



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

**TÍTULO:
“ALTERACIONES EN LA SERIE ROJA DEL HEMOGRAMA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL PERIODO DE 2001 A 2020”**

**ALUMNO:
DRA. LUCÍA MOLINA FERNÁNDEZ**

DIRECTOR (ES):

**DRA. KARLA ADNEY FLORES ARIZMENDI
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



Ciudad de México. Mayo de 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.

Resumen

Componentes de la tesis.	Descripción
Título de tesis	Alteraciones en la serie roja del hemograma en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo de 2001 a 2020
Autor y Tutor	Autor: Dra. Lucía Molina Fernández. Tutor: Dra. Karla Adney Flores Arizmendi
Introducción	El síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más frecuente y la causa principal de discapacidad intelectual de origen genético en todo el mundo. La OMS estima una prevalencia mundial de 1 en cada 1,000 recién nacidos vivos; en México, se estima una prevalencia de 1 en 650 recién nacidos vivos. Se ha reconocido desde hace mucho tiempo que los parámetros hematológicos difieren en niños con SD. Las personas con síndrome de Down tienen una mayor probabilidad en comparación con la población general de presentar alteraciones a nivel hematológico.
Justificación	La descripción de la serie roja en niños con SD supone un tema escasamente estudiado. La incertidumbre de saber si los valores hematológicos son comparables a la población general, puede conducir a infra o supradiagnosticar distintas entidades. Conocer los valores de referencia en la población con SD, permitirá optimizar su manejo, incluyendo entre otras ventajas, una correcta derivación de los mismos a los especialistas pertinentes, así como una justificada administración de feroterapia, cuyos beneficios incluyen además de los hematológicos, un adecuado desarrollo neurológico
Planteamiento del problema	Existen pocos datos con relación a la patología benigna hematológica y a los valores de referencia sanguíneos en síndrome de Down. Los trastornos hematológicos pueden ser tanto estructurales como debidos a deficiencias nutricionales. Las anemias nutricionales, son problemas comunes en países en desarrollo, sin embargo, no existen estudios que determinen su coexistencia en niños con Síndrome de Down. El reconocimiento temprano de las deficiencias nutricionales es de gran importancia para los procesos de desarrollo mental y motor.
Objetivo general y específicos	Objetivo General: Establecer las principales alteraciones hematológicas en la serie roja del hemograma que presentan los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría. Objetivos Específicos: Identificar los valores hematológicos en la serie roja del hemograma y comparar con los valores de referencia pediátricos en la población general, estimar la frecuencia y tipo de anemia y policitemia en los pacientes con síndrome de Down y la principal edad de presentación de estas alteraciones
Tipo de estudio	Diseño observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo
Criterios de selección	Criterios de inclusión: Expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años con síndrome de Down de ambos géneros atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1ero de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2020 que cuenten con una o más biometrías hemáticas en este periodo de tiempo Criterios de exclusión: Pacientes en quienes no se reporte una biometría hemática en el período establecido del estudio y expedientes incompletos.
Análisis estadístico	Se usó el programa Excel 2013 para el procesamiento de información y el banco de datos de Excel se exportó al paquete estadístico SPSS versión 21 para su posterior análisis. La información obtenida se presentó a manera de tablas y gráficos
Resultados	En el presente estudio se incluyeron 555 pacientes con SD, los pacientes del sexo femenino representaron el 46.5% y del masculino el 53.5%. El total de muestras realizadas en pacientes con SD fue de 4571, la prevalencia total de anemia fue de 7.9%. De acuerdo con la clasificación de anemia por volumen corpuscular medio el principal hallazgo fue anemia normocítica con una prevalencia de 7%, de acuerdo con la Concentración corpuscular Media de Hemoglobina la más frecuente fue la anemia hiperocrómica con una prevalencia del 5%. La prevalencia de policitemia fue de 0.4%.
Discusión	Entre los hallazgos encontrados en el estudio se encontraron diferencias en hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y concentración media de hemoglobina corpuscular con respecto a lo presentado en los valores de referencia pediátricos por lo que se debe considerar establecer valores específicos para la población con SD. En cuanto a la anemia, en el presente estudio fue detectada una prevalencia de 7.9%, por debajo de la estimada para países en desarrollo en la población general y a la reportada en otros estudios de pacientes con SD. El tipo de anemia que se reportó con mayor frecuencia es normocítica normocrómica lo que no coincide con lo reportado en la literatura y puede estar relacionado con las patologías de base presentadas por los pacientes al momento de la toma de la muestra.
Conclusión	Los niños con SD son propensos a presentar alteraciones hematológicas por lo que se recomienda realizar al menos una biometría hemática al nacimiento, a los 6 meses de vida, al año y posteriormente de manera anual. Es importante establecer valores de referencia específicos para SD, ya que se han visto diferencias significativas con los valores de referencia pediátricos, sin embargo, se necesitan mayores estudios.

**"ALTERACIONES EN LA SERIE ROJA DEL HEMOGRAMA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA
DEL PERIODO DE 2001 A 2020"**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
ENCARGADO DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. KARLA ADNEY FLORES ARÍZMENDI
TUTORA DE TESIS**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLÓGICO**



**FÍS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE

I MARCO TEÓRICO Y ANTECEDENTES.....	3-10
II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
a. Pregunta de investigación.....	10
III JUSTIFICACIÓN.....	10-11
IV OBJETIVOS.....	11
a. Objetivo general	11
b. Objetivos específicos.....	11
V MATERIAL Y MÉTODO.....	12-14
a. Clasificación de la investigación.....	12
b. Universo de estudio.....	12
c. Criterios de inclusión.....	12
d. Criterios de exclusión.....	12
e. Selección de los sujetos que participarán en la investigación.....	12
f. Tabla de variables.....	12-14
VI TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	14
VII ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	14
VIII RESULTADOS.....	14-23
IX DISCUSIÓN.....	23-24
X CONCLUSIONES.....	24
XI BIBLIOGRAFÍA.....	25
XII CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	

MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES

El síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más frecuente y la causa principal de discapacidad intelectual de origen genético en todo el mundo. Abarca un conjunto complejo de patologías que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas. Las alteraciones más prevalentes y distintivas son la dificultad para el aprendizaje, dismorfias craneofaciales, hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales y leucemias. Fue descrito por John Langdon Down en 1866, dentro de su propuesta de clasificación de pacientes con discapacidad intelectual. Se asoció por primera vez con una alteración cromosómica en 1959, cuando Lejeune, Gautier y Turpin describieron 5 niños y 4 niñas con discapacidad intelectual y 47 cromosomas en el cultivo de fibroblastos, siendo un acrocéntrico pequeño el cromosoma extra (1)

La Organización Mundial de la Salud estima una prevalencia mundial de 1 en cada 1,000 recién nacidos vivos; sin embargo, estas cifras varían, lo que refleja que la prevalencia depende de variantes socioculturales, como el acceso al diagnóstico prenatal y la interrupción legal del embarazo. En México, la Secretaría de Salud estima una prevalencia de 1 en 650 recién nacidos vivos; pero el informe de 2010 del Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE) estimó una tasa de 14.32 por 10,000 recién nacidos vivos: 1 en 698.7 (2)

Desde el punto de vista citogenético, el SD puede producirse por: 1) trisomía 21 libre (95%), 2) mosaicismos (2-4%), 3) traslocación robertsoniana (2-4%) y 4) otros reordenamientos estructurales (<1%). El pediatra observará en estos casos un cariotipo informado como 47, XY +21 si es varón o 47, XX + 21 si es mujer. En alrededor del 95% de los casos, a través de estudios del ADN, se ha determinado que el cromosoma 21 extra es de origen materno por no disyunción cromosómica durante la meiosis materna (75% durante el primer ciclo de la meiosis o meiosis I). De esta forma, el óvulo contendría dos copias del cromosoma 21. La tercera copia es aportada por el espermatozoide. Esta anomalía ocurre con más frecuencia en las edades maternas avanzadas (35 años o más). Línea celular pura: cuando la T21 se observa en todas las células del individuo. 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 SD, se observan dos líneas celulares: una normal y otra con T21 libre (1)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hall describió 10 signos comunes en el recién nacido con SD: perfil aplanado (90%), reflejo de Moro débil (85%), hipotonía, hiperlaxitud articular, excesiva piel en la nuca y hendiduras palpebrales hacia arriba (80%), displasia de cadera (70%), orejas pequeñas con hélices plegados, clinodactilia del quinto dedo (60%) y pliegue palmar único (45%). Al menos 4 de las características citadas existen en todos los neonatos con SD, mientras que 6 o más están presentes en un 89%.(1)

Manifestaciones neurológicas

Desarrollo. Los pacientes adquieren los hitos del desarrollo de forma tardía tanto en el área motora como en el lenguaje. El coeficiente intelectual promedio en pacientes con SD es de 35 a 70 puntos (1)

Control motor e hipotonía. Los neonatos con SD comúnmente presentan hipotonía y la mayoría alteraciones motoras (1)

Enfermedad de Alzheimer. Los pacientes con SD se caracterizan por presentar Alzheimer a edades tempranas y el eventual inicio de demencia. (1)

Convulsiones. La incidencia de la epilepsia en personas con SD es de 1,4 a 17% y varía con la edad. Aunque no es un rasgo que suele acompañar al síndrome, existe un claro aumento de la prevalencia en estos pacientes con relación a la población general en la cual la prevalencia es de 1.5% (3)

Características craneofaciales.

Microcefalia, occipital plano, braquicefalia, cara pequeña y maxilares de tamaño reducido son características del SD. (1)

Cardiopatías congénitas

Cerca de 50% de los pacientes con SD tiene una cardiopatía congénita. En uno de los estudios poblacionales más grandes las malformaciones más frecuentes fueron canal atrioventricular completo, comunicación interventricular, comunicación interatrial, tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso. Datos en población mexicana indican una prevalencia de cardiopatías congénitas (en el SD) de 58%; sin embargo, en contraste con los informes a nivel mundial el canal atrioventricular completo muestra una frecuencia mucho menor que las comunicaciones interventricular e interatrial (1)

Ortopedia - Inestabilidad atlantoaxoidea

La hipotonía, la laxitud ligamentosa y las displasias esqueléticas pueden predisponer a otros problemas ortopédicos. Entre ellos: escoliosis, inestabilidad de la rótula, subluxación/luxación de la cadera, pie plano y metatarso varo. La inestabilidad atlantoaxoidea o subluxación atlantoaxoidea aparece aproximadamente en el 10- 20% de los menores de 21 años con SD. La mayoría carece de síntomas, pero las formas sintomáticas pueden alcanzar el 1-2%. (1)

ORL-Audición

Alrededor del 50% de los niños con SD tiene pérdida de la audición de tipo conductiva, neurosensorial o mixta, con todos los grados, desde leve a grave. La mayoría se debe a hipoacusia conductiva y sólo el 4% de los niños presenta sordera neurosensorial. La enfermedad del oído medio es la causa más común de hipoacusia y se vincula con la alta frecuencia de infecciones respiratorias de la vía aérea superior y la mayor viscosidad del cerumen que presentan los afectados. (1)

Oftalmología

Los problemas oftalmológicos incluyen: cataratas congénitas 13% y adquiridas (alrededor del 50%), estrabismo (45%), nistagmo (35%), blefaritis (30%), obstrucción del conducto nasolacrimal (20%) y otras alteraciones, como glaucoma y keratocono. Los trastornos de refracción alcanzan un 70% y el más frecuente es la miopía (1)

Anomalías gastrointestinales - Enfermedad celíaca

Las malformaciones gastrointestinales ocurren en el 10-18% de los casos con SD. En caso de vómitos en las primeras 24 h de vida o ausencia de deposiciones es preciso descartar malformaciones obstructivas. La atresia duodenal se presenta en

el 3-5%; por otra parte, se describe que 20-30% de los niños con atresia duodenal tienen SD. Otros hallazgos incluyen estenosis pilórica, fistula traqueoesofágica, páncreas anular, enfermedad de Hirschprung, onfalocele y ano imperforado. La constipación se observa frecuentemente en estos niños y, si bien responde a un origen complejo, la dieta y la hipotonía serían factores determinantes. La enfermedad celíaca se presenta en el 4-7% de las personas con SD. (1)

Aspecto endocrinológico - Tiroides

Dentro de la disfunción tiroidea, el hipotiroidismo es de alta prevalencia en el SD. La prevalencia aumenta con la edad. (1)

Nutrición - Obesidad

Deberán respetar una dieta equilibrada acompañada de actividad física para evitar la tendencia al exceso de peso. Esta tendencia se observa desde edades tempranas. La obesidad estaría determinada no sólo por una dieta inapropiada y una disminución en el gasto energético sino también por un metabolismo basal reducido (1)

Alteraciones hemato-oncológicas

El síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal, es una anomalía casi exclusivamente asociada al SD. Se define como la detección morfológica de blastos en el paciente con SD de menos de tres meses de edad, también se conoce como mielopoyesis anormal transitoria (TAM) o leucemia transitoria. Su incidencia en los neonatos con SD se encuentra en torno al 10%. La presentación clínica más frecuente es a lo largo del periodo neonatal, si bien puede presentarse intraútero, en cuyo caso reviste muy mal pronóstico. Durante el periodo neonatal existen formas leves con muy poca o ninguna expresividad clínica, presencia de células blásticas y escasa o nula leucocitosis. Si aparece sintomatología, ésta se deriva de la infiltración de órganos y de la lisis tumoral, y en la sangre periférica se aprecia una notable hiperleucocitosis. Clásicamente, suele afectarse la piel, con diversos tipos de lesiones, como petequias y exantemas habitualmente inespecíficos (placas eritematosas). Aparece también hepatosplenomegalia en grado variable, como resultado de la infiltración blástica de estos órganos. En las determinaciones bioquímicas se encuentran signos de lisis tumoral y de colestasis hepática. La serie roja puede ser normal o apreciarse una discreta anemia, con cifras de plaquetas generalmente anormales (trombopenia o trombocitosis). A menudo se observan características morfológicas mielodisplásicas, como hematíes nucleados y plaquetas gigantes. Las células blásticas en sangre periférica presentan generalmente marcadores de célula progenitora mieloide (CD33, CD34) junto con algunos propios de la serie megacarioblástica (CD41, CD61) y eritroide (CD235A, glicoforina), y característicamente el número de blastos es mayor en sangre periférica que en la médula ósea. En la mayoría de los casos la entidad remite espontáneamente en los 3 primeros meses de vida sin precisar tratamiento, salvo medidas sintomáticas y de soporte. (4,5)

La asociación entre SD y leucemia aguda está bien definida, y estos pacientes presentan un riesgo 10-20 veces mayor que la población general de sufrir una LMA. Suele tratarse de una leucemia megacarioblástica (M7 en la clasificación FAB), que a menudo (casi en un 70% de los casos) viene precedida por una fase de síndrome mielodisplásico de comportamiento y terapéutica muy similares a los de la propia leucemia (5)

El síndrome mieloproliferativo neonatal transitorio y la leucemia mieloblástica representan un continuo de mieloproliferación clonal en el SD. Para ambos trastornos es fundamental el desequilibrio de la dosis de genes del cromosoma 21 humano. Un evento patogénico crítico compartido adicional implica la adquisición de mutaciones somáticas características en el gen GATA1. El gen, ubicado en el cromosoma X (Xp11), codifica un factor de transcripción hematopoyético clave involucrado en la diferenciación de eritroides y megacariocitos. Estas mutaciones, que involucran los exones 2 o 3 del gen GATA1, dan como resultado la síntesis de una isoforma truncada aberrante (denominada GATA1 corta o GATA1) que es supuestamente oncogénica. (6,7)

HEMOGRAMA

La sangre periférica constituye el objeto del hemograma, análisis que reúne las mediciones, en valores absolutos y porcentuales y agrega el aspecto morfológico de las tres poblaciones celulares, leucocitos, eritrocitos y plaquetas. (8)

En el hemograma los valores de referencia pediátricos son diferentes de los del adulto y varían según la edad y el sexo. Debe considerarse, asimismo, que los rangos de referencia incluyen al 95% de la población "normal", es decir, la media poblacional ± 2 desviaciones estándar (DE). Valores fuera de este rango no siempre implican patología. Por lo tanto, es esencial valorar los datos obtenidos a través de una adecuada anamnesis y una minuciosa exploración clínica del paciente (8,9)

Índices eritrocitarios

■ **Número de hematíes (por unidad de volumen).** No es fiable para el diagnóstico de anemia. En general se observa disminuido en caso de anemia y elevado en algunas talasemias o en la policitemia. (9)

■ **Concentración de hemoglobina (Hb, g/dl).** Es el parámetro que mejor define la anemia. Puede calcularse multiplicando el número de hematíes (normocíticos, normocrómicos) $\times 3$. Debe tenerse en cuenta el volumen plasmático (puede existir hemodilución o hemoconcentración). (9)

■ **Hematocrito (Hto, %).** Es el volumen que ocupan los hematíes respecto al total de sangre. Puede calcularse multiplicando la [Hb] $\times 3$. (9)

■ **Volumen corpuscular medio (VCM, fL).** Representa la media del volumen de los hematíes. Equivale al Hto $\times 1000$ /eritrocitos. Diferencia entre anemias normocíticas, microcíticas (VCM bajo, < -2 DE) o macrocíticas (VCM elevado, $> +2$ DE). Como aproximación, en niños de 2-10 años el límite inferior sería = $70 + \text{edad}$ (años) y el límite superior (en > 6 meses) = $84 + 0,6 \times \text{año}$ (máximo 96 fl). La microcitosis es la alteración más frecuentemente encontrada en el hemograma pediátrico. (9)

■ **Hemoglobina corpuscular media (HCM, pg).** Informa del contenido medio de Hb de cada hematíe. Es la Hb [g/dl]/eritrocitos [$\times 10^{12}/l$]. Puede estar disminuido (hipocromía) o aumentado (hipercromía) y en general se correlaciona con el VCM (está disminuido en las anemias microcíticas y elevado en las macrocíticas) (9)

■ **Concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM, g/dl).** Representa la concentración media de hemoglobina de cada eritrocito Es la Hb [g/l]/Hto [%]. Se encuentra elevado cuando hay deshidratación eritrocitaria, como en la esferocitosis hereditaria o la drepanocitosis. Puede estar disminuida en la anemia ferropénica. (9)

■ **Amplitud de la distribución eritrocitaria (RDW o ADE, %).** Se calcula como la $DE \times 100$ (valor promedio) \div VCM. Informa del grado de dispersión de la población eritrocitaria, valorando la *anisocitosis* (eritrocitos anormales de diferente tamaño). Se encuentra elevado (>15%) en anemias carenciales (ferropénica, déficit B9 o B12) y es normal o está mínimamente elevado en las talasemias. Es habitual encontrarlo elevado en anemias hiperregenerativas (policromasia), por el mayor tamaño de las formas inmaduras de los hematíes. (9)

■ **Recuento de reticulocitos (valores absolutos, %).** El recuento de reticulocitos mide la producción de glóbulos rojos. Los reticulocitos corresponden a los glóbulos rojos jóvenes con RNA residual. El recuento de reticulocitos aumentado o disminuido permite clasificar a las anemias en regenerativas y arregenerativas. Se observa recuento disminuido o ausencia de reticulocitos en anemias por falla medular (aplasia, infiltración), y recuento de reticulocitos elevados asociado a las anemias secundarias a destrucción periférica (hemólisis). (8,9)

ALTERACIONES EN LA SERIE ROJA

La anemia se define por la disminución del número de hematíes y de la concentración de hemoglobina (Hb) por debajo de dos desviaciones estándar con respecto a la media que corresponde a su edad y sexo. A grandes rasgos, puede producirse anemia por aumento de las pérdidas (por sangrado), eritropoyesis insuficiente o inadecuada, hemólisis acelerada o por una combinación de causas.

La anemia generalmente se clasifica según el tamaño de los glóbulos rojos, medido por el volumen corpuscular medio (MCV). La anemia puede ser microcítica (MCV típicamente menor de $80 \mu\text{m}^3$ [80 fL]), normocítica (80 a $100 \mu\text{m}^3$ [80 a 100 fL]) o macrocítica (mayor de $100 \mu\text{m}^3$ [100 fl]). (10,11).

Anemia Microcítica

Hallazgo de anemia con presencia de eritrocitos de tamaño inferior a lo normal (VCM disminuido), generalmente asociada a hipocromía (HCM, CHCM disminuidas). La causa más frecuente en nuestro medio de anemia microcítica hipocrómica es la ferropenia. La anemia ferropénica se produce al no disponer de una cantidad de hierro suficiente para la síntesis de la hemoglobina, ya sea por defecto en los aportes exógenos de hierro (carencial) o por incremento de las necesidades de hierro del organismo (no carencial). La ferropenia es la deficiencia nutricional más frecuente en el mundo y la anemia ferropénica la enfermedad hematológica más común en la edad pediátrica, con una prevalencia estimada del 10-20%. Diferentes estudios indican que cuando el aporte de hierro es insuficiente para cubrir los requerimientos se producen etapas progresivas de severidad de la deficiencia de hierro, hasta llegar a su forma más severa la anemia microcítica hipocrómica. El hierro es un elemento esencial en el metabolismo de la mayoría de los organismos vivos, necesario para la formación de la mielina, el metabolismo de las neuronas y la síntesis de neurotransmisores, por lo que afecta el crecimiento en la infancia, el desarrollo motor y la coordinación, el lenguaje y los logros educativos en los niños escolares. Las anemias nutricionales, por deficiencia de hierro y deficiencia de vitamina A, son problemas comunes en países en desarrollo, que coexisten a menudo. El hierro es necesario en el funcionamiento y desarrollo de las diversas células del Sistema Nervioso Central, como cofactor para un número de enzimas involucradas en las reacciones de oxidación-reducción, síntesis de

neurotransmisores, especialmente serotonina, norepinefrina y dopamina, y catabolismo de otros neurotransmisores, y en el proceso de síntesis de mielina producida por los oligodendrocitos. (8, 10, 12)

Anemia Macrocítica

Hallazgo de hemoglobina bajo con presencia de eritrocitos de tamaño mayor a lo normal (VCM elevado). Con mayor frecuencia es provocada por déficits en vitamina B12 o ácido fólico que son esenciales para la síntesis de DNA y reproducción celular, afectando a los eritrocitos, pero también a las otras poblaciones celulares. Los síndromes mielodisplásicos suelen presentarse con anemia macrocítica porque generan eritropoyesis ineficaz, anemia que está acompañada generalmente de citopenias y alteraciones morfológicas en las otras series. Otras causas de anemia macrocítica son las anemias secundarias a hepatopatías crónicas, pacientes gastrectomizados, tratamientos con fármacos que afectan el metabolismo del ácido fólico y anemias regenerativas como es el caso de anemias hemolíticas que presentan aumento de glóbulos rojos jóvenes (reticulocitos) que tienen un volumen más alto que los eritrocitos maduros. (8)

Anemia Normocítica Normocrómica

Se observa disminución de la hemoglobina y hematocrito, sin alteración de los índices eritrocitarios. Puede originarse por diversas causas, algunas hematológicas como hipoplasia y aplasia medular, o etapas iniciales de anemia por sangrado (previo a la producción de ferropenia) y también causas no hematológicas como la anemia de insuficiencia renal crónica por déficit de eritropoyetina. La anemia secundaria a cuadros inflamatorios crónicos en sus etapas iniciales también puede presentarse con normocitosis y normocromía. (8)

Poliglobulia, policitemia

Se define como el aumento del contenido de Hb o del número de eritrocitos totales, con valores por encima de +2 DE para la edad y sexo. Antes de considerar una patología hematológica, es relevante para el médico no especialista, reconocer algunas causas de pseudopoliglobulias o policitemias relativas tales como: hemoconcentración (deshidratación severa, quemaduras). (8,9)

Policitemias secundarias. Son de largo las más frecuentes en Pediatría y se deben a un aumento del estímulo medular mediado por eritropoyetina (EPO), generalmente en situaciones de hipoxemia mantenida (cardiopatías congénitas cianosantes, neumopatía crónica, hábitat a grandes alturas, metahemoglobinemia, carboxihemoglobinemia, hemoglobinopatías de alta afinidad por el oxígeno), pero también por tumores secretores de EPO (tumores de fosa posterior, nefroblastoma, hemangioblastoma, hepatoma, feocromocitoma), enfermedades renales o por administración exógena de testosterona u hormona del crecimiento. (9)

Policitemias primarias. La policitemia vera es un trastorno mieloproliferativo extremadamente raro en la infancia. Cursa con Hb >20 g/dl y suele afectar otras series. La EPO está normal o baja. Existe también una policitemia o eritrocitosis benigna familiar, que cursa con similares cifras, pero es un trastorno benigno que no afecta a otras series y tiene una índole hereditaria (9)

HEMOGRAMA EN EL PACIENTE CON SÍNDROME DE DOWN

Se ha reconocido desde hace mucho tiempo que los parámetros hematológicos difieren en niños con SD. Varios artículos enfatizan la necesidad de referencias

específicas de valores de los parámetros hematológicos en SD ya que los recuentos de un niño con SD con parámetros estándar podrían ser engañoso. Neutrofilia, trombocitopenia y policitemia se describen en el 80%, 66% y 34%, respectivamente, de los recién nacidos con SD. En general se describen como anomalías leves, de curso benigno y con resolución espontánea en las primeras semanas de vida. (4, 14, 15)

Células blancas de la sangre: La primera anomalía hematológica notificada en niños sanos con SD fue leucopenia. Aunque las implicaciones clínicas de la leucopenia leve informadas en niños con SD no están claras, esta población tiene la función inmunológica deteriorada. La neutrofilia fue la anomalía hematológica más común detectada por Henry et al. [2007], observado en 80% de su cohorte. La neutrofilia tiene una frecuencia del 2,7% y 3,7% en los informes de Kim et al. [2011] y Martínez-Macías [2016]. Kim y col. [2011] atribuyó tales variaciones a diferencias geográficas o étnicas, pero refiere se necesitan estudios adicionales. (14, 16)

Plaquetas: La trombocitopenia en el SD se informó por primera vez en dos de tres hermanos con SD en 1966. La trombocitopenia se ha demostrado desde entonces consistentemente en recién nacidos con SD. Kivivuori y col. [1996] siguió prospectivamente los recuentos de plaquetas de 25 recién nacidos con SD durante su primer año y determinó que la trombocitopenia es generalmente de corta duración, resolviéndose en las primeras semanas, y reemplazado a partir de entonces por trombocitosis. Parece ser una característica del SD en lugar de un indicador de enfermedad grave. (14, 17)

Los neonatos con fenotipo Down pueden presentar también neoplasias hematológicas y trastornos afines, con blastos en sangre periférica y/o médula ósea, de presentación clínica y pronóstico variables. (5)

SERIE ROJA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN

La anemia por deficiencia nutricional es común en los individuos con SD debido a problemas nutricionales. El reconocimiento temprano y el tratamiento de la deficiencia de hierro en niños con SD se considera importante en el desarrollo mental. En la evaluación de los hemogramas realizados a la edad de 1 año en los seguimientos pediátricos, la anemia por deficiencia de hierro puede pasarse por alto debido a la macrocitosis en personas con SD. Microcitosis relativas en el SD deben ser valoradas cuidadosamente, ya que una deficiencia de hierro puede tener consecuencias no solo desde el punto de vista hematológico, sino también a otros muchos niveles, especialmente en relación con la capacidad de aprendizaje y del comportamiento, así como con los fenómenos de mielinización y funcionamiento dopaminérgico. Si existe alguna sospecha de deficiencia de hierro en niños con SD, otras medidas del estado del hierro, como concentraciones de ferritina debe ser empleado. (15,18,19)

La macrocitosis fue el trastorno más frecuente en los estudios que evaluaron los trastornos hematológicos en el SD. El aumento del volumen corpuscular medio eritrocitario (VCM) o macrocitosis es un fenómeno clásicamente descrito en niños y adultos con SD, que aparece de forma independiente a la patología cardíaca. Su etiología y significado clínico resultan todavía inciertos. Las posibles causas incluyen deficiencias de vitamina B12 o ácido fólico, alto recambio celular, anomalías enzimáticas y alteraciones en la membrana del eritrocito. El VCM alto

podría reflejar un aumento de la eritropoyesis en respuesta a un metabolismo oxidativo deteriorado. Esto puede ocurrir como un efecto de dosificación de genes dado que el gen de superóxido dismutasa (SOD1) se encuentra en el cromosoma 21. Otros estudios refieren que la macrocitosis puede ser secundario a una vía de remetilación de folato alterada, secundaria a un aumento de la actividad de la cistationina P-sintasa (CBS), cuyo gen está presente en el cromosoma 21. (14, 15,16,18,20)

Diversos estudios confirmaron la policitemia como algo común en recién nacidos con SD, con una prevalencia que oscila entre el 8% y 64%. La policitemia suele ser transitoria y benigna y solo pacientes con policitemia sintomática con hematocrito >70% debe considerarse para tratamiento, como con cualquier otro recién nacido. (16, 17)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las anomalías hematológicas son frecuentes en los niños con SD. En su mayoría son benignas, los cambios neonatales incluyen policitemia, neutrofilia y trombocitopenia. Sin embargo, el trastorno de mayor importancia clínica en el periodo neonatal es, sin duda, el síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT), leucemia transitoria o mielopoyesis anormal transitoria. En cambios posteriores de la niñez se incluyen policitemia secundaria, macrocitosis, aumento de ancho de distribución de glóbulos rojos, leucopenia y disfunción inmunológica. Los trastornos hematológicos pueden ser tanto estructurales como debidos a deficiencias nutricionales. Las anemias nutricionales, son problemas comunes en países en desarrollo, sin embargo, no existen estudios que determinen su coexistencia en niños con SD a pesar de que esta alteración cromosómica es la causa más común de deficiencia mental de origen genético en la población mundial. El reconocimiento temprano de las deficiencias nutricionales es de gran importancia para los procesos de desarrollo mental y motor. El problema radica en que existen pocos datos con relación a la patología benigna hematológica y a los valores de referencia sanguíneos en este grupo de población; en México y en el Instituto Nacional de Pediatría no se ha reportado información y su conocimiento podría ser de gran utilidad en la práctica clínica diaria y sería la base para futuros estudios y referencia para otros centros hospitalarios sobre esta población pediátrica

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

Planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las principales alteraciones detectadas en la serie roja del hemograma y las repercusiones presentadas en los pacientes con Síndrome de Down atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

Las personas con Síndrome de Down tienen una mayor probabilidad en comparación con la población general de presentar alteraciones a nivel hematológico. La morbilidad de los pacientes con Síndrome de Down genera costos médicos 12 a 13 veces mayores que los presentados por la población general

durante los primeros cuatro años de vida. Causas frecuentes de hospitalización son complicaciones de leucemia, respiratorias, hipotiroidismo y demencia.

En los últimos años se ha desarrollado un gran interés por la patogenia de las enfermedades hematológicas en los niños con Síndrome de Down. Es bien conocido el riesgo incrementado respecto a la población general de desarrollar una leucemia aguda en los primeros años de vida. Sin embargo, no hay estudios que proporcionen información de la situación respecto a las alteraciones hematológicas benignas. Conocer es esencial para generar propuestas de intervención por lo que con esta investigación se busca comprender las diferencias en los resultados del hemograma en comparación con la población general y determinar el seguimiento que se necesita en estos pacientes.

Los avances científicos específicos han aportado cada vez más atención a la enfermedad hematológica en el Síndrome de Down, pero todavía hay escasez de información sobre muchas condiciones. La detección, identificación y tratamiento oportuno de los problemas médicos subyacentes pueden mejorar significativamente los resultados cognitivos y la evolución de los pacientes. Se pretende integrar una pauta práctica y útil con los resultados de la investigación en el correcto manejo de las personas con Síndrome de Down desde el punto de vista hematológico, además de identificar a aquellos sujetos que necesitan una valoración más exhaustiva.

La descripción de la serie roja, especialmente en niños con Síndrome de Down fuera del periodo neonatal y población adulta, supone un tema escasamente estudiado. La anemia por deficiencia de hierro, particularmente si ocurre durante estados críticos del desarrollo, afecta el desarrollo cognitivo y conductual, así como el funcionamiento intelectual y rendimiento escolar, lo que cobra particular relevancia en niños con Síndrome de Down que ya presentan discapacidad intelectual. La incertidumbre de saber si los valores hematológicos son comparables a la población general, puede conducir a infra o supradiagnosticar distintas entidades. Conocer los valores de referencia en la población con síndrome de Down, permitiría optimizar su manejo, incluyendo entre otras ventajas, una correcta derivación de los mismos a los especialistas pertinentes, así como una justificada administración de feroterapia, cuyos beneficios incluyen además de los hematológicos, un adecuado desarrollo neurológico. Por ello investigar sobre las alteraciones en la serie roja en Síndrome de Down se vuelve fundamental

OBJETIVOS.

a) Objetivo General

-Establecer las principales alteraciones hematológicas en la serie roja del hemograma que presentan los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría

b) Objetivos Específicos

- Identificar los valores hematológicos en la serie roja del hemograma en pacientes con Síndrome de Down
- Comparar los valores hematológicos de los pacientes con Síndrome de Down con los valores de referencia pediátricos de la serie roja del hemograma
- Estimar la frecuencia de anemia en los pacientes con síndrome de Down

- Especificar el tipo de anemia más frecuente de acuerdo al volumen corpuscular medio entre los pacientes con Síndrome de Down
- Determinar la frecuencia de policitemia de los pacientes con Síndrome de Down
- Definir edad de presentación más frecuente de las alteraciones hematológicas de la serie roja entre los pacientes con síndrome de Down

MATERIAL Y MÉTODO

a. Clasificación de la investigación. Diseño observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo

b. Universo de estudio

Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes pediátricos menores de 18 años con síndrome de Down de ambos géneros atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1ero de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2020 que cuenten con una o más biometrías hemáticas en este periodo de tiempo

Criterios de exclusión:

1. Expedientes incompletos que no proporcionen toda la información necesaria para el estudio
2. Pacientes en quienes no se reporten biometrías hemáticas en el período establecido del estudio

c. Selección de los sujetos que participarán en la investigación

Fueron los pacientes pediátricos con diagnóstico de Síndrome de Down y seguimiento en la Clínica de Down del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 2001 a diciembre de 2020.

d. Tabla de variables

VARIABLES

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

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Hemoglobina	Proteína transportadora de oxígeno. Puede calcularse multiplicando el número de hematíes (normocíticos, normocrómicos) x 3.	Razón	1=> 2 DE para su edad 2= Entre la media poblacional ± 2 DE 3= < 2 DE para su edad

Hematocrito	Es el volumen que ocupan los hematíes respecto al total de sangre. Puede calcularse multiplicando la [Hb] x 3	Razón	1=> 2 DE para su edad 2= Entre la media poblacional ± 2 DE 3= < 2 DE para su edad
Volumen corpuscular medio	Representa la media del volumen de los hematíes. Equivale al Hto [%] x 1000/eritrocitos [x10 ⁹ /l].	Ordinal	1= Macrocítica > 2 DE para su edad 2= Normocítica, Entre la media poblacional ± 2 DE 3= Microcítica, < 2 DE para su edad
Hemoglobina corpuscular media	Informa del contenido medio de Hb de cada hematíe. Es la Hb [g/dl]/eritrocitos [x10 ¹² /l].	Ordinal	1= Hiper Cromía, > 2 DE para su edad 2= Normocromía, Entre la media poblacional ± 2 DE 3= Hipocromía < 2 DE para su edad
Amplitud de la distribución eritrocitaria	Se calcula como la DE x 100 (valor promedio)/VCM. Informa del grado de dispersión de la población eritrocitaria	Razón	1=> 2 DE para su edad 2= Entre la media poblacional ± 2 DE 3= < 2 DE para su edad
Síndrome de Down	Síndrome de origen cromosómico caracterizado por trisomía del cromosoma 21	Nominal	1= Si 2= No

Anemia	Disminución del número de hematíes y de la concentración de hemoglobina (Hb) por debajo de dos desviaciones estándar (DE) con respecto a la media que corresponde a su edad y sexo	Ordinal	1=Leve 2=Moderada 3=Severa
Policitemia	Se define como el aumento del contenido de Hb o del número de eritrocitos totales, con valores por encima de +2 DE para la edad y sexo	Nominal	1=Sí 2=No
Fecha de nacimiento	Tiempo especificado por el día, mes y año en el que nace el sujeto	Razón	Fecha de nacimiento
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina	Nominal	1= Femenino 2= Masculino

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se hizo un muestreo por conveniencia en donde se incluyó la totalidad de expedientes de pacientes con SD atendidos en la Clínica de Down del periodo comprendido del 1 de enero de 2001 al 31 de diciembre de 2020

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Plan de procesamiento de datos: Se usó el programa Excel 2013 para el procesamiento de información y el banco de datos de Excel se exportó al paquete estadístico SPSS versión 21 para su posterior análisis

Plan de presentación de la información: La información obtenida se presentó a manera de tablas y gráficos para su correcta y fácil interpretación.

Plan de análisis estadístico: El análisis de los datos se realizó a través del Software estadístico SPSS

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 555 pacientes con SD, de ambos géneros y con edades comprendidas entre 1 día de vida y 18 años. Del total de la muestra se

puede apreciar que los pacientes del sexo femenino representaron el 46.5% y del sexo masculino el 53.5%, además se aprecia la distribución por grupo de edad en donde el 33.3% de las muestras se encuentran entre las edades de 2 a 6 años (Gráfica y tabla 1)

Gráfica 1

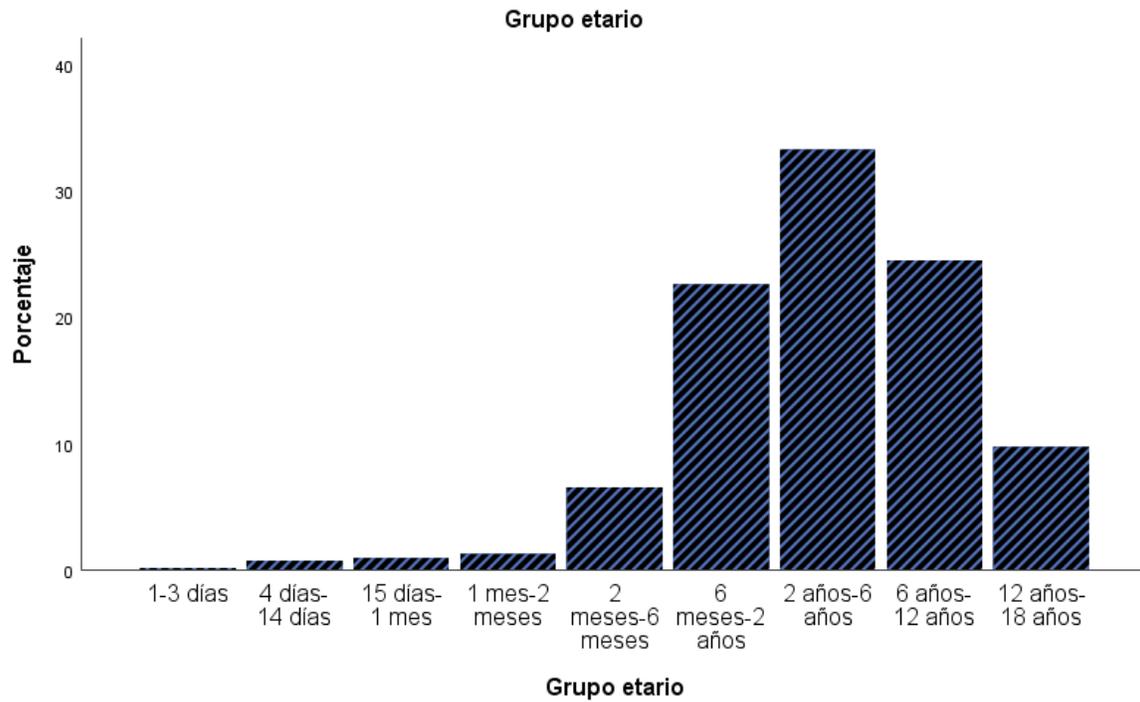


Tabla 1. Grupo etario

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1-3 días	10	.2	.2	.2
4 días-14 días	36	.8	.8	1.0
15 días-1 mes	44	1.0	1.0	2.0
1 mes-2 meses	59	1.3	1.3	3.3
2 meses-6 meses	301	6.6	6.6	9.8
6 meses-2 años	1034	22.6	22.6	32.5
2 años-6 años	1521	33.3	33.3	65.7
6 años-12 años	1120	24.5	24.5	90.2
12 años-18 años	446	9.8	9.8	100.0
Total	4571	100.0	100.0	

El total de número de muestras realizadas en pacientes con SD en el período comprendido entre enero de 2001 a diciembre de 2020 fue de 4571, la prevalencia total de anemia fue de 7.9% (n=360 muestras) (Gráfica y tabla 2), menor a la presentada por la población general en edad pediátrica con una prevalencia estimada del 10-20%. El grupo en el que se presentó mayor prevalencia de anemia fue en el comprendido entre 2 y 6 meses (Tabla 3).

Tabla 2. Clasificación de anemia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin anemia	4211	92.1	92.1	92.1
	Anemia	360	7.9	7.9	100.0
	Total	4571	100.0	100.0	

Gráfica 2

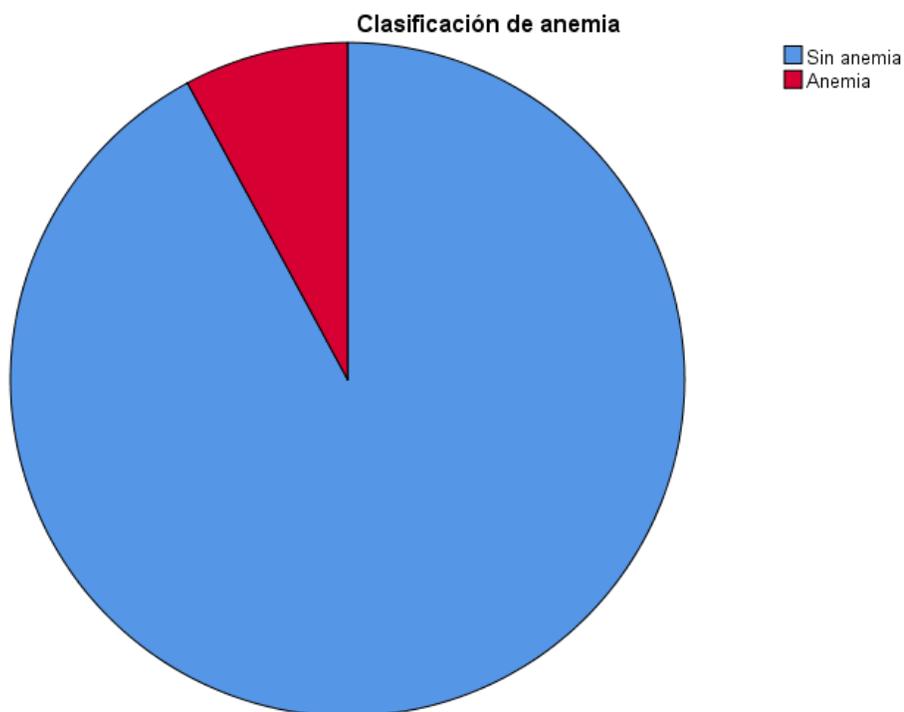


Tabla 3 Grupo etario*Clasificación de anemia

		Clasificación de anemia		Total	
		Sin anemia	Anemia		
Grupo etario	1-3 días	Recuento	10	0	10
		% dentro de Grupo etario	100.0%	0.0%	100.0%

	% dentro de Clasificación de anemia	0.2%	0.0%	0.2%
4 días-14 días	Recuento	28	8	36
	% dentro de Grupo etario	77.8%	22.2%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	0.7%	2.2%	0.8%
15 días-1 mes	Recuento	40	4	44
	% dentro de Grupo etario	90.9%	9.1%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	0.9%	1.1%	1.0%
1 mes-2 meses	Recuento	55	4	59
	% dentro de Grupo etario	93.2%	6.8%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	1.3%	1.1%	1.3%
2 meses-6 meses	Recuento	202	99	301
	% dentro de Grupo etario	67.1%	32.9%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	4.8%	27.5%	6.6%
6 meses-2 años	Recuento	912	122	1034
	% dentro de Grupo etario	88.2%	11.8%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	21.7%	33.9%	22.6%
2 años-6 años	Recuento	1430	91	1521
	% dentro de Grupo etario	94.0%	6.0%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	34.0%	25.3%	33.3%
6 años-12 años	Recuento	1099	21	1120
	% dentro de Grupo etario	98.1%	1.9%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	26.1%	5.8%	24.5%
12 años-18 años	Recuento	435	11	446
	% dentro de Grupo etario	97.5%	2.5%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	10.3%	3.1%	9.8%
Total	Recuento	4211	360	4571
	% dentro de Grupo etario	92.1%	7.9%	100.0%
	% dentro de Clasificación de anemia	100.0%	100.0%	100.0%

De acuerdo a la clasificación de anemia por volumen corpuscular medio (VCM) el principal hallazgo fue anemia normocítica con una prevalencia de 7% en el total de muestras, en segundo lugar se reportó anemia macrocítica (prevalencia= 0.6%) siendo lo menos frecuente la anemia microcítica (prevalencia=0.3%) (Gráfica 3 y tabla 4). La prevalencia de microcitosis (Gráfica 4 y tabla 5). en niños con SD fue de 0.7% (n= 32, 20 no anémico, 12 anémicos) y de macrocitosis (Gráfica 5 y tabla 6). del 6.1% (n=278; 252 no anémico; 26 anémico)

Tabla 4. Clasificación de anemia de acuerdo a VCM

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin anemia	4211	92.1	92.1	92.1
	Anemia Microcítica	12	.3	.3	92.4
	Anemia Normocítica	322	7.0	7.0	99.4
	Anemia Macrocítica	26	.6	.6	100.0
	Total	4571	100.0	100.0	

Gráfica 3

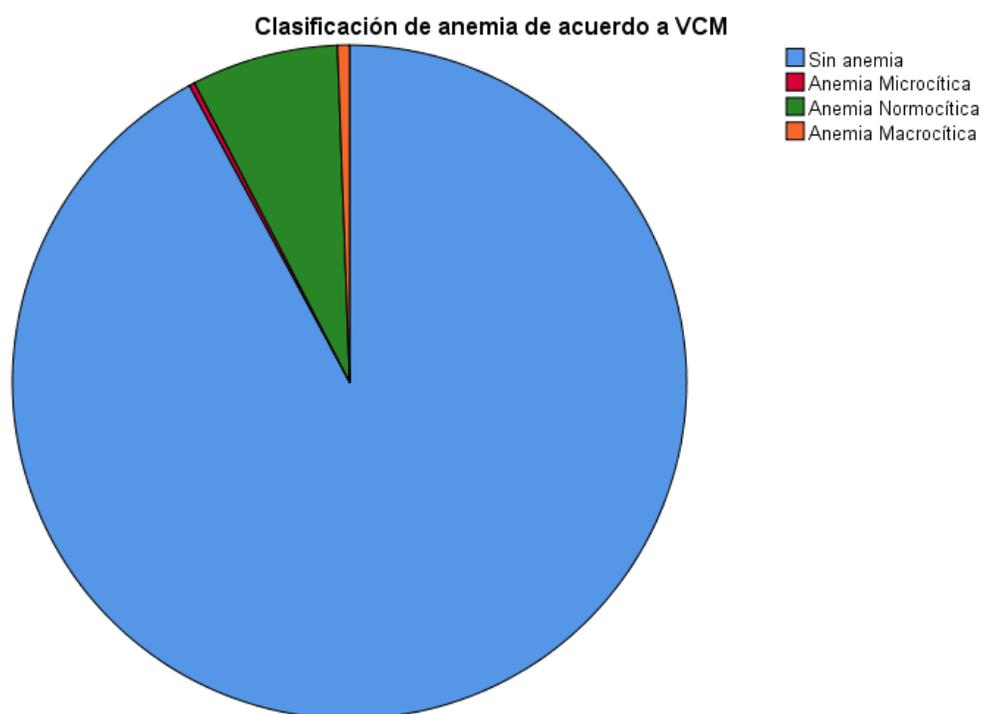


Tabla 5. Microcitosis

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	VCM normocítico	4539	99.3	99.3	99.3

Microcitosis	32	.7	.7	100.0
Total	4571	100.0	100.0	

Gráfica 4

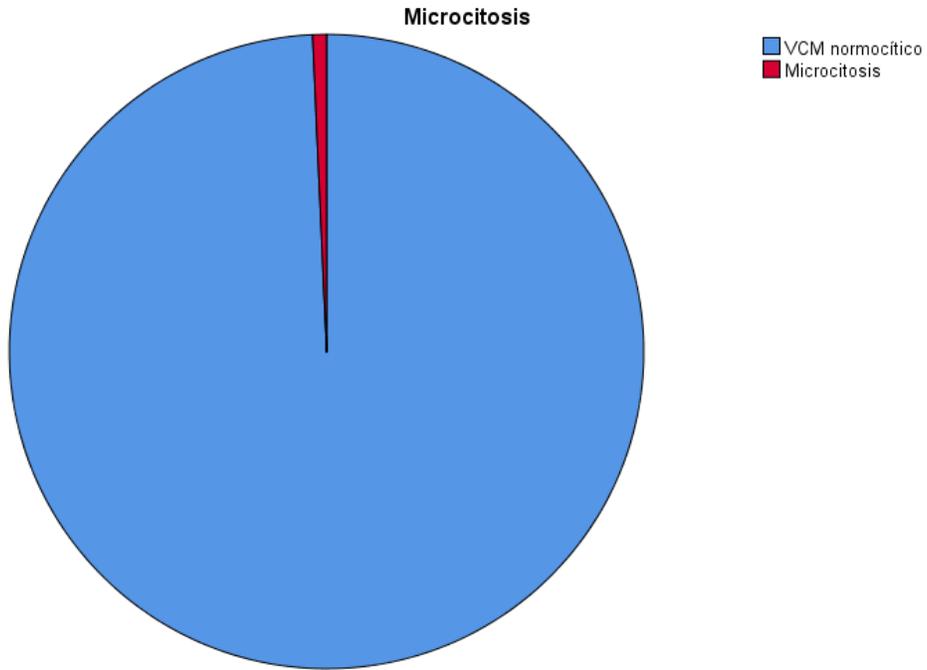
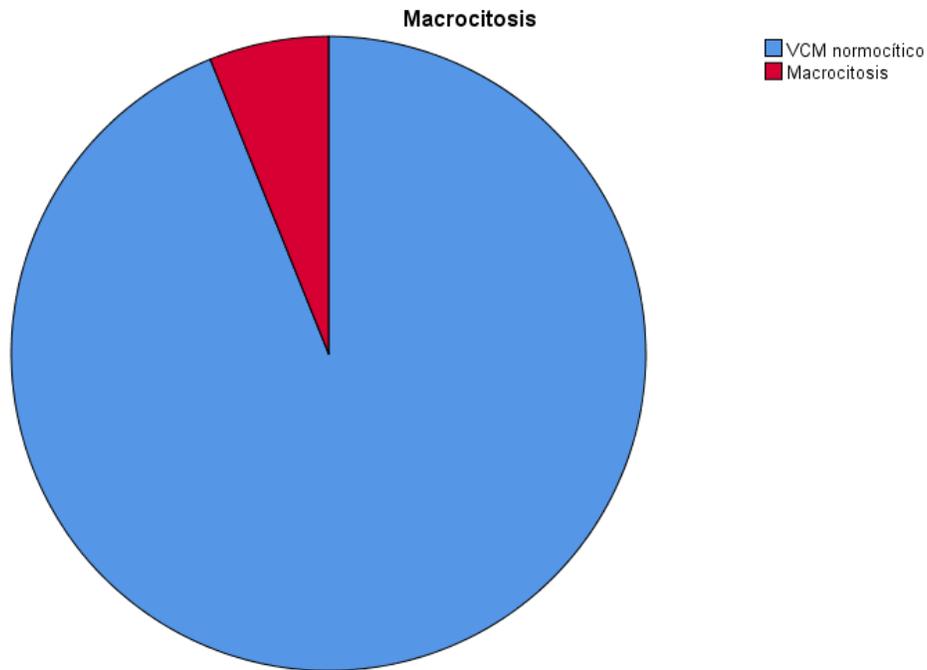


Tabla 6. **Macrocitosis**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	VCM normocítico	4293	93.9	93.9	93.9
	Macrocitosis	278	6.1	6.1	100.0
	Total	4571	100.0	100.0	

Gráfica 5

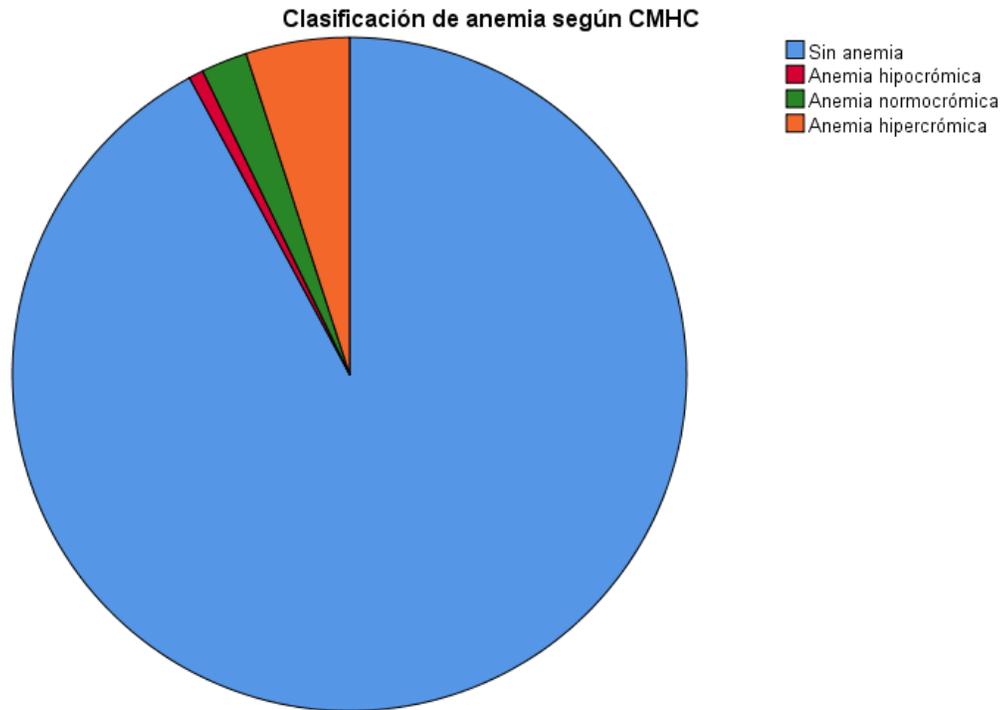


La tabla 7 muestra la clasificación de anemia según la Concentración corpuscular Media de Hemoglobina, con una prevalencia de anemia hipocrómica del 0.7% en el total de la muestra, normocrómica del 2.2% e hiperocrómica del 5% (Gráfica 6 y tabla 7)

Tabla 7. Clasificación de anemia según CMHC

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Sin anemia	4211	92.1	92.1	92.1
	Anemia hipocrómica	32	.7	.7	92.8
	Anemia normocrómica	101	2.2	2.2	95.0
	Anemia hiperocrómica	227	5.0	5.0	100.0
	Total	4571	100.0	100.0	

Gráfica 6

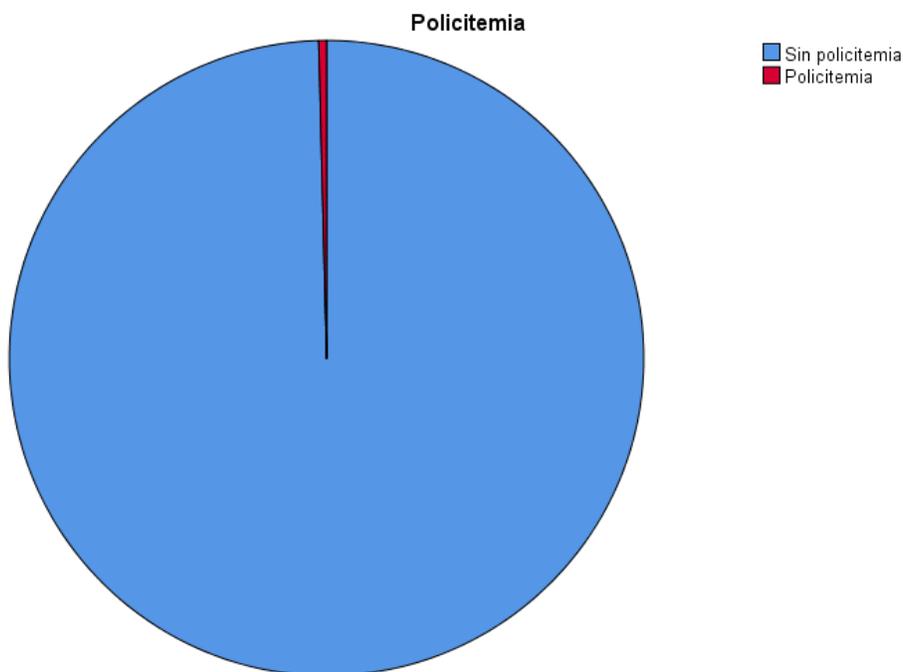


La prevalencia de policitemia fue de 0.4%, la edad con mayor frecuencia de presentación fue en el periodo comprendido entre 1 y 3 días, acorde a lo encontrado en la literatura. (Gráfica 7 y tabla 8)

Tabla 8. Policitemia

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	4553	99.6	99.6	99.6
	1	18	.4	.4	100.0
	Total	4571	100.0	100.0	

Gráfica 7



La media y desviación estándar de los valores de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y concentración corpuscular media de hemoglobina fueron de 13.85 g/dL \pm 2.02 g/dL, 40.99% \pm 5.88%, 92.48 fL \pm 5.45 fL y 33.83 q/dL \pm 4.87 q/dL respectivamente. En la tabla 9 se muestran la media y desviación estándar de los componentes de la serie roja presentados en el estudio por grupo etario.

Tabla 9. Valores de la serie roja de acuerdo a edad

Edad	Hemoglobina (Hb g/dL)	Hematocrito (HTO %)	Volumen Corpuscular Medio (VCM fL)	Concentración Corpuscular Media de Hemoglobina (CMHC g/dL)
1-3 días	18.86 (2.17)	56.61 (7.33)	109.10 (6.76)	33.41 (0.91)
4-14 días	15.86 (2.84)	46.56 (11.37)	102.68 (7.32)	33.48 (1.31)
15 días-1 mes	14.00 (2.83)	42.05 (8.42)	98.59 (9.00)	33.28 (0.89)
1 mes-2 meses	11.97 (2.02)	35.63 (6.01)	95.18 (7.68)	33.63 (1.02)
2 meses-6 meses	11.68 (2.01)	35.05 (6.19)	91.50 (5.48)	33.35 (1.04)
6 meses-2 años	12.77 (2.11)	38.22 (6.40)	90.80 (6.16)	33.40 (1.28)
2 años-6 años	13.93 (1.66)	41.08 (4.65)	91.76 (4.86)	34.08 (8.29)
6 años-12 años	14.64 (1.25)	43.05 (3.73)	93.45 (3.97)	34.03 (0.90)

12 años-18 años	15.48 (1.42)	45.68 (4.03)	94.89 (4.37)	33.88 (0.88)
-----------------	--------------	--------------	--------------	--------------

11. DISCUSIÓN

Las alteraciones hematológicas son más frecuentes en los individuos con SD que en la población general, siendo la neutropenia, trombocitopenia, policitemia, anemia y macrocitosis las alteraciones benignas que se han reportado con mayor frecuencia en la literatura. De acuerdo con las guías de seguimiento médico de niños con SD se debe realizar una biometría hemática a todo paciente con SD al nacimiento, a los 6 meses de vida, al año y posteriormente de manera anual para descartar alteraciones hematológicas. Entre los hallazgos encontrados en el estudio al comparar los valores hematológicos de los pacientes con SD con los valores de referencia pediátrico se reportaron valores inferiores de hemoglobina y hematocrito en las edades comprendidas de 4 días a 2 meses lo cual puede deberse a las patologías de base presentadas por los pacientes al momento de la toma de la muestra. Se reportaron valores más elevados en comparación a los de referencia en los grupos de 6 meses a 18 años en cuanto a hemoglobina y hematocrito. Se encontraron diferencias en el volumen corpuscular medio y concentración media de hemoglobina corpuscular en todos los grupos etarios, con menor variabilidad en hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio y concentración media de hemoglobina corpuscular que lo presentando en los valores de referencia pediátricos por lo que se debe considerar establecer valores específicos para la población con SD, en diversos estudios se ha hecho énfasis a la importancia de esto, ya que se han visto diferencias significativas con los valores de referencia de la población general y se pueden pasar por alto alteraciones hematológicas importantes como deficiencia de hierro al tomar como parámetro lo establecido para la población pediátrica (21)

En cuanto a la anemia, en el presente estudio fue detectada una prevalencia de 7.9% por debajo de la estimada para países en desarrollo en la población general y a la reportada en otros estudios de pacientes con SD como el realizado por Leal et al quien refiere una prevalencia de anemia de 20.12%. Se coincide con el estudio anterior en que los individuos con SD muestran una prevalencia menor de anemia que los individuos sin SD. La anemia es un problema de salud pública asociado a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad. Es ocasionada por múltiples causas tanto nutricionales como no nutricionales, en la literatura se reporta como principal causa la deficiencia de hierro presentando una anemia microcítica hipocrómica, sin embargo, en el presente estudio la prevalencia de anemia ferropénica fue baja, de 0.3% en el total de muestras, menor a la reportada en la literatura. (12)

El tipo de anemia que se reportó con mayor frecuencia es normocítica normocrómica lo que no coincide con lo reportado en la literatura y puede estar relacionado con las patologías de base presentadas por los pacientes al momento de la toma de la muestra

Se reportó una prevalencia de microcitosis de 0.7%, lo cual puede estar relacionado con una deficiencia de hierro. Es importante su detección ya que el hierro es un elemento esencial para la formación de mielina, el metabolismo de las

neuronas y la síntesis de neurotransmisores por lo que afecta el crecimiento en la infancia, el desarrollo motor y la coordinación, el lenguaje y los logros educativos en los niños escolares

La macrocitosis esta descrita en niños y adultos con SD, su etiología y significado clínicos resultan inciertos, en el presente estudio se reportó una prevalencia de 6.1%, lo cual cobra relevancia clínica ya que a consecuencia de esto afecciones como anemia ferropénica o talasemia pueden pasar desapercibidas con las consecuencias que representa no sólo desde el punto de vista hematológico sino también para la mielinización, el desarrollo y el aprendizaje. Sería recomendable la medición de hierro, vitamina B12 y ácido fólico en pacientes con macrocitosis para valorar la correlación con la deficiencia de estas, sin embargo, estudios previos han demostrado que esta no es la causa de macrocitosis en la mayoría de los pacientes con SD, como se refiere en el estudio realizado por James et al. (14) De acuerdo con lo descrito por Andres et al neutrofilia, trombocitopenia y policitemia se describen en el 80%, 66% y 34%, respectivamente, de los recién nacidos con SD, sin embargo, en este estudio la prevalencia de policitemia se presentó únicamente en el 0.4% de las muestras siendo más frecuente en el periodo neonatal. H. Avellón Liaño, et al. la asocian a concentraciones elevadas de eritropoyetina en el cordón umbilical secundario a hipoxemia intraútero y las cardiopatías congénitas presentes de manera frecuente en SD. James et al se refiere a un estudio prospectivo longitudinal con seguimiento por 12 meses en 25 neonatos con SD y policitemia, en los cuales en el 64% se resuelve la policitemia a las 8 semanas de vida aproximadamente, similar a lo presentado en este estudio en el cual la mayor prevalencia fue en los primeros días de vida. (5, 14, 15)

12. CONCLUSIONES

Los niños con SD son propensos a presentar alteraciones hematológicas por lo que se recomienda realizar al menos una biometría hemática al nacimiento, a los 6 meses de vida, al año y posteriormente de manera anual. La prevalencia de anemia es menor a la población general en niños con SD, sin embargo, es importante su prevención, detección y tratamiento. Es importante establecer valores de referencia específicos para SD, ya que se han visto diferencias significativas con los valores de referencia pediátricos, sin embargo, se necesitan mayores estudios.

11. BIBLIOGRAFIA.

1. KAMINKER, Patricia; ARMANDO, Romina. Síndrome de Down: Primera parte: enfoque clínico-genético. *Archivos argentinos de pediatría*, 2008, vol. 106, no 3, p. 249-259.
2. DÍAZ-CUÉLLAR, S., et al. Genómica del síndrome de Down. *Acta pediátrica de México*, 2016, vol. 37, no 5, p. 289-296.
3. Robertson, J., Hatton, C., Emerson, E., & Baines, S. (2015). Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: a systematic review. *Seizure*, 29, 46-62.
4. CHOI, John K. Hematopoietic disorders in Down syndrome. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2008, vol. 1, no 5, p. 387

5. LIAÑO, H. Avellón, et al. Anomalías hematológicas asociadas al síndrome de Down: síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal y leucemia mieloblástica congénita. *Acta Pediatr Esp*, 2008, vol. 66, no 9, p. 459-463.
6. LUM, Su Han, et al. GATA1 mutations in a cohort of Malaysian children with Down syndrome-associated myeloid disorder. *Singapore medical journal*, 2016, vol. 57, no 6, p. 320.
7. BHATNAGAR, Neha, et al. Transient abnormal myelopoiesis and AML in Down syndrome: an update. *Current hematologic malignancy reports*, 2016, vol. 11, no 5, p. 333-341.
8. TORRENS, MÿNICA. Interpretaciÿn Clÿnica Del Hemograma. *Revista mÿdica clÿnica las Condes*, 2015, vol. 26, no 6, p. 713-725.
9. HUERTA ARAGONÉS, J. H.; CELA DE JULIÁN, E.; AEPAP. Hematología prÿctica: interpretaciÿn del hemograma y de las pruebas de coagulaciÿn. *AEPap, editor. Curso de Actualizaciÿn Pediatrÿa*, 2018, p. 507-6.
10. GARCÍA, MR Pavo; DÍAZ, M. Muñoz; FERNÁNDEZ, María Baro. Anemia en la edad pediÿtrica. *Form Act Pediatr Aten Prim*, 2016, vol. 9, no 4, p. 149-55.
11. JANUS, Jennifer; MOERSCHEL, Sarah K. Evaluation of anemia in children. *American family physician*, 2010, vol. 81, no 12, p. 1462-1471.
12. LEAL, Jorymar, et al. Coexistencia de anemia, depleciÿn de las reservas de hierro y deficiencia de vitamina A en niñÿs con sÿndrome de Down. *Revista de la Universidad del Zulia*, 2012, vol. 3, no 6, p. 140-167
13. DIXON, Natalia E., et al. Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics*, 2010, vol. 157, no 6, p. 967-971. e1.
14. JAMES, Rebecca; KINSEY, Sally. Haematological disorders in Down syndrome. *paeDiatRiCS aND Child health*, 2009, vol. 19, no 8, p. 377-380.
15. ANDRÉS, M.; FERNÁNDEZ, B.; FERNÁNDEZ-DELGADO, R. Alteraciones hematológicas en las personas con sÿndrome de Down. *ReV esp pediatR*, 2012, vol. 68, no 6, p. 421-3.
16. Martÿnez-MacÍas, F. J., Bobadilla-Morales, L., GonzÁlez-Cruz, J., Quiles-Corona, M., Corona-Rivera, A., Peña-Padilla, C., ... & Corona-Rivera, J. R. (2017). Descriptive study of the complete blood count in newborn infants with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(4), 897-904.
17. HENRY, E., et al. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: data from a multihospital healthcare system. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2007, vol. 143, no 1, p. 42-50.
18. Sarbay, H. (2018). Evaluation of hematological findings in children with Down syndrome. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 5(5), 1724.
19. Starc, T. J. (1992). Erythrocyte macrocytosis in infants and children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics*, 121(4), 578-581.
20. David, O., Fiorucci, G. C., Tosi, M. T., Altare, F., Valori, A., Saracco, P., ... & Gabutti, V. (1996). Hematological studies in children with Down syndrome. *Pediatric hematology and oncology*, 13(3), 271-275.
21. Arizmendi, K. A. F., Robledo, T. T. V., DÍaz, G. E., & Puente, L. D. C. G. (2021). Seguimiento mÿdico de los niñÿs con sÿndrome de Down. *Acta Pediatrÿica de Mÿxico*, 42(3), 142-148.

12. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Actividades	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr
Búsqueda bibliográfica	X								
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema		X							
Justificación, Objetivos (General y Específicos)			X						
MATERIAL Y METODOS Plan de análisis			X						
Recolección de la información				X	X				
Procesamiento de la información						X			
Análisis de la información							X		
Redacción de la Tesis								X	X
Presentación de tesis									X