



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**CRIPTORQUIDIA EN PACIENTES CON SINDROME DE DOWN EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA (2000-2017)**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:
HAROLD ENRIQUE CASTRO ANAYA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. JOSE ASZ SIGALL**

**ASESORES METODOLÓGICOS:
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE 2017.





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.

**CRIPTORQUIDIA EN PACIENTES CON SINDROME DE DOWN EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA DURANTE EL PERIODO DE ENERO
2000 A JUNIO 2017**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA**



**DR. JOSE A. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



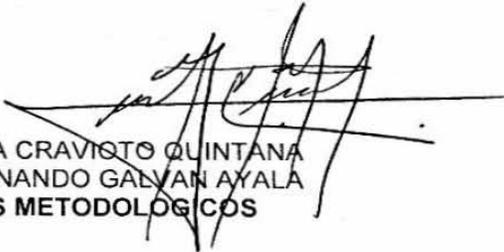
**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. JOSE ASZ SIGALL
TUTOR DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN AYALA
ASESORES METODOLOGICOS**



INDICE

1.- MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES	3
1.1.- DEFINICION DE SINDROME DE DOWN	3
1.2 ANTECEDENTES HISTORICOS	3
1.3.- GENETICA	5
1.3.1 CITOGENETICA	5
1.4.- CARACTERISTICAS CLINICAS	6
1.4.1 CRITERIOS CLINICOS DE HALL	7
1.5 PATOLOGIAS ASOCIADAS	7
1.5.1 CARDIOLÓGICAS	7
1.5.2 ENDOCRINOLÓGICAS	8
1.5.3 PATOLOGIA AUDITIVA	8
1.5.4 PATOLOGIA OFTALMOLOGICA	8
1.5.5 ALTERACIONES RESPIRATORIAS	9
1.5.6 ALTERACIONES GASTROINTESTINALES	9
1.5.7 ALTERACIONES DEL TRACTO URINARIO Y FERTILIDAD	9
1.6 CRIPTORQUIDIA Y SINDROME DE DOWN	10
1.6.1. DEFINICION	10
1.6.2 CLASIFICACION	11
1.7 PATOGENIA	12
1.8 EVALUACION	13
1.8.1 RIESGO DE INFERTILIDAD	14
1.8.2 RIESGO DE CÁNCER TESTICULAR	14
1.9 TRATAMIENTO	15
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
4. JUSTIFICACION	18
5. OBJETIVO GENERAL	19
5.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS	19
6. MATERIAL Y METODOS	19
6.1 TIPO DE ESTUDIO	19
6.2 POBLACION OBJETIVO	19
6.3 POBLACION ACCESIBLE	19
6.4 POBLACION MUESTRA	19
6.5 CRITERIOS DE INCLUSION	20
6.6 CRITERIOS DE EXCLUSION	20
6.7 VARIABLES	20
6.8 RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS	21
7 RESULTADOS	23
8 DISCUSION	25

1.- MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

1.1.- DEFINICION DE SINDROME DE DOWN

El Síndrome Down es una alteración cromosómica numérica que origina retardo mental y otros trastornos del desarrollo, frecuentemente asociado a defectos congénitos importantes. Es causado por la presencia extra de genes que se encuentran en la región crítica en el cromosoma 21. (1)

1.2 ANTECEDENTES HISTORICOS

De los defectos natales, el síndrome de Down es el más frecuente y de una gran complejidad, afectando aproximadamente a 1 de cada 700-800 nacidos vivos. (2)

Las primeras ilustraciones de individuos con Síndrome de Down que se tiene conocimiento, se encontraron en un altar que data del año 1505. Con base en las pinturas de la Época, es probable que se haya identificado antes del siglo XVI. La primera descripción de un niño que presumiblemente tenía síndrome de Down, según lo menciona Sindoor, se adjudica a Esquirol en 1838 (1). Jasso refiere que en una conferencia celebrada en 1846, según describen a un paciente con rasgos sugestivos del síndrome de Down, designando a este padecimiento como “idiocia furfurácea” o “cretinismo”(2). Scheerenberger relata que Duncan en 1866 describió textualmente: “una niña de pequeña cabeza, redondeada, con ojos achinados que dejaba colgar la lengua y solo sabia decir unas cuantas palabras. (1)

En 1866 el médico británico Dr. John Langdon Down describió por primera vez el síndrome de Down. Él agrupó a estos pacientes debido a sus facies características y retardo mental y propuso que esta condición fue causada por tuberculosis en los padres. Los llamó mongoles, contaban con ciertas características como; cara plana, ancha y fisuras palpebrales estrechas e inclinadas. Cuando se comprendió que estos pacientes no eran verdaderos Mongoles, el mongolismo conocido fue cambiado al síndrome de Down. (2)

La primera comunicación médica sobre el síndrome de Down se presentó en un congreso efectuado en Edimburgo en 1876. En ella, refiere Bearn mención sobre la vida corta de los portadores del síndrome, la marcada tendencia a presentar braquicefalia y la influencia del orden de nacimiento, ya que los niños con Down eran los últimos hijos en nacer. (1,3)

Armendares, en 1909 realizó un estudio etiológico de 350 casos, en el cual hizo énfasis sobre la edad materna durante la gestación como factor de riesgo para que se manifestara. (2)

En 1959 Lejeune, Gautrier y Turpin descubrieron que los pacientes con síndrome de Down tenían 47 cromosomas en lugar de 46. Esto se determinó mediante el análisis del cariotipo de niños con síndrome de Down en fibroblastos humanos cultivados y se estableció así el origen genético. Poco tiempo después se identificó que el cromosoma adicional, pequeño y acrocéntrico, correspondía al par 21. (1,3)

A principios de los años ochenta, la biopsia de vellosidades coriónicas, se utilizó como medio de diagnóstico prenatal del síndrome de Down entre las semanas 8 y 11 de gestación. En el inicio de los noventa, se generó gran cantidad de reportes clínicos. Se lograron nuevos avances en la determinación, como es el caso de la técnica de hibridación in situ mediante fluorescencia (FISH). La cual permitió detectar fragmentos muy pequeños del cromosoma. (2,4)

En más del 95% de los pacientes con síndrome de Down la condición se debe a trisomía no familiar 21 o no disyunción, mientras que en 3% a 4% el cromosoma extra es el resultado de una translocación desequilibrada.(4) El 1-2% restante de los pacientes tienen mosaicismo, poseyendo tipos de células normales y anormales con la resultante fenotípica amplia. Se ha reportado que el síndrome ocurre en aproximadamente 1 / 1.000 nacidos vivos en los Estados Unidos.(3)

El síndrome de Down es la primera alteración cromosómica descrita en el ser humano, causada por la presencia de un cromosoma 21 adicional. También puede presentarse por una trisomía parcial del cromosoma 21, de la banda distal q22.1 a la proximal q22, que corresponde a la región crítica. Representa la cromosopatía más frecuente en nacidos vivos y constituye la causa genética más común de retraso mental. Causa aborto espontáneo y solamente el 20-25% llega a sobrevivir al nacimiento. (2,5)

El registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas informó una incidencia del 11.37 por 10,000 nacimientos, para el periodo 2004-2008 en la población mexicana. La relación estimada de casos de síndrome de Down es de uno por cada 1,000-1,100 nacimientos vivos, de acuerdo con la Organización Mundial De la Salud. En México la prevalencia de síndrome de Down resultó de 3.73 por cada 10,000 nacimientos. (2,3)

La esperanza de vida media ha pasado de 9 años aproximadamente en 1929 a 40 años en la década de los ochenta para llegar a una vida media de 60-64 años en 1996. (2) En estas personas es durante los primeros años de vida en los que la tasa de mortalidad es más alta, debido principalmente a infecciones respiratorias, leucemia o malformaciones congénitas suficientemente importantes como para ser incompatibles con la vida y en concreto, con respecto a la leucemia, el porcentaje de posibilidades de padecer dicha enfermedad en los bebés con síndrome de Down es mucho más alto que en el resto de bebés. (2,5)

El síndrome de Down tiene múltiples alteraciones asociadas, principalmente defectos cardíacos hasta 50%, alteraciones oculares en 60%, sordera en 70%,

apnea obstructiva del sueño 50%, alteraciones gastrointestinales en 12% y enfermedad tiroidea en 15%. (2)

1.3.- GENETICA

Cada célula contiene en su núcleo 46 cromosomas organizados en 23 pares de cromosomas homólogos: 22 pares de autosomas y un par sexual: XX para el sexo femenino y XY para el masculino. Los cromosomas presentan una constricción denominada centrómero, que los divide en brazo corto (p) y brazo largo (q). (4)

Las anomalías cromosómicas presentan en conjunto una incidencia de aproximadamente 1/150 recién nacidos vivos y se clasifican en numéricas y estructurales y estas últimas, a su vez, en balanceadas o desbalanceadas. (5)

Entre las anomalías numéricas, las más frecuentes son las aneuploidías, donde sobra o falta un cromosoma completo y son siempre desbalanceadas. Las anomalías estructurales pueden ser balanceadas: no sobra ni falta material cromosómico, pero se encuentra ordenado en forma diferente. Las anomalías estructurales desbalanceadas ocurren por ganancia o pérdida de material cromosómico. (5,6)

Los trastornos cromosómicos más frecuentes observados son las aneuploidías y la más frecuente es la trisomía del cromosoma 21 cuyo fenotipo clínico es el síndrome de Down.(7)

1.3.1 CITOGENETICA

Desde el punto de vista citogenético, el síndrome de Down puede producirse por: 1) trisomía 21 libre (95%), 2) mosaicismos (2-4%), 3) traslocación robertsoniana (2-4%) y 4) otros reordenamientos estructurales (<1%). (6)

- Trisomía 21 libre:
Esta constitución se observa en el 95% de los pacientes con síndrome de Down. Existen tres copias libres del cromosoma 21, en vez de las dos normales y su ocurrencia está en función de la edad materna. El cromosoma 21 extra es de origen materno por no disyunción cromosómica durante la meiosis materna, así el óvulo contendría dos copias del cromosoma 21. La tercera copia es aportada por el espermatozoide. (5,6)
- Mosaicismos:
Es la presencia de 2 o más líneas celulares con diferente constitución cromosómica en un mismo individuo. En alrededor del 2- 4% de los casos clínicamente detectados como síndrome de Down, se observan dos líneas celulares: una normal y otra con trisomía 21 libre. En los casos de mosaicismo, puede haber un espectro fenotípico continuo que abarca desde la persona con rasgos normales hasta aquellos que presentan la expresión casi completa del síndrome. (5,6)

- Translocación robertsoniana:
Se denomina translocación robertsoniana a la fusión de dos cromosomas acrocéntricos por su centrómero, con pérdida del material satélite de sus brazos cortos. Se forma así un cromosoma compuesto por los brazos largos de los cromosomas fusionados. Una copia del cromosoma 21 está adosada a un cromosoma del grupo D o bien a uno del grupo G. Este tipo de alteración estructural se observa en alrededor del 2-4% de los casos de síndrome de Down. El 50% de las translocaciones son de origen familiar y el resto son mutaciones de "novo". (5,6)

1.4.- CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La apariencia física de los pacientes con síndrome de Down es muy particular y específica, les da un aspecto similar. Algunas de las características más importantes son: (3)

a) Cráneo y cara: La braquicefalia y la atenuación de la eminencia occipital parecen inherentes. Es característico el aplanamiento de la cara que hace que sea recta de perfil. (3,8)

b) Labios: Al nacer son iguales que los de los niños normales. Al crecer y relacionado con la boca abierta y con la protrusión habitual de la lengua, están excesivamente humedecidos y propensos a resecarse. (3,11)

c) Boca: La boca es relativamente pequeña. La mayoría presentan el paladar arqueado, profundo, estrecho. (3)

d) Lengua: En los primeros meses de vida la lengua se cubre de gruesas papilas y hacia el quinto año tiene ya surcos profundos e irregulares en gran parte de su extensión.(3) De hecho la pequeñez de la boca combinada con el débil tono muscular del niño es lo que hace que la lengua salga ligeramente de la boca.(10)

e) Dientes: Los dientes suelen aparecer tardíamente; son pequeños; están mal alineados, amontonados o muy espaciados. (3)

f) Ojos: Los ojos son ligeramente sesgados con una pequeña capa de piel en los ángulos anteriores. La parte exterior del iris puede tener unas manchas ligeramente coloreadas. A partir de los 7 años se aprecian cataratas con relativa frecuencia pero no llegan a crear conflicto visual. A menudo muestran estrabismos, de marcada tendencia a la corrección espontánea. (3,10)

g) Cuello, tronco y abdomen: El cuello es habitualmente corto y ancho. El tronco tiende a ser recto, sin la curvatura lumbar fisiológica. El abdomen frecuentemente es abultado, por la flaccidez e hipotonía de los músculos rectos, debido a esto pueden presentar hernia umbilical. (10,11)

J) Extremidades: en proporción con la longitud del tronco, las extremidades inferiores están sensiblemente acortadas. Las manos suelen ser pequeñas con los dedos cortos y anchos. A menudo la mano presenta un pliegue único palmar en lugar de dos. El dedo meñique puede ser un poco más corto de lo normal y tener sólo dos segmentos en lugar de tres. El dedo meñique con clinodactilia.(3)

1.4.1 CRITERIOS CLINICOS DE HALL: (8)

Existen una serie de características fenotípicas, conocidas como criterios de Hall, que aparecen comúnmente en los recién nacidos con síndrome de Down. En todos los casos se pueden reconocer al menos 4 de estos rasgos y el 89% de los pacientes acumulan 6 o más. El diagnóstico ha de ser confirmado siempre a través del estudio del cariotipo. Los criterios de Hall son los siguientes por orden de frecuencia de presentación: (8,10)

- Facies ancha y plana 90%
- Reflejo de moro ausente 85%
- Hipotonía muscular 80%
- Hiperflexibilidad 80%
- Exceso de piel nugal 80%
- Epicanto 80%
- Displasia de cadera 70%
- Pabellones auriculares redondos y pequeños 60%
- Hipoplasia de la falange media del quinto dedo 60%
- Surco simiesco de flexión palmar 45%

1.5 PATOLOGIAS ASOCIADAS

1.5.1 CARDIOLÓGICAS:

Los pacientes con síndrome de Down padecen malformaciones cardíacas en un 40 a 50%, siendo una de las principales causas de morbimortalidad. (8) El Síndrome de Down se ha asociado con diversas cardiopatías congénitas como defectos del canal atrio ventricular, comunicación interventricular e interauricular, tetralogía de Fallot o prolapso de válvula mitral. La anomalía más común a nivel mundial es el canal atrio-ventricular completo o el defecto total del septum atrio ventricular que es casi exclusivo de estos pacientes y representa hasta el 80% de todos los casos diagnosticados. (10,12)

En México el defecto congénito cardíaco con cortocircuito más comúnmente encontrado es la persistencia del conducto arterioso con una prevalencia de 22%. La comunicación interauricular ocupó el segundo lugar (18%), el defecto septal ventricular con 14% y el defecto del tabique auriculoventricular con 12% el cuarto lugar.(12,13) La supervivencia de cada tipo de malformación es similar a la de la población no afectada, excepto en el defecto atrioventricular completo que se asocia a hipertensión pulmonar en el 13% de los casos en el Síndrome de Down, frente al 5% de la población general. (14)

1.5.2 ENDOCRINOLÓGICAS:

Los niños con síndrome de Down tienen una mayor incidencia de alteraciones endocrinológicas y autoinmunitarias que la población general. Las alteraciones endocrinológicas más frecuentes son las de la función tiroidea, en especial el hipotiroidismo que tiene una prevalencia que se estima entre un 30 y un 40%. (15) El hipotiroidismo puede aparecer en cualquier momento de la vida por lo que es imprescindible que el médico lo tenga presente siempre que atienda a un niño, adolescente, adulto o anciano con síndrome de Down. (16)

Los signos de hipotiroidismo pueden ser muy tenues y pasar desapercibidos, por lo cual debe vigilarse además de la TSH, la hormona T4.

Se deben considerar dos categorías: (15,16)

- Hipotiroidismo subclínico: estadio inicial de la enfermedad (frecuente en los tres primeros años de vida de los pacientes con síndrome de Down) caracterizado por elevación de TSH con normalidad de T4 y T3. Por definición, sin síntomas de hipofunción tiroidea.

- Hipotiroidismo clínico: estadio avanzado de la enfermedad, con elevación de TSH y descenso de T4 y T3. Por definición, con síntomas y signos de hipofunción tiroidea .

Existe un riesgo de padecer diabetes de 3 a 4 veces superior en el síndrome de Down que en el resto de niños, se mantiene la hipótesis de que el aumento de genes en el cromosoma 21 podría ser el que conferiría el riesgo, pero aún no se ha logrado demostrar.(15)

1.5.3 PATOLOGÍA AUDITIVA:

La prevalencia de hipoacusia en pacientes con Síndrome de Down es elevada. Se demuestra que entre los 2 meses y los 3 años, solamente el 34% tienen una audición normal. El 28% tiene sordera unilateral y el 38% sordera bilateral. (19)

1.5.4 PATOLOGÍA OFTALMOLÓGICA:

La prevalencia de las alteraciones oculares varía entre un 60-75%. Los trastornos más frecuentes en nuestro medio son el estrabismo (44%), la miopía (28%), las alteraciones de la retina (28%) y las cataratas congénitas (13%). (10,11)

1.5.5 ALTERACIONES RESPIRATORIAS

Las alteraciones respiratorias son las responsables de la mayor parte de la admisión hospitalaria de niños con síndrome de Down. La patología respiratoria se puede exacerbar en niños con cardiopatía asociada. Otros factores asociados son laringotraqueomalacia, quistes subpleurales e hipoplasia pulmonar. El virus sincitial respiratorio es el microorganismo más frecuentemente asociado con infecciones respiratorias en estos pacientes. (10,17)

1.5.6 ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Las malformaciones gastrointestinales ocurren en el 10-18% de los pacientes con síndrome de Down. En caso de vómitos en las primeras 24 horas de vida o ausencia de deposiciones es preciso descartar malformaciones obstructivas. (11) La atresia duodenal se presenta en el 3- 5%; por otra parte, se describe que 20-30% de los niños con atresia duodenal tienen síndrome de Down. Otros hallazgos incluyen estenosis pilórica, fistula tráqueo-esofágica, páncreas anular, enfermedad de Hirschsprung, onfalocele y malformación ano-rectal. (20) El estreñimiento es un problema común en estos pacientes principalmente secundario a la hipotonía que presentan, pero en casos refractarios debería descartarse enfermedad de Hirschsprung. (10)

La enfermedad celíaca se presenta en el 4-7% de los pacientes. Esta entidad puede manifestarse en forma silente, asintomática o atípica, y muchas veces puede pasar desapercibida. Se recomienda la revisión sistemática mediante la determinación de marcadores serológicos después de los tres años de edad y tomando alimentación que contenga gluten al menos durante un año. (8,10)

1.5.7 ALTERACIONES DEL TRACTO URINARIO Y FERTILIDAD

Los pacientes con síndrome de Down tienen mayor riesgo de presentar alteraciones del tracto urinario (3.2%), tales como hidronefrosis, hidroureter, agenesia renal e hipospadias. Hipospadias tiene mayor incidencia en pacientes con síndrome de Down que la población general con una incidencia de aproximadamente 1/250. (21) La criptorquidia es la principal alteración a nivel genital en pacientes con síndrome de Down con una incidencia reportada entre 6 y 7%, comparada con el 3% en la población sana. Otras alteraciones observadas son micropene y disminución del tamaño testicular.

Estudios histológicos de testículos de pacientes con síndrome de Down han mostrado espermatogénesis disminuida, por lo cual la infertilidad en pacientes con síndrome de Down puede deberse a la inhabilidad de producir suficientes gametos. Se ha observado en más del 90% impotencia sexual con azoospermia así como FSH y LH aumentadas.

1.6 CRIPTORQUIDIA Y SINDROME DE DOWN

1.6.1. DEFINICION:

Etimológicamente “testículo oculto”, la criptorquidia se define como la ausencia de al menos uno de los testículos en el escroto, y puede ser unilateral o bilateral. (21)

La incidencia de criptorquidia en la población general es de 3% en neonatos de término y aumenta a 30% en niños prematuros. (22) A los 6 meses de edad la incidencia disminuye hasta 1-2% debido al descenso espontáneo que ocurre en algunos pacientes (4).

No se conoce una causa clara de esta patología y se considera que la etiología de la criptorquidia es multifactorial. Se han postulado algunas teorías como disfunción placentaria que ocasione deficiencia de hormona gonadotrofina corionica y otras alteraciones hormonales; se cree que cualquier interrupción en las fases hormonales de descenso testicular puede concluir en testículos no descendidos. (1)

Criptorquidia es el defecto más frecuente a nivel genital, representa un factor de riesgo para infertilidad y presencia de tumor de células germinales de 5 a 10 veces más. En un estudio se reporta que un paciente con síndrome de Down tiene una prevalencia cerca del 6.5% de presentar criptorquidia. (21)

Los testículos no palpables pueden ser debido a posición intraabdominal, exploración difícil por obesidad o agenesia testicular. (22)

Cambios en las enzimas de PDE4B han mostrado asociación con criptorquidia e histológicamente muestran cambios degenerativos en los túbulos seminíferos. En pacientes con síndrome de Down y criptorquidia se ha encontrado una disminución de 45% de la expresión del gen PDE4B comparado con personas sin síndrome de Down. (23)

Se han reconocido factores de riesgo para la aparición de criptorquidia como son restricción del crecimiento intrauterino, prematurez, asfixia perinatal, nacimientos por cesárea, luxación congénita de cadera y época invernal. Algunos factores ambientales y hormonales, además de estar relacionados con criptorquidia, se han relacionado con el riesgo de infertilidad y aparición de tumores malignos a nivel testicular.

Embriológicamente, el sexo es determinado por el gen SRY que se encuentra en una región en el brazo corto del cromosoma Y. El gen codifica para la producción de una proteína llamada factor determinante de testículos desde de la semana seis de gestación. Al expresarse en las células mesenquimatosas, inicia una

señalización que desencadena la cascada de diferenciación en células sexuales y finalizará en la formación de las futuras gónadas masculinas.

1.6.2 CLASIFICACION:

La clasificación más útil de criptorquidia es en testículo palpable o testículo no palpable. Aproximadamente el 80% de todas las criptorquidias son palpables.(25,40)

Los testículos palpables se subdividen en no descendidos y ectópicos. Los testículos no palpables son intraabdominales, inguinales, ausentes o ectópicos. (25). En la población general se reporta que el 50% de las criptorquidias afectan el lado derecho, 30% el lado izquierdo y 20% son bilaterales.

Posición normal: los testículos están posicionados sobre o por debajo del punto medio del escroto y no se palpa tensión en el cordón espermático.

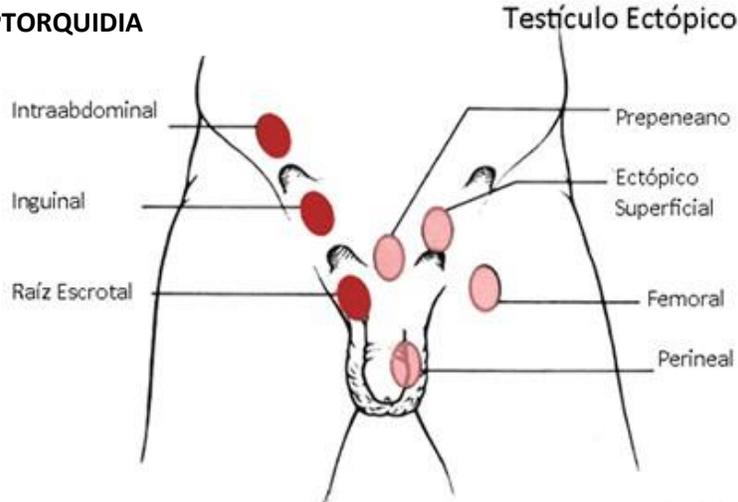
Testículos palpables: (80%) (26,40)

- Testículo no descendido: es un testículo en su camino de descenso normal pero no logra llegar al escroto. Puede descender espontáneamente.
- Testículo ectópico: Cuando se encuentra fuera del trayecto de descenso habitual. La localización más común es en la fascia superficial inguinal seguido del perineal, púbico y contralateral. Todos necesitan cirugía.
- Testículo retráctil: Han completado su descenso en el escroto pero pueden ser encontrados en posición para escrotal y esto es por un reflejo cremastérico incrementado.
- Deslizables: similar a los retráctiles sin embargo al liberar la tensión del cordón espermático se salen del saco escrotal. Son palpables e identificables pero fuera del escroto.

Testículos no palpables: (20%) (25,26,40)

- Testículos intra-abdominales(50-60%) : La posición más común es en el anillo inguinal interno, pero puede encontrarse en el riñón, pared abdominal anterior y espacio retrovesical.
- Testículo ausente: La monorquidia se presenta en 4% de todos los pacientes con criptorquidia y la anorquidia en menos del 1%. Puede ser secundario a agenesia y atrofia por torsión intrauterina

CRIPTORQUIDIA



<https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Cryptorchidism.jpg>

1.7 PATOGENIA

El descenso testicular tiene como finalidad el encontrar una zona donde la temperatura sea menor a la intraabdominal y se pueda llevar a cabo la espermatogénesis, ya que en el escroto la temperatura desciende de 2-4 °C en relación a la temperatura intraabdominal.

El testículo se desarrolla a partir de la gónada indiferenciada desde la sexta semana de gestación. (26) El desarrollo testicular normal depende de la presencia del gen SRY en el brazo corto del cromosoma Y, y de que la migración y su posición definitiva sea en el escroto. Este descenso se produce en dos fases, según la teoría de Hutson: (25)

Fase transabdominal: La primera fase es la intra-abdominal en la cual los testículos están adheridos al diafragma por el ligamento cráneo suspensorio en la parte craneal y el gubernáculo lo sostiene en la parte caudal. Los testículos se deslizan por la cavidad abdominal hasta situarse junto al orificio inguinal interno hacia la 15.^a semana, permaneciendo en esta situación diez semanas más. (29) Esta primera fase está regulada por la hormona similar a la insulina tipo 3 (INSL-3) secretada por las células de Leydig fetales. Los andrógenos parecen tener un papel menor impidiendo la regresión del ligamento suspensorio craneal. (26, 40)

Fase inguino-escrotal: depende del efecto de los andrógenos que inicien la masculinización del nervio genitofemoral. Al iniciar la sensibilización del nervio, se secreta CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) que genera un aumento en la exposición de receptores androgénicos en el gubernáculo y controla su crecimiento y longitud. A partir de la 28a semana de gestación el testículo que se encuentra situado a la entrada del canal inguinal, es guiado por el ligamento gubernáculo hasta el escroto. (28) Esta fase se completa al final de la

semana 35 y es altamente andrógeno dependiente. La hormona luteinizante, a través de su acción en la célula de Leydig, favorece la síntesis de testosterona. (27,40)

La alteración del descenso testicular puede ser causada por alteración en cualquier vía endocrinológica. (29)

El déficit de hormona antimülleriana produciría alteraciones en la primera fase de la migración. Otra teoría es la deficiencia de testosterona in útero, que podría ser la causa de criptorquidia en algunos pacientes. (25)

Otras anomalías hormonales: déficit de hGC, de LH y FSH fetal, alteraciones en la biosíntesis de testosterona o en su acción a través de sus receptores o acción post-receptor, mutaciones del gen INSL-3 o su receptor, etc., producirían alteraciones tanto en la primera como en la segunda fase. (27)

El daño temprano en las células germinales predisponen infertilidad y riesgo de cáncer secundario al daño oxidativo y esto conlleva a un eventual carcinoma in situ en la infancia, sin embargo el tumor testicular puede presentarse aún después de la orquidopexia. (9,33)

1.8 EVALUACION

Para evaluar la criptorquidia es esencial realizar una inspección detallada de los órganos sexuales externos en busca de malformaciones asociadas y una exploración física completa para diferenciar entre testículos palpables de los no palpables y los que son retráctiles de los deslizables. Es importante que la exploración se haga acostado y de pie, en un cuarto con temperatura adecuada y evitar las manos frías.

La posición testicular puede cambiar con el crecimiento. El descenso espontáneo de los testículos puede ocurrir en los primeros 6 meses de vida. (31)

Los testículos retráctiles no requieren corrección quirúrgica, sin embargo el riesgo de presentar ascenso testicular es mayor que en los niños con testículos en posición adecuada. (31) Pacientes con testículos retractiles deberán ser evaluados anualmente. (40)

Pacientes que no han presentado descenso después de los 6 meses de vida requerirán corrección quirúrgica. (32) Todos los pacientes con criptorquidia bilateral no palpable deberán ser evaluados para descartar alteración de la diferenciación sexual. (40)

En más del 70% de las criptorquidias los testículos son palpables y no es necesario realizar ningún estudio de imagen, el 30% restante son testículos no palpables, que requerirán una exploración bajo anestesia o laparoscopia diagnóstica. (30,40)

El ultrasonido tiene una sensibilidad de 45% y especificidad de 78% para localizar el testículo no palpable. La utilidad del ultrasonido dentro de esta patología recae en la posibilidad de medir el volumen testicular pre y post recolocación y en el caso de criptorquidia unilateral brinda información sobre la diferencia de tamaños entre ambos testículos. Por otro lado, también es útil para el seguimiento de los

pacientes y ofrecer un pronóstico funcional y permite evaluar la presencia de microlitiasis que constituye un factor de riesgo agregado de malignidad.

1.8.1 RIESGO DE INFERTILIDAD

La espermatogénesis depende de que la temperatura sea menor en el escroto en comparación con la intraabdominal. Para la producción de espermatozoides se necesita un mínimo de descenso de 2 grados a nivel del escroto. Si el diferencial de temperatura no es el esperado, se inhibirá la espermatogénesis por lo que podrá condicionar infertilidad como complicación tardía. La lesión por temperatura es mediada por radicales libres y desnaturalización de proteínas ya que genera daños en las células de Sertoli y en las células germinales. Aunque la cirugía se recomienda entre los 6 y 12 meses de edad, el daño a las células germinales en los niños con criptorquidia se ha observado incluso desde los 3 a 6 meses de edad (7).

Los testículos no descendidos alteran la transformación de los gonocitos neonatales a espermatogonias. Los gonocitos que no evolucionaron sufren apoptosis por lo que, si la espermatogénesis no se logra, alrededor de los 2 años no habrá células sexuales disponibles y se relacionará con conteos espermáticos anormales en la adolescencia y por consecuencia, infertilidad. Se ha relacionado la criptorquidia con un riesgo del 30-60% de infertilidad en los adultos que la padecieron. Sin tratamiento, se ha reportado azoospermia en el 89% de los hombres que padecieron criptorquidia bilateral e incluso, en los pacientes tratados pero con testículos no descendidos bilaterales presentan disminución en la tasa de paternidad en relación al resto de la población. En los pacientes con criptorquidia unilateral que fueron tratados se ha observado disminución en el conteo espermático en las eyaculaciones pero sin cambios en la tasa de natalidad de estas parejas en comparación con la población sana.

El objetivo de realizar el descenso testicular oportuno es tratar de conservar la fertilidad, sin embargo los pacientes con síndrome de Down presentan disminución de la espermatogénesis, por lo tanto el realizar el descenso testicular no mejorara su fertilidad. Actualmente hay tres casos de embarazos en los que los padres fueron varones con síndrome de Down. Los dos primeros casos fueron del mismo padre; en ambos el análisis de los cromosomas fetales fue normal, si bien uno de los embarazos acabó en aborto a las 16-17 semanas, y el otro fue normal con nacimiento a término. En el tercero de los casos descritos, el padre tenía genitales normales, el análisis del semen fue normal y nació una niña normal.(42,43)

1.8.2 RIESGO DE CÁNCER TESTICULAR

Entre los hombres que tuvieron testículos no descendidos, el riesgo de cáncer testicular aumenta de 2 a 8 veces y del 5 al 10% de los hombres que tienen cáncer testicular, padecieron criptorquidia (8). El riesgo de desarrollar cáncer

aumenta 6 veces más en pacientes que no se realizan orquidopexia en periodo prepuberal. La prevalencia reportada de carcinoma in situ y criptorquidia fue de 2-3% en pacientes adultos y la literatura reporta que los tipos de cánceres testiculares más frecuentemente reportados en pacientes que padecieron criptorquidia fueron el seminoma y el carcinoma embrionario.

La patogénesis de la transformación a malignidad de las células germinales testiculares no se conoce claramente. La mayoría de los factores de riesgo que se conocen epidemiológicamente se relacionan igualmente con la criptorquidia por lo que se le ha asociado como evento causal. En algunas teorías se propone que la exposición a las temperaturas intraabdominales y las alteraciones en la transformación de gonocitos a espermatogonias, permiten que persistan células con tendencia a la malignidad y con potencial de desarrollar carcinomas in situ. Los siguientes son los factores de riesgo mayormente asociados con carcinoma in situ: atrofia testicular macroscópica, criptorquidia bilateral, testículos intraabdominales, cariotipo anormal y alteraciones en la morfología del resto de los genitales.

No está demostrado que el descenso precoz del testículo disminuya el riesgo de cáncer testicular. El cáncer testicular suele aparecer entre la tercera y cuarta década de la vida principalmente seminoma.

1.9 TRATAMIENTO

No se aconseja el uso de terapia hormonal para el descenso testicular debido a que tiene una baja eficacia (6 al 21%) con menor utilidad en testículos intraabdominales. (40)

El éxito del tratamiento depende de la altura en la que se encuentre el testículo.

El tratamiento con hormona gonadotrofina coriónica presenta efectos adversos como hiperpigmentación, aumento de rugosidades escrotales, aparición de vello púbico y crecimiento peneano. Se ha observado con dosis mayores de 15,000UI cierre del cartílago de crecimiento. (39,40)

Han surgido varios estudios que refieren apoptosis de células germinales y cambios inflamatorios en biopsias testiculares de pacientes tratados previamente con hormona gonadotrofina corionica y en modelos animales; así como disminución del número de células germinales y volumen testicular en pacientes adultos. (41)

La orquidopexia debería realizarse antes del año de edad entre los 6 y 12 meses. Pacientes que presentan vasos deferentes cortos ó atrésicos, testículos dismórficos o pacientes postpuberales y que tengan un testículo contralateral normal, se valorará realizar orquiectomía. (40)

El objetivo principal del tratamiento es llevar el testículo a una posición lo más cercano a lo normal dentro del escroto ya que se disminuyen las alteraciones en la espermatogénesis, permite que se explore manualmente el testículo y reduce el riesgo de torsiones testiculares y de orquiectomías por complicaciones. Debido a su asociación con hernias inguinales, igualmente la orquidopexia facilita la reparación de las hernias.

A partir de los 2 años de edad, el proceso de degeneración de los testículos se puede observar histológicamente y de forma macroscópica se evidencia que el testículo dentro del escroto es mayor que el no descendido.

A pesar de que la edad recomendada para la orquidopexia es entre los 6 y 12 meses, existen aún retrasos en la realización de la cirugía. Algunos factores reconocidos para que esto suceda es falta de tamizaje, falta de diagnóstico médico, desatención por parte de los padres, estado socioeconómico familiar y experiencia del hospital en la cirugía y el diagnóstico (4).

En el caso de los testículos palpables el tratamiento de elección es orquidopexia, ya sea abordaje inguinal o escrotal.

La orquidopexia inguinal es una de las técnicas más usadas y tiene un éxito alrededor del 90%. De los pasos clave en el éxito de la técnica es la movilización del testículo y el cordón espermático dentro del anillo inguinal interno con disección de las fibras del músculo cremastérico para poder reducir el riesgo de retracción. El proceso vaginalis debe ser ligado proximal al anillo inguinal interno ya que puede ser causa de retracción y fallas. Finalmente el testículo debe ser colocado en un saco en el hemiescroto sin que presente ninguna tensión. Si aún se presentara tensión por falta de longitud, se realizaría la maniobra de Prentis que consiste en dividir los vasos epigástricos inferiores y transponer el cordón espermático medialmente. Se tiene una tasa de éxito entre el 88-100% con rangos de atrofia o hipotrofia menores al 1%.

Las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de los testículos intra- abdominales se pueden llevar a cabo por orquidopexia en varias etapas o mediante la sección vascular en espera de que el testículo sobreviva mediante la irrigación que recibe por los vasos deferenciales, mediante la técnica de Stephens-Fowler.

Se ha dividido a los testículos de localización intra-abdominal en dos grandes grupos que permite decidir el tratamiento quirúrgico:

1. Bajos. Son aquellos que se encuentran a menos de dos centímetros del orificio inguinal (distal a los vasos ilíacos) y que en el 100% de los casos es posible descenderlos hasta el escroto.
2. Altos. Que corresponden a los que se encuentran a más de dos centímetros de orificio inguinal (proximal a los vasos ilíacos) y que prácticamente nunca llegan al escroto a pesar de disecciones extensas hasta el mismo nacimiento de la arteria espermática, por lo tanto éstos son candidatos a la técnica de Fowler-Stephens laparoscópica.

La laparoscopia se lleva a cabo mediante tres puertos: primero se coloca un trocar de 5 mm subumbilical mediante técnica abierta, a través del cual se forma el neumoperitoneo. Posteriormente bajo visión directa se introducen dos trócares de 3,5 mm o 5 mm (dependiendo de la edad) que se sitúan en flanco derecho e

izquierdo. Para la orquidopexia en un tiempo seccionamos el gubernáculo testicular e incidimos el peritoneo parietal; lateral a los vasos espermáticos y medial al conducto deferente preservando el triángulo peritoneal formado por ambos. Cuando conseguimos una longitud que nos permita llevar el testículo al orificio inguinal interno contralateral descendemos el teste al escroto a través del orificio inguinal interno y lo cerramos mediante sutura intracorpórea con material absorbible. Cuando el testículo se encuentra alto más de 2 cm del orificio inguinal realizamos una orquidopexia en dos tiempos; ocluimos los vasos espermáticos con endoclips a tres centímetros del teste en el primer tiempo. El segundo tiempo lo realizamos 6 meses después para realizar el descenso testicular hasta el escroto.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente a nivel mundial. Se caracteriza por rasgos fenotípicos específicos y se ha asociado con diversas patologías en cualquier órgano. A pesar de que la criptorquidia es la alteración genitourinaria más frecuente asociada a síndrome de Down se desconoce su verdadera frecuencia. La importancia de conocer la frecuencia de aparición real radica en que el diagnóstico y tratamiento temprano se relaciona con disminución de complicaciones como infertilidad o tumor testicular, sin embargo debido que los pacientes con síndrome de Down presentan infertilidad desde el nacimiento que no mejorará y el tratamiento temprano no disminuye el riesgo de cáncer deberíamos cuestionarnos si es necesario realizar la orquidopexia. Existen pocas descripciones de la relación de estas dos patologías, su frecuencia, manejo y evolución tanto en literatura nacional como internacional. La premisa básica de este estudio es describir la frecuencia de pacientes con síndrome de Down y criptorquidia y en base a los resultados obtenidos realizar una descripción de la localización, edad de diagnóstico y tratamiento quirúrgico con la finalidad de proponer una nueva referencia que complemente el manejo integral de los pacientes con síndrome de Down.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACION

1.- ¿Cuál es la frecuencia de criptorquidia en pacientes con síndrome de Down en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 17 años?

4. JUSTIFICACION:

Debido a la falta de estudios con relevancia en la literatura a nivel mundial y la frecuente aparición de complicaciones especialmente asociadas a la fertilidad y malignidad testicular, se propone realizar esta investigación que permita aportar una frecuencia real de la presencia de criptorquidia en pacientes con síndrome de Down en nuestro hospital. Con los resultados obtenidos se pretende sensibilizar a la comunidad médica sobre el frecuente hallazgo de esta alteración en los pacientes con síndrome de Down y así poder asegurar una búsqueda intencionada de la patología y por consiguiente un diagnóstico oportuno que llevará a un tratamiento oportuno y una reducción en las complicaciones antes mencionadas.

5. OBJETIVO GENERAL:

Estimar la frecuencia de criptorquidia en pacientes con síndrome de Down, evaluados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de enero del 2000 a junio del 2017, con la finalidad de sensibilizar al personal de salud en el diagnóstico y tratamiento oportuno de la patología en estos pacientes.

5.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Identificar la frecuencia de asociación entre criptorquidia y síndrome de Down.
- 2.- Describir la necesidad de realizar estudios auxiliares que apoyen el diagnóstico de criptorquidia en pacientes con Síndrome de Down.
- 3.- Describir la relación de prematurez con la presencia de criptorquidia en pacientes con Síndrome de Down.
- 4.- Describir la necesidad de realizar orquidopexia vs orquiectomía en pacientes con síndrome de Down.

6. MATERIAL Y METODOS:

6.1 TIPO DE ESTUDIO

-El presente estudio corresponde a un estudio de tipo observacional, retrospectivo y descriptivo.

6.2 POBLACION OBJETIVO

-Niños mexicanos con diagnóstico de síndrome de Down.

6.3 POBLACION ACCESIBLE

-Pacientes con diagnóstico de síndrome de Down y criptorquidia en México.

6.4 POBLACION MUESTRA

-Pacientes de sexo masculino con diagnósticos de Síndrome de Down y criptorquidia diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de enero del 2000 a junio del 2017.

6.5 CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes masculinos menores de 18 años con diagnósticos de síndrome de Down y criptorquidia en el Instituto Nacional de Pediatría entre enero de 2000 a junio de 2017.

6.6 CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Estudios auxiliares realizados fuera del Instituto Nacional de Pediatría
- Pacientes que hayan recibido tratamiento fuera del Instituto Nacional de Pediatría.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome de Down y criptorquidia que aun no han recibido tratamiento quirúrgico.

6.7 VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	CATEGORIA	MEDICION DE LA VARIABLE
Fecha de Nacimiento	Tiempo en que nació el paciente	Cuantitativa	Año/mes/día
Fecha de diagnostico	Tiempo en que se realizo el diagnostico	Cuantitativa	Año/mes/día
Fecha de tratamiento quirúrgico	Tiempo en que se realizo tratamiento quirúrgico	Cuantitativa	Año/mes/día
Criptorquidia	Ausencia de al menos uno de los testículos en el escroto	Cualitativa Nominal	1: Si 0: No
Localización del testículo	Altura a la que se encuentra ubicado el testículo	Cualitativa Nominal	1-Abdominal 2- Inguinal 3-Perineal 4.-Paraescrotal 5.-Pubico 6.-Contralateral 7.- Femoral
Lado afectado	Sitio de afección	Cualitativa Normal	1.-Derecho 2.-Izquierdo 3.-Bilateral
Diagnostico	Forma en que se realiza la	Cualitativa Nominal	1-Clinico 2-Ultrasonografico

	confirmación de la criptorquidia		3.-Tomografico
Tipo de tratamiento quirúrgico	Técnica quirúrgica que se realiza para tratar criptorquidia	Cualitativa Nominal	1.-Stephens-Fowler 1 tiempo 2.-Stephens-Fowler 2 tiempos 3.-Orquidopexia abierta
Apariencia macroscópica	Características del testículo a la observación	Cualitativa Nominal	1.- Normal 2.-Atrofico 3.-Deformidades
Orquiectomia	Extirpación quirúrgica del testículo	Cualitativa Nominal	1: Si 0: No
Testículos palpables	Testículos que se localizan mediante exploración física	Cualitativa Nominal	0:No 1: Si
Prematurez	Edad gestacional menor de 37 semanas	Cualitativa Nominal	0:No 1: Si

6.8 RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS

Recursos Materiales para la elaboración del protocolo.

- Computadora
- Hoja de cálculo
- Programa de escritura electrónica.
- Programa para Análisis estadístico.
- Acceso a Bibliotecas médicas, fuentes de información científica como PUBMED, Up ToDate, Cochrane, Science Direct, CONRICyT, entre otros.
- La muestra será tomada de archivos físicos y electrónicos de expedientes de pacientes del Instituto Nacional de Pediatría.

Recursos Humanos:

- Médico residente de tercer año de Pediatría quien realizará la búsqueda de fuentes de información para sustentar su estudio de investigación, se encargará de la captación de las variables de estudio.

- El Tutor de Tesis apoya al médico residente para analizar en conjunto y establecer el tema de estudio, las variables a usar, los resultados y conclusiones obtenidas.
- Asesores metodológicos se encargan de apoyar al médico residente y Tutor de Tesis con la verificación del análisis estadístico, variables presentadas, resultados y conclusiones.

7. RESULTADOS

Se analizaron 530 expedientes de pacientes masculinos con diagnóstico de síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo de 17 años que comprende el periodo de Enero del 2000 a Junio del 2017.

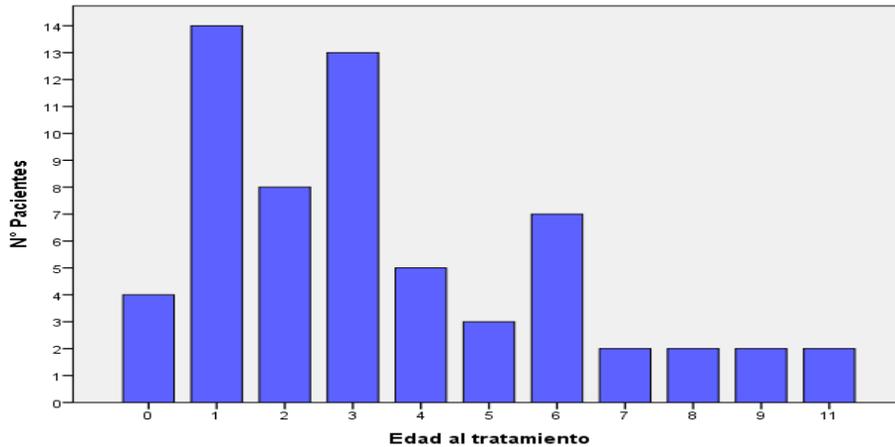
De estos 530 pacientes evaluados se encontraron 62 pacientes con diagnóstico de criptorquidia.



En la literatura internacional y nacional existen pocas descripciones entre la relación de estas dos afecciones, reportando una incidencia entre el 5 y 7.4%, en el presente estudio se encontró una incidencia de síndrome de Down y criptorquidia del 12%.

De los 62 pacientes con criptorquidia, en 27 pacientes se realizó el diagnóstico antes del año de edad y en 35 se realizó posterior al año de edad. La edad de diagnóstico fue muy variado desde los 4 meses de edad hasta los 9 años y 11 meses.

De estos 62 pacientes, solo en 6 pacientes se realizó la orquidopexia antes del año de edad y 56 pacientes se realizó la cirugía después del año de edad, de estos 56 pacientes solo 2 pacientes se realizó la cirugía después de los 11 años de edad.



De los 62 pacientes con criptorquidia, 25 (40%) fueron del lado derecho, 16 (26%) izquierdo y 21 (34%) bilaterales.



La ubicación más frecuentemente encontrada fue inguinal con incidencia de 93% (58/62), seguido del abdominal en solo 3 pacientes (4%) y solo en un paciente se localizo para-escrotal.

Se encontró que de los 62 pacientes analizados, 25 (40.3%) tuvieron el antecedente de prematuridad y 37 (59.7%) fueron recién nacidos de término.

En 50 (80%) pacientes se realizó diagnóstico clínico sin necesidad de realizar ningún auxiliar diagnóstico; los 12 (20%) pacientes restantes se les realizó

ultrasonido como auxiliar diagnóstico, de estos 12 pacientes en quienes se realizó ultrasonido fue debido a testículos no palpables a la exploración física.

La técnica quirúrgica más realizada fue la orquidopexia abierta en 90% (56/62) de los pacientes, Stephens-Fowler en 2 tiempos se realizó en 5 pacientes (8.1%) y solo en 1 paciente se realizó Stephens-Fowler en 1 tiempo.

Se realizaron 4 orquiectomías unilaterales sin complicaciones, esto debido al hallazgo de atrofia testicular al momento de la cirugía.

8. DISCUSIÓN

Se cree que la incidencia de criptorquidia en pacientes con síndrome de Down es más alta en relación con la población sana, donde se ha reportado una incidencia de 3-6%. Un estudio realizado por Chew y Hutson en Australia reportó una incidencia de criptorquidia en pacientes con síndrome de Down de 6.5%. En otro estudio se reporta una incidencia de hasta 10%. En nuestro estudio encontramos una incidencia del 12%, que comparando con la literatura se observa un aumento significativo respecto a población sin síndrome de Down.

El papel del médico pediatra es fundamental, ya que con mucha frecuencia es el médico de primer contacto con estos pacientes y depende de él que el paciente tenga un diagnóstico y tratamiento oportuno.

Un mecanismo propuesto para la presencia de criptorquidia es una alteración en el alargamiento del cordón en vez de la migración, debido a la persistencia de un remanente fibroso del proceso vaginal profundo a la fascia espermiática. Es posible que en los pacientes con síndrome de Down los problemas con la migración del cordón a lo largo de la trayectoria del gubernáculo y el alargamiento deteriorado del cordón puedan ser significativos.

En la literatura se reporta que la criptorquidia predomina en 50% el lado derecho, 30% el lado izquierdo y 20% es bilateral; la distribución de nuestros pacientes por lado afectado se reporta con predominio del lado derecho y aumento de compromiso bilateral comparado con pacientes sin síndrome de Down. En nuestro estudio se encontró la siguiente distribución; 40% del lado derecho, 34% bilateral y 26% del lado izquierdo.

El antecedente de prematuridad es un factor de riesgo para la presencia de criptorquidia; se ha reportado una incidencia hasta del 30% de criptorquidia en pacientes prematuros. En nuestro estudio encontramos que el 40% de nuestros pacientes cuentan con el antecedente de prematuridad, por lo cual se concluye que es un factor de riesgo para la alteración en el descenso testicular.

Se ha descrito asociación entre el síndrome de Down e hipogonadismo con presencia de niveles elevados de hormona folículo estimulante y hormona

luteinizante hasta en un tercio de los pacientes con síndrome de Down. En el descenso testicular según la teoría de Hutson intervienen diversas hormonas con la finalidad de llevar al testículo hasta la bolsa escrotal. Debido a esto se piensa que los pacientes con síndrome de Down pudieran tener una disminución de la función testicular prenatal y postnatalmente y que esto pudiera ser un factor que contribuya a la mayor incidencia de criptorquidia en pacientes con síndrome de Down.

Sin embargo hay información insuficiente en la literatura acerca de niveles de testosterona postnatales en pacientes con síndrome de Down en edad pediátrica.

En nuestro hospital es de llamar la atención que el promedio de edad para la realización de orquidopexia fue de 4 años, edad tardía si consideramos que en la literatura se recomienda realizar la cirugía entre los 6 meses y el año de edad. Sin embargo esto va en relación con la referencia tardía de los pacientes por el médico de primer contacto, por lo cual se debe hacer conciencia en el primer nivel de atención de la referencia oportuna ante este tipo de patologías.

El manejo convencional de los pacientes con criptorquidia es la orquidopexia antes de los 12 meses de edad esto con la finalidad de evitar las alteraciones en la formación de gonocitos neonatales a espermatogonias; el retraso del manejo quirúrgico se relaciona con conteos espermáticos anormales en la adolescencia. En nuestro estudio de los 62 pacientes analizados, solo en 6 pacientes se realizó la orquidopexia antes del año de edad y en 56 pacientes se realizó la cirugía después del año de edad, sin embargo recordamos que la mayoría de los pacientes con síndrome de Down presentan infertilidad, actualmente existen solo 3 casos reportados de pacientes con síndrome de Down que pudieron tener hijos.

Otro objetivo del descenso testicular es evitar la degeneración de las células germinales sin embargo no se ha demostrado que el descenso precoz del testículo disminuya el riesgo de cáncer testicular, pero por otro lado está descrito que el riesgo de desarrollar cáncer testicular aumenta hasta 6 veces más cuando la orquidopexia se realiza posterior a los 11 años de edad, en nuestro estudio solo 2 pacientes se realizó orquidopexia posterior a los 11 años de edad. De estos 2 pacientes el diagnóstico se realizó a los 2 años y 2 meses; y a los 10 años, y el procedimiento quirúrgico se realizó a los 11 años y 7 meses; y 11 años y 2 meses respectivamente; este retraso fue secundario a infecciones de vías aéreas superiores al momento de la cirugía.

Ante la infertilidad con la que nacen los pacientes con síndrome de Down y debido que con la orquidopexia no disminuye el riesgo de desarrollo de cáncer testicular; podríamos cuestionarnos si sería prudente realizar orquiectomía como primer instancia en pacientes con síndrome de Down y que además presenten criptorquidia con presencia de testículo contralateral normal; esto con la finalidad de evitar el desarrollo de malignidad en el testículo no descendido y que el testículo que se encuentra normal realice la función endocrinológica para el desarrollo de caracteres sexuales secundarios.

El diagnóstico de criptorquidia es clínico con la palpación de los testículos mediante la exploración física, se reporta en la literatura que aproximadamente 70% son palpables y 30% no son palpables por lo que ameritarían algún auxiliar diagnóstico, en nuestro estudio se reporta un 80% de testículos palpables y solo el 20% no fueron palpables. El estudio de elección para los testículos no palpables es el ultrasonido; mediante el cual en nuestro estudio se logró obtener la localización de los 12 testículos de los pacientes con testículos no palpables mediante la exploración física.

Es de considerarse que se encontró un retraso entre el diagnóstico del paciente y el tratamiento definitivo de hasta 7 años, con un promedio de retraso de 22 meses, lo que debería llamar la atención dada las alteraciones que se observan con un tratamiento tardío; sin embargo se observó que el retraso de las cirugías fue secundario a diversas comorbilidades que presentan los pacientes con síndrome de Down; las más frecuentemente reportadas fueron infecciones de vías aéreas superiores de repetición, cardiopatías que ameritaban resolución quirúrgica prioritaria y en menor cantidad por no acudir a sus citas. Por lo cual debería hacerse hincapié en el buen manejo pediátrico y multidisciplinario que deben tener estos pacientes para evitar complicaciones tardías.

La técnica quirúrgica más frecuentemente realizada fue la orquidopexia abierta en el 90% de los pacientes con una tasa de éxito de 94% debido que 3 pacientes presentaron ascenso testicular posterior a la cirugía que requirieron intervención nuevamente. La elección de la técnica quirúrgica se relaciona con la ubicación del testículo al momento de la exploración física y su posibilidad de realizar el descenso evitando la tensión de los vasos espermáticos.

De los 4 pacientes que se realizó orquiectomía debido a atrofia testicular; habría sido interesante determinar niveles de FSH y LH, debido que se ha documentado una correlación negativa entre FSH y el tamaño testicular. Los reportes de biopsia de los 4 pacientes reportaron atrofia leve, cordón espermático con inflamación crónica, epidídimo con fibrosis intersticial y sin datos de malignidad.

En ningún expediente se reportó al momento del diagnóstico el tamaño testicular según las tablas de volumen testicular, con esta medición podría crearse un criterio para definir atrofia testicular pre quirúrgica y así realizar orquiectomía de primera instancia.

Los pacientes con síndrome de Down a quienes se les realizó orquidopexia deberían tener un seguimiento estrecho para vigilar el crecimiento testicular posterior a la cirugía, se recomiendan 4 citas durante el primer año posterior a la cirugía, debido que se ha reportado atrofia testicular posterior a la orquidopexia y que ameritaría realizar orquiectomía ante el riesgo de desarrollar cáncer testicular.

9. CONCLUSION:

Los pacientes con síndrome de Down presentan múltiples comorbilidades que aumentan su morbi-mortalidad por lo cual es necesario que estos pacientes tengan un manejo multidisciplinario e integral por diferentes especialidades pediátricas. Una alteración importante en estos pacientes como se expuso anteriormente es la presencia de criptorquidia con una incidencia elevada, sin embargo observamos un retraso en su manejo por lo cual deberíamos hacer conciencia en las complicaciones que podrían presentarse a futuro. Es necesario realizar más estudios para estandarizar el manejo de la criptorquidia en los pacientes con síndrome de Down con la finalidad de evitar complicaciones a largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- López Morales P., López Pérez R., Parés Vidrio G., Borges Yañez A., Valdespino M. Reseña Histórica del síndrome de Down. Revista ADM. 2000; 57(5):193-199
- 2.- Sierra M, Navarrete Hernández E. Prevalencia del síndrome de Down en México. Bolentin hospital infantil de México. 2014; 71(5):292-297
- 3.-American Academy of Pediatrics. Committee of genetics. Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 2001; 107:442-449.
- 4.- Solari AJ. Genética humana: fundamentos y aplicaciones en medicina. Ed. Médica Panamericana; 2004. 572 p.
- 5.-Epstein CJ. Down syndrome (trisomy 21). The metabolic and molecular bases of inherited disease. McGraw-Hill. 2001; 8:1223-1256.
- 6.- Kaminker P., Armando R. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. Revista Argentina Pediatría 2008; 106(3):249-259
- 7.- Ferlin A, Zuccarello D, Zuccarello B, Chirico MR, Zanon GF, Foresta C. Genetic alterations associated with cryptorchidism. JAMA. 2009; 300: 2271-2276.
- 8.- Frid C, Drott P, Lundell B, et al. Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. J Intellect Disabil Res. 1999; 43 (3): 234-241.
- 9.- Hutson J, Li R, Southwell BR. Germ cell development in the postnatal testis: the key to prevent malignancy in cryptorchidism?. Front Endocrinol. 2012; 3:176.
- 10.- Marder E, Dennis J. Medical management of children with Down's syndrome. Curr Pediatric. 2001; 11:57-63
- 11.- Michel E. Weijerman, Peter de Winter. The care of children with Down síndrome. Euro Journal Pediatric. 2010; 169:1445–1452
- 12.- McElhinney D, Straka M, Goldmuntz E. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. Am J Med Genet. 2002; 113(3):238-241.
- 13.-Zavaleta N, Soto M. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down en una población residente en la Ciudad de México. Medigrafic. 2015 Jun; 60 (3); 171-176.
- 14.- Ruz-Montes M, Cañas-Arenas E. Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. Revista Colombiana de Cardiología. 2017; 24(1):66-70
- 15.- Karlsson B, Gustafsson J, Hedoy G, Ivarsson S-A, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down´s syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. Arch Dis Child. 1998;79:242-245

- 16.- C.Claret, J.M. Corretger ,A. Goday. Hipotiroidismo y síndrome de Down. Revista Medica Internacional de Síndrome de Down. 2013;17(2):18-24
- 17.- Bloemers B, van Furth AM, Weijerman ME. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis a prospective birth-cohort study. Pediatrics. 2007; 120: 1076-1081
- 18.- Freeman SB, Torfs CA, Romitti M. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. Clin Genet. 2009; 75:180-184
19. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. International Journal Pediatric Otorhinolaryngology 2001; 61(3):199-205.
- 20.-. Vargas M, Morell J, González C, Melero J. Avances en la patogenia y en el diagnóstico inmunológico de la enfermedad celíaca. Protocolos diagnósticos en atención primaria. Rev Pediatr Aten Primaria. 2004; 6:443-462.
- 21.-Kupferman J, Druschel C, Kupchnik S. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. Pediatrics. 2009;124: 615-621.
- 22- Chew G, Hutson JM. Incidence of cryptorchidism and ascending testes in trisomy 21: a 10 year retrospective review. Pediatric Surgery International 2004;20:744–747.
- 23.-Gurney J, McGlynn K, Stanley J. Risk factors for cryptorchidism. Nature Reviews Urology. 2017 Jun; 8: 1-15
- 24.- Stec A, Thomas JC, De Marco RT. Incidence of testicular ascent in boys with retractile testes. Journal Urology. 2007; 178: 1722.
- 25.- Hutson JM, Southwell BR, Li R. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. Endocrinology Rev. 2013; 34:725–752.
- 26.- Hutson J, Thorup J. Evaluation and management of the infant with cryptorchidism. Endocrinology and metabolism. 2015 Aug; 27(4):520–524
- 27.- Kojima Y, Mizuno K,Kohri K, Hayashi Y. Advances in Molecular Genetics of Cryptorchidism. Urology Rev. 2009; 74:571-578.
- 28.- Hutson JM, Balic A, Nation T, Southwell B. Cryptorchidism.Semin. Pediatric Surgery. 2010;19: 215–224
- 29.- Kollin C, Ritzen EM. Cryptorchidism: a clinical perspective. Pediatric Endocrinol Rev 2014;11(2):240–50.
- 30.- Barthold J, Gonzalez R. The epidemiology of congenital cryptorchidism, testicular ascent and orchiopexy. Journal Urology. 2003;170: 2396–2401.
- 31.- Sijstermans K, Meijer W, Van der Voort-Doedens LM. The frequency of undescended testis from birth to adulthood: a review. Int J Androl. 2008;31:1–11

- 32.- Lechuga L, Lechuga Sancho M. Criptoquidia. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011; 1:1:34-43
- 33.- Kim JW, Kim JW. Testicular tumor detected within 1 year after orchiopexy in a 2-year-old boy. *Rev Urology*. 2014; 83: 918-919.
- 34.- Hutson M, Clarke M. Current management of the undescended testes. *Pediatric Surgery*. 2007;1(6):64-70.
- 35.- Raga L, Kim S, Farrokhyar F, Lorenzo AJ. Is there an optimal contralateral testicular cut-off size that predicts monorchism in boys with non palpable testicles?. *Journal Pediatric Urology*. 2014;10:693–698.
- 36.- Tasian GE, Copp HL. Diagnostic performance of ultrasound in nonpalpable cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2011;127:119–28.
- 37.- Radmay C, Hasan S. Management of undescended testes: European Association of Urology/European Society for Paediatric Urology Guidelines. *Journal of Pediatric Urology*. 2016 Jul 14; 7: 34-42
- 38.- Hassan M, Mustafawi A. Laparoscopic Management of Impalpable Testis in Children, New Classification, Lessons Learned, and Rare Anomalies. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques*. 2010; 20 (3): 265-270.
- 39.- Elder J. Surgical Management of the Undescended Testis: Recent Advances and Controversies. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2016 Jul; 24: 1-9
- 40.- Kolon T, Herndon A, Baker L. Evaluation and Treatment of Cryptorchidism: AUA Guideline. *The journal of Urology*. 2014 Aug; 192:1-9
- 41.- Comité Nacional de Endocrinología. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la criptorquidia. *Arch Argent Pediatr* 2001; 99(4):372-374.
42. Zuhlke C, Thies U, Bräulke I, Reis A, Schirren C. Down syndrome and male fertility: PCR-derived fingerprinting, serological and andrological investigations. *Clin Genet* 1994; 46: 324-6.
43. Bobrow M, Barby T, Hajianpour A, Maxwell D, Yau SC. Fertility in a male with trisomy 21. *J Med Genet* 1992; 29:141

**Cronograma de Actividades
Servicio de Cirugia pedaitrica
INP**

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Búsqueda bibliográfica	Se comienza la búsqueda de artículos relacionados con el tema en PUBMED, Cochrane, CONRICyT, Uptodate, Science direct	Se comienza la búsqueda de artículos relacionados con el tema en PUBMED, Cochrane, CONRICyT, Uptodate, Science direct	Se comienza la búsqueda de artículos relacionados con el tema en PUBMED, Cochrane, CONRICyT, Uptodate, Science direct	Se comienza la búsqueda de artículos relacionados con el tema en PUBMED, Cochrane, CONRICyT, Uptodate, Science direct	
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema					Se comienza elaboración de marco teorico con la obtención de información relacionada con el tema

Actividades	Enero	Feb	Marz	Abr	Mayo	Junio	Julio
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema	Se comienza elaboración de marco teorico con la obtención de información relacionada con el tema Se realiza revisión por asesores.	Se comienza elaboración de marco teorico con la obtención de información relacionada con el tema	Finaliza el análisis y elaboración de marco teorico				
Justificación, Objetivos			Escritura de los objetivos y justificación	Escritura de los objetivos y justificación			
MATERIAL Y METODOS				Organización de material y metodos			
Plan de análisis				Inicia el plan de analisis			
Recolección de la información				Comienza revisión de expedientes	Comienza revisión de expedientes	Comienza revisión de expedientes	
Procesamiento de la información							Se inicia el proceso de recoleccion
Análisis de la información							Se inicia análisis
Redacción de la Tesis				Se inicia redacción de la tesis	Continúa la redacción	Continúa la redacción	
Presentación de tesis							Se presenta a grupo academico

