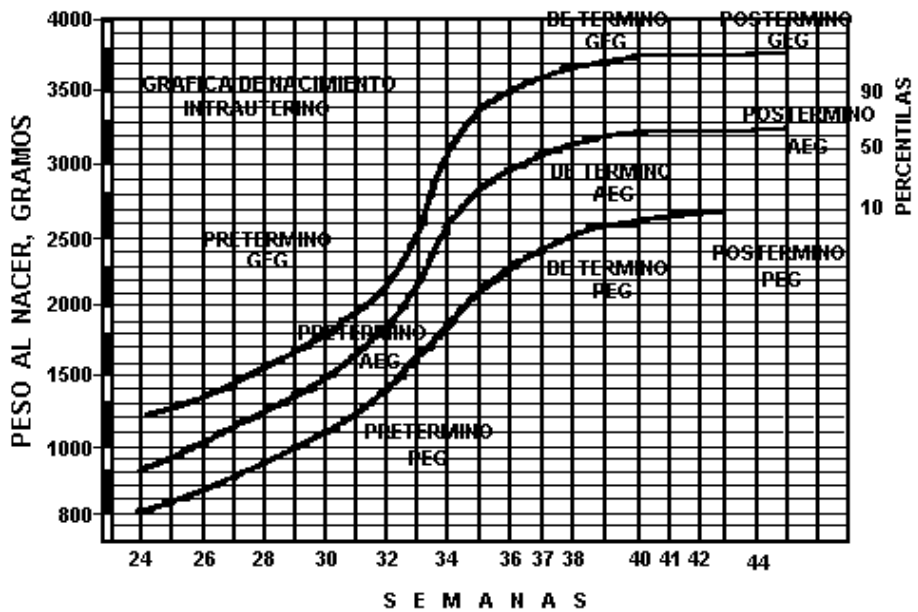
Peso de los 3 a los 15 años en niños. (kg).



ANEXO 4

PESO AL NACER EN RELACION CON LA EDAD GESTACIONAL

AMBOS SEXOS



PRETERMINO
 PEG- PEQUEÑO PARA EDAD GESTACIONAL
 AEG- ADECUADO PARA EDAD GESTACIONAL
 GEG- GRANDE PARA EDAD GESTACIONAL

TERMINO POSTERMINO

Dr. Jurado García

BIBLIOGRAFÍA

1. Lineamiento técnico para la atención integral de la persona con síndrome de Down, Secretaría de salud México, 2007.
2. Hennekam R, Krantz I., Allanson J. “Gorlin’s syndromes of the head and neck”, 5ta edición.
3. Mutchinick O. Lisker R. Babinsky V. Riesgo para síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población mexicana; Bol Med Hosp. Infant Mex, 1991; 48:534-537.
4. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de Certificado de Nacimiento-Nacimientos ocurridos 2011. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <<http://www.sinais.salud.gob.mx>> [Consulta: 01 marzo 2012].
5. Cassidy S., Allanson J. Management of genetic syndromes”, 3ra edición.
6. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de egresos hospitalarios por morbilidad en Instituciones Públicas, 2004-2010. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <<http://www.sinais.salud.gob.mx>> [Consulta: 01 marzo 2012].
7. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de defunciones generales 1979-2010. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <<http://www.sinais.salud.gob.mx>> [Consulta: 01 marzo 2012].
8. Mayen-Molina D. et al. Guía de práctica clínica. Tamiz genético prenatal: marcadores bioquímicos del primer y segundo trimestres. Ginecol Obstet Mex 2009;77(2):S27-S46.
9. Ghosh S, Feingold E, Dey SK. 2009. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. Am J Med Genet Part A 149A:1415–1420.
10. Hamerton JL et al: Cytogenetics of Down’s syndrome (mongolism). Cytogenetics 4:171–185, 1965.
11. Bravo-Valenzuela, njm et al - Weight and height recovery in children with Down Syndrome and congenital heart disease Rev Bras Cir Cardiovasc 2011; 26.1: 61-68.
12. Pueschel S. Growth, thyroid function and sexual maturation in Down syndrome, growth genet horm. 1990;6:1-5.
13. Soler-Marin A., Xandri-Graupera J. Nutricional status of intellectual disabled persons with Down syndrome. Nutr. Hosp. 2011;26(5):1059-1066.

-
14. Boghossian N. Hansen N. Bell E. et.al.Survival and Morbidity Outcomes for Very Low Birth Weight Infants With Down Syndrome. *Pediatrics* 2010;126;1132; DOI: 10.1542/peds.2010-1824.
 15. Miheri E, Akcurin G, Eren E., Kardelen F. Akcurin S., Keser I., Ertug H.* Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg* 2010; 10: 440-5.
 16. Weijerman M. van Furth A., van der Mooren M., van Weissenbruch M., Rammeloo L., Broers C., Gemke R. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr* (2010) 169:1195–1199. DOI 10.1007/s00431-010-1200-0
 17. Weijerman M. Winter P. Clinical practice The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* (2010) 169:1445–1452. DOI 10.1007/s00431-010-1253-0.
 18. Macchini F. Leva E. Torricelli M. Valadè A. Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches. *Clinical and Experimental Gastroenterology* 2011;4 19–22.
 19. Costantin Faria C. Ribeiro S. Kochi C. et.al.TSH neurosecretory dysfunction (TSH-nd) in Down syndrome (DS): low risk of progression to Hashimoto's thyroiditis *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2011;55/8.
 20. Raut P, Sriram B. Yeoh A., Hee K., Lim H., Daniel M. High Prevalence of Hearing Loss in Down Syndrome at First Year of Life *Ann Acad Med Singapore* 2011;40:493-49.
 21. Kuhn S, Ingham N, Pearson S, Gribble SM, Clayton S, et al. (2012) Auditory Function in the Tc1 Mouse Model of Down Syndrome Suggests a Limited Region of Human Chromosome 21 Involved in Otitis Media. *PLoS ONE* 7(2): e31433. doi:10.1371/journal.pone.0031433.
 22. Sommer C., Reschl B., Simões E. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infection. *The Open Microbiology Journal*, 2011, 5, (Suppl 2-M4) 144-154.
 23. Yanovitch T. Wallace D. Freedman S. Enyedi L. Kishnani P. Worley G. Crissman B. Burner E. Young T. The accuracy of photoscreening at detecting treatable ocular conditions in children with Down syndrome. *J AAPOS.* 2010 December ; 14(6): 472–477. doi:10.1016/j.jaapos.2010.09.016.
 24. Khan I, Malinge S., Crispino J. Myeloid Leukemia in Down Syndrome. *Crit Rev Oncog.* 2011 ; 16(1-2): 25–36.
 25. Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-1993
 26. Transcutaneous bilirubin levels in the first 96 hours in a normal newborn population of > or = 35 weeks' gestation. Maisels J., Kring E. *Pediatrics.* 2006;117 (4):1169-73

-
27. Management of Hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation. American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* 2004; 114 : 297-316
 28. Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling. Humana press, 2006.
 29. Capone G, Goyal P, Ares W, Lannigan E. 2006. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 142C:158–172.
 30. Cohen WI. 2006. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: Celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 142C:141–148.
 31. Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. 2006. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 142C:149–157.
 32. Beighton PH, Solomon L, Soskolne CL. Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis* 1973; 32 : 413-18.
 33. Schepis C, Barone C, Siragusa M et al 2002 An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology*. 20:234–238.
 34. Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS 2009. Increased prevalence of renal urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics* 124:e615–e621.
 35. Nicolaides K, Falcón O. La ecografía de las 11–13+6 semanas. Fetal Medicine Foundation, Londres, 2004.