



11237  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

MALFORMACIONES CONGÉNITAS MÁS FRECUENTES  
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN  
QUE ACUDEN AL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO  
GÓMEZ. REVISIÓN DE 5 AÑOS.

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA TERESA BURGUETE CABAÑAS

DIRECTOR DE TESIS

MAESTRA EN CIENCIAS CLAUDIA GUTIÉRREZ CAMACHO

ASESOR DE TESIS:

DRA. YOLANDA NARANJO LÓPEZ



0351997



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



*[Firma manuscrita]*

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

MALFORMACIONES CONGÉNITAS MAS FRECUENTES  
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN

QUE ACUDEN AL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.  
REVISIÓN DE 5 AÑOS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA TERESA BURGUETE CABAÑAS

*Y R Pérez*



DIRECTOR DE TESIS:

M en C. CLAUDIA GUTIÉRREZ CAMACHO.

*[Firma manuscrita]*

ASESOR DE TESIS:

DRA. YOLANDA NARANJO LÓPEZ.

*Yolanda Naranjo López*

Autorizo a \_\_\_\_\_ de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: María Teresa Burguete Cabanas

FECHA: 20/02/03

FIRMA: *[Firma manuscrita]*

## ÍNDICE

	PÁGINAS
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. MARCO TEÓRICO	6
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
V. JUSTIFICACIÓN	9
VI. OBJETIVO GENERAL	9
VII. HIPÓTESIS	10
VIII. METODOS	10
IX. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	11
X. PLAN DE ANÁLISIS	11
XI. CRONOGRAMA	11
XII. RESULTADOS	11
XIII. CONCLUSIONES	13
XIV. ANEXOS	17
XV. ANEXOS	24-26

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

El síndrome de Down es un trastorno cromosómico numérico en el cual hay una trisomía del cromosoma 21 lo cual origina un fenotipo específico que puede confirmarse por medio de un estudio citogenético. Estos pacientes frecuentemente presentan una o múltiples malformaciones congénitas, de las cuales las principales son las cardíacas, seguidas de las endocrinológicas.

### **JUSTIFICACIÓN**

El identificar las malformaciones congénitas más frecuentes en los pacientes con síndrome de Down permitirá proponer programas de diagnóstico oportuno, tratamiento y rehabilitación por los diferentes subespecialistas en las distintas instituciones de Salud.

### **HIPÓTESIS**

Las malformaciones congénitas más frecuentes en los pacientes portadores del síndrome de Down que acuden a solicitar consulta al Hospital Infantil de México, son en su mayoría de origen cardiológico así como endocrinológico y auditivo.

### **OBJETIVO**

Identificar las malformaciones congénitas más frecuentes en los pacientes con síndrome de Down que acudieron a solicitar consulta médica al Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo de estudio.

### **MÉTODOS**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, cuya fuente de datos fueron los expedientes clínicos de pacientes con síndrome de Down confirmado por clínica y cariotipo, vistos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de 1995 al 2000. Se incluyeron los expedientes con información completa de pacientes con síndrome de Down menores de quince años y se excluyeron los expedientes incompletos de pacientes en quienes no se corroboró el diagnóstico.

### **RESULTADOS**

Se revisaron un total de 252 expedientes de pacientes con síndrome de Down durante el periodo de estudio. Se observó predominio del sexo masculino (51.8%) y edad promedio de 6 meses (1-177), mientras que la edad materna fue de 33 años (15-57).

Solo 2.8% de los pacientes no presentaron ningún tipo de malformación congénita mientras que el 97.2% presentó alguna malformación siendo las cardiopatías las más frecuentes (75.4%). La cardiopatía más frecuentemente encontrada fue la persistencia del conducto arterioso (61.2%), seguida de comunicación interventricular (34.0%), comunicación interauricular (27.7%) y canal atrioventricular (14.6%). Otras malformaciones asociadas fueron hipotiroidismo (17.4%), hipoacusia (16.2%), atresia intestinal (7.9%), oftalmopatías (4%) y displasia de cadera (2.8%).

En los pacientes con hipoacusia predominó el sexo masculino  $p=0.04$ , mientras que el sexo femenino predominó en pacientes con persistencia del conducto arterioso, canal atrioventricular, y presencia de alguna oftalmopatía,  $p<0.05$ .

No encontramos asociación entre edad materna y número de malformaciones en los pacientes estudiados.

### CONCLUSIONES

Este estudio mostró las malformaciones congénitas más frecuentes en pacientes con Síndrome de Down que acuden al Hospital Infantil de México, con predominio del sexo masculino y con edad menor de un año como se ha informado en la literatura. Encontramos similitud a lo descrito por otros autores en relación a que las malformaciones más frecuentes son las cardiopatías, sin embargo a diferencia de ellos la persistencia del conducto arterioso fue la más frecuente en nuestro estudio. La segunda alteración más frecuente fue el hipotiroidismo, seguida de la hipoacusia con predominio en el sexo masculino, la cual se presentó en proporción inferior a lo reportado en la literatura mundial.

Finalmente podemos concluir que el personal de salud que atiende a pacientes con síndrome de Down debe contar con los conocimientos suficientes sobre la gran variedad de malformaciones congénitas asociadas al síndrome sobre todo las de origen cardiológico por su alta frecuencia, a fin de realizar un diagnóstico oportuno y mejorar la calidad de vida en éste grupo de pacientes.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (trisomía 21) es la cromosomopatía autosómica más común, la cual ha sido asociada a múltiples defectos congénitos, entre los que destacan los de origen cardíaco, los cuales son la principal causa de morbi-mortalidad asociada a este síndrome. <sup>1</sup>

La alta incidencia de las malformaciones congénitas en pacientes con síndrome de Down se ha determinado gracias a que su diagnóstico es cada vez más temprano y por lo mismo, son tratadas de manera más oportuna evitando con esto la presencia de complicaciones tempranas y muertes inesperadas. <sup>2</sup>

El incremento en la esperanza de vida de los pacientes con trisomía 21 es en la actualidad de 55 años y con anterioridad era de 35 años, lo cual se ha logrado a través de programas especiales que facilitan cada vez mayor independencia así como mayor integración a la sociedad. <sup>3</sup>

Contar con un conocimiento más exacto y oportuno de las malformaciones más frecuentes encontradas en los pacientes con síndrome de Down ha permitido además mejorar los programas de valoración inicial durante la etapa neonatal, siendo en la actualidad obligatoria una valoración cardiológica durante el primer mes de vida, así como la realización de estudios diagnósticos de alteración en la función de las hormonas tiroideas, detectando de manera más temprana problemas cardíacos y de retraso mental dado por los efectos del hipotiroidismo en etapas tempranas del desarrollo. <sup>3</sup>

Además los pacientes con síndrome de Down frecuentemente cursan con problemas de índole auditivo por lo que la valoración por parte del otorrinolaringólogo, así como la realización temprana de estudios neurosensoriales, es fundamental para disminuir el retraso en la aparición del lenguaje ocasionado frecuentemente por la hipoacusia secundaria a otitis medias crónicas frecuentes. <sup>4</sup>

Aun cuando el fisiólogo inglés John Langdon Down <sup>5</sup> no fue la primera persona en describir este síndrome ya que el agregó solo algunos conocimientos del mismo, actualmente es conocido con el nombre de síndrome de Down. En sus inicios este desorden fue también conocido como mongolismo, término actualmente considerado obsoleto. <sup>1</sup>

Se ha establecido que la trisomía 21 ocurre en el 0.45% de las concepciones sin embargo, el 76.2% de estas se abortan durante los primeros meses del embarazo. <sup>6,7</sup>

La frecuencia a nivel mundial se reporta desde 1:800 a 1.41:1000 nacidos vivos, y en México en 1 de cada 650 nacidos vivos.<sup>8,9,10</sup>

El diagnóstico definitivo de esta patología se hace mediante el cariotipo, técnica que revela la presencia de un cromosoma 21 extra.<sup>6</sup> El cariotipo se usó por primera vez en 1958 por Jerome Lejeune.<sup>5</sup>

Dentro de los estudios diagnósticos prenatales que se usan más frecuentemente en la actualidad se encuentran:<sup>2,7,11,12,13</sup> la determinación en suero materno de alfa feto proteína, estriol y gonadotropina coriónica humana; encontrándose los primeros dos disminuidos y el último elevado. El triple marcador se usa entre las semanas 15 a 18 de gestación.<sup>2</sup> Este último método tiene sensibilidad del 60%<sup>2,11</sup> y la amniocentesis: estudio realizado durante el segundo trimestre o en el tercero, sin embargo el primero es el más usado.<sup>6,11</sup> La toma de muestras de las vellosidades coriónicas puede realizarse durante el primer trimestre del embarazo,<sup>11</sup> sin embargo es un método poco empleado.

El análisis del cariotipo usualmente requiere para su interpretación de 7 a 10 días, siendo esto una de las principales limitantes del estudio, cuando se requiere de un diagnóstico rápido.<sup>2,6,13</sup>

Yang YH, *et al*<sup>14</sup> reportaron el uso de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real utilizando DNA fetal obtenido de líquido amniótico, el cual es un método alternativo de diagnóstico prenatal con resultados inmediatos, encontrándose actualmente en estudio y hasta el momento con buenos resultados. Dimitrova V, *et al*<sup>15</sup> utilizaron como método prenatal del síndrome de Down la medición de la nuca por transiluminación mediante ultrasonido, encontrando una alta sensibilidad y especificidad con dicha técnica si se usa durante el primer trimestre, pudiéndose también utilizar desde el segundo trimestre en pacientes en los cuales se encontró alguna alteración mediante el triple test serológico.

Además consideraron que dicho método puede utilizarse para el diagnóstico de otras anomalías cromosómicas, específicamente trisomía 18 y síndrome de Turner. Wojdemann *et al*,<sup>16</sup> también utilizaron la transiluminación de la nuca junto con un doble test (gonadotropina coriónica humana y proteína A plasmática) como diagnóstico prenatal encontrando una sensibilidad del 91% en comparación a su uso independiente, doble test (73%) y transiluminación (75%).



Por otro lado se ha visto una disminución de los pacientes nacidos con síndrome de Down en las poblaciones en donde la terminación del embarazo de manera electiva esta permitida al demostrarse in útero, dicha alteración.<sup>7</sup>

Los avances en los métodos para la realización de exámenes prenatales, así como los sistemas de modelos y el mejor conocimiento acerca de la etiología de la enfermedad pueden ayudar a descubrir un régimen de terapéutica eficaz en pacientes con trisomía 21.<sup>17</sup>

El cromosoma 21 extra presente en estos pacientes se origina en el 80 al 93% de los casos de la madre y en el 7 al 20% del padre.<sup>5,6,17</sup>

La trisomía 21 se presenta en el 95% con mosaicismo que es una mezcla de células diploides normales y la translocación Robertsoniana en el 3% de los pacientes con síndrome de Down se deben a la fusión con algún otro cromosoma.<sup>2,5,11</sup>

El incremento en la posibilidad de tener un segundo hijo con síndrome de Down se debe a la presencia de mosaicismo en el primer nacimiento.<sup>18</sup>

Se han reportado otras anomalías cromosómicas menos frecuentes que originan trisomía 21, Cho YG, *et al* reportaron dos casos donde encontraron anomalías cromosómicas de cromosoma 21 diferentes a las habituales, las dos mutaciones de novo (r(21)/i(21p13) mosaicismo y robertsoniana (14;21)). Por medio del uso de estudios moleculares se encontró que las aberraciones en estos pacientes tenían un origen materno y que sin embargo las madres se encontraban citogenéticamente y fenotípicamente normales.<sup>19</sup>

El síndrome de Down es la causa genética reconocida más frecuente de retraso mental,<sup>8,17</sup> y uno de los defectos genéticos más comunes.<sup>1,2,14</sup>

Existen dos hipótesis acerca de la causa del retraso mental en los pacientes con este síndrome, debido al número extra de genes, y al desequilibrio genético presente en esta cromosomopatía.<sup>3,17</sup>

La meiosis femenina inicia en la vida fetal, la no disyunción en la primera división meiótica probablemente se induce durante el periodo fetal, especialmente en mujeres de edad avanzada,<sup>8,17</sup> siendo la edad materna avanzada, tanto de la madre como de la abuela materna al momento de nacimiento de la madre<sup>11</sup> el único factor de riesgo asociado con la presencia de la trisomía 21.

Sin embargo el nacimiento de pacientes con trisomía 21 en madres menores de 35 años también es frecuente hasta en el 56.6 a 70% como se ha reportado previamente en la literatura.<sup>6,20,21</sup>

La radiación ionizante es otro factor ambiental identificado causante de no disyunción cromosómica en animales de experimentación.<sup>2,10</sup> Bound *et al* encontraron que pequeñas dosis de radiación ionizante en personas expuestas a la explosión de una bomba atómica se correlacionó con un incremento en la ocurrencia de síndrome de Down en un estudio llevado a cabo en Inglaterra.<sup>7,22</sup>

Por otro lado existen reportes de que el riesgo de concebir un producto con síndrome de Down disminuye en mujeres que consumen alcohol y café en grandes dosis,<sup>5,20</sup> sin embargo esta disminución se atribuye al incremento en los productos abortados durante los primeros meses del embarazo.<sup>23</sup>

Además el síndrome de Down se presenta con mayor frecuencia en niños de sexo masculino, con una relación de 1.4:1 M:F, lo cual según algunos autores puede explicarse por una diferencia en la supervivencia a nivel uterino, siendo esta mayor en el sexo masculino.<sup>18,18</sup>

Se ha asociado mayor incidencia de síndrome de Down en los primeros embarazos en comparación a los nacimientos posteriores, independientemente de la edad materna.<sup>20</sup> También un periodo intergestacional corto se ha asociado a un incremento en el riesgo de presentar síndrome de Down.<sup>16</sup>

El diagnóstico del síndrome generalmente es clínico al momento del nacimiento. Aun cuando existe un amplio espectro en la presentación fenotípica del mismo, las características más comunes son: perfil facial plano, pobre reflejo Moro, hipotonía generalizada, hiperlaxitud ligamentaria en grandes articulaciones, repliegue de la piel en la región occipital, inclinación de fisuras palpebrales, epicanto, lengua protuberante, puente nasal deprimido, pabellones auriculares pequeños, boca pequeña, manos y pies pequeños y pliegue único en mano o simiano.<sup>2,20</sup>

## MARCO TEÓRICO

Los pacientes portadores de la trisomía 21 tienen una alta probabilidad de presentar malformaciones congénitas asociadas, de las cuales las más frecuentes son las cardíacas,<sup>24</sup>

Sin embargo el nacimiento de pacientes con trisomía 21 en madres menores de 35 años también es frecuente hasta en el 56.6 a 70% como se ha reportado previamente en la literatura.<sup>6,20,21</sup>

La radiación ionizante es otro factor ambiental identificado causante de no disyunción cromosómica en animales de experimentación.<sup>2,10</sup> Bound *et al* encontraron que pequeñas dosis de radiación ionizante en personas expuestas a la explosión de una bomba atómica se correlacionó con un incremento en la ocurrencia de síndrome de Down en un estudio llevado a cabo en Inglaterra.<sup>7,22</sup>

Por otro lado existen reportes de que el riesgo de concebir un producto con síndrome de Down disminuye en mujeres que consumen alcohol y café en grandes dosis,<sup>5,20</sup> sin embargo esta disminución se atribuye al incremento en los productos abortados durante los primeros meses del embarazo.<sup>23</sup>

Además el síndrome de Down se presenta con mayor frecuencia en niños de sexo masculino, con una relación de 1.4:1 M:F, lo cual según algunos autores puede explicarse por una diferencia en la supervivencia a nivel uterino, siendo esta mayor en el sexo masculino.<sup>16,18</sup>

Se ha asociado mayor incidencia de síndrome de Down en los primeros embarazos en comparación a los nacimientos posteriores, independientemente de la edad materna.<sup>20</sup> También un periodo intergestacional corto se ha asociado a un incremento en el riesgo de presentar síndrome de Down.<sup>16</sup>

El diagnóstico del síndrome generalmente es clínico al momento del nacimiento. Aun cuando existe un amplio espectro en la presentación fenotípica del mismo, las características más comunes son: perfil facial plano, pobre reflejo Moro, hipotonía generalizada, hipertaxitud ligamentaria en grandes articulaciones, repliegue de la piel en la región occipital, inclinación de fisuras palpebrales, epicanto, lengua protuberante, puente nasal deprimido, pabellones auriculares pequeños, boca pequeña, manos y pies pequeños y pliegue único en mano o simiano.<sup>2,20</sup>

## MARCO TEÓRICO

Los pacientes portadores de la trisomía 21 tienen una alta probabilidad de presentar malformaciones congénitas asociadas, de las cuales las más frecuentes son las cardíacas,<sup>24</sup>

que se presentan en un 40 a 50% de los nacidos vivos, como ha sido reportado en múltiples estudios.<sup>5,9,21,24,25</sup>

La presencia de una copia extra en la parte proximal del cromosoma 21q22.3 resulta en los fenotipos característicos en estos pacientes. El análisis molecular en estos pacientes revela que las regiones 21q22.1 a q22.3 son responsables de las enfermedades cardíacas observadas en el síndrome de Down.<sup>6,8,17</sup>

Estas malformaciones causan la muerte en una tercera parte de los pacientes portadores de la cromosomopatía durante la infancia, reportándose una supervivencia al año de vida del 90% en los pacientes con trisomía 21 que no presentan cardiopatía y del 75% en los que si la presentan.<sup>3,9,21</sup>

Los pacientes con síndrome de Down requieren de una valoración por un cardiólogo pediatra en el primer mes de vida.<sup>9,24</sup>

Kortenhorst MS, *et al*<sup>26</sup> reportaron la mejoría en los resultados de corrección quirúrgica en pacientes con síndrome de Down y comunicación atrioventricular, disminuyendo la mortalidad temprana del 30% a 0% en un periodo de tres años. Otras de las malformaciones frecuentemente encontradas en estos pacientes con síndrome de Down son las intestinales, como atresia intestinal o esofágica, atresia duodenal asociada a páncreas anular, malformación ano rectal sin fístulas y enfermedad de Hirschsprung, siendo esta anomalía cromosómica la más comúnmente asociada a esta última patología.<sup>21,27</sup>

Maria Menezes y Prem Puri<sup>27</sup> estudiaron a 259 pacientes con enfermedad de Hirschsprung, de los cuales 39 tenían síndrome de Down, observaron que en la mayoría de estos pacientes después de realizarles un tratamiento quirúrgico definitivo continuaban con alteraciones en la función intestinal, complicación no vista en los demás pacientes.

Además los pacientes con este síndrome tienen en promedio un coeficiente intelectual de 50, con un rango entre 20 a 85, y hasta el 95% presenta retraso mental, otros problemas neurológicos frecuentes son la presencia de crisis convulsivas hasta en el 5 a 10%, en el 47% epilepsia parcial, 32% espasmo infantil y 21% tónico clónicas generalizadas, más comunes en pacientes de mayor edad.<sup>18,28</sup>

Es frecuente la presencia de poca ganancia de peso en los primeros años de la vida, seguida de una gran incidencia de obesidad en esta población la cual incrementa con la edad, presentándose en el 20% en la edad escolar y hasta el 45 al 95% en la edad adulta.<sup>29</sup>

Se ha encontrado una relación estrecha entre los síndromes genéticos asociados a obesidad y la presencia de retraso mental en los mismos.<sup>29</sup>

Otros problemas reportados en los pacientes con trisomía 21 son la deficiencia de hormonas tiroideas (15 al 20%),<sup>21</sup> desarrollo de leucemia megacariocítica aguda (400 veces más frecuentes que en la población general),<sup>30,31,32,33</sup> y las deficiencias auditivas (40 a 75%).

Van Trotsenbur AS *et al*<sup>34</sup> demostraron que el tratamiento con tiroxina en todos los pacientes con síndrome de Down en etapa neonatal mejora su crecimiento y el desarrollo, debido a que los pacientes frecuentemente presentan hipotiroidismo congénito que no es detectado en etapas tempranas de la vida, por lo que habitualmente el diagnóstico se retrasa y los efectos en el desarrollo y crecimiento del sistema nervioso central, se vuelven irreversibles.

En el departamento de pediatría del Hospital Nacional de Noruega, Zeller B *et al* realizaron un estudio en el que incluyeron a todos los pacientes con leucemia aguda (3494 pacientes) registrados en dicha institución entre 1984 y 2001, reportando que el 3.9% de ellos tenían síndrome de Down, 2.1% tenían leucemia linfoblástica aguda y 14% de las leucemias mieloides agudas presentaban también dicha cromosomopatía.<sup>32</sup>

Henrik Hasle *et al*<sup>33</sup> reporta una mayor sobrevida en los pacientes con síndrome de Down y leucemia mieloblástica tratados de manera intensiva que en los pacientes con dicho problema oncológico y sin cromosomopatía. El 93% de los pacientes con síndrome de Down presentan problemas otorrinolaringológicos, 76% presentan obstrucción de vías aéreas superiores, siendo este el problema laríngeo más común, el 70% presenta problemas otológicos complicándose hasta el 27% de estos.<sup>35</sup>

Además estos pacientes presentan problemas oculares múltiples; refractarios (50%), estrabismo (44%), nistagmus (20%), blefaritis (33%), conjuntivitis causada por estenosis del conducto nasolagrimal, cataratas congénitas (3%), pseudopapiledema, y opacidad del cristalino (30 a 60%).<sup>3,21</sup>

Algunos pacientes con síndrome de Down presentan problemas ortopédicos como displasia en el desarrollo de la cadera<sup>36,37</sup> e inestabilidad atlantoaxial (15%),<sup>25</sup> enfermedades renales (7.3%),<sup>5,21</sup> problemas del lenguaje<sup>4</sup> y enfermedad de Alzheimer (50% a los 50 años), son otros problemas frecuentes.<sup>38</sup>

En California, Day SM, *et al*<sup>3</sup> revisaron las principales causas de muerte en pacientes con síndrome de Down, revisaron 1471 pacientes con dicha trisomía entre los años de 1988 y 1999 encontrando que fallecieron 600, sobre todo a edades tempranas y principalmente por problemas cardíacos congénitos.<sup>9</sup> Las otras patologías que causaron la muerte fueron leucemia, enfermedades respiratorias, anomalías congénitas y enfermedades circulatorias, y no encontraron un incremento en la incidencia de cáncer con excepción de las leucemias.

Aun cuando el diagnóstico oportuno y especializado de los pacientes con síndrome de Down ha mejorado sustancialmente la salud en los mismos en los últimos años mejorando su integración a la sociedad con incremento en la esperanza de vida, la misma continua siendo menor que la de la población general.<sup>8,39</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

No existen estudios recientes que determinen las malformaciones congénitas más frecuentes en la población usuaria que acude a los distintos servicios del Hospital Infantil de México Federico Gómez que permitan conocer las mismas a fin de evitar las diversas complicaciones mediante un diagnóstico oportuno.

## **JUSTIFICACIÓN**

El identificar las malformaciones congénitas más frecuentes en la actualidad en los pacientes con síndrome de Down nos permitirá contar con un diagnóstico oportuno, así como un tratamiento adecuado, lo cual podría mejorar la calidad de vida en estos pacientes al disminuir algunas complicaciones.

Además el contar con la frecuencia de dichas malformaciones permitirá proponer programas oportunos de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación por los diferentes subespecialistas en las distintas instituciones de Salud.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar las malformaciones congénitas más frecuentes en los pacientes con síndrome de Down que acudieron a solicitar consulta médica al Hospital Infantil Federico Gómez, durante el periodo de estudio.

En California, Day SM, *et al*<sup>3</sup> revisaron las principales causas de muerte en pacientes con síndrome de Down, revisaron 1471 pacientes con dicha trisomía entre los años de 1988 y 1999 encontrando que fallecieron 600, sobre todo a edades tempranas y principalmente por problemas cardíacos congénitos.<sup>9</sup> Las otras patologías que causaron la muerte fueron leucemia, enfermedades respiratorias, anomalías congénitas y enfermedades circulatorias, y no encontraron un incremento en la incidencia de cáncer con excepción de las leucemias.

Aun cuando el diagnóstico oportuno y especializado de los pacientes con síndrome de Down ha mejorado sustancialmente la salud en los mismos en los últimos años mejorando su integración a la sociedad con incremento en la esperanza de vida, la misma continua siendo menor que la de la población general.<sup>8,39</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

No existen estudios recientes que determinen las malformaciones congénitas más frecuentes en la población usuaria que acude a los distintos servicios del Hospital Infantil de México Federico Gómez que permitan conocer las mismas a fin de evitar las diversas complicaciones mediante un diagnóstico oportuno.

## **JUSTIFICACIÓN**

El identificar las malformaciones congénitas más frecuentes en la actualidad en los pacientes con síndrome de Down nos permitirá contar con un diagnóstico oportuno, así como un tratamiento adecuado, lo cual podría mejorar la calidad de vida en estos pacientes al disminuir algunas complicaciones.

Además el contar con la frecuencia de dichas malformaciones permitirá proponer programas oportunos de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación por los diferentes subespecialistas en las distintas instituciones de Salud.

## **OBJETIVO GENERAL**

Identificar las malformaciones congénitas más frecuentes en los pacientes con síndrome de Down que acudieron a solicitar consulta médica al Hospital Infantil Federico Gómez, durante el periodo de estudio.

## **HIPÓTESIS**

Las malformaciones congénitas más frecuentes en los pacientes portadores del síndrome de Down que acuden a solicitar consulta al Hospital Infantil de México, son en su mayoría de origen cardiológico así como endocrinológico y auditivo.

## **MÉTODOS**

**DISEÑO DEL ESTUDIO:** Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, cuya fuente de obtención de datos fue la revisión de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de síndrome de Down quienes asistieron durante el periodo de enero de 1995 a enero del 2000 a solicitar consulta al Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN:** Expedientes de pacientes menores de quince años con características clínicas de síndrome de Down y con cariotipo en donde se demostró la trisomía.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:** Se excluyeron aquellos expedientes incompletos de pacientes en quienes no se corroboró el diagnóstico por cariotipo.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLES:**

**SÍNDROME DE DOWN:** Presencia de alguna de las siguientes características fenotípicas: perfil facial plano, pobre reflejo Moro, hipotonía generalizada, hiperlaxitud de grandes articulaciones, repliegue de piel en región occipital, inclinación de fisuras palpebrales, epicanto, lengua protuberante, puente nasal deprimido, pabellones auriculares pequeños, boca pequeña, manos y pies pequeños y pliegue único en mano o simiano. Variable cualitativa nominal dicotómica. Escala de medición: presente o ausente.

**MALFORMACIÓN CONGENITA:** Defecto anatómico o fisiológico en cualquier aparato o sistema del organismo presente desde el nacimiento. Variable cualitativa nominal dicotómica. Escala de medición: presente y ausente.

**EDAD DEL PACIENTE:** Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento hasta el ingreso al estudio. Tipo de variable: cuantitativa continua. Escala de medición: meses

**EDAD MATERNA:** Tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento de la madre hasta el momento de la consulta. Tipo de variable: cuantitativa continua. Escala de medición: años



**SEXO:** Características clínicas compatibles con mujer u hombre y corroboradas por cariotipo con presencia de xx o xy respectivamente. Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica. Escala de medición: mujer y hombre.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Por tratarse de un estudio de carácter retrospectivo asumimos que una limitación del presente estudio es que la información en relación al tipo de malformación podría ser no suficientemente detallada en los expedientes revisados.

## **PLAN DE ANÁLISIS**

Se realizó un análisis exploratorio de los datos y según la distribución de los mismos se emplearon medidas de resumen así como de tendencia central. Se empleó Chi cuadrada para diferencia de proporciones. Se realizó análisis bivariado para aquellas variables que sugirieron alguna asociación.

**CRONOGRAMA.** Ver anexo No.1

## **RESULTADOS**

Se revisaron un total de 252 expedientes de pacientes con diagnóstico clínico y por cariotipo de trisomía 21 de niños que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de estudio, de los cuales 131 fueron del sexo masculino (51.8%) y 122 del sexo femenino (48.2%).

La edad de los pacientes osciló entre 1 mes y 15 años, y en su mayoría eran menores de un año de edad, predominando los menores de 6 meses de edad. Las madres quienes acompañaron en su mayoría a los pacientes presentaban entre 15 y 42 años de edad con mediana de 33 años (Tabla 1).

De los 253 expedientes revisados solo 7 pacientes (2.8%) no presentaron malformaciones congénitas.

Las cardiopatías congénitas fueron las malformaciones más comunes las cuales se presentaron en 191 pacientes (75.4%), siendo la persistencia del conducto arterioso (PCA) la cardiopatía más frecuente en 117 pacientes (61.2%). La misma se presentó asociada a otro tipo de cardiopatías en 66 de los pacientes (56.4%) y de manera aislada en 51 pacientes

**SEXO:** Características clínicas compatibles con mujer u hombre y corroboradas por cariotipo con presencia de xx o xy respectivamente. Tipo de variable: cualitativa nominal dicotómica. Escala de medición: mujer y hombre.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Por tratarse de un estudio de carácter retrospectivo asumimos que una limitación del presente estudio es que la información en relación al tipo de malformación podría ser no suficientemente detallada en los expedientes revisados.

### **PLAN DE ANÁLISIS**

Se realizó un análisis exploratorio de los datos y según la distribución de los mismos se emplearon medidas de resumen así como de tendencia central. Se empleó Chi cuadrada para diferencia de proporciones. Se realizó análisis bivariado para aquellas variables que sugirieron alguna asociación.

**CRONOGRAMA.** Ver anexo No.1

### **RESULTADOS**

Se revisaron un total de 252 expedientes de pacientes con diagnóstico clínico y por cariotipo de trisomía 21 de niños que acudieron al Hospital Infantil de México Federico Gómez durante el periodo de estudio, de los cuales 131 fueron del sexo masculino (51.8%) y 122 del sexo femenino (48.2%).

La edad de los pacientes osciló entre 1 mes y 15 años, y en su mayoría eran menores de un año de edad, predominando los menores de 6 meses de edad. Las madres quienes acompañaron en su mayoría a los pacientes presentaban entre 15 y 42 años de edad con mediana de 33 años (Tabla 1).

De los 253 expedientes revisados solo 7 pacientes (2.8%) no presentaron malformaciones congénitas.

Las cardiopatías congénitas fueron las malformaciones más comunes las cuales se presentaron en 191 pacientes (75.4%), siendo la persistencia del conducto arterioso (PCA) la cardiopatía más frecuente en 117 pacientes (61.2%). La misma se presentó asociada a otro tipo de cardiopatías en 66 de los pacientes (56.4%) y de manera aislada en 51 pacientes

(43.5%), posteriormente la comunicación interventricular (CIV) se presentó en 65 pacientes (34.0%) en forma asociada a otras cardiopatías en 43 pacientes (66.1%) y en 22 (33.8%) como cardiopatía única, mientras que en tercer lugar de frecuencia la comunicación interauricular (CIA) se presentó en 51 pacientes (26.7%), de los cuales 33 (64.7%) la presentaban en combinación y 18 (35.2%) en forma aislada. El canal atrioventricular se presentó en 28 pacientes (14.6%), estando asociado a otras cardiopatías en 9 pacientes (32.1%) y en forma aislada en 19 pacientes (67.8%). Además 12 pacientes (6.2%) más presentaron otro tipo de cardiopatías.

Buscamos asociación entre algún tipo de cardiopatía y la edad de los pacientes sin embargo no hubo predominio de algún grupo de edad en particular en relación a la cardiopatía presentada. En relación al sexo llamó nuestra atención que el canal atrioventricular estuvo presente más frecuentemente en pacientes del sexo femenino presentándose en 21 mujeres (75%) y en 7 hombres (25%),  $p=0.004$ . También la persistencia del conducto arterioso estuvo presente en 66 pacientes de sexo femenino (56.4%) y en 51 pacientes del sexo masculino (43.6%)  $p=0.017$ .

Por otro lado la segunda malformación distinta a las cardiopatías fue el hipotiroidismo congénito el cual estuvo presente en 44 pacientes (17.4%).

Otras malformaciones congénitas asociadas encontradas en los expedientes de los pacientes incluidos fueron; presencia de hipoacusia uni o bilateral en 41 pacientes (16.2%), con predominio en el sexo masculino (66%)  $p=0.040$ ; atresia intestinal en 20 pacientes (7.9%), oftalmopatías en 10 pacientes (4.0%) con predominio en pacientes femeninos; 8 (80%) contra 2 masculinos (20%),  $p=0.02$  y displasia en el desarrollo de la cadera en 7 pacientes (2.8%) sin predominio de algún sexo, Figura 1.

Además de las anteriores, otras malformaciones en forma aislada o asociada estuvieron presentes en los expedientes de los pacientes incluidos sin embargo, éstas se encontraron con menor frecuencia.

Debido a la información de la literatura en relación a la asociación de la edad materna y mayor frecuencia de presentación del Síndrome de Down se buscó la presencia de correlación entre la edad materna y el número de malformaciones encontradas, sin embargo esta fue de 0.161, ( $p>0.05$ ).

## CONCLUSIONES

El presente estudio mostró que la frecuencia de presentación de malformaciones congénitas en pacientes con Síndrome de Down vistos en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México continua siendo alta, como fue mostrado por Rodríguez *et al*<sup>40</sup> desde 1984.

Similar a lo mostrado en diversos estudios reportados en la literatura<sup>10</sup> en el presente estudio encontramos que éste síndrome se asocia con mayor frecuencia al sexo masculino aun cuando existen algunos reportes en la literatura en los cuales se ha encontrado una proporción de presentación de un varón por cada 2.3 mujeres.<sup>22</sup>

La mediana de edad al momento del diagnóstico de los pacientes fue de 6 meses (1–177) siendo un 67.5% menores de un año de edad como también ha sido reportado en otros estudios previos.<sup>41</sup>

La edad materna de los pacientes del presente estudio tuvo una mediana de 33 años (15-42 años), como ha sido previamente reportado en la literatura mundial en donde se asocia la edad materna avanzada como factor de riesgo para desarrollo de éste síndrome de Down, sin embargo Figueroa *et al*<sup>41</sup> en un grupo de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con síndrome de Down, la media de edad materna fue de 16 y 25 años edad, etapa en que las madres se encuentran aun en edad reproductiva. Esto último es similar a lo reportado por la Fundación Catalana de Síndrome de Down, el Children's Hospital de Boston y Tariq A Al-hilli *et al* quienes reportaron edades maternas hasta en el 75% de niños con trisomía 21 menor a 35 años al momento del diagnóstico<sup>8,21,22</sup> lo cual explica la diferencia de edades maternas en nuestro estudio, ya que la edad materna considerada en nuestro estudio fue la del momento de la consulta y no necesariamente la del momento en que se diagnosticó como portador del síndrome.

La mayoría de los pacientes presentaron por lo menos alguna malformación congénita, sin embargo el promedio de malformaciones fue de 2 hasta en el 34.3%, con un máximo de 5 malformaciones y mínimo de una malformación. No encontramos en la literatura ningún estudio donde se considere el promedio de malformaciones congénitas asociadas a síndrome de Down, sin embargo consideramos que el hallazgo del presente estudio en relación al número de malformaciones resulta de importancia en el momento en que el pediatra se enfrente a éste grupo de pacientes en donde deberá considerar por lo

menos dos o más malformaciones asociadas y por ende deberá buscarlas con mayor acuciosidad.

Las cardiopatías fueron las alteraciones más frecuentemente encontradas en el presente estudio similar a lo señalado por Figueroa *et al*<sup>41</sup> también en niños mexicanos sin embargo, a diferencia de lo descrito por Figueroa así como otros autores<sup>2, 6, 9, 21, 22</sup> en donde encontraron frecuencia de presentación de cardiopatías del 58% o hasta del 40 al 50% en el presente estudio encontramos una frecuencia de presentación de cardiopatías hasta de 75.4%.

Otra diferencia encontrada en el presente estudio en relación a lo reportado por Figueroa *et al*<sup>41</sup> en donde se menciona que las cardiopatías congénitas más frecuentes en niños mexicanos son la comunicación interauricular y la interventricular, en nuestro estudio encontramos que la más frecuente fue la persistencia del conducto arterioso en cerca de la mitad de los pacientes estudiados (46.2%) predominando sobre todo en el sexo femenino hecho no descrito con anterioridad. Además el canal atrioventricular fue más frecuente en nuestro estudio 11.1% comparado con un 9% reportado por dichos autores. Por otro lado Harold Chen *et al*<sup>8</sup> y Tariq A *et al*<sup>22</sup> encontraron a la comunicación interventricular (32%) como la más frecuente, seguida de comunicación interauricular (10%), tetralogía de Fallot (6%) y persistencia de conducto arterioso (4%). Coincidiendo ambos autores en que hasta una tercera parte de estos pacientes cursan con cardiopatías múltiples lo cual también fue observado en nuestro estudio.

Llamó nuestra atención que el canal AV que ha sido descrito más frecuentemente en niños caucásicos con síndrome de Down<sup>42</sup> no fue una cardiopatía poco frecuente en nuestro estudio, sobre todo en el sexo femenino, ya que ésta estuvo presente en más de una décima parte de la población estudiada, esto quizás puede ser explicado por la mezcla genética entre occidentales e indígenas americanos.

La segunda alteración endocrinológica encontrada más frecuentemente fue el hipotiroidismo congénito (17.4%) proporción superior a la reportada por Cutler *et al*<sup>43</sup> (6%) pero menor a la reportada por otros autores 40 al 89%.<sup>28</sup> En el presente estudio no encontramos casos de hipertiroidismo asociado a síndrome de Down aun cuando autores como Sanz<sup>40</sup> *et al* han comunicado la presentación de esa asociación.

Dentro de las enfermedades intestinales las malformaciones ano-rectales se encontraron en proporción similar (7.9%) a lo reportado en la literatura mundial (10%),<sup>21</sup> seguidas de la enfermedad de reflujo gastro-esofágico, y páncreas anular.

Por otro lado las oftalmopatías asociadas a síndrome de Down son muy variadas las cuales pueden ir desde problemas de conjuntivitis leves, estrabismo, hasta problemas de mayor complejidad como colobomas congénitos uni o bilaterales Hayasaka S *et al*<sup>44</sup> sin embargo en nuestro estudio las oftalmopatías se presentaron en proporción muy por debajo (4%) de lo reportado en otros países en donde se ha descrito frecuencias del 50%,<sup>21</sup> al 60%.

2

Además nos llamó la atención que las principales oftalmopatías encontradas en los pacientes estudiados se presentaron más frecuentemente en pacientes de sexo femenino en comparación con el masculino esto con diferencia estadísticamente significativa, situación en la que no encontramos ningún reporte en la literatura.

Como ha sido descrito previamente, las infecciones recurrentes de oído en los pacientes con síndrome de Down son muy frecuentes con desenlaces en ocasiones tan graves como hipoacusia o sordera. En el presente estudio encontramos que la hipoacusia fue una alteración frecuentemente asociada en nuestros pacientes hasta en el 16.2%, presentándose con mayor frecuencia en pacientes de sexo masculino.

Además la displasia en el desarrollo de la cadera aun cuando no fue una malformación frecuente en el grupo de pacientes estudiados, casi un 3% de ellos la presentó por lo que la revisión clínica como radiológica de cadera deberá ser una práctica rutinaria en los pacientes con trisomía 21.

Una limitación de nuestro estudio es no haber identificado la presencia de problema renal en nuestros pacientes ya que aun cuando es una patología rara en los mismos existen reportes en la literatura en donde se ha descrito la presencia de hipertensión arterial, hiperuricemia, proteinuria leve y en ocasiones hematuria microscópica. Aun cuando éstas alteraciones en orina pudieran ser consideradas como no graves resulta razonable según Málaga *et al*<sup>45</sup> llevar a cabo un monitoreo de la función renal en los pacientes afectados por el síndrome.

Existen un sin número de malformaciones asociadas al síndrome de Down<sup>46</sup> como sucedió en el presente estudio, sin embargo su baja frecuencia no justifica la descripción en forma individual de cada una de ellas.

Finalmente podemos concluir que el personal de salud que atiende a pacientes con síndrome de Down debe contar con los conocimientos suficientes sobre la gran variedad de malformaciones congénitas asociadas al síndrome sobre todo las de origen cardiológico por su alta frecuencia, a fin de realizar un diagnóstico oportuno y mejorar la calidad de vida en éste grupo de pacientes.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Saphis JK, Wilson GN. Down's syndrome: perinatal complication and counseling experiences in 216 patients. *AM. J Med Genet.* 1999; 89 (2): 96-99.
- 2) David S. Newberger, MD. Down syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis. *American Family Physician.* 2000; (33):1-11.
- 3) Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47 (3): 171-176.
- 4) Laws G, Bishop DV. Verbal deficits in Down's syndrome and specific language impairment: a comparison. *Int J Lang Commun Disord.* 2004; 39 (4):423-451.
- 5) Fundación Catalana Síndrome de Down. *International Medical Review on Down, 1998-2005.* Artículo electrónico.
- 6) Epstein CJ. *The metabolic and molecular bases of inherited disease.* New York: Mc Graw-Hill 1995: 749-794.
- 7) Aboulghar H, Aboulghar M, Mansour R, Serour G, Amin Y, AL-Inany H. A prospective controlled study of karyotyping for 430 consecutive babies conceived through intracytoplasmic sperm injection. *Fertile Sterile.* 2001; 76: 249-253.
- 8) Harold Chen, MD, MS, FAAP, FACMP, Chief. *Clinical Differentials. Perinatal Genetic.* 2000; 24: 1-11.
- 9) Richmond S. Wren C. Early diagnosis of congenital heart diseases *Semin Neonatal.* 2001; 6 (1): 27-35.
- 10) Doyle P, Maconochie N, Roman E, Davies G, Smikth PG, Beral V. Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 2000; 356: 1293-1299.
- 11) American College of Obstetricians and Gynecologists. *Maternal serum screening. ACOG Educational Bulletin,* 1996, No. 228.
- 12) Singer P. *Dialogue: prenatal diagnosis. Med Ethics (Burlingt, Mass).* 2000; 6-7; author reply 7.



- 13)Gardner TM, Donnfeld AE. Prenatal screening for Down syndrome should focus on safety more than cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192 (1); 335-336.
- 14)Yang YH, Nam MS, Yang ES. Rapid prenatal diagnosis of trisomy 21 by real-time quantitative polymerase chain reaction with amplification of small tandem repeats and S100B in chromosome 21. *Yonsei Med J.* 2005; 46(2):193-197.
- 15)Dimitrova V, Markov D, Chernev T, Karagózoza Zh, Mazneikova V, Andonova SL, Vuzharova R. Ultrasound screening for Down syndrome and other chromosomal abnormalities by fetal nuchal translucency measurement between 11-14 weeks of gestation. *Akush Ginekol.* 2005; 44(1):32-37.
- 16)Wojdemann KR, Shalmi AC, Christiansen M, Larsen SO, Sudeberg K, Brocks V, Bang J, Norgaard-Pedersen B, Tabor A. Improved first-trimester Down syndrome screening performance by lowering the false-positive rate: a prospective study of 9941 low –risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(3): 227-233.
- 17)Dutta S, Nandagopal K, Gangopadhyay PK, Mukhopadhyay K. Molecular aspects of down syndrome. *Indian Pediatr.* 2005; 42 (4): 339-344.
- 18)Bianca S, Bianca M. Down syndrome. *Arch Med Res.* 2005; 36 (2): 183; author reply 184-185.
- 19)Cho YG, Park TW, Lee CS, Choi SI. Concurrence of ring 21 and trisomy 21 in children of normal parents. *Yonsei Med J.* 2005; 46 (2): 284-288.
- 20)Weight DE, Bray I. Estimating birth prevalence of Down's syndrome. *J Epidemiol Biostat.* 2000; 5(2): 89-97.
- 21)Children's Hospital Boston, Down syndrome. A to Z encyclopedia Topic: Down Syndrome 2001, Artículo electrónico.
- 22)Dr. Tariq a. Al-hilli. Depleted Uranium and Down's Syndrome in offspring of Mothers younger than 35 year-old. Pandora Project, artículo electrónico.
- 23)Chabrolle JP, Bruel H, Nimubona L, Amusini P. Fetal alcohol syndrome and trisomy 21. *Arch Pediatr.* 2005; 12 (2): 217-218.
- 24)Jacobs E, Leung MP, Kariberg J. Distribution of symptomatic congenital heart disease in Hong Kong *Pediatr. Cardiol.* 2000; 21 (2): 148-157.

- 25) American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. Atlantoaxial instability in Down syndrome: subject review. *Pediatrics* 1995; 96: 151-154.
- 26) Kortenhorst MS, Hazekamp MG, Rammeloo LA, Schoof PH, Ottenkamp J. Complete atrioventricular septal defect in children with Down's syndrome: good results of surgical correction at younger and younger ages. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2005; 149 (11) : 589-593.
- 27) Maria Menezes, Prem Puri. Long-term clinical outcome in patients with Hirschsprung's disease and associated Down's syndrome. *Journal of Pediatric Surgery.* 2005; 40: 810-812.
- 28) Hadaza Goldberg-Stem, Richard H. Strawsburg, Bonnie Patterson, Fran Hickey, Mary Bare, Natan Gadoth, Ton J. Degrauw. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain and Development.* 2001;23: 375-378.
- 29) Derlu M-A, Michaud JL. Fat chance: genetic syndromes with obesity. *Clin Genet.* 2004; 66: 83-93
- 30) Kobayashi K, Usami J, Kubota M, Nishio T, Kakazu N. Chromosome 7 abnormalities in acute megakaryoblastic leukemia associated with Down syndrome. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005; 158 (2): 184-187.
- 31) Agha MM, Williams JL, Marrett L, To T, Zipursky A, Dodds L. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer.* 2005; 103 (9): 1939-1948.
- 32) Zeller B, Gustafsson G, Forestier E, Abrahamsson J, Clausen N, Heldrup J, Hovi L, Jonmujndsson G, Lie SO, Glomstein A, Hasle H; Nordic Society of Paediatric Hematology and Oncology. Acute leukaemia in children with Down syndrome: a population-based Nordic study. *Br J Haematol.* 2005; 128 (6): 797-804.
- 33) Henrik Hasle, Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol.* 2001; 2: 429-436.
- 34) Van Trostsenburg AS, Vulsman T, Van Rozenburg-Marres SL, Van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ. The effect of thyroxin treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3304-3311.

- 35) Ron B. Mitchell, MD; Ellen Cail, MS, FNP, James Kelly, PhD. Ear, Nose and Throat Disorders in Children With Down Syndrome. *The American laryngological*. 2003;113: 259-263.
- 36) Katz DA, Kim YJ, Millis MB. Periacetabular osteotomy in patients with Down's syndrome. *J Bone Joint Surg Br*. 2005; 87 (4): 544-547.
- 37) Frederick R. Dietz, MD, Stephen A. Albanese, MD, Danielle A. Katz, MD, Matthew B. Dobbs, MD, Peter B. Salomon, MD, Perry L. Schoenecker, MD, and Michael D. Sussman, MD. Slipped Capital Femoral Epiphysis in Down Syndrome. *J Pediatr Orthop*. 2004; 24: 508-513.
- 38) Secretaria de Neurologia I, Hospital Universitario Central de Austria. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev*. 2005; 27 (4): 246-252.
- 39) Casatilla EE, Campana H, Camelo JS. Economic activity and congenital anomalies: an ecologic study in Argentina. *Environ Health Perspect*. 2000; 108: 193-197.
- 40) Sanz RJ. Síndrome de Down e hipertiroidismo. Comunicación de 3 casos. *Rev. Méd. Chile* Vol: 127 N: 8 Santiago Ago. 1999
- 41) De Rubens FJ, Del Pozzo MB, Pablos HJ, Calderón JC y Castrejón UR. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 894-899.
- 42) Marino B, Calcagni G y Digilio C. Malformaciones cardíacas en niños mexicanos con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 482-482.
- 43) Cutler A, Benezra OR, Brinck S. Thyroid dysfunction in young children with Down syndrome. *AJDC* 1986; 140:479-486.
- 44) Hayasaka Y, Hayasaka S. Bilateral congénital macular coloboma in a boy with Down síndrome. *Eur J Ophthalmol*. 2004 Nov-Dec; 14(6): 565-567.
- 45) Malaga S, Pardo R, Malaga I, Orejas G, Fernández-Toral J. Renal involvement in Down síndrome. *Pediatr Nephrol*. 2005 May; 20(5): 614-617.
- 46) Ferguson MM, Ponnambalam Y. Aplasia of the parotid gland in Down syndrome. *Br J Oral Maxillofacial Surg*. 2005 Apr; 43(2): 113-117.

# ANEXOS

**TABLA 1**  
**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DURANTE LA CONSULTA MÉDICA DE**  
**252 NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN QUE ACUDIERON**  
**AL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**  
**DE 1995 AL 2000**

CARACTERÍSTICAS	n = 252	%
Sexo masculino	131	51.8
Edad pacientes (meses) Mdn (min. – máx.)	6 (1-177)	
Edad materna (años) Mdn (min. – máx.)	33 (15-57)	
Malformaciones congénitas Mdn (min. – máx.)	2 (1-5)	

Mdn= Mediana  
(min.-máx.) = Mínimo – máximo  
n = número de pacientes.

**Fig. 1. Malformaciones Congénitas más frecuentes según sexo en 252 pacientes con Síndrome de Down atendidos de 1995 al año 2000 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez**



