

11237

65
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DIFERENCIAS DEL CUADRO CLINICO Y EVOLUCION
ENTRE NIÑOS CON SINDROME DE DOWN Y SIN
SINDROME DE DOWN, CON DIAGNOSTICO DE
BRONCONEUMONIA COMUNITARIA

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTAN:

DR. FAUSTO NAVA GARCIA FIGUEROA

DRA. ANGELICA CECILIA MONSIVAIS OROZCO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA



INP

MEXICO, D. F.

1999

0270460

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

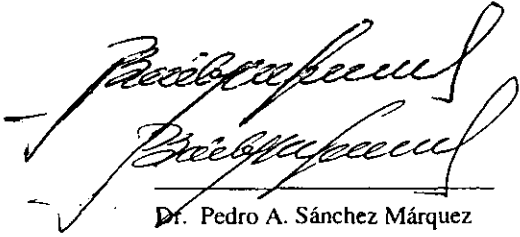
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

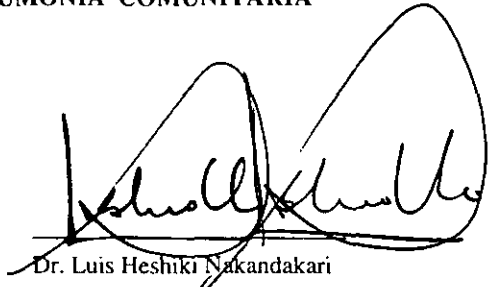
SIN

PAGINACION

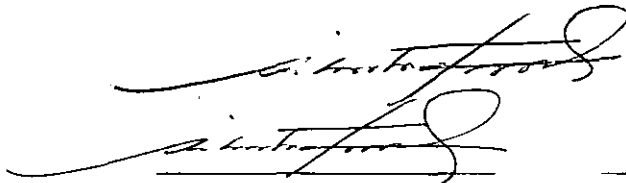
DIFERENCIAS DEL CUADRO CLINICO Y EVOLUCION ENTRE NIÑOS
CON SINDROME DE DOWN Y SIN SINDROME DE DOWN, CON
DIAGNOSTICO DE BRONCONEUMONIA COMUNITARIA



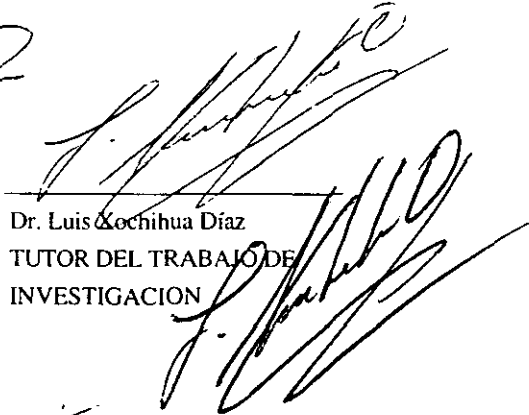
Dr. Pedro A. Sánchez Márquez
SUBDIRECTOR GENERAL DE
ENSEÑANZA



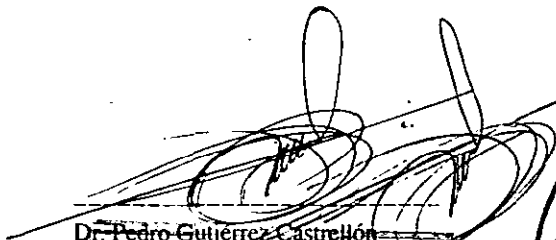
Dr. Luis Heshiki Nakandakari
JEFE DEL DEPARTAMENTO
DE ENSEÑANZA PRE Y
POSGRADO



Dr. Silvestre Frenk Freund
PROFESOR TITULAR DEL
CURSO



Dr. Luis Kochihua Díaz
TUTOR DEL TRABAJO DE
INVESTIGACION



Dr. Pedro Gutiérrez Castellón
ASESOR METODOLÓGICO Y
ESTADÍSTICO MEDICINA
★ ENE. 29 1999 ★
SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSGRADO
ICU



1.1 TITULO

Diferencias del cuadro clínico y evolución entre niños con síndrome de Down y sin síndrome de Down, con diagnóstico de bronconeumonía comunitaria.

1.2 INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Luis Xochihua Díaz

1.2.2 INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Angélica Cecilia Monsiváis Orozco

Dr. Fausto Nava García Figueroa

1.2.3. ASESOR METODOLOGICO Y ESTADISTICO

Dr. Pedro Gutiérrez Castellón

1.3 RESUMEN

Estudio retrolectivo de casos y controles efectuado en niños con síndrome de Down (NSD) y niños sin síndrome de Down (NSS), con bronconeumonía (BNM), con el objetivo de comparar las condiciones clínicas al momento del diagnóstico, la evolución del cuadro infeccioso durante el internamiento y la evolución final, partiendo de la suposición de que las características del paciente con síndrome de Down son predisponentes de una evolución tórpida y por esto de un desenlace menos favorable. El estudio se realizó en la población que ingresó al Instituto Nacional de Pediatría (INP), de enero de 1986 a diciembre de 1995.

Se estudiaron 37 variables clínicas, paraclínicas y de evolución. Se compararon los resultados mediante estadística paramétrica (T student y ANOVA), estadística no paramétrica (Kruskall-Wallis) y se efectuaron análisis de regresión múltiple para evaluar el impacto de las variables independientes sobre las variables de respuesta primaria. Se encontró una mayor frecuencia de cardiopatías, insuficiencia cardíaca e hipertensión arterial pulmonar en los NSD, mientras que en este mismo grupo se observó un menor peso y una menor cuenta leucocitaria, esto probablemente secundario a la detención del desarrollo pondo-estatural con el que cursan dichos pacientes, así como a las alteraciones conocidas de la inmunidad celular. Mediante el análisis de regresión múltiple se identificaron una serie de variables independientes predictoras de la estancia hospitalaria, necesidad de soporte ventilatorio y/o inotrópico, necesidad de cambio de antibiótico y de predicción de muerte.

Se propone este estudio como pilar fundamental para el desarrollo de investigaciones prolectivas futuras tendientes a evaluar en forma controlada el papel de diversas variables sobre la evolución de la enfermedad en este grupo de pacientes.

2.1 ANTECEDENTES

El conjunto de malformaciones sistémicas provocadas por la duplicación de la información en la banda 21q22 es conocido como síndrome Down.(1-4)

En 1965 el 50% de los pacientes con síndrome de Down morían antes de los 5 años, actualmente cerca del 80% tiene una expectativa de vida de 30 años o más, como resultado de los avances en la corrección quirúrgica de los defectos congénitos cardíacos o intestinales y de las mejoras en atención médica, persistiendo como las principales causas de muerte para la población Down antes de los 35 años las malformaciones cardíacas congénitas y las neumonías.(2,5,6).

Se sabe que los niños Down presentan varias condicionantes características de su desarrollo que hacen sea diferente su evolución ante las infecciones de vías respiratorias con respecto a la del resto de los niños.

El 100% de estos niños cursan con retraso en el desarrollo y ganancia pondero-estatural(7) , una condicionante de inmunodeficiencia secundaria. Las alteraciones de vías respiratorias altas, malformaciones de conducto auditivo, de trompa de Eustaquio, alteraciones en la mecánica de deglución, en la mecánica del velo del paladar, más la hipotonía generalizada condicionan mal manejo de secreciones e infecciones de vías aéreas superiores frecuentes y aumentan la incidencia de BNM.(8,9)

El 40% de los niños Down presentan cardiopatías congénitas por malformaciones estructurales, las cuales es sabido condicionan alteraciones en la mecánica pulmonar, tales como aumento en las resistencias tanto vasculares como de la vía aérea(10), que por un lado facilitan las infecciones de vías aéreas, y favorecen una evolución más tórpida durante estos cuadros, a esto se añade la presencia de émbolos sépticos o trombóticos por la presencia de cortocircuitos .

Los NSD presentan resistencias vasculares pulmonares aumentadas con respecto a sus controles sin el síndrome, con o sin cardiopatías estructurales, los estudios histopatológicos muestran hipoplasia pulmonar como una explicación a ésta. (11-13).

Los NSD presentan con respecto de sus pares sanos un aumento en la susceptibilidad para las infecciones, particularmente las de vías aéreas superiores. Se han demostrado disminución del número y función de linfocitos T y B, siendo la inmunidad dependiente de linfocitos T la más afectada, con disminución de los linfocitos T totales. Se encuentra una reducción de las células CD4 absolutas, lo que da lugar a una disminución en el índice de CD4/CD8, y una disminución de las células T maduras diferenciadas, explicadas por un defecto en los procesos de maduración tímica lo que explica una mayor predisposición a infecciones.(14-17).

El nivel sérico de IgG, IgA, IgM ha sido reportado como normal, aumentado y disminuído con respecto a sus pares sanos en diferentes estudios de manera contradictoria al parecer relacionado con los diferentes grupos etarios.(4)

Como respuesta a un proceso infeccioso el paciente presenta distintas adaptaciones para mantener su medio interno constante y controlar el proceso. entre éstas se encuentran la presentación del antígeno del germen causal, la aparición de leucocitosis primero a expensas de polimorfonucleares como respuesta inespecífica y después con linfocitos. la intensidad de la respuesta depende de la capacidad inmune del paciente y de la inmunogenicidad del agente, siendo una evaluación indirecta de esta respuesta la cifra de leucocitos y la diferencial. Los signos vitales, así como el Silverman Anderson (SA) son útiles para evaluar las adaptaciones del individuo a las alteraciones ventilatorias y hemodinámicas ocasionadas por la presencia de una infección de vías aéreas bajas, así como para evaluar el grado de gravedad del paciente.

La imagen radiológica además de un valor diagnóstico es un indicador indirecto de la extensión pulmonar afectada, así como de la agresividad del agente patógeno por la presencia de focos múltiples, complicaciones, etc.

Considerando a la hemoglobina como transportador de oxígeno, la cifra de ésta y el hematocrito pueden disminuir la reserva fisiológica del paciente ante una infección .

La penicilina G sódica cristalina continúa siendo un antimicrobiano de elección en el tratamiento de bronconeumonías adquiridas en la comunidad . cubriendo al *S pneumoniae* como principal agente causal, se ha discutido sobre la utilidad o no de iniciar con un doble esquema cubriendo *S aureus* y *H influenza* como primer elección , recurriéndose a estos esquemas cuando existe inestabilidad ventilatoria o hemodinámica en un paciente previamente sano. Cuando durante el tratamiento de una BNM se requiere en una o más ocasiones cambiar el esquema de antibióticos extendiendo la cobertura, esto es un reflejo de una evolución tórpida del paciente.

Se revisó la literatura de los últimos cinco años en el Index Medicus y el Medline, sin encontrar estudios recientes que hablen de la evolución de los niños Down con BNM, o que relacionen la evolución con alguna característica independiente presente en estos niños.

2.2 JUSTIFICACION

Puesto que es frecuente observar la asociación entre síndrome de Down y BNM, es importante tener una visión objetiva del pronóstico y situación del paciente. El estar familiarizado con el perfil clínico del paciente al diagnóstico, así como detectar los factores de mal pronóstico, nos permitirá una intervención de manera más agresiva desde el principio del tratamiento cuando estos son adversos.

No existe bibliografía reciente al respecto y la presente intenta ser una revisión de la situación de estos pacientes en los últimos 10 años en el INP.

3 OBJETIVO

Establecer las diferencias del perfil clínico, paraclínico y la evolución en NSD y NSS durante los últimos diez años en el INP.

4 HIPOTESIS

Suponemos que las características del paciente Down son predisponentes a desarrollar infecciones de vías aéreas inferiores así como condicionantes de una evolución desfavorable.

5 CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio de casos y controles, retrospectivo, longitudinal, comparativo y observacional.

6 MATERIAL Y METODOS:

6.1 Población objetivo:

NSD y NSS que ingresan por BNM al INP

6.2 Población en estudio:

NSD y NSS que ingresaron al INP con datos clínicos y paraclínicos de BNM y egresados entre el 1 de enero de 1986 y el 31 de diciembre de 1995, en cuyas hojas de egreso se corroboró el diagnóstico de BNM de adquisición comunitaria

6.3 Criterios de inclusión:

Grupo de casos:

Se incluyeron NSD menores de 5 años, de cualquier género, diagnosticados en base a las características fenotípicas de la entidad descritas en varias revisiones (2-4). Hospitalizados en el INP con el diagnóstico de BNM ó neumonía en su hoja de egreso, diagnosticadas éstas por la presencia de un síndrome infeccioso, más la presencia de estertores crepitantes y/o disminución del murmullo vesicular, más una radiografía descrita como compatible.

Grupo control:

NSS menores de 5 años, de cualquier género, hospitalizados en algún momento del período de tiempo descrito antes, con diagnóstico de BNM en su hoja de egreso, diagnosticada ésta en base a los mismos criterios que para el grupo en estudio.

6.4 Criterios de exclusión:

Se excluyeron del estudio aquellos NSD y NSS, portadores de otras enfermedades que por sí mismas podían influir en la evolución del cuadro neumónico (leucemia, linfomas, etc), portadores de neumonía de adquisición intrahospitalaria o secundaria a procesos de broncoaspiración.

6.5 Metodología:

Se incluyeron en el estudio todos los niños registrados en las hojas de egreso hospitalario del Departamento de Archivo Clínico entre enero de 1986 y diciembre de 1995, con los diagnósticos de BNM o neumonía y síndrome de Down.

Para la selección de los controles se capturaron inicialmente todos los pacientes registrados en el archivo del INP con el diagnóstico de BNM sin síndrome de Down. Se les asignó un número secuencial sobre el que se realizó un muestreo sistemático de tal forma que se obtuvo un número similar de pacientes en cada una de las poblaciones.

Se consideraron inicialmente como variables independientes:

- Edad (años)
- Género (masculino o femenino)
- Peso (Kg)

- Presencia del síndrome de Down (si, no)
- Frecuencia cardíaca (latidos/min)
- Frecuencia respiratoria (respiraciones/min)
- Presión arterial sistólica (mm/Hg)
- Presión arterial diastólica (mm/Hg)
- Silverman Anderson (0 a 10)
- Presencia y tipo de cardiopatía (diagnosticada por ecocardiograma y/o cateterismo)
Considerándose como cardiopatía compleja no grave cuando existe asociación entre Comunicación interauricular (CIA), Comunicación interventricular (CIV) y Persistencia del conducto arterioso (PCA). Y como cardiopatía compleja grave a la asociación de varias cardiopatías que incluya alguna de las siguientes cardiopatías: Canal atrioventricular, Drenaje anómalo de venas pulmonares (DAVP), Tetralogía de Fallot, y transposición de grandes vasos.
- Antecedente de cirugía cardíaca (si, no)
- Existencia de otras malformaciones (atresia duodenal, atresia esofágica, ano imperforado, malformaciones renales, obstrucción uretero piélica)
- Enfermedades asociadas (gastroenteritis, epilepsia, reflujo gastroesofágico)
- Presencia y severidad de hipertensión arterial pulmonar (diagnosticada por clínica, ecocardiografía o cateterismo)
- Insuficiencia cardíaca (si, no)
- Uso de tratamientos ambulatorios previos al internamiento (dicotómica: positivo o negativo)
- Tiempo de evolución intradomiciliaria (días)
- Hematocrito (%)
- Cuenta leucocitaria (No. células/mm³) y diferencial (%)
- Neutrófilos totales (No. células/mm³)
- Niveles séricos de Na, K (meq/l) y proteínas (mg/dl)
- Gasometría (pH, pCO₂, PO₂, Sat O₂)
- Radiografía (ver hoja de recolección de datos para su codificación).
- Tratamiento intrahospitalario (1=PGSC, 2=doble esquema, 3=amplio espectro, 4=otros)
- Uso de digoxina (0=negativo, 1=uso agudo, 2=uso crónico)
- Uso de diurético (0=negativo, 1=uso agudo, 2=uso crónico)

Se considerarán como variables dependientes:

- Uso de soporte ventilatorio (si, no)
- Uso de soporte hemodinámico con aminas (si, no)
- Cambio de esquemas antimicrobianos (cuántas veces se cambio el esquema)
- Complicaciones (sepsis,derrame.empiema,)
- Desenlace (muerte o curación)
- Duración de estancia intrahospitalaria (días)

Del total de dichas variables, se excluyeron todas aquellas que no se recuperaron en mas del 80% del total de pacientes.

7 ANALISIS ESTADISTICO:

La información se capturó mediante Excell y el análisis estadístico se efectuó a través de SPSS para windows ver 6.0 y Epi-Info Who versión 6.03 a través de una computadora personal, pentium con disco duro de 1.2 Gigabytes. Se procesaron tanto para la población en estudio como para su grupo control 20 variables explicativas, 9 continuas y 11 categóricas contra 6 variables resultado, 5 de ellas categóricas y 1 continua, de manera independiente en tablas de 2x2. En función de la escala de medición de las variables se utilizaron prueba de dos colas, X², t student, razón de momios, prueba de Kruskal Wallis(kw).

Posteriormente se sometieron las variables independientes a un modelo de regresión lineal múltiple o regresión logística mediante los métodos de stepwise con el objeto de buscar correlaciones múltiples entre las variables explicativas y las variables dependientes. Se consideraron en el modelo todas aquellas variables independientes que mostraron una correlación bivariada con p inferior a 0.20 dada la trascendencia clínica del modelo.

8 CONSIDERACIONES ETICAS:

La información consultada es confidencial y utilizada solo con los fines de la presente investigación.

9 RESULTADOS:

En el período comprendido entre enero de 1986 y diciembre de 1995 se registraron 132 NSD que cursaron con BNM. 8 de los cuales fueron mayores de 5 años y 39 presentaban alguno de los criterios de exclusión, por lo que quedaron 85 pacientes como grupo de estudio.

En el mismo período de tiempo se registraron 2326 NSS con BNM, de los cuales se seleccionaron mediante muestreo sistemático 132 expedientes, 3 fueron mayores de 5 años y 48 presentaban alguno de los criterios de exclusión, quedando 81 pacientes como grupo control.

La edad promedio para los NSD fué de $1.11 \pm .96$ (Md 0.8, RIQ 0.4-1.4) y para los NSS de 1.11 ± 1.16 (Md 0.7, RIQ 0.3-1.7), sin diferencia significativa entre los dos grupos. La distribución por género fue de 35 niños y 50 niñas con una relación de 1:1.4 para NSD y 51 niños y 30 niñas (1.7:1) en el grupo de NSS (p.005, X² 7.84 y odds 2.43).

El peso promedio fué de 5.57 ± 2.54 kg (Md 4.9, RIQ 3.8-6.5) para NSD y de 6.94 ± 3.24 Kg (Md 6.1, RIQ 4.7-8.1) para NSS (t 3.04 y p .002).

Los valores de frecuencia cardíaca, respiratoria, tensión arterial y Silverman Anderson al ingreso en los dos grupos se presentan en la tabla 1.

Los días de evolución del cuadro de BNM antes del ingreso, fué de 6.4 ± 5.1 (md 5, RIQ 3-8) para los NSD y de 7.6 ± 11.9 (Md 4, RIQ 2-7) para NSS (p 0.20).

Se observó la presencia de cardiopatías en 72 NSD (84%) y en 20 NSS (24%) (X² 63.87, p .0001). La distribución de las cardiopatías en los dos grupos y la diferencia estadística entre ellos se describe en la tabla 2.

Se observó mayor número de NSD con HTAP en comparación con NSS, Ver tabla 3, (X² 82.2, p.0000)

Se observó diferencia estadística entre los valores de hematocrito con $36.8 \pm 8.1\%$ para NSD y de $34.1 \pm 6.2\%$ para NSS (p.02 kw), así como para la cuenta leucocitaria que fué de $11,090 \pm 5,300$ para NSD y de $16,400 \pm 11,440$ para NSS (p .002 kw).

Los neutrófilos totales fueron de 7000 ± 4087 (Md 6442, RIQ 4092-8820) en NSD en comparación con 8.120 ± 6384 (Md 6094, RIQ 3710-10961) en NSS (p 0.65 kw)

Existe un riesgo para presentar insuficiencia cardíaca en los NSD con una RM 4.4 (IC 95% 2.19-9.07)(X²cy 19.34, p 0.0000).

Se observó diferencia estadísticamente significativa para la presencia de derrame pleural identificado por estudio radiológico entre los dos grupos. Tabla 4.

Se observó una diferencia significativa en las complicaciones observadas en ambos grupos, con valor t global de X² 15.15 y p .001 Tabla 5

No hubo diferencia significativa en la mortalidad de los dos grupos, falleciendo 9 NSD y 7 NSS (p .67, RM 1.25).

Los días de estancia intrahospitalaria fueron de 10.91+/-6.78 para NSD y de 10.74+/-7.86 en NSS (p.88).

En cuanto a la necesidad de ventilación mecánica se presentó en 9 NSD y 17 NSS (p .006 y RM .45)

Requirieron soporte inotrópico con amins 6 NSD y 7 NSS, sin diferencia significativa (p.7 y RM .8)

Se requirió cambio de antibióticos en 19 NSD y 14 NSS sin diferencia significativa con una X2 de 3.96 y p 0.26

Se efectuó un análisis de regresión múltiple y logística para cada uno de los grupos, mediante el método de stepwise considerando como variables dependientes:

- Tiempo de estancia hospitalaria
- Necesidad de ventilación mecánica
- Soporte inotrópico
- Presencia de complicaciones
- Necesidad de cambio de esquema antimicrobiano
- Muerte

Y como variables independientes en el modelo global:

- Cardiopatía
- Edad
- Frecuencia cardíaca
- Frecuencia respiratoria
- Género
- Hematocrito
- Hipertensión arterial pulmonar
- Insuficiencia cardíaca
- Leucocitos
- Peso
- Radiografía
- Segmentados
- Silverman Anderson
- Tensión arterial sistólica
- Tratamiento

Los resultados se muestran en las Tablas 6-11

TABLA 1. Constantes hemodinámicas en ambos grupos de estudio

Parámetro	Número	Down	Número	No Down	Valor t	p
Frecuencia Cardíaca	83/85	151.4 +/- 16.8	81/81	152.7 +/- 20.6	.44	.66
Frecuencia Respiratoria	83/85	55.1 +/- 13.8	81/81	56.6 +/- 13.2	.74	.46
Tensión arterial sistólica	71/85	94.4 +/- 13.4	68/81	97.4 +/- 15.6	1.2	.22
Tensión arterial diastólica	25/85	60.4 +/- 8.9	28/81	68.2 +/- 12.5	*	*
Silverman Anderson	77/85	2.9 +/- 1.3	74/81	2.99 +/- 1.5	.04	.97

*No se efectuó cálculo de significancia estadística debido a que no se recolectó la información en más del 20% de los pacientes de cada grupo

TABLA 2. Distribución de cardiopatías por tipo de pacientes

Tipo de cardiopatía	Down	No Down	X ²	p
	Frecuencia absoluta	Frecuencia absoluta		
Ninguna	13	61	58.06	.0001
Comunicación Interauricular	12	2	7.29	.006
Comunicación interventricular	13	3	6.4	.01
Persistencia del conducto arterioso	7	2	2.7	.10
Canal atrioventricular	6	1	3.48	.06
Cardiopatía compleja no grave	24	5	14.0	.0002
Cardiopatía compleja grave	1	1	0	.9
Otras	9	6		

TABLA 3. Distribución de la hipertensión arterial pulmonar por grupos

Grado de hipertensión arterial pulmonar	Down	No Down	X ² MH*	p
Sin hipertensión	8	63	63.6	.000
Leve	14	1	18.36	.0000
Moderada	6	4	1.45	.23
Severa	24	4	28.24	.0000
No estudiada	33	9		

* Chi cuadrada Mantel -Haenzel

TABLA 4. Hallazgos radiológicos en ambos grupos.

Patrón radiográfico	Down	No Down	X ²	p
Normal	0	1	1.06	.30
Infiltrado difuso	47	46	.04	.84
Neumonía lobar	19	13	1.06	.30
Focos múltiples	5	6	.16	.69
Derrame pleural	0	4	4.3	.03
Bula	0	2	2.12	.144
Neumonía apical derecha	12	6	1.96	.16
Neumonía intersticial	0	1	1.06	.30
Otras	1	0		

TABLA 5. Complicaciones

Complicaciones	Down	No Down	X ²	p
Ninguna	80	59	12.27	.0002
Derrame	2	4	.23	.6
Sepsis	3	12	5.13	.02
Otras	0	6		

TABLA 6. Regresión múltiple para tiempo de estancia hospitalaria

DOWN					NO DOWN				
GLOBAL R = .43 R2 = .19					GLOBAL R = .63 R2 = .39				
VARIABLES	B	SE B	Beta	Sig T	VARIABLES	B	SE B	Beta	Sig T
Edad	3.881	2.462	0.550	.1216	Cardiopatía	1.124	0.399	0.445	.0073
Género	3.258	2.266	0.246	.1572	Género	-3.538	2.205	-.220	.1158
Peso	-1.144	0.809	-.461	.1641	HTAP	-1.1866	0.911	-.209	.1997
Radiografía	0.659	0.432	0.222	.1336	Insuf. card.	5.298	2.812	0.300	.0662
Segmentado	0.078	0.059	0.188	.1945	Leucocitos	1.672	9.388	0.244	.0817
Constante	6.693	14.194		.6394	Radiografía	1.119	0.497	0.300	.0295
					TA sistólica	-0.108	0.070	-.200	.1319
					Tratamiento	6.506	2.253	0.339	.0060
					Constante	14.542	12.337		.2448
AJUSTADO R = .263 R2 = .07					AJUSTADO R = .49 R2 = .24				
VARIABLES	B	SE B	Beta	Sig T	VARIABLES	B	SE B	Beta	Sig T
Edad	2.550	1.632	0.364	.1224	Cardiopatía	0.466	0.386	0.184	.2316
Género	1.132	1.537	0.084	.4639	Género	-3.430	2.039	-.205	.0978
Peso	-0.892	0.613	-.337	.1498	HTAP	-1.442	0.830	-.250	.0874
Radiografía	0.451	0.322	0.161	.1643	Insuf. card.	5.745	2.635	0.318	.0333
Segmentado	0.018	0.044	0.045	.6853	Leucocitos	1.145	8.447	0.162	.1804
Constante	10.227	3.688		.0070	Radiografía	0.825	0.493	0.203	.0995
					TA sistólica	-0.042	0.061	-.081	.4942
					Tratamiento	5.057	2.056	-.298	.0169
					Constante	8.935	6.061		.1457

TABLA 7. Regresión logística para necesidad de ventilación mecánica

DOWN				NO DOWN				
GLOBAL Log likelihood: 39.62				GLOBAL Log likelihood: 62.71				
Variables	Score	Sig	R	Variables	B	Wald	Sig	R
Cardiopatía	4.945	.0262	.2726	Edad	-4.018	4.807	.0283	-.2116
FR	2.139	.1436	.0593	Género	3.232	4.037	.0445	.1802
Género	3.090	.0788	.1659	Hematocrito	-0.198	2.000	.1573	-.0026
Hematocrito	4.277	.0386	.2397	Insuf cardíaca	-3.623	2.545	.1106	-.0933
HTAP	2.456	.1171	.1073	Radiografía	-4.441	4.775	.0289	-.2104
Leucocitos	2.155	.1420	.0627	Constante	11.965	1.150	.2834	
SA	2.939	.0865	.1539					
Tratamiento	4.840	.0278	.2678					
AJUSTADO Log likelihood: 46.33				AJUSTADO Log likelihood: 76.79				
Variables	Score	Sig	R	Variables	Score	Sig	R	
Cardiopatía	3.788	.0516	.1965	Edad	3.038	.0813	.1163	
FR	2.821	.0930	.1332	Género	.086	.7690	.0000	
Género	2.021	.1551	.0216	Hematocrito	2.622	.1053	.0901	
Hematocrito	0.418	.5178	.0000	Insuf cardíaca	.432	.5109	.0000	
HTAP	3.230	.0723	.1629	Radiografía	4.637	.0313	.1853	
Leucocitos	1.223	.2686	.0000					
SA	8.464	.0036	.3735					
Tratamiento	5.681	.0171	.2819					

TABLA 8. Regresión logística para necesidad de soporte inotrópico

DOWN				NO DOWN			
GLOBAL Log likelihood 34.93				GLOBAL Log likelihood 34.42			
Variables	Score	Sig	R	Variables	Score	Sig	R
FR	3.041	.0812	.1727	Cardiopatía	3.929	.0474	.2368
Hematocrito	2.660	.1976	.0000	Hematocrito	1.677	.1953	.0000
Insuf cardíaca	2.344	.1257	.0993	SA	2.962	.0852	.1672
Segmentados	2.391	.1220	.1059				
AJUSTADO Log likelihood 42.62				AJUSTADO Log likelihood 41.64			
Variables	Score	Sig	R	Variables	Score	Sig	R
FR	.3861	.5344	.0000	Cardiopatía	2.3080	.1287	.0860
Hematocrito	1.2408	.2653	.0000	Hematocrito	3.1109	.0778	.1633
Insuf cardíaca	3.4910	.0617	.1870	SA	4.6757	.0306	.2535
Segmentados	3.6088	.0575	.1943				

TABLA 9. Regresión múltiple para presencia de complicaciones

DOWN					NO DOWN				
GLOBAL R=.53 R2=.29					GLOBAL R=.63 R2=.40				
Variables	B	SE B	Beta	Sig T	Variables	B	SE B	Beta	Sig T
FR	-.0097	.0062	-.2476	.1221	FC	.018	.010	.250	.0869
Hematocrito	-.0237	.0125	-.2995	.0647	Hematocrito	-.086	.030	-.387	.0065
HTAP	.1116	.0660	.2731	.0974	Peso	4.047	3.171	.175	.2086
TA sistólica	-.0089	.0063	-.2100	.1674	Radiografía	-.145	.087	-.221	.1034
Constante	1.6741	1.102		.1357	SA	.126	.126	.221	.0926
					Constante	1.853	2.174		.3988
AJUSTADO R=.40 R2=.16					AJUSTADO R=.47 R2=.22				
Variables	B	SE B	Beta	Sig T	Variables	B	SE B	Beta	Sig T
Cardiopatía	-.0184	.0227	-.1024	.4208	FC	.010	.008	.143	.2153
Edad	.0887	.0840	.1384	.2957	Hematocrito	-.061	.027	-.269	.0288
HTAP	.1013	.0584	.2155	.0881	Peso	5.246	2.901	.206	.0752
Leucocitos	-1.3803	1.571	-.1118	.3834	Radiografía	-.083	.071	-.129	.2507
Radiografía	-.0088	.0359	-.0317	.8072	SA	.193	.108	.200	.0800
Segmentados	.0075	.005	.1869	.1390	Constante	.861	1.779		.6299
Tratamiento	.0974	.1603	.0765	.5456					
FR	-.0025	.0055	-.0577	.6548					
Hematocrito	-.0139	.0106	-.1716	.1942					
TA sistólica	-.0069	.0060	-.1461	.2534					
Constante	.8378	.8106		.3056					

* Para el modelo ajustado en NSD se incluyeron aparte de las variables con significancia en el modelo global, aquellas variables que por análisis jerárquico se consideraron de importancia clínica

TABLA 10. Regresión múltiple para necesidad de cambio de antibiótico

DOWN					NO DOWN				
GLOBAL R= .54 R2= .32					GLOBAL R= .55 R2= .30				
Variabes	B	SE B	Beta	Sig T	Variabes	B	SE B	Beta	Sig T
Género	.3360	.2463	.2139	.1789	FC	-.0052	.0040	-.2027	.1956
Hematocrito	-.0434	.0175	-.3828	.0171	FR	.0143	.0064	.3541	.0321
Radiografía	.0950	.0469	.2700	.0487	Leucocitos	9.7941	6.2996	.2295	.1272
TA sistólica	-.0213	.0089	-.3508	.0206	Peso	-1.6462	1.2075	-.2021	.1796
Constante	2.5437	1.5423		.1058	Radiografía	.0440	.0334	.1895	.1936
					Segmentados	-.0099	.0043	-.3459	.0265
					Constante	1.1093	.8278		.1871
AJUSTADO R= .4186 R2= .1752					AJUSTADO R= .32 R2= .10				
Variabes	B	SE B	Beta	Sig T	Variabes	B	SE B	Beta	Sig T
Género	.2094	.1792	.1374	.2467	FC	-.0036	.0031	-.1449	.2567
Hematocrito	-.0306	.0112	-.3109	.0083	FR	.0086	.0051	.2190	.0932
Radiografía	.0605	.0387	.1796	.1229	Leucocitos	7.0386	5.4976	.1588	.2047
TA sistólica	-.0110	.0066	-.1943	.1036	Peso	-9.9109	1.1475	-.1046	.3907
Constante	2.2809	.7253		.0025	Radiografía	.0429	.0271	.1828	.1181
					Segmentados	-.0015	.0032	-.0540	.6442
					Constante	.1614	.4652		.7296

TABLA 11. Regresión logística para predicción de muerte

DOWN				NO DOWN			
GLOBAL log likelihood 29.79				GLOBAL log likelihood 23.82			
Variables	Score	Sig	R	Variables	Score	Sig	R
Cardiopatía	4.498	.0339	.2896	Cardiopatía	.1707	.6795	.0000
FR	1.849	.1739	.0000	Edad	.5892	.4427	.0000
Género	4.409	.0358	.2843	FC	.0511	.8212	.0000
Hematocrito	3.455	.0630	.2210	FR	1.4023	.2363	.0000
Tratamiento	2.004	.1568	.0128	Género	1.0724	.3004	.0000
				Hematocrito	.0004	.9338	.0000
				HTAp	.2042	.6513	.0000
				Insuf Cardíaca	.0718	.7888	.0000
				Leucocitos	.2202	.6389	.0000
				Peso	.0551	.8145	.0000
				Radiografía	.9011	.3425	.0000
				Segmentados	.3073	.5793	.0000
				SA	1.5013	.2205	.0000
				TA sistólica	.8339	.3597	.0000
				Tratamiento	1.5790	.2089	.0000
AJUSTADO: No Significativo				AJUSTADO: No Significativo			

10 DISCUSION:

La edad promedio en ambos grupos fué de 23 meses, pero el peso fué significativamente menor en el grupo de los Down, lo cual puede explicarse por la detención en el desarrollo pondo-estatural con que cursan estos niños. También se observó diferencia estadísticamente significativa en las siguientes variables:

Los NSD presentaron con mayor frecuencia cardiopatías, insuficiencia cardíaca, así como mayor frecuencia y severidad de hipertensión arterial pulmonar. Los NSS presentaron con mayor frecuencia evidencia radiológica de derrame al momento del diagnóstico, mayores cifras leucocitarias y desarrollaron sepsis con mayor frecuencia; esta diferencia quizá sea secundaria a las deficiencias de inmunidad celular que presentan los NSD lo que les impide desarrollar una respuesta inflamatoria sistémica. También se observó que mayor número de NSS requirieron soporte ventilatorio. En cuanto a la distribución por género predominó el sexo femenino en NSD y el masculino en NSS. Adicionalmente, si bien se observó una diferencia estadísticamente significativa en el valor de hematocrito en los grupos, la diferencia real es solo de 2.7% lo que consideramos no representa una diferencia clínicamente importante.

No se observó ninguna diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a frecuencia cardíaca, respiratoria, tensión arterial sistólica. Silverman Anderson, patrón radiográfico, cuenta de neutrófilos, días de estancia y la mortalidad global.

De las variables dependientes que analizamos no existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en días de estancia hospitalaria, necesidad de soporte inotrópico o necesidad de cambio de antibióticos, ni en la mortalidad, encontrando solo diferencia significativa en la necesidad de ventilación y presencia de complicaciones, siendo ambas mayores para los NSS. Dado estos resultados se consideró conveniente efectuar análisis de correlación múltiple tratando de establecer modelos predictivos de riesgo para diversos eventos dependiente:

Tiempo de estancia:

En ambos grupos se observó el patrón radiológico como determinante significativo. Adicionalmente en el grupo de NSD la edad y el peso también fueron determinantes, mientras que en el grupo de NSS lo fueron el género, la presencia de insuficiencia cardíaca, la severidad de la hipertensión arterial pulmonar, la cuenta leucocitaria y el haber recibido tratamiento intradomiciliario previo a su ingreso a la Institución.

Necesidad de soporte ventilatorio:

Fue determinante en los NSD el género, la frecuencia respiratoria, el Silverman Anderson, el uso de tratamiento intradomiciliario previo, la presencia de cardiopatía y la severidad de la hipertensión arterial pulmonar, mientras que en los NSS la edad, el hematocrito, y el patrón radiológico fueron determinantes.

Necesidad de soporte inotrópico:

La presencia de insuficiencia cardíaca, y el porcentaje de segmentados fueron determinantes para los NSD, mientras que para los NSS lo fueron el hematocrito, el Silverman Anderson y la presencia de cardiopatía.

Cambio de antibióticos:

Se observó en ambos grupos el patrón radiológico como predictor de esa necesidad, y para los NSD lo fueron también el hematocrito y la tensión arterial sistólica, mientras que la FR lo fué para los NSS.

Complicaciones:

Quedaron como variables significativas para ambos grupos el hematocrito y para los NSD la severidad de la hipertensión arterial pulmonar, y el porcentaje de segmentados, mientras que para los NSS lo fueron el peso y el Silverman Anderson.

Predicción de muerte:

Llama la atención que no se encontró en el grupo de NSS ninguna variable capaz de predecir en forma significativa el riesgo de muerte, mientras que para NSD fueron variables significativas el tipo de cardiopatía, la frecuencia respiratoria, el género, el nivel de hematocrito y el tratamiento intradomiciliario recibido.

Resaltan en prácticamente todos los modelos de regresión múltiple el nivel de hematocrito, el patrón radiológico, el tipo de cardiopatía, frecuencia respiratoria, género, hipertensión arterial pulmonar, Silverman Anderson y tratamiento intradomiciliario previo como factores capaces de predecir la evolución tórpida de los pacientes.

Consideramos conveniente en este tipo de modelo jerarquizar las variables categóricas con el fin de lograr una mejor determinación de su significancia y de ser posible emplear solo modelos de variable dummy (variables con punto de referencia), lo cual no fué posible en este estudio ya que al aumentar el número de variables se requería una población mayor a la existente para que fuera significativa.

Contrario a lo que esperábamos en este estudio, observamos que el ser un niño con síndrome de Down no fué un factor de mal pronóstico. Debe resaltarse que por las características especiales del hospital donde se realiza el estudio puede existir un sesgo en la población control, dado que tratándose de un hospital de concentración generalmente se ingresan a aquellos pacientes que tienen datos importantes de dificultad respiratoria, inestabilidad hemodinámica o alguna otra condición agravante.

No obstante esta última observación se considera que este estudio plantea interrogantes importantes acerca del comportamiento en estos dos grupos de riesgo. Se propone la elaboración de proyectos prospectivos de seguimiento de estos pacientes, donde se controle de manera rigurosa una serie de variables que pudieran estar funcionando como confusoras o modificadoras de efecto y magnificar relaciones muy pobres u oscurecer relaciones importantes.

11 . BIBLIOGRAFIA

- 1)Korenberg JR,Kawashima H,Pulst SM,et al .Molecular definition of a region of chromosome 21that causes features of the Down syndrome phenotype.Am J Hum Genet 1990; 47:236-4
- 2)Cooley WC,Graham JM jr. Down syndrome-an update and review for the primary pediatrician.Clin Pediatr1991;30(4):233-53
- 3)Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood.Am J Med Genet 1990;Suppl7:52-6
- 4)Epstein CJ,Down syndrome(trisomy 21)The metabolic and Molecular bases of inherited disease 7a edición 1995,vol1,capítulo 18 :749-94McGrawHill
- 5)Thase ME.Longevity and mortality in Down syndrome.J Ment Defic Res1982; 26:177
- 6)Fryers T.Survival in Down syndrome.J Ment Defic Res 1986; 30:101
- 7)Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM et al.,Growth charts for children with Down syndrome:1 month to 18 years of age.Pediatr 1988;81:102-10
- 8)Southall DP, Stebbins VA, Mirza R, et al .Upper airway obstruction with hypoxemia and sleep disruption in Down syndrome.Dev Med Child Neurol 1987;29:734-42
- 9)Strome M.Obstructive sleep apnea in Down syndrome children: a surgical approach.Laryngoscope 1986;96:1340-2
- 10)DiCarlo JV,Steven JM.Respiratory failure in congenital heart disease.The Pediatr Clin north Am 1994;41(3):525-42
- 11)Chi TL,Krovetz LJ.The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome.J Pediatr 1975;86:533-8
- 12)Cooney TP,Thurlbeck WM.Pulmonary hypoplasia in Down syndrome.N Engl J Med 1982;307:1170-3
- 13)Wilson SK,Hutchins GM,Neill CA.Hypertensive pulmonary vascular disease in Down syndrome.J Pediatr. 1979;95:722-6
- 14)Ugazio AG,Maccario R,Notarangelo LD,et al.Immunology in Down syndrome:a review.Am J Med Genet 1990;Suppl7:204-12
- 15)Karttunen R,Nurm T,Ilonen J,et al.Cell-mediated immunodeficiency in Down syndrome:normal IL-2 production but inverted ratio of Tcell subsets.Clin Exp Immunol 1984;55:257-63
- 16)Burgio GR, Ugazio A, Neopoli L,Maccario R.Down syndrome:a model of immunodeficiency.Birth Defects 1983;9(3):325

17)Murphy M,Epstein L.D. Down syndrome(DS)peripheral blood contains phenotypically mature CD3 TCRd.b cells but abnormal proportions of TCR ab.TCR gd and CD4 CD45RAcells evidence for an inefficient release of mature Tcells by the DS thymus.Clin Immunol Immunopathol1992;62:245

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

IDENTIFICACION

Nombre: _____

Registro: _____

Fecha de Ingreso: _____

CUADRO CLINICO

	Variables		Categorías
1	Niños		0= NSS 1= NSD
2	Género		0=Masculino 1=Femenino
3	Edad	años	
4	Peso	Kg	
5	FC	latidos	
6	FR	resp	
7	TAsistólicas	mmHg	
8	TAdiastólica	mmHg	
9	Silverman A		
10	Cardiopatía		0=Ninguna 1=Comunicación interauricular (CIA) 2=Comunicación interventricular (CIV) 3=Persistencia del conducto artereoso (PCA) 4=Canal Atrio ventricular 5=Drenaje anómalo de venas pulmonares (DAVP) 6=Fallot 7=Transposición de grandes vasos 8=Cardiopatía compleja no grave 9=Cardiopatía compleja grave 10=otros
11	Qx Cardíaca		0=Ninguna 1=Paliativa 2=Curativa
12	Otras enfermedades		0=Ninguna 1=Atresia Duodenal 2=Atresia de esófago 3=Ano imperforado 4=Otras malformaciones intestinales 5=Malformación Renal 6=Obstrucción Uretero piélica 7=Otras malformaciones urinarias 8=GEPI 9=Epilepsia 10=ERGE 11= Otros
13	Hipertensión Pulmonar		0=No 1=Leve 2=Moderado 3=Severo 4=No estudiado
14	Insuficiencia Cardíaca		0=No 1=Si
15	Tratamiento previo		0=No 1=Si
16	Días de evolución	días	
17	Hematocrito	%	
18	Leucocitos		
19	Segmentados	%	
20	Linfocitos	%	
21	Sodio	meq/l	
22	Potasio	meq/l	
23	Proteínas	mg/dl	

	VARIABLES		CATEGORÍAS
24	pH		
25	PO2		
26	PCO2		
27	Saturación	%	
28	Radiografía		0=Normal 1=Infiltrado difuso 2=Lobar 3=Focos múltiples 4=Derrame 5=Bula 6=Absceso 7=Otras 8=Apical derecho 9=Intersticial

TRATAMIENTO Y EVOLUCION

	VARIABLES		CATEGORÍAS
29	Tratamiento intrahospitalario		1=PGSC 2=Doble esquema 3=Amplio espectro 4=Otros
30	Digoxina		0=No 1=Uso agudo 2=Uso crónico
31	Diurético		0=No 1=Uso agudo 2=Uso crónico
32	Ventilación Mecánica		0=No 1=Si
33	Aminas		0=No 1=Si
34	Cambio de antibiótico		0=No 1=Una vez. 2= Dos veces 3=3 ó más
35	Complicaciones		0=Ninguna 1=Derrame 2=Absceso 3=Sepsis 4=Otras
36	Desenlace		0=Muerte 1=Curación
37	Tiempo de internamiento	días	