



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

**PREVALENCIA DE NEUTROPENIA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DOWN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2013 A
ENERO 2020**

PRESENTA:

Dr. Eduardo de la Rosa Bustamante.

Médico residente de pediatría del Instituto Nacional de Pediatría.

TUTOR DE TESIS:

Dra. Karla Adney Flores Arizmendi

ASESORES METODOLÓGICOS:

Dra. Patricia Cravioto Quintana

Físico Mat. Fernando Galván Castillo

Ciudad de México

2022



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.

A mis padres que sin su amor, apoyo y dedicación no habría llegado a donde estoy el día de hoy.

A mi hermano Alejandro quien ha demostrado que ese cromosoma extra es una de las mayores muestras de amor en el mundo por lo que le agradezco infinitamente compartirme su alegría.

INDICE

1. Título	2
2. Autores	2
3. Marco teórico:	2
4 . Planteamiento del problema	9
5. Variables	11
6. Material y Métodos	14
7. Resultados	16
8. Análisis	20
9. Conclusión	22
10. Bibliografía	23

DR LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRÍA

DR LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR GABRIEL GUTIERREZ MORALES
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

TUTORA DE TESIS
DRA. KARLA FLORES ARIZMENDI

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

1. Título

Prevalencia de neutropenia en pacientes con síndrome de Down en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2013 a enero 2020.

2. Autores

Tesista: Dr. Eduardo de la Rosa Bustamante, Médico residente de pediatría del Instituto Nacional de Pediatría.

Tutora de tesis: Dra. Karla Adney Flores Arizmendi, Médico Adscrito del Servicio de Clínica Down del Instituto Nacional de Pediatría.

3. Marco teórico:

Generalidades del síndrome de Down

El síndrome de Down, también llamado trisomía 21, es la causa más frecuente de discapacidad intelectual identificable, es la anomalía cromosómica más frecuente y mejor conocida. Se produce por una trisomía del cromosoma 21 en el 95% de los casos, 4% por una traslocación Robertsoniana y el resto de los casos por mosaicismo. No existen características fenotípicas específicas entre los diferentes tipos de síndrome de Down, no hay grados o variables clínicas a pesar de las diferentes etiologías genéticas, por lo que todos pueden presentar las diversas complicaciones de esta condición.

Los pacientes con síndrome de Down tienen diferentes características como hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa, presentan rasgos anatómicos como: occipucio plano, hipoplasia medio facial, pabellones auriculares displásicos, paladar elevado y estrecho, cavidad oral pequeña con macroglosia relativa, manos y dedos cortos, clinodactilia del 5to dedo, hipoplasia de 2ª falange del 5to dedo, y discapacidad intelectual variable en mayor o menor grado, pueden cursar con alteraciones variables de diferentes órganos y sistemas, de los cuales nos enfocaremos en las anomalías hematológicas. (1) El síndrome de Down puede tener complicaciones hematológicas características, la de mayor impacto es la alta incidencia de leucemia. (2)

La esperanza de vida ha cambiado mucho en las últimas dos décadas, actualmente está entre los 50 y 60 años en países desarrollados, directamente dependiente esta de sus complicaciones secundarias, por lo que es importante iniciar programas de intervención temprana especiales con el objetivo de mejorar su calidad de vida.(3) (4)

Biometría hemática en síndrome de Down

Se ha observado que los recién nacidos con síndrome de Down presentan neutrofilia, trombocitopenia y policitemia en hasta el 80%, 66% y 34% de los casos respectivamente(5)

Existen diversos reportes que describen los hallazgos más comunes en las biometrías hemáticas en pacientes con síndrome de Down. En 1993 se realizó un estudio sistemático comparando los parámetros en la biometría hemática de niños de entre 2 a 6 años con síndrome de Down, contra niños sin este síndrome, mostró que la anemia, macrocitosis y la leucopenia son más comunes en niños con síndrome de Down que en la población sin esta condición. (6)

En 1996 en un estudio prospectivo, longitudinal de 25 niños con síndrome de Down durante su primer año de vida, realizaron biometrías hemáticas en la semana 1,6,8 y 10 de vida así como a los 4,6,9, y 12 meses de edad para observar las variaciones en las células sanguíneas periféricas, se reportó que 64% tuvieron policitemia en la primera semana de vida, el volumen corpuscular medio comenzó a aumentar gradualmente después de los 6 meses de vida, entre la edad de 9 y 12 meses se observó macrocitosis entre un 12 y 44% de los pacientes. Los recuentos de leucocitos fueron levemente menores en los niños con síndrome de Down comparados con los recuentos de niños sin esta condición. De los 25 pacientes, 20 presentaron trombocitosis con valores superiores a 450 000 plaquetas, además 8 pacientes (40%) tenían trombocitosis profunda la cual en este estudio se consideró con recuento plaquetario mayor a 600 000 plaquetas, esta alteración plaquetaria se observó a partir de la sexta semana de vida y hasta el final del seguimiento a 1 año. Este estudio indica que los niños con síndrome de Down a menudo presentan policitemia poco después del nacimiento y macrocitosis y trombocitosis más tarde en la infancia.(7)

En un estudio realizado en el 2005 evaluaron el comportamiento linfocitario en un grupo de 96 niños con síndrome de Down, reportando ausencia de expansión linfocitaria en el grupo de 9 a 15 meses de edad. La mediana de recuento total linfocitario, se encontró por debajo a lo observado en la población pediátrica general.(8)

En otro estudio en el que se realizaron encuestas a padres de 91 pacientes con síndrome de Down, reportó que sólo al 57% se le había realizado seguimiento con biometría hemática, este apego a la guía fue más bajo en la población de 0 a 3 años comparado con el grupo de 4 a 12 años, 50 % contra 90% respectivamente. (9)

La mayoría de los pacientes con síndrome de Down nacen con eritroblastosis, hiperleucocitosis con presencia de monocitos, basófilos y trombocitopenia, de manera más rara trombocitosis o anemia. En algunos casos se requerirá tratamiento sintomático ya sea transfusión plaquetaria, de concentrado eritrocitario, hidratación para mejorar la perfusión o exsanguíneo trasfusión. Se observan progresivamente macrocitosis, episodios de trombopenia y linfopenia con disminución de los linfocitos T y B. En los adultos se ha observado neutropenia.(10)

Hallazgos hematológicos en síndrome de Down

Los pacientes recién nacidos con síndrome de Down tienen anomalías leves descritas como benignas, como Neutrofilia (80%), trombocitopenia (66%) y policitemia (34%) con resolución espontánea en las primeras semanas de vida. Los niños y adultos con síndrome de Down cursan también con aumento del Volumen Corpuscular Medio o macrocitosis también como hallazgo independiente de otras patologías.

El recuento leucocitario puede verse alterado en especial los linfocitos B, así como también los neutrófilos. En cuanto a las enfermedades hematológicas malignas la más característica es el síndrome mieloproliferativo transitorio o reacción leucemoide o leucemia transitoria que suele observarse sólo en paciente con trisomía 21, la incidencia es variable, se calcula en 10-20% habitualmente de los cuáles 70-90% de los casos se resuelve espontáneamente en los primeros meses de vida, pero hay un riesgo verdadero de desarrollar leucemia mieloide aguda entre los 1-4 años en 20-30% de los casos por mutaciones asociadas al gen GATA-1, el cual se ubica en el brazo corto del cromosoma X(11p23). Este gen codifica un factor de transcripción hematopoyético necesario para la maduración de serie eritroide y megacariocítica (la proteína GATA-1).

Los pacientes con síndrome de Down presentan una incidencia 10-20 veces superior de leucemia mieloide aguda que la de niños sin síndrome de Down, el 20-60% de los casos precedido por un síndrome mielodisplásico con trombocitopenia y fibrosis de la médula ósea, esto en menores de 4 años (90%), en la mayoría de los casos se trata del subtipo M7 de la FAB (Leucemia aguda megacariocítica), con afectación casi en todos los casos del gen GATA-1.

También presentan una mayor incidencia de leucemia linfoblástica aguda 10-20 veces superior con un rango de edad similar al de la población general, el origen más frecuente siendo de precursores de la estirpe B, con un pronóstico positivo de alrededor del 80% en estos pacientes. (11)

En un estudio publicado en 2012 por el departamento de Hematología y Oncología del Boston Children Hospital en el que se utilizaron células humanas pluripotenciales con trisomía 21 (iPS) y células madre embrionarias (hES) las cuales fueron diferenciadas in vitro para observar los efectos de la trisomía 21 en la hematopoyesis se observó que varias líneas celulares presentaban un aumento de 2 a 5 veces de las células hematopoyéticas CD43+, CD235+ y también un aumento en varias líneas de células formadoras de colonias, CFU-E (colonias formadoras de unidades eritroides) , CFU-M (colonias formadoras de megacariocitos) , CFU- GM (colonias formadoras de granulocitos y monocitos) .(12)

En un artículo de revisión realizado en 2008 se reporta que los neonatos con síndrome de Down tienen neutrofilia 80%, trombocitopenia 66% y policitemia 34% de acuerdo a los valores para su edad, con una baja prevalencia de neutropenia y trombocitosis en estos pacientes según otro estudio realizado en 2007 (13) (5)

En un estudio realizado en 2009 se encontraron anomalías hematológicas en la biometría hemática, la mayoría son benignas, los cambios en el neonato con síndrome de Down incluyen policitemia, neutrofilia y trombocitopenia, en los niños se identificaron policitemia secundaria, macrocitosis de serie roja, aumento del RDW (ancho de distribución), leucopenia y disfunción inmune. Leucemia mieloproliferativa transitoria en 5% con riesgo excepcional de padecer leucemia subsecuente. En este estudio sugieren que a todos los pacientes con síndrome de Down se les debe realizar tamizaje con biometría hemática para trastornos linfoproliferativos, ya que el 1-2% desarrollan leucemia.(14)

En un estudio retrospectivo realizado en 2018 se revisaron las biometrías hemáticas de 106 pacientes con síndrome de Down de entre 3 meses y 17 años y se compararon con un grupo de pacientes sin esta patología con un rango similar de edad, se encontró una diferencia significativa en cuanto a la frecuencia de neutropenia, monocitosis, macrocitosis y anisocitosis. De estos pacientes 3.7% presentaron leucopenia, 16% presentaron neutropenia, 7.5% presentaron linfopenia, 16.9% monocitosis, 15% eosinofilia, 3.7% basofilia, 16% anemia, 31.1% macrocitosis, 48.1% anisocitosis, 6.6% trombocitopenia, 12.2% trombocitosis, resultando significativamente más elevados que en la población general. Los valores límite que se utilizaron fueron los siguientes:

Leucopenia <4000/, leucocitosis >12.000, neutropenia <1000/ en menores de 1 año, <1500 en mayores de 1 año, linfopenia <1500, monocitosis >800, trombocitopenia <150,000, trombocitosis >450,000 y anemia menos de -2 DE dependiendo de la edad.(15)

En un estudio retrospectivo realizado en Turquía en el año 2019, con 100 pacientes con síndrome de Down con seguimiento por 13 años, se encontraron anomalías hematológicas en 73% de los pacientes, se detectó anemia en 16% de los pacientes policitemia en 8% de los pacientes, microcitosis en 10%, leucopenia 2%, leucocitosis 11%, trombocitopenia 26%, trombocitosis 11% y leucemia transitoria en 11%, en el seguimiento de esta muestra 2% presentó leucemia linfoblástica aguda, 1% síndrome hemo fagocítico, 1% linfoma de Burkitt y ninguno de los pacientes con leucemia transitoria aguda desarrolló leucemia mieloide del síndrome de Down. (16)

Neutropenia

La neutropenia se define como un conteo en sangre periférica $<1500/\mu\text{L}$, se puede clasificar en diferentes grados según la NCI CTCAE en adultos (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) como:

-Grado 1: <1500

-Grado 2: 1000-1500

-Grado 3: 500-999

Grado 4 o profunda: <500

En niños se clasifica generalmente de la siguiente manera:

Neutropenia leve: $>1000-1500$ neutrófilos

Neutropenia moderada: 500-1000 neutrófilos

Neutropenia severa: <500 neutrófilos

En cuanto al riesgo aumentado de infecciones de acuerdo con el conteo absoluto de neutrófilos se cataloga como:

- >1500 riesgo nulo.

-1000-1500: sin riesgo significativo de infección la fiebre puede ser manejada de manera ambulatoria.

-500-999: con ligero riesgo significativo de infección, la fiebre puede ser tratada ambulatoriamente algunas veces.

-200-499: riesgo significativo de infección, la fiebre debe ser tratada siempre de manera intrahospitalaria con antibióticos parenterales, se observan pocos signos clínicos de infección.

- <200: riesgo muy alto de infección, la fiebre debe ser tratada siempre de manera intrahospitalaria con antibióticos parenterales, se observan pocos o nulos signos clínicos de infección.(17)

El aumento de la susceptibilidad a padecer infecciones de los pacientes con neutropenia depende de diferentes factores, lo más importante es si los neutrófilos tienen o no la capacidad de llegar al sitio de infección, solo en 3% de los neutrófilos del cuerpo se encuentran en la sangre circulante, la mayoría de encuentran en la médula ósea, por lo que la muestra en sangre periférica es sólo una muestra pequeña del conteo total de neutrófilos.

La reserva de neutrófilos de la médula ósea es el factor más determinante para desarrollar una infección en un paciente con neutrofilia, pero el hecho de tener una médula ósea normal no garantiza protección contra las infecciones. En cuanto a reserva de médula ósea normal se define como una celularidad normal y una maduración adecuada de los neutrófilos. El riesgo e infecciones depende de la afectación en la médula ósea en ciertas patologías, con un riesgo alto en patologías que infiltran esta misma, como patologías hematológicas malignas o que la depletan como la anemia de Shwachman. Hay un riesgo moderado en patologías como la neutropenia cíclica, neonatal transitoria, post infecciosa, inducida por drogas, cíclica, nutricional, autoinmune mediada por anticuerpos y por otros tipos de autoinmunidad. Con riesgo bajo en patologías como neutropenia crónica benigna, étnica, postinfecciosa o por hiper esplenismo. Un factor muy importante a considerar en la clínica es que si el paciente presenta signos de infección se puede considerar que tiene una reserva adecuada en la médula ósea como la observación de cualquier colección de material purulento en cualquier tejido

Las infecciones recurrentes son la única consecuencia significativa de la neutropenia, los signos clásicos de infecciones son menos evidentes en los pacientes con neutropenia, las radiografías pueden no presentar neumonía, los pacientes pueden no presentar signos clásicos de inflamación ni formar pus.

Los sitios más comunes de infección incluyen cavidad oral y membranas mucosas, piel y con neutropenia severa persistente pueden ocurrir infecciones sistémicas severas de los pulmones y el torrente sanguíneo. Los patógenos más comunes en estos casos son la flora bacteriana endógena. La ulceración recurrente de la mucosa oral en presencia de neutropenia puede indicar una producción inadecuada de neutrófilos, también la gingivitis en la neutropenia crónica puede ser el único signo de que le reserva medular está disminuida.(18) (19)

Sólo deben recibir tratamiento antibiótico inmediato los pacientes febriles con neutropenia severa asociada a reserva medular disminuida, los organismos que más frecuentemente causan infección estos pacientes vienen del tracto gastrointestinal o la piel. Los pacientes con neutropenia leve pueden ser tratados de manera ambulatoria. Cuando llega un paciente con un conteo muy disminuido

de neutrófilos se debe asumir que es de riesgo alto y que tiene una reserva medular disminuida.(20) (21)(22)(23)

Neutropenia en síndrome de Down

En un estudio retrospectivo realizado en el hospital infantil de Timisoara, Rumania, publicado en 2019 se analizaron las muestra en sangre periférica de 23 pacientes con síndrome de Down con y sin disfunción tiroidea y en 17 pacientes sin esta condición y sin patologías tiroideas; aquí se encontró que los pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo cursan con una prevalencia mayor de neutrofilia y linfopenia que los pacientes con síndrome de Down sin hipotiroidismo; también se encontró que los pacientes con síndrome de Down cursan mayormente con eosinopenia en sangre periférica y se encontró que el tener hipotiroidismo y síndrome de Down al mismo tiempo provocaba un efecto atenuante en diferentes líneas celulares del conteo de sangre periférica, siendo estas anomalías específicas para síndrome de Down. Este estudio describió este hallazgo que correlaciona ambas patologías como nuevo. (24)

Los pacientes con síndrome de Down tienen una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo, enfermedad celíaca y diabetes mellitus comparados con individuos sin síndrome de Down, también existe, como se describió anteriormente aumento de patologías hematológicas malignas e infecciones por lo que se han formulado varias hipótesis de como tienen que ver estas patologías con deficiencias en la inmunidad de estos pacientes(25), en un estudio observacional realizado en Atenas en 2012 se observó que los pacientes con disfunción tiroidea presentaban una mayor prevalencia de anomalías de la granulopoyesis en una población de adultos, con una mayor incidencia de neutropenia. Los pacientes con enfermedad tiroidea con deficiencia de ácido fólico o vitamina B-12 sufren una mayor incidencia de neutropenia.(26)

4. Planteamiento del problema:

Los programas de Salud para pacientes con síndrome de Down recomiendan realizar una biometría hemática en los primeros 6 meses de vida y posteriormente de forma anual para la vigilancia de posibles alteraciones hematológicas. A pesar de estas recomendaciones, existe una falla importante en la adherencia a este seguimiento. Dentro de las alteraciones hematológicas reportadas en esta población una de las que tienen mayor impacto y frecuencia es la neutropenia, sin embargo no existen estudios que hablen de esta asociación (síndrome de Down y neutropenia) de forma individual; por lo que es importante describir la prevalencia de este hallazgo en pacientes diagnosticados con trisomía 21 atendidos en el servicio de Clínica Down del Instituto Nacional de Pediatría que cuenten con estudio de biometría hemática con reporte de valores que entren en la definición de neutropenia.

4.1 Pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de Neutropenia encontrada en la biometría hemática de los pacientes con síndrome de Down en el Instituto Nacional de Pediatría atendidos de Enero del año 2013 a Enero del 2020 en el servicio de Clínica Down?

5. Justificación

Los pacientes con síndrome de Down cursan con una mayor prevalencia de alteraciones hematológicas dentro de las cuales se encuentra la neutropenia, es bien conocido que existe un riesgo incrementado de enfermedades malignas del sistema hematopoyético así como alteraciones inmunológicas, la mayoría de los estudios existentes se enfocan en la etapa neonatal y no analizan, de forma individual cada alteración hematológica, las células polimorfonucleares (neutrófilos) son un pilar esencial en la inmunidad ya que estos regulan las infecciones de diferentes patógenos mediante diversos mecanismos, por lo que la deficiencia en el número de estas células puede predisponer a un gran número de patologías infecciosas por organismos como bacterias piógenas o enterobacterias, o ciertos hongos del género *Candida*, cocos Gram positivos, esta condición no aumenta el riesgo de infecciones por virus o parásitos.

Es importante identificar esta patología y conocer su prevalencia, así como la evolución para que, de acuerdo con los resultados obtenidos, se valore si se debe considerar como una presentación inherente al síndrome de Down de curso

benigno que solo requerirá vigilancia o si ésta neutropenia genera mayor comorbilidad en el desarrollo de enfermedades frecuentes en esta población y se debe o no realizar medidas específicas para disminuir las complicaciones.

Se ha reportado en estudios anteriores, que la prevalencia puede variar en diferentes partes del mundo y muestras analizadas. En México sólo se han realizado dos estudios donde se analizan las características de la biometría hemática en una población pequeña, por lo que es importante conocer la prevalencia en nuestra población para llevar a cabo estudios posteriores para identificar esta patología y prevenir infecciones graves y complicaciones asociadas a esta, así como conocer la evolución y el curso clínico y los diferentes desenlaces en los pacientes con neutropenia.

6. Objetivos:

Objetivo general:

Determinar la prevalencia de neutropenia en paciente con síndrome de Down de 0 – 17 años 11 meses atendidos en la clínica Down del Instituto Nacional de Pediatría del periodo de enero 2013 a enero 2020.

Objetivos específicos:

1. Describir el número de pacientes que cursaron con un episodio aislado de neutropenia.
2. Describir el número de pacientes que cursaron con dos o más episodios de neutropenia.
3. Describir la frecuencia de neutropenia leve moderada y severa.

7. Hipótesis

Por ser un estudio de tipo descriptivo el grupo académico sugirió que no debe llevar hipótesis

Variables

Las variables que se incluirán en el presente estudio se enumeran a continuación:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Neutrófilos	<p>los neutrófilos absolutos en los primeros seis meses de vida deben ser superiores a $1,000/\text{mm}^3$, mientras que posterior a esta edad los deberemos encontrar por arriba de $1,500/\text{mm}^3$</p> <p>La neutropenia se define como un recuento absoluto de neutrófilos menor a $1500\text{ células}/\mu\text{L}$. Se debe a la disminución en la producción de granulocitos o al aumento en su destrucción, ya sea a nivel medular o periférico. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) los grados de neutropenia van de 0 a IV, de acuerdo con la magnitud de la disminución del recuento de neutrófilos.</p>	Cuantitativa discreta	Número de neutrófilos por microlitro (μL)

Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Cuantitativo discreta	Años
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la frecuencia en el género	Nominal dicotómico	1= Femenino 2= Masculino
Hemoglobina	La hemoglobina es la proteína contenida en el eritrocito; su principal función es el transporte de O ₂ /CO ₂ de los pulmones a los tejidos y viceversa. La hemoglobina y el hematocrito variarán de acuerdo con la edad de los niños	Cuantitativa discreta	Cantidad en gramos sobre decilitro (g/dL)
Hematocrito	La proporción que guardan los glóbulos rojos con el plasma se conoce como hematocrito. La hemoglobina y el hematocrito variarán de acuerdo con la edad de los niños	Porcentaje	%
Leucocitos	Los leucocitos son las células nucleadas de la sangre; incluyen a los neutrófilos segmentados y en banda, monocitos, eosinófilos y basófilos que forman parte de la inmunidad innata de cada individuo.	Cuantitativa discreta	Número de leucocitos por microlitro (uL)
Linfocitos	Los linfocitos corresponden a las células que participan en la inmunidad adaptativa.	Cuantitativa discreta	Número de linfocitos por microlitro (uL)

Monocitos	Los monocitos/macrófagos circulan en la sangre y se convierten en macrófagos en los tejidos. Estas células son muy importantes para alertar al sistema inmunológico sobre la existencia de una infección	Cuantitativa discreta	Número de monocitos por microlitro (uL)
Eosinófilos	Los eosinófilos son granulocitos derivados de las mismas células progenitoras que los monocitos-macrófagos, los neutrófilos y los basófilos. Son un componente del sistema inmunitario innato. Defensa contra infecciones parasitarias. Defensa contra bacterias intracelulares. Modulación de las reacciones de hipersensibilidad inmediata	Cuantitativa discreta	Número de eosinófilos por microlitro (uL)
Basófilos	Los basófilos constituyen < 5% de los leucocitos circulantes y comparten diversas características con los mastocitos, aunque ambos tipos de células son linajes diferentes. Ambos tienen receptores de alta afinidad para la IgE llamados Fc-épsilon RI (FcεRI)	Cuantitativa discreta	Número de basófilos por microlitro (uL)
Plaquetas	Las plaquetas circulantes simulan un disco oblongo; son fragmentos anucleados del citoplasma de los megacariocitos presentes en la médula ósea, que sólo contienen algunas mitocondrias, glucógeno y	Cuantitativa discreta	Número de plaquetas por microlitro (uL)

	gránulos específicos importantes para la coagulación.		
--	-------------------------------------------------------	--	--

Material y Métodos

a. Tipo de Estudio: Es un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo

b. Plan de análisis: En una primera fase se elaborará una base de datos en el programa Excel, la cual posteriormente será transportada al programa estadístico SPSS a través del cual se realizará el análisis de la información.

c. Criterios de selección de Pacientes:

1. Criterios de Inclusión: Pacientes del INP de 0 meses a 17 años 11 meses con diagnóstico de síndrome de Down que hayan asistido a la consulta externa de la Clínica Down y hayan cursado con neutropenia en el periodo del 1 de enero de 2013 al 31 de Enero de 2020.

2. Criterios de Exclusión: Pacientes que cuenten con causas secundarias de neutropenia.

d. Análisis Estadístico:

En una primera fase se elaborará una base de datos en el programa Excel con datos obtenidos del expediente clínico electrónico del INP, la cual se analizará en el programa estadístico SPSS. Los resultados del estudio se presentarán en tablas o gráficos.

d. Tamaño de la Muestra: se obtendrá mediante muestreo por conveniencia, no probabilístico, se espera reclutar alrededor de 900 pacientes en el periodo de un año.

Para llevar a cabo el análisis, se utilizaron las variables presentes en la biometría hemática, en las cuáles estamos midiendo la serie roja con la hemoglobina y el hematocrito, los leucocitos dentro de los que se encuentran los neutrófilos que es el principal objeto de estudio en nuestro análisis, así como también linfocitos, basófilos, eosinófilos y monocitos. También tenemos los valores de plaquetas que intervienen en la cascada de coagulación en el organismo.

Todos estos valores pueden estar alterados en la biometría hemática, cuando se encuentran disminuidos de manera aislada se les conoce como citopenia, cuando están disminuidos los valores de dos líneas celulares se conoce como bicitopenia que ya nos puede hablar de un proceso patológico subyacente que se debe de abordar con más profundidad y cuando están alteradas las tres líneas celulares se conoce como pancitopenia la cual se considera una alteración grave ya que puede

estar asociada a procesos neoplásicos malignos u otras alteraciones que pueden poner en peligro la vida.

Se busca hallar una correlación entre estos valores y la cifra total de neutrófilos de acuerdo con la clasificación utilizada, de esta manera se puede asociar la disminución de neutrófilos a estas otras alteraciones. Con el fin de analizar estos datos tomaremos valores de referencia del libro:

The Harriet Lane handbook, The John Hopkins Hospital, Keith Kleinman, Lauren McDaniel, Matthew Molloy, Elsevier, Twenty-second Edition.

Como parámetro tomamos los valores mínimos y máximos para pacientes de 6 meses de edad hasta los 18 años, ya que los neonatos (pacientes entre 0 y 28 días de vida) tienen valores de referencia totalmente diferentes y requieren un abordaje diferente tanto para patologías hematológicas como infectológicas.

Los rangos de referencia son los siguientes:

Hb (g/Dl) 10.5- 14.5

Hto% 28-44, el hematocrito está directamente relacionado con el valor de hemoglobina total por lo que analizaremos la hemoglobina total de manera más profunda.

Leucocitos 4000-11900 van asociados a los niveles disminuidos de neutrófilos

Plaquetas 150000-300000

Linfocitos 1200-7000

Monocitos, eosinófilos y basófilos, generalmente se mantienen en porcentajes bajos de 2-6% que van de 100 a 600 y sus valores no son tan relevantes clínicamente ya que no hablan directamente de afectación medular, si no de procesos más específicos. Por lo que analizaremos los otros valores más a fondo.

Para esto correlacionamos directamente los valores de neutropenia y su clasificación en leve, moderada y severa con trombocitopenia (plaquetas por debajo de los valores normales) y anemia (hemoglobina debajo de los valores normales).

Resultados

Para obtener nuestra base de datos obtuvimos una muestra con la primera toma de biometría hemática de 429 pacientes con síndrome de Down en la clínica Down del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2013 a enero del 2020. De esta base de datos analizamos los pacientes con episodios de neutropenia durante la primera toma y de estos se excluyeron los pacientes que contaban con causas secundarias de neutropenia tratadas en esta institución, en su mayoría neoplasias malignas hematológicas (leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloide aguda, entre otras enfermedades tratadas con agentes quimioterapéuticos).

De esta muestra obtuvimos un total de casos de neutropenia de 163, por lo que la prevalencia estimada de neutropenia en la población de pacientes con síndrome de Down de entre 0 – 17 años 11 meses fue de 37.99%.

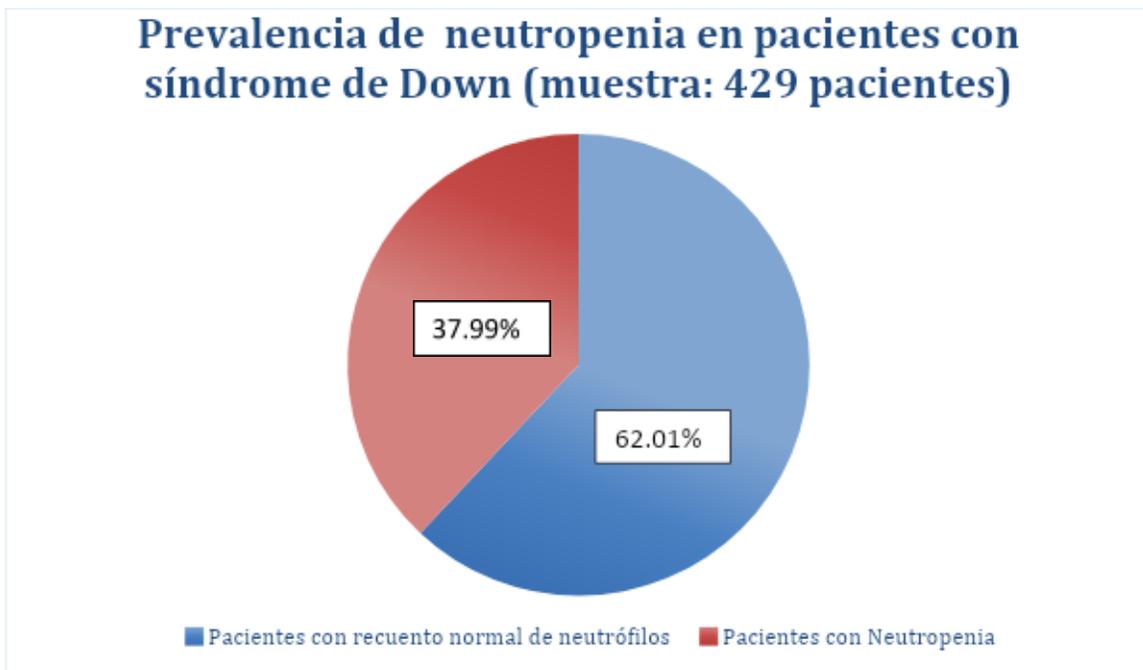


Gráfico 1. Prevalencia de neutropenia en pacientes con síndrome de Down.

Después de obtener la prevalencia de episodios aislados de neutropenia, se analizó el grado de severidad de estos mismos y se clasificaron en leve, moderada y severa de acuerdo con George B. Segel et al.(17) en la clasificación de neutropenia en pacientes pediátricos conforme a los siguientes parámetros:

Neutropenia leve: >1000-1500 neutrófilos

Neutropenia moderada: 500-1000 neutrófilos

Neutropenia severa: <500 neutrófilos

Con lo que obtuvimos los siguientes resultados:

	Frecuencia	Porcentaje
Neutropenia Leve	131	80.4%
Neutropenia moderada	26	14.2%
Neutropenia Severa	6	3.3%
Total	163	100%

Número de casos de Neutropenia leve, moderada y severa en una muestra de 429 pacientes con síndrome de Down del Instituto Nacional de pediatría, en su primera toma de biometría hemática de Enero del 2013 a Enero del 2020.

De los 163 pacientes con síndrome de Down que presentaron neutropenia en la primera toma de muestra de biometría hemática en el periodo de enero de 2013 a enero del 2020, el 80.4% (131 pacientes) presentaron neutropenia leve, 14.2% (26 pacientes) presentaron neutropenia moderada y 3.3% (6 pacientes) presentaron neutropenia severa.

Después de clasificar los episodios de neutropenia de acuerdo con su severidad, se revisaron los expedientes y se documentaron los pacientes que cursaron con dos o más episodios de neutropenia no asociada a causas secundarias y se agregaron a la base de datos el total de episodios de neutropenia con los que cursaron en las biometrías hemáticas tomadas de enero de 2013 a enero del 2020.

Con lo que obtuvimos los siguientes resultados:

Episodios de Neutropenia

Episodios de Neutropenia		
	Total	Porcentaje
Pacientes con 1 episodios aislado	107	65.64%
Pacientes con 2 episodios	34	20.85%
Pacientes con 3 episodios	12	7.36%
Pacientes con 4 episodios	2	1.22%
Pacientes con 5 episodios	5	3.06%
Pacientes con 6 episodios	1	0.61%
Pacientes con 7 episodios	1	0.61%
Pacientes con 8 episodios	1	0.61%

Número de pacientes por cantidad de episodios de neutropenia que cursaron. (muestra: 429 pacientes con síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo Enero del 2013 a Enero del 2020).

De los 163 pacientes con síndrome de Down que tuvieron neutropenia en el periodo de enero 2013 a enero 2020, independientemente de la severidad del cuadro, la mayoría tuvieron solo un episodio representando el 65.64% (107 casos), el 20.85% (34 casos) cursaron con 2 episodios de neutropenia, 7.36% (12 casos) tuvieron 3 episodios de neutropenia, 1.22% (2 casos) tuvieron 4 episodios de neutropenia, 3.06% (5 casos) tuvieron 5 episodios de neutropenia, y se reportó un paciente (0.61%) con 6, 7 y 8 episodios de neutropenia.

De los 163 pacientes que cursaron con neutropenia en su primera toma de muestra, se correlacionaron los episodios de neutropenia y su severidad, con anemia concomitante, de lo que se obtuvieron los siguientes resultados:

Neutropenia	Anemia		Total	% con Anemia
	NO	SI		
Leve	125	6	131	4.5
Moderada	24	2	26	7.6
Severa	5	1	6	16.6
Total	154	9	163	5.5

Número de pacientes con anemia agregada a los episodios de neutropenia dependiendo de su severidad. (muestra: 429 pacientes con síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo Enero del 2013 a Enero del 2020).

De los 131 episodios de neutropenia leve se presentaron 6 episodios asociados con anemia, lo que representa un 4.5%, de los 26 episodios de neutropenia moderada, se presentaron 2 episodios asociados con anemia lo que representa 7.6% de estos, de los 6 episodios de neutropenia severa, se presentó 1 episodio acompañado de anemia lo que representa 16.6%; y del total de pacientes con

neutropenia (163 pacientes) se presentaron 9 episodios asociados con anemia, lo que representa un 5.5% de los casos.

De los 163 pacientes que cursaron con neutropenia en su primera toma de muestra, se correlacionaron los episodios de neutropenia y su severidad con plaquetopenia concomitante, de lo que se obtuvieron los siguientes resultados:

Neutropenia	Plaquetopenia		Total	% con Plaquetopenia
	NO	SI		
Leve	129	2	131	1.5
Moderada	19	7	26	26.9
Severa	5	1	6	16.6
Total	153	10	163	6.1

Número de pacientes con plaquetopenia agregada a los episodios de neutropenia dependiendo de su severidad. (muestra: 429 pacientes con síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo Enero del 2013 a Enero del 2020).

De los 131 episodios de neutropenia leve, se presentaron 2 episodios asociados con plaquetopenia lo que representa un 1.5% de estos, de los 26 episodios de neutropenia moderada se presentaron 7 episodios asociados con plaquetopenia, lo que representa el 26.9% de estos, de los 6 episodios de neutropenia severa se presentó 1 episodio asociado con plaquetopenia, lo que representa un 16.6% de estos. Del total de pacientes con neutropenia (163), se presentaron 10 episodios asociados con plaquetopenia, lo que representa el 6.1% de los casos.

De los 163 pacientes que cursaron con neutropenia en su primera toma de muestra, se correlacionaron los episodios de neutropenia y su severidad con anemia + plaquetopenia concomitante, de lo que se obtuvieron los siguientes resultados:

Neutropenia	Anemia + plaquetopenia		Total	% con anemia + plaquetopenia
	NO	SI		
Leve	130	1	131	0.7
Moderada	25	1	26	3.8
Severa	5	1	6	16.6
Total	160	3	163	1.8

Número de pacientes con anemia+ plaquetopenia agregada a los episodios de neutropenia dependiendo de su severidad. (muestra: 429 pacientes con síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo Enero del 2013 a Enero del 2020).

De los 131 episodios de neutropenia leve, se presentó 1 episodio asociado con anemia + plaquetopenia, lo que representa un 0.7%, de los 26 episodios de neutropenia moderada se presentó 1 episodio asociado con anemia + plaquetopenia, lo que representa 3.8 % de estos, de los 6 episodios de neutropenia severa, se presentó 1 episodio acompañado de anemia + plaquetopenia, lo que representa un 16.6% de estos. De los 163 pacientes que cursaron con neutropenia, se presentaron 3 episodios acompañados de anemia + plaquetopenia, lo que representa un total de 1.8 % de estos.

Análisis:

Como se ha descrito por Roizen NJ et al., los niños con síndrome de Down presentan alteración en la biometría hemática con más frecuencia.(6) De acuerdo con los resultados que se obtuvieron en este estudio, podemos reportar una prevalencia de neutropenia de 37.99% en niños con síndrome de Down de 0 a 17 años 11 meses, observamos una importante diferencia con relación a los niños sin esta condición, e incluso se encontró un porcentaje mayor a lo que se ha encontrado en otras series como reporta Sarbay H. et al. quien refiere una prevalencia de 16%, por lo que este es un hallazgo importante a considerar en nuestro Instituto.(15)

De los 163 pacientes que cursaron con neutropenia, 131 de ellos presentaron neutropenia leve, lo que representa un 80.4% de los casos. Como podemos ver tenemos un porcentaje importante de neutropenia leve, que como menciona Segel GB et al. confiere un riesgo aumentado de infección, pero no ameritan hospitalización.(17) En cambio, se reportó un 14.2% de casos con neutropenia moderada y un 3.3% de casos con neutropenia severa, lo cual suma un 17.5% de pacientes con alto riesgo de infección que requieren mayores medidas de atención. Aunque Sarbay H et al. reporta una prevalencia de neutropenia de 16%, no refiere el grado de severidad, por lo que podemos tomar nuestro estudio como referencia para futuros análisis en población con esta condición.(15) Como refiere Brown AE et al., la reserva de neutrófilos es el factor determinante para desarrollar una infección, por lo que es importante conocer estos parámetros.(18) Es importante resaltar el 3.3% de los pacientes que cursaron con neutropenia severa, ya que como refiere Lipschitz, cuando estos pacientes cursan con fiebre, se debe asumir que tienen un riesgo muy alto de infección y por tanto, se debe iniciar terapia antibiótica empírica.(20)

En cuanto al número de episodios de neutropenia que cursaron estos pacientes, podemos destacar que el 34.36% de ellos, presentaron más de 1 episodio de neutropenia, en los que se descartó que se tratara de neutropenia cíclica, ya que como mencionan Brown AE et al. y Bodey GP et al., la neutropenia cíclica se caracteriza por episodios con intervalos menores a 3 semanas, observamos que algunos pacientes presentan más de 1 episodio aislado pero al ser el intervalo

entre un episodio y otro mayor de 3 semanas se clasifican como episodios aislados de neutropenia, por lo que en nuestra muestra no se presentaron casos de neutropenia cíclica.(18)(19)

En cuanto a otras afecciones medulares, del total de 163 pacientes con neutropenia se presentaron 9 episodios asociados con anemia, lo que representa un total de 5.5% de estos. De los 163 pacientes con neutropenia, se presentaron 10 episodios asociados con plaquetopenia, lo que representa el 6.1% de los casos. De los 163 pacientes con neutropenia, se presentaron 3 episodios asociados con anemia + plaquetopenia, lo que representa el 1.8 % de los casos. Podemos observar que, como menciona James R et al., la mayoría de las alteraciones hematológicas que se presentan en síndrome de Down son benignas.(14) Sarbay H et al. reporta 6.6% de trombocitopenia asociada o no a otras alteraciones hematológicas, en nuestro reporte obtuvimos que 6.1% de los casos de neutropenia estuvo asociado a trombocitopenia; Sarbay H et al. también reporta anemia en 16% de los casos asociado o no a otras alteraciones,(15) lo que agregado a la neutropenia confiere un riesgo mayor de presentar alteraciones medulares más graves como menciona Andrés M et al., quien refiere que los pacientes con síndrome de Down tienen un riesgo más alto de presentar leucemia mieloide aguda con una incidencia de hasta 10-20 veces mayor que en la población general; y de ellos, el 20-60% precedido con un síndrome mielodisplásico.(11)

Conclusión:

El síndrome de Down es una cromosomopatía congénita común en nuestro medio que requiere un abordaje individualizado ya que puede presentar diferentes patologías asociadas en diferentes aparatos y sistemas.

Se ha observado que desde el nacimiento los niños con síndrome de Down presentan alteraciones hematológicas tanto benignas como malignas. En los últimos años se han estudiado estas patologías con el fin de prevenir las complicaciones asociadas.

En nuestro Instituto no contábamos con una cifra estimada de neutropenia en nuestra población de pacientes con síndrome de Down por lo que decidimos investigar la prevalencia de esta alteración hematológica, concluimos que tenemos una prevalencia de episodios de neutropenia aislada mayor que otras poblaciones

y reportes de otros países tanto de niños sanos como de pacientes con trisomía 21.

A la fecha, en México no tenemos datos que nos orienten a conocer qué porcentaje de episodios de neutropenia pueden tener los pacientes con síndrome de Down y que riesgo agregado de infecciones les confiere esta patología, por lo que clasificamos nuestros resultados en neutropenia leve, moderada y severa, ya que los episodios leves se pueden vigilar de manera ambulatoria, pero los episodios moderados y severos deben ser estrictamente vigilados ya sea de manera ambulatoria o intrahospitalaria, individualizando el tratamiento en cada paciente, ya que los riesgos de presentar infecciones graves son altos, lo que puede dar un desenlace con alta morbimortalidad en esta población, por lo que es importante llevar un seguimiento adecuado con controles de biometría hemática y en caso pertinente canalizar a los pacientes de manera oportuna con las subespecialidades que requieran, como hematología e infectología, para evitar complicaciones.

También observamos que aunado a los episodios de neutropenia, algunos pacientes de nuestra población con síndrome de Down presentaron otras alteraciones hematológicas agregadas como anemia y trombocitopenia, hay que prestar especial atención a estos niños ya que corren riesgo de presentar síndromes linfoproliferativos malignos, por lo que una detección oportuna les brindará un mejor pronóstico en caso de presentar una de estas patologías.

Los niños con síndrome de Down son pacientes que pueden presentar muchas complicaciones que pueden poner en peligro su calidad de vida e incluso poner en riesgo su vida. Antaño tenían altas tasas de morbimortalidad, pero en la actualidad gracias a los esfuerzos que se han hecho para realizar detecciones e intervenciones tempranas para cada una de sus comorbilidades, se ha logrado mejorar considerablemente su pronóstico de calidad y esperanza de vida, por lo que esperamos que esta investigación sea un paso más para mejorar el futuro de estos niños.

Bibliografía

1. La D. Síndrome de Down. Trisomía 21. Rev Clin Esp. 1968;108(5):407–8.
2. National C, Cngof F. Item 31 : Problèmes posés par les maladies génétiques. 2011;
3. Borrel MJM, Carnicer de la PJ, Casaldáliga FJ et al. Programa Iberoamericano de Salud para personas con síndrome de Down. Federación Iberoamericana de síndrome de Down.; 2015.
4. Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. Pediatrics. 2009;123(2).

5. Doco-fenzy M, Mauran P, Lebrun JM, Bock S, Bednarek N, Albuissou J, et al. a Child With Marcus Gunn Phenomenon and Multiple Congenital Anomalies. *Am J Hum Genet.* 2006;221(3):212–21.
6. Roizen NJ, Amarose AP. Hematologic abnormalities in children with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;46(5):510–2.
7. Kivivuori SM, Rajantie J, Siimes MA. Peripheral blood cell counts in infants with Down's syndrome. *Clin Genet.* 1996;49(1):15–9.
8. De Hingh YCM, Van Der Vossen PW, Gemen EFA, Mulder AB, Hop WCJ, Brus F, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2005;147(6):744–7.
9. Santoro SL, Martin LJ, Hopkin RJ. Screening for Hematological Disorders in Mosaic Down Syndrome: Parent Report of Experiences. *Clin Pediatr (Phila).* 2015;55(5):421–7.
10. Sanlaville P, Touraine DD, De RD, Bénédicte F. PNDS « Trisomie 21 ». 2020; Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-01/pnds_trisomie_21.pdf
11. Andrés M, Fernández B, Fernández-Delgado R. Alteraciones hematológicas en las personas con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr.* 2012;68(6):421–3.
12. MacLean GA, Menne TF, Guo G, Sanchez DJ, Park IH, Daley GQ, et al. Altered hematopoiesis in trisomy 21 as revealed through in vitro differentiation of isogenic human pluripotent cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(43):17567–72.
13. Choi JK. Hematopoietic disorders in Down syndrome. *Int J Clin Exp Pathol [Internet].* 2008;1(5):387–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18787621><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2480572>
14. James R, Kinsey S. Haematological disorders in Down syndrome. *Paediatr Child Health (Oxford) [Internet].* 2009;19(8):377–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.paed.2009.04.006>
15. Sarbay H. Evaluation of hematological findings in children with Down syndrome. *Int J Contemp Pediatr.* 2018;5(5):1724.
16. Karakurt N, Uslu İ, Aygün C, Albayrak C. Hematological disturbances in down syndrome: Single centre experience of thirteen years and review of the literature. *Turk J Pediatr.* 2019;61(5):664–70.
17. Segel GB, Halterman JS. Neutropenia in pediatric practice. *Pediatr Rev.* 2008;29(1):12–24.
18. Brown AE. Neutropenia, Fever, and Infection. 1984;76(March):421–8.
19. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, Freireich E. Leukocytes and Infection in

Patients with Acute Leukemia. *Ann Intern Med.* 1996;64:328–40.

20. Lipschitz, David A; Cook, James D; Finch CA. The New England Journal of Medicine Downloaded from nejm.org at MIT LIBRARIES on October 22, 2013. For personal use only. No other uses without permission. From the NEJM Archive. Copyright © 2010 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med.* 1974;290(22):1213–6.
21. Centre HS. Granulocytopenia in hospitalized patients. II. A prospective comparison of two antibiotic regimens in the empiric therapy of febrile patients. *Am J Med.* 1978;64(1):A95.
22. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Feld R, Mandell GL, Meyers JD, et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis.* 1990;161(3):381–96.
23. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, Boeckh MJ, Ito JI, Mullen CA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2011;52(4).
24. Mang N, Vizitiu AC, Anghel A. Changes in the peripheral blood cell count in pediatric patients with Down syndrome. *J Int Med Res.* 2019;47(8):3757–62.
25. Kusters MAA, Verstegen RHJ, Gemen EFA, De Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: A review. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):189–93.
26. Kyritsi EMA, Yiakoumis X, Pangalis GA, Pontikoglou C, Pyrovolaki K, Kalpadakis C, et al. High Frequency of Thyroid Disorders in Patients Presenting with Neutropenia to an Outpatient Hematology Clinic STROBE-Compliant Article. *Med (United States).* 2015;94(23):e886.