



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS MÁS
FRECUENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON SÍNDROME DE DOWN QUE ACUDEN AL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL
2013 AL 2023.

PRESENTA:

DR. ABRAHAM CASTELLANOS OROZCO

TUTOR DE TESIS:

DRA. LETICIA MUNIVE BAÉZ

ASESORA METODOLÓGICA:

DRA. LUISA DÍAZ GARCÍA



Ciudad de México, 2024



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

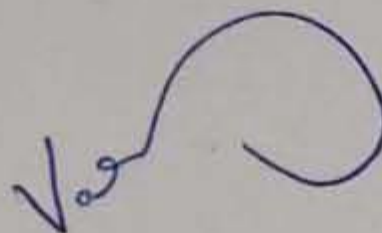
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS MÁS FRECUENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON SÍNDROME DE DOWN QUE ACUDEN AL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL
2013 AL 2023



DR. LUIS XOCHIHUA DÍAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



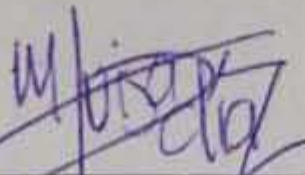
DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA PEDIÁTRICA



DRA. LETICIA MUNIVE BÁEZ
TUTORA DE TESIS



DRA. LUISA DÍAZ GARCÍA
ASESORA METODOLÓGICA

Durante toda mi vida siempre tuve una gran LUZ,
la cual me enseñó lo importante que es la LUCHA por mis sueños,
por mis metas, por el bien y el amor al prójimo y a la vida misma;
a ella le debo todo lo que soy, todo lo que tengo y
todo lo que lograré en lo que me queda por existir.

A ti, mi más puro y verdadero amor,
la más grande bendición que el Gran Arquitecto del Universo pudo darme;
te dedico no solo este trabajo, sino,
todo lo que conlleve el mismo, todo lo que sigue
y seguirá hasta el fin de mi existencia, porque al final, soy una extensión de ti.

Para ti, hasta los confines del firmamento, te amo mamá.

Agradecimientos

Quiero agradecer a toda la gente que estuvo conmigo de una forma u otra en el proceso de mi residencia, quiero que sepan que fueron parte importante de este proceso.

Mi familia nuclear, que pasamos por la “catástrofe” más dolorosa, y a pesar de la distancia física, siempre me sentí acompañado por ustedes, que, a pesar de no pedirles ayuda, siempre he sabido que están para mí, espero que sepan que yo estaré con ustedes.

Mis profesores de neurología, a quienes considero dentro de mi familia extendida; quienes con su experiencia me acompañaron y me educaron en el bello arte de las neurociencias.

Mis compañeros, que me acompañaron en mi desarrollo y crecimiento como neurólogo, especialmente a aquellos que tuve la oportunidad de enseñar, y que al final fueron mis maestros, espero que lo poco o mucho que les compartí, sea de su crecimiento y ayude no solo a los pacientes que toquen con sus manos, sino, también a las próximas generaciones de médicos.

Al Dr. Óscar Pérez González, quién no solo fue mi profesor de investigación, sino que también a pesar de sus múltiples ocupaciones, accedió a darme tutorías y apoyarme con el trabajo fuera del horario de clases.

Por último, y a quienes sigo considerando los más importantes y más grandes maestros de la neurología, quienes pusieron su salud en mis manos, y a quienes debo mis conocimientos; mis infinitos maestros, *los niños de México*.

Índice

Resumen-----	2
Abreviaturas-----	3
Título-----	5
Introducción-----	5
Marco teórico-----	6
Planteamiento del problema-----	8
Justificación-----	8
Hipótesis-----	9
Objetivos-----	9
Material y métodos-----	9
Tipo de estudio-----	9
Población de estudio-----	9
Población objetivo-----	9
Población elegible-----	9
Criterios de selección-----	9
Criterios de inclusión-----	9
Criterios de exclusión-----	9
Criterios de eliminación-----	9
Variables-----	10
Muestreo y tamaño de muestra-----	16
Análisis estadístico-----	16
Aspectos éticos-----	17
Cronograma de actividades-----	18
Resultados-----	19
Discusión-----	26
Conclusiones-----	28
Bibliografía-----	29

Resumen

El Síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía compatible con la vida más frecuente a nivel mundial, con una incidencia de 200,000 casos por año, con manifestaciones multisistémicas predominando el compromiso neurológico, presentando diversidad de fenotipos clínicos, donde a pesar de su alta prevalencia en México no se cuenta con información de las manifestaciones clínicas neurológicas, del perfil evolutivo a lo largo de la vida, de los procesos diagnósticos y terapéuticos a los que son sometidos, ni de los protocolos de seguimiento interdisciplinario de los pacientes.

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es un centro de referencia nacional para la atención de pacientes con SD, por lo que es importante identificar los perfiles clínicos neurológicos para poder establecer programas de atención y seguimiento adecuados para cada uno de los pacientes, ya que generalmente llegan a evaluación al servicio de Neurología Pediátrica los pacientes que presentan como comorbilidad epilepsia, debiendo sensibilizar la evaluación temprana e identificación de múltiples trastornos: retraso global del neurodesarrollo-discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, síndrome hipotónico, evento vascular cerebral, entre otros; por lo que es importante conocer las características epidemiológicas, clínicas, la necesidad de recursos que este grupo de pacientes presenta en esta institución, para poder estandarizar guías de seguimiento clínico y terapéutico.

Este estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal de una cohorte de 51 pacientes con SD permitió cumplir con los objetivos de describir las manifestaciones neurológicas más comunes, se identificó la distribución poblacional por género y edad, cuáles son las manifestaciones neurológicas más frecuentes y se describió el perfil epiléptico de los pacientes con SD en edad pediátrica (desde el 1er día de vida hasta los 17 años, 11 meses con 29 días) con seguimiento en el INP durante los años 2013 al 2023. En la muestra se incluyeron todos los pacientes con SD que hayan sido valorados en el servicio de neurología durante el periodo establecido, no tomando en cuenta si el ingreso fue previo al mismo, la información se tomó de los expedientes clínicos.

Abreviaturas

CC: Cuerpo Calloso

CE: Crisis Epilépticas

CEFAC: Crisis Epilépticas Focales con Alteración de la Consciencia

CEFCD: Crisis Epilépticas Focales con Consciencia Desconocida

CEFD: Crisis Epilépticas Focales sin Determinación de Consciencia

CEFPB: Crisis Epilépticas Focales con Progresión a Bilateral

CEFPC: Crisis Epilépticas Focales con Preservación de la Consciencia

CEG: Crisis Epilépticas Generalizadas

E-EEG: Epilepsia por Electroencefalografía

EF: Epilepsia Focal

EFG: Epilepsia Focal y Generalizada

EG: Epilepsia Generalizada

EE: Estado Epiléptico

CET: Crisis Epilépticas Tónicas

CEA: Crisis Epilépticas Atónicas

CEM: Crisis Epilépticas Mioclónicas

EI: Espasmos Epilépticos

CEC: Crisis Epilépticas Clónicas

CETC: Crisis Epilépticas Clónico-Tónicas

CA: Crisis de Ausencia

CEFM: Crisis Epilépticas Focales no Motoras

CI: Capacidad Intelectual

DI: Discapacidad Intelectual

DC: Discapacidad Cognitiva

EEG: Electroencefalograma

FACE: Fármaco Anti-Crisis Epilépticas

CBZ: Carbamazepina

LCS: Lacosamida

LEV: Levetiracetam

LMT: Lamotrigina

OXC: Oxcarbazepina

PB: Fenobarbital

PHT: Fenitoína

PRM: Primidona

TPM: Topiramato

VPA: Valproato o derivados

FAP: Fármaco Anti-Psicótico

RSP: Risperidona

HLP: Haloperidol

OLZ: Olanzapina

QTP: Quetiapina
BDZ: Benzodiacepina

INP: Instituto Nacional de Pediatría

RGND: Retraso Global del Neurodesarrollo

RMN: Resonancia Magnética Cerebral

SD: Síndrome de Down

SNC: Sistema Nervioso Central

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TAC: Tomografía Axial Computada

TAP: Trastorno Específico del Aprendizaje

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

TEA: Trastorno del Espectro Autista

Título

Manifestaciones neurológicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Síndrome de Down que acuden al Instituto Nacional de Pediatría del 2013 al 2023.

Introducción

El Síndrome de Down (SD), es una entidad genética de incidencia significativa con manifestaciones neurológicas variables desde el nacimiento hasta la etapa adulta, subdiagnosticadas o generando poco interés en el médico de primer contacto o en el especialista que lleva el seguimiento del paciente. En nuestro Instituto existe la sensibilización en el tratamiento integral de estos pacientes, sin contar con la descripción y el análisis de las características neurológicas, justificando la realización de este estudio.

Marco teórico

El Síndrome de Down (SD), fue descrito por primera vez en 1866 por John Langdon Down, mencionando sus rasgos fenotípicos: pacientes con braquicefalia y cara “tipo indio americano”, frente corta, cara plana y ancha, mejillas prominentes, ojos profundos y alargados con situación oblicua, hipertelorismo, nariz “*simiana*”, labios son largos y gruesos con fisuras transversales, a los que llamo “*tipo Mongol*” por su semejanza con la raza mongólica, otras características descritas fueron lengua larga y ancha, piel rojiza con deficiencia en la elasticidad¹. En la actualidad, continúa siendo la cromosomopatía más frecuente con una incidencia de 1 por cada 650-1000 nacidos vivos en todo el mundo^{2,3} con una incidencia global de más de 200,000 casos por año⁴.

Etiología:

En el 95% de los pacientes con SD, se ha identificado como mecanismo la no disyunción meiótica ovárica, en un 4% por traslocación robertsoniana (14;21, 22;21, 21;21) y el 1% presentan mosaicismo⁵.

Existen diversas hipótesis genéticas demostradas en modelos murinos y humanos, la primera denominada “del efecto de la dosis del gen”, menciona que el fenotipo Down, depende del resultado acumulativo genes individuales ubicados en el cromosoma o región cromosómica triplicada, explicando a su vez las características de cardiopatía, dismorfias craneofaciales y cerebrales. La segunda hipótesis llamada “inestabilidad del desarrollo amplificada”, presenta desequilibrio en la dosis de estos genes, determinando alteraciones diversas en la proliferación y diferenciación celular neuronal, lo cual explica los diferentes perfiles fenotípicos, por ejemplo, la alteración a nivel distal del brazo largo del cromosoma 21 (HSA21) se ha asociado con discapacidad intelectual (DI). A pesar de los diferentes genotipos identificados el diagnóstico de SD se confirma mediante cariotipo^{4, 6, 7}.

Manifestaciones:

El SD presenta compromiso multisistémico, en el que las manifestaciones neurológicas se expresan desde el nacimiento y a lo largo de toda su vida, siendo progresivas comprometiendo la calidad de vida de los pacientes; las manifestaciones neurológicas en su mayoría son subdiagnosticadas, en ocasiones por desconocimiento del facultativo y en otras ocasiones por miedo de los familiares al estigma social².

En la actualidad se considera que la causa más frecuente de DI de origen genético se debe a SD, sin embargo existen pocas publicaciones en donde se analice el compromiso cognitivo de estos pacientes; si bien parecería que la DI es la alteración neurológica más frecuente en los pacientes con SD, existen múltiples manifestaciones y complicaciones neurológicas en estos pacientes desde etapas tempranas: hipotonía e hiperlaxitud articular, compresión medular cervical debido a la inestabilidad atlantoaxial, crisis epilépticas, eventos cerebrovasculares, disfunción de núcleos basales, retraso global del neurodesarrollo, hiperactividad, trastorno del espectro autista y demencia^{2,3,5,8,9}.

Reiche y colaboradores en 2019, analizan la evidencia científica de los hallazgos histopatológicos de los pacientes con SD con DI y deterioro cognitivo, considerando que la hipomielinización, disminución en el número de neuronas, disminución del número de

oligodendrocitos y astrogliosis pudiesen estar asociadas a estas manifestaciones clínicas¹⁰.

En 2012 Gaete y colaboradores publican un estudio descriptivo, retrospectivo de la prevalencia de diversas alteraciones neurológicas en un grupo de pacientes con SD: afectación de oculomotores 26%, epilepsia 12%, parálisis cerebral 1-2%, hipoacusia sensorial 0.8%, trastorno del espectro autista 0.4%, alteraciones de deglución 0.4% y parálisis facial central 0.4%¹¹.

Frenkel y Bourdin, describen el déficit de memoria verbal a corto plazo y la preservación de memoria no verbal en una cohorte de 54 niños con SD¹²; donde además de la DI los pacientes presentan trastornos del aprendizaje (TAP)¹³. Winders interesado en el neurodesarrollo en los pacientes con SD hace énfasis en los problemas de coordinación motora gruesa¹⁴; por su parte Huiracocha integra el diagnóstico funcional de las familias y del entorno de estos pacientes como un factor importante para su evaluación y tratamiento¹⁵. En diversos estudios se explica que parte de la patología neurológica del paciente con SD tiene un sustrato neurobiológico, el cual puede ser modulado y modificado por influencias ambientales o epigenéticas^{16,17,18}.

La epilepsia puede presentarse desde el nacimiento o en etapas tardías en pacientes con SD, con perfiles clínicos diversos, lo que hace difícil su identificación y tratamiento, son pocas las series de pacientes que analizan la epilepsia, de presentación variable, algunos autores reportan una frecuencia del 5-11%¹⁹, en otros estudios la prevalencia suele ser más diversa desde el 0.6-13%. Al analizar el tipo de epilepsia algunos autores mencionan que la presencia de espasmos epilépticos en SD es mayor en comparación con la población pediátrica general (7.5% vs 0.4%), otros autores han mencionado es más frecuente en varones que mujeres en la población con SD¹¹.

En el mismo estudio hacen hincapié en que el diagnóstico de EI se puede volver complejo debido a que la hipotonía inherente del SD impide la visualización de dichos espasmos, así como de mioclonías y posturas tónicas, dificultando el diagnóstico clínico de epilepsia hasta 3 meses después del episodio inicial¹¹.

Recientemente, Corniello y colaboradores, describieron el denominado "LOMEDS" (Epilepsia Mioclónica de Inicio Tardío en Síndrome de Down por sus siglas en inglés), el cuál es mencionado como un tipo peculiar de epilepsia en pacientes con SD; caracterizado por mioclonías corticales y crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas, las cuales son precedidas en su mayoría por demencia; donde los estudios de EEG muestran lentificación generalizada, acompañada de complejos de punta-onda y polipunta-onda, detectando en la neuroimagen atrofia cortical cerebral difusa²⁰.

Planteamiento del problema

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es un centro de referencia nacional para la atención de pacientes con SD, siendo importante identificar los perfiles clínicos neurológicos para poder establecer programas de atención y seguimiento adecuados para cada uno de los pacientes ya que generalmente llegan para evaluación a neurología pacientes con epilepsia, debiendo sensibilizar la evaluación temprana e identificación de múltiples trastornos: retraso global del neurodesarrollo-discapacidad intelectual, trastorno del espectro autista, síndrome hipotónico, evento vascular cerebral, entre otros.

Pregunta de investigación:

“¿Cuáles son las manifestaciones neurológicas más comunes de los pacientes pediátricos con Síndrome de Down que acuden al Instituto Nacional de Pediatría del 2013 al 2023?”.

Justificación

A pesar de la alta prevalencia de SD en nuestro país no se cuenta con información de las manifestaciones clínicas neurológicas, el perfil evolutivo a lo largo de la vida, los procesos diagnósticos y terapéuticos a los que son sometidos, ni los protocolos de seguimiento interdisciplinario de los pacientes, siendo importante conocer las características epidemiológicas, clínicas, la necesidad de recursos que este grupo de pacientes presenta en esta institución, para poder estandarizar guías de seguimiento clínico y terapéutico.

Hipótesis

No aplica.

Objetivos

General

Describir las manifestaciones neurológicas más comunes de los pacientes pediátricos con Síndrome de Down que acuden al Instituto Nacional de Pediatría.

Específicos

- Identificar la distribución poblacional por género y edad de los pacientes con SD en edad pediátrica con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Identificar cuáles son las manifestaciones neurológicas más frecuentes los pacientes con SD en edad pediátrica con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Describir el perfil epiléptico de los pacientes con SD en edad pediátrica con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y métodos

Diseño: observacional, analítico, retrospectivo, transversal.

Población de estudio

- Población objetivo: los pacientes pediátricos con edad desde 1 día de vida hasta los 18 años, con el diagnóstico de SD y seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Población elegible: pacientes pediátricos con SD que contaron expediente dentro del Instituto Nacional de Pediatría durante los años 2013 al 2023, sin importar si fueron ingresados previo a la fecha de inicio del estudio.
- Criterios de selección:
 - Criterios de inclusión: Expedientes de los pacientes con SD, menores de 18 años de vida con seguimiento en el Instituto Nacional de Pediatría.
 - Criterios de exclusión: expedientes clínicos con información incompleta.
 - Criterios de eliminación: no aplica.

Tabla de variables

Epidemiológicas			
Variable	Naturaleza	Escala	Definición operacional
Edad del paciente	Cuantitativa	Meses	Tiempo que ha vivido hasta el momento una persona
Edad de la madre al embarazo	Cuantitativa	Años	Tiempo que ha vivido hasta el momento la madre del paciente
Edad del padre al embarazo	Cuantitativa	Años	Tiempo que ha vivido hasta el momento el padre del paciente
Nivel escolar del paciente	Cualitativa	Primaria Secundaria Bachillerato Sin estudios	Grado máximo de estudios académicos, incluyen incompletos, completos y en proceso
Ocupación de la madre	Cualitativo	Desempleado Empleado Obrero Comerciante Hogar Otro	Actividad o trabajo remunerado o no, que impide emplear el tiempo en otra cosa
Ocupación del padre	Cualitativo	Desempleado Empleado Obrero Comerciante Hogar Otro	Actividad o trabajo remunerado o no, que impide emplear el tiempo en otra cosa
Sexo	Cualitativo	Masculino Femenino	Condición orgánica, masculina o femenina, de un ser vivo

Manifestaciones genéticas			
Variable	Naturaleza	Escala	Definición operacional
Cariotipo	Cualitativo	47XX+21 47XY+21	Conjunto completo de los cromosomas de un individuo
Genotipo	Cualitativo	Trisomía Mosaico Traslocación Quimerismo No reportado	Constitución genética propia de un individuo.
Manifestaciones clínicas			
Variable	Variable	Variable	Variable
Crisis epilépticas (CE)	Cualitativa	Presente Ausente	Manifestación clínica de una descarga neuronal cortical anormal, paroxística e hipsíncrona
CE focal	Cualitativa	Motora No motora	Crisis que se desencadena en un área cortical específica, las manifestaciones clínicas dependen de dicha área
CE focal, estado de consciencia	Cualitativo	Preservado Alterado	Acto por el que un individuo se percibe a sí mismo y tiene conocimiento de sí mismo, sus actos y reflexiones
CE generalizada	Cualitativa	Motora No motora	Crisis que se desencadena en ambos hemisferios cerebrales al unísono
CE, inicio desconocido	Cualitativa	Motora No motora	Crisis que se desconoce el área cortical donde se produce, ya sea focal con propagación a bilateral, o generalizada
Estado epiléptico	Cualitativa	Presente Ausente	Estado clínico caracterizado por la presencia de CE generalizadas por más de 5 minutos, focales por más de 10 minutos o de ausencia por más de 15 minutos
Hipotonía	Cualitativa	Central/Axial Periférica Global	Disminución anormal del tono muscular
Retraso en el desarrollo	Cualitativa	Presente Ausente	Discapacidad para alcanzar los hitos del desarrollo motor grueso para la edad.

motor grueso			
Trastorno específico del aprendizaje	Cualitativo	Dislexia Discalculia Disgrafía Otro No reportado	Trastorno que genera la dificultad en una o más áreas del aprendizaje.
Trastorno anártrico del lenguaje	Cualitativo	Presente Ausente	Retraso en el desarrollo de hitos en la comunicación verbal.
Déficit de Atención, Trastorno de	Cualitativo	Presente Ausente	Trastorno caracterizado por la combinación de un comportamiento hiperactivo con una marcada falta de atención y de continuidad en las tareas
Discapacidad intelectual	Cualitativa	Leve Moderada Grave Profunda	Trastorno que se caracteriza por deficiencias de las funciones intelectuales y del funcionamiento adaptativo que limitan a la persona en aspectos conceptuales, sociales y prácticos de la vida
Trastorno del espectro autista	Cualitativa	Presente Ausente	Trastorno caracterizado por déficits persistentes en la comunicación verbal y no verbal, la interacción social recíproca, la dificultad para iniciar, mantener y entender las relaciones interpersonales y la presencia de patrones repetitivos y restringidos de intereses, conductas y actividades
Demencia	Cualitativa	Presente Ausente	Deterioro progresivo de las funciones cognitivas
Enfermedad cerebrovascular	Cualitativa	Presente isquémica Presente hemorrágica Presente mixta Ausente	Enfermedad cerebral aguda de origen vascular, isquémica o hemorrágica, que puede llevar a discapacidad
Manifestaciones paraclínicas			
Variable	Naturaleza	Escala	Definición operacional

Atrofia cerebelosa	Cualitativo	Sí No Sin evaluación	Pérdida del volumen del cerebelo por evidencia en IRM o TAC
Atrofia cortical cerebral	Cualitativo	Sí No Sin evaluación	Pérdida del volumen de la corteza cerebral por evidencia en IRM o TAC
Electroencefalografía	Cualitativo	Normal Lento Paroxístico No realizado	Técnica de diagnóstico neurológico basada en el registro mediante electrodos extracraneales o intracraneales de los potenciales de acción del cerebro, en condiciones basales o bajo estímulos
Complicaciones y comorbilidades			
Variable	Naturaleza	Escala	Definición operacional
Depresivo Mayor, Trastorno	Cualitativa	Presente Ausente	Trastorno caracterizado por la presencia de uno o más episodios depresivos mayores con al menos cinco de los síntomas siguientes: estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días; anhedonia patológica; pérdida o aumento significativo de peso o del apetito; insomnio o hipersomnias; agitación o enlentecimiento psicomotor; fatiga o pérdida de la energía; sentimientos de inutilidad o de culpa; disminución de la autoestima; disminución de la capacidad para pensar, tomar decisiones o concentrarse, y visión pesimista del futuro, pensamientos recurrentes de muerte e ideación suicida recurrente
Discapacidad auditiva	Cualitativa	Presente Ausente	Restricción o ausencia de la capacidad de un paciente para escuchar
Discapacidad visual	Cualitativa	Presente Ausente	Restricción o ausencia de la capacidad de un paciente para ver
Cardiopatía	Cualitativa	Presente	Enfermedad del corazón generada desde la

congénita		Ausente	embriogénesis.
Hipotiroidismo	Cualitativa	Presente Ausente	Síndrome provocado por la producción insuficiente de hormonas tiroideas por la glándula tiroides.
Síndrome de moyamoya	Cualitativa	Presente Ausente	Enfermedad cerebrovascular caracterizada por EVC secundario a la estenosis de distintos territorios vasculares con distinta temporalidad.
Tratamiento neurológico y psiquiátrico			
Variable	Naturaleza	Escala	Definición operacional
Fármaco anticrisis epiléptica	Cualitativo	PB PHE VPA LEV LCS LTG VGB TPM CBZ OXC BDZ Sin tratamiento	Medicamento otorgado para controlar, disminuir o apaciguar crisis epilépticas
Fármaco antipsicótico	Cualitativo	RSP HLP OLZ QTP BDZ Sin tratamiento	Medicamento utilizado para ataques agudos de agitación psiquiátrica.
Fármaco antidepresivo	Cualitativo	Con tratamiento Sin tratamiento	Medicamento para control sintomático del trastorno depresivo mayor

Fármaco para TDAH	Cualitativo	MTF ATM Sin tratamiento	Fármaco estimulante capaz de contrarrestar los episodios de inatención y controlar la hiperactividad y/o impulsividad de los pacientes.
Terapias	Cualitativo	Terapia física Terapia del lenguaje Terapia ocupacional Terapia del aprendizaje Psicoterapia Sin terapia	Actividad capaz de incrementar la funcionalidad o reestructurarla a algún paciente que haya perdido alguna capacidad física o mental, tardado en obtenerla o en su defecto que nunca la adquirió.

Tamaño de muestra

Se trata de la descripción de una cohorte de pacientes en la que se incluyó por conveniencia todos los expedientes de pacientes con SD en seguimiento por el servicio de Neurología Pediátrica en el INP, no siendo necesario realizar cálculo de la muestra.

Análisis estadístico

Los datos de interés fueron registrados en una hoja de Excel, que posteriormente fueron procesados en el Paquete Estadístico de SPSS versión 23.0.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas y clínicas a través de medidas de tendencia central y de dispersión.

Aspectos éticos

El presente estudio se apegó a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos enunciado en la Declaración de Helsinki²¹. El protocolo se apegó al uso adecuado del expediente clínico, justo como la NOM-004-SSA3-2012 marca, con uso debido, exclusivamente dentro de las instalaciones, así como exclusivamente para la captura de datos de los pacientes que sean candidatos para ser incluidos, en la realización del protocolo de tesis, reservando así la confidencialidad de los datos sensibles y personales del paciente y sus tutores²². El protocolo se apegó a los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos se encuentran consignados en la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, y en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Artículo 17)²³, declarando que este protocolo no presenta riesgo, por lo que no se requiere el llenado consentimiento informado. Se garantizará la confidencialidad de datos evitando el uso de datos sensibles y personales del paciente y de sus familiares, así como utilizando los datos de interés de forma exclusiva por el tutor y el tesista.

Cronograma de actividades

Año	2022					2023			
Actividad/Mes	May o- Juni o	Julio- Agost o	Septiemb re-Octubre	Noviemb re- Diciembr e	Enero - Febre ro	Marzo -Abril	May o- Juni o	Julio- Agost o	Septiemb re- Octubre
Planeación									
Diseño									
Autorización									
Recolección de datos									
Análisis de datos									
Resultados									

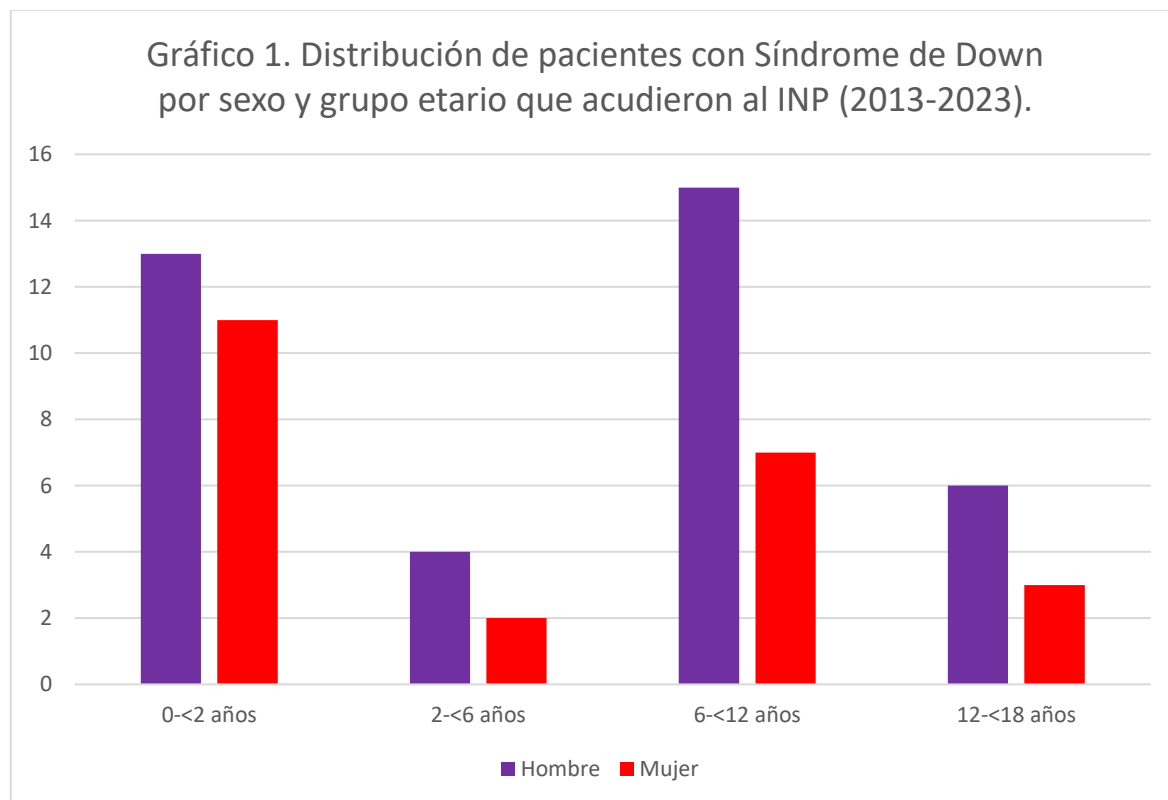
Año	2023	2024		
Actividad/Mes	Noviemb re- Diciembr e	Enero - Febre ro	Marzo -Abril	May o- Juni o
Planeación				
Diseño				
Autorización				
Recolección de datos				
Análisis de datos				
Resultados				

Resultados

Distribución por sexo:

Se incluyeron 51 expedientes clínicos de pacientes con SD, sin identificar una distribución predominante por género: 28 hombres y 23 mujeres, con una relación de 1.2:1.

Edad al ingreso al INP:

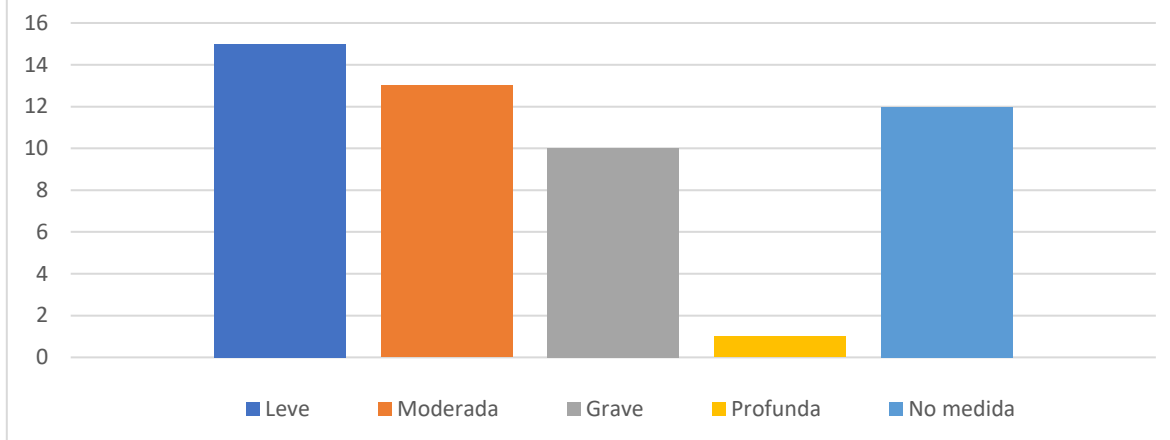


Manifestaciones neurológicas:

Se buscó en forma dirigida en los documentos fuente las manifestaciones clínicas del neurodesarrollo: cognitivas, de aprendizaje, TDAH, TEA; manifestaciones motoras, alteraciones estructurales de Sistema Nervioso Central y epilepsia, identificando que las manifestaciones del neurodesarrollo se encuentran subdiagnosticadas en el 23.5% de la cohorte.

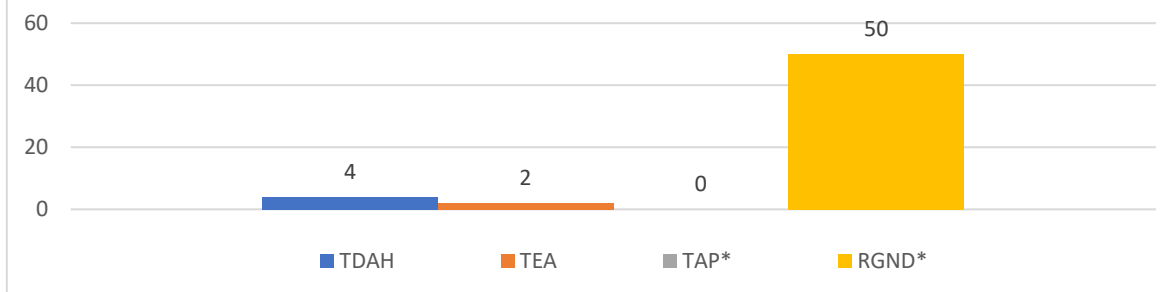
Al evaluar la discapacidad cognitiva se identifica que predomina la discapacidad intelectual leve (29.4%), seguido por moderada (25.5%), grave (9.6%) y solo el 2% fue profunda. (Gráfico 2.)

Gráfico 2: Grado de Discapacidad Intelectual (DI) en pacientes con Síndrome de Down que acudieron al INP (2013-2023)



En forma similar se identifica el subdiagnóstico de las otras alteraciones del neurodesarrollo, identificando Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) en 4 pacientes (7.8%), Trastorno del Espectro Autista en 2 pacientes (3.9%), Retraso Global del Neurodesarrollo (RGND) en 50 pacientes (98%), sin evidencia de interrogatorio sobre la presencia de Trastornos Específicos del Aprendizaje (TAP) en ninguno de los pacientes (Gráfico 3.)

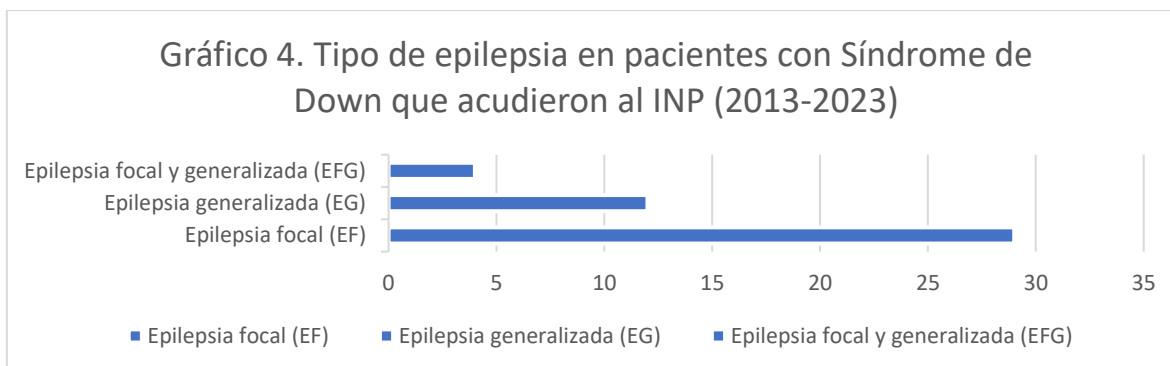
Gráfico 3. Frecuencia de alteraciones del neurodesarrollo en pacientes con Síndrome de Down que acudieron al INP (2013-2023)



*No se encontró información de estrategias para su diagnóstico

El abordaje del diagnóstico de los trastornos motores no fue descrito en los documentos fuente, no se detalla el compromiso predominante por segmentos o por sistemas motores involucrados, quedando consignado el 50/51 de los pacientes la presencia de hipotonía y en 1/51 hipertonía.

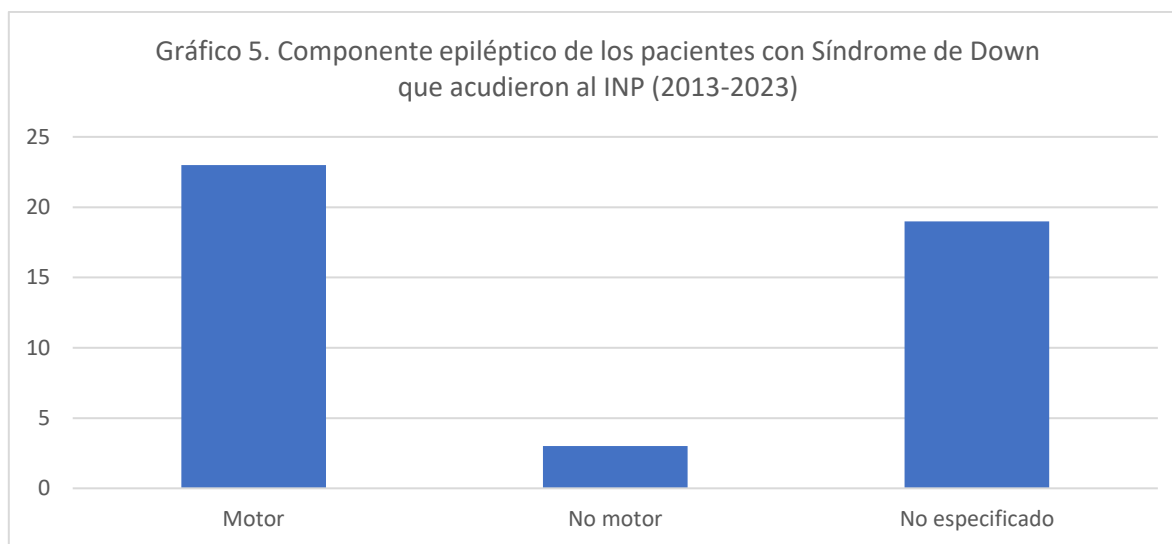
En relación con la epilepsia, esta se reportó en 45/51 pacientes, de los cuales 29 (64.4%) presentaron epilepsia focal (EF); 12 (26.7%) epilepsia generalizada (EG), y 4 (8.9%) epilepsia focal y generalizada (EFG) (Gráfico 4.)



Siendo más frecuente las crisis epilépticas de inicio focal en un 48.9%, en comparación con las de inicio generalizado con 24.4%, en el 22.2% no se reportó si el inicio fue focal o generalizado (inicio desconocido). En el 4.5% de los pacientes el diagnóstico se hizo en forma retrospectiva al tener grafoelementos epileptiformes en el electroencefalograma (EEG) (Tabla 1), predominando el componente motor en 23/45 pacientes (51.1%), llamando la atención que en el 42.2% (19/45) de pacientes no se reportó el componente clínico de inicio (Gráfico 5).

Tabla 1.
Distribución de Crisis Epilépticas (CE) considerando del inicio de presentación en los pacientes con Síndrome de Down que acudieron al INP (2013-2023)

	Frecuencia	Porcentaje
Crisis generalizadas	11	24.4
Crisis con inicio desconocido	10	22.2
Crisis focales con consciencia desconocida	9	20
Crisis focales con alteración de la consciencia	8	17.8
Crisis focales con progresión a bilateral	3	6.6
Epilepsia por EEG	2	4.5
Crisis focales con preservación de la consciencia	2	4.5
Total	45	100



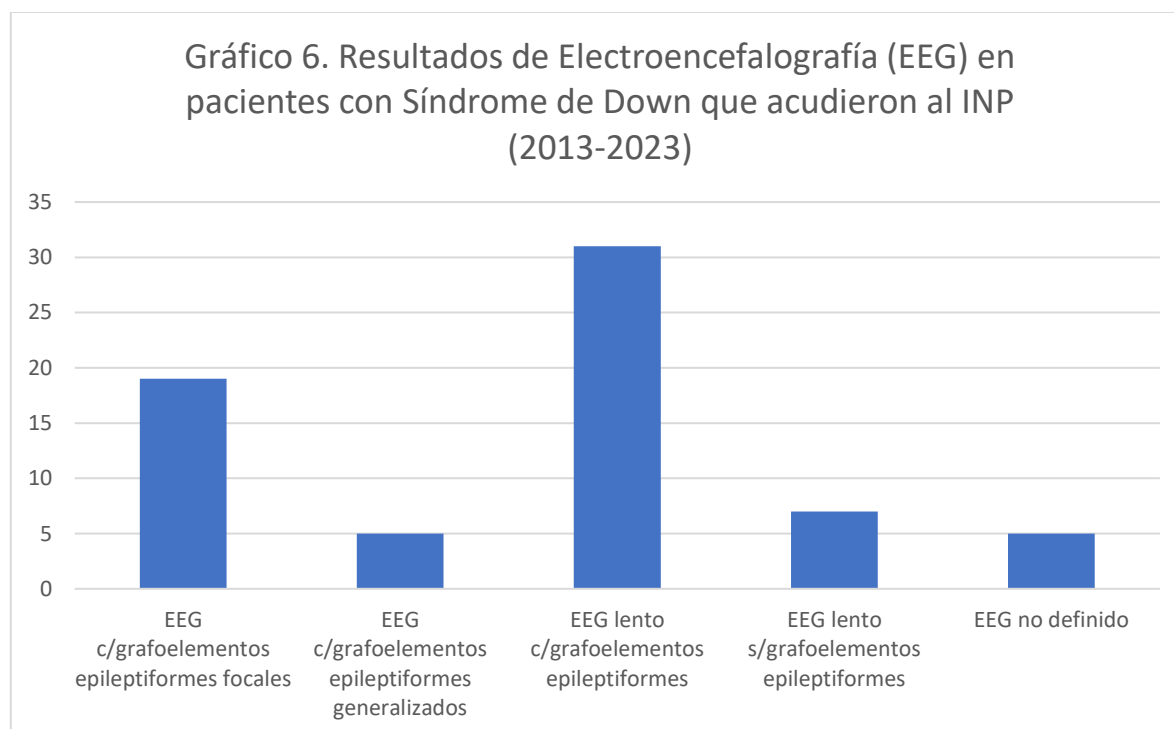
Al evaluar la semiología de las crisis epilépticas se identifica que no está consignada en el 55.5% (25/45) de los expedientes, en el resto de los pacientes con semiología reportada de su epilepsia, predominó el reporte de crisis epilépticas tónicas en el 13.3% (6/45 pacientes) seguido de las atónicas en 8.9% (4/45 pacientes), los espasmos infantiles se reportaron en 2/45 pacientes (4.5%) (Tabla 2).

Tabla 2.

Frecuencia semiología epiléptica en pacientes con Síndrome de Down que acudieron al INP (2013-2023)

	Frecuencia	Porcentaje
Crisis epilépticas tónicas	6	13.3
Crisis epilépticas atónicas	4	8.9
Crisis epilépticas mioclónicas	3	6.7
Espasmos epilépticos	2	4.5
Crisis epilépticas clónicas	2	4.5
Crisis epilépticas tónico-clónicas	1	2.2
Crisis de ausencia	1	2.2
Crisis epilépticas focales no motoras	1	2.2
No referidas	25	55.5
Total	45	100

Se documentó en 36/45 la presencia de estudio electroencefalográfico (reporte oficial y/o trazo electroencefalográfico), en el que predominó la presencia de grafoelementos epileptiformes focales en el 52.8% (19/36 pacientes); la presencia de grafoelementos generalizados (5/36 pacientes) se encontraron en algunos registros de EEG de pacientes que presentaban crisis focales, y algunos casos como grafoelementos únicos. La actividad de base lenta fue reportada en 31/36 pacientes (%), y solo 19.4% (7/36 pacientes) presentaron lentificación de la actividad como hallazgo único sin grafoelementos epileptiformes. En 5/36 pacientes, no se reportan grafoelementos epileptiformes, pero tampoco se especifica las características de integración bioeléctrica (Gráfico 6).



La mayoría de los pacientes lograron control clínico farmacológico con monoterapia en el 84.4% (38/45) (Gráfico 7), siendo el levetiracetam y el valproato los FACES más utilizados 35.6% (16/45) y 31.1% (14/45) respectivamente; 5 pacientes requirieron 2 o más FACES (Tabla 3) y 4 de estos pacientes se registró un episodio de estado epiléptico.

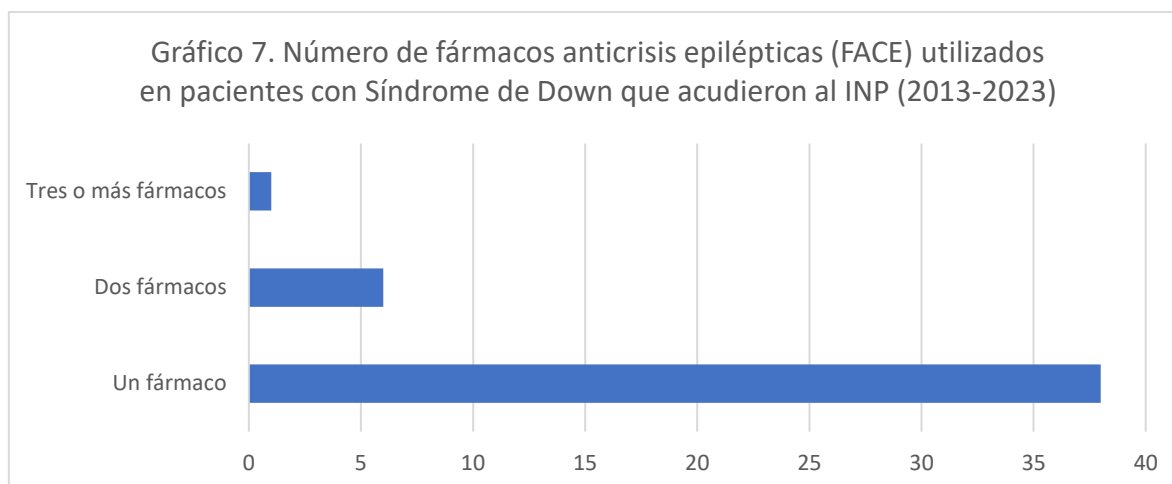


Tabla 3.
Fármacos anticrisis epilépticas más utilizados en el tratamiento de epilepsia en pacientes con Síndrome de Down que acudieron al INP (2013-2023)

	Frecuencia	Porcentaje
Levetiracetam	16	35.6
Valproato y derivados	14	31.1
Carbamazepina	3	6.7
Fenobarbital	3	6.7
Oxcarbazepina	2	4.5
Topiramato	1	2.2
Fenitoína	1	2.2
Valproato y levetiracetam	1	2.2
Valproato y carbamazepina	1	2.2
Levetiracetam y carbamazepina	1	2.2
Levetiracetam y lamotrigina	1	2.2
Lacosamida, lamotrigina, topiramato y primidona	1	2.2
Total	45	100

La evaluación por neuroimagen se realizó en 26/51 pacientes a través de TAC y/o RMN, predominando los estudios de TAC en 73% (Gráfico 8), reportando como principales alteraciones estructurales la atrofia cortical (88.4%), atrofia cerebelosa (), disgenesia cerebral y de cuerpo calloso () (Gráfico 9). Solo en 3 pacientes se realizaron angiografías

por sustracción digital, ante la sospecha de síndrome de Moyamoya, confirmándose el diagnóstico.

Gráfico 8. Frecuencia de realización de estudios de neuroimagen realizados a pacientes con Síndrome de Down que acudieron al INP (2013-2023)

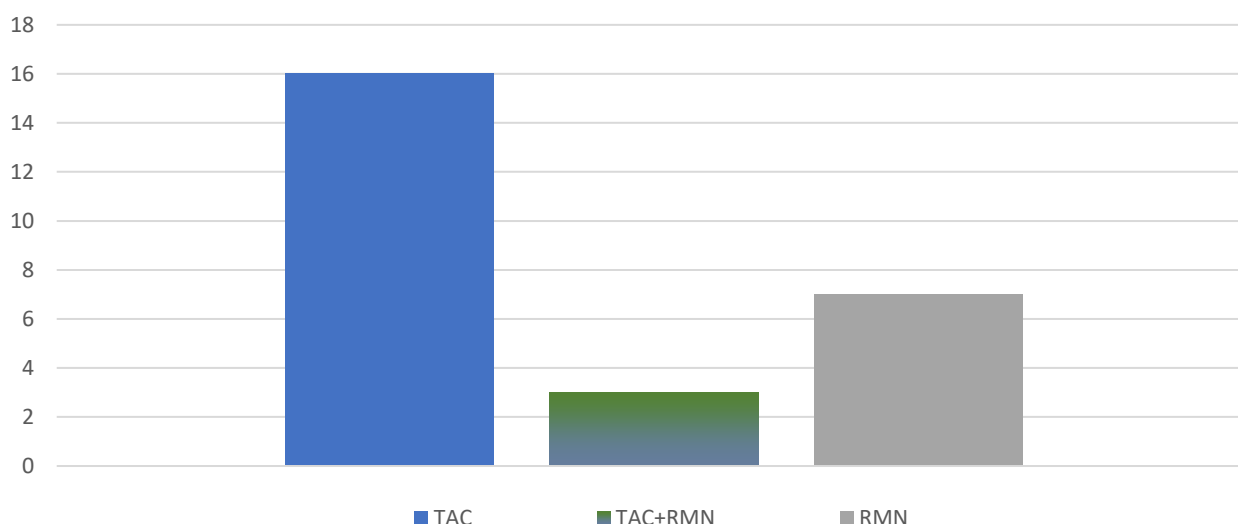
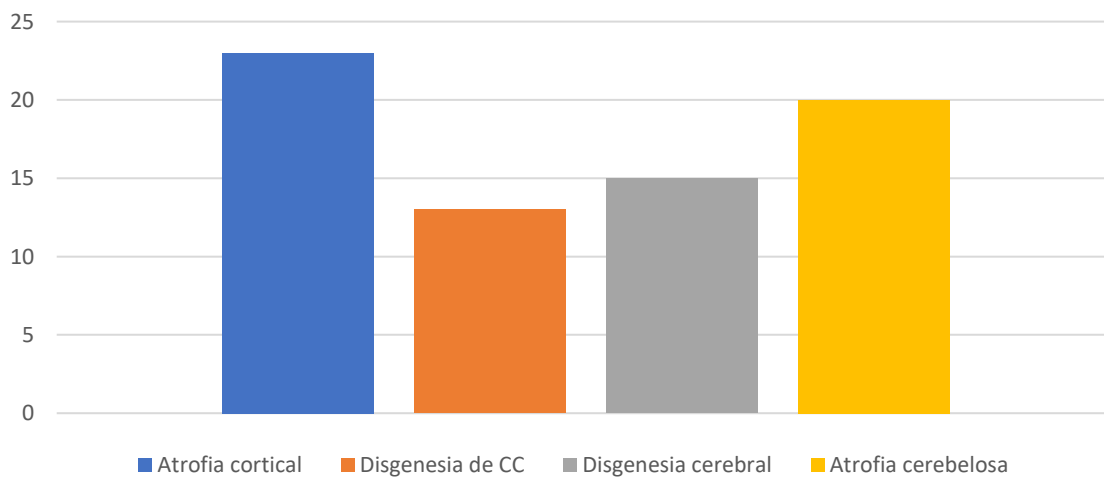


Gráfico 9. Alteraciones anatómicas observadas mediante neuroimagen en pacientes con Síndrome de Down que acudieron al INP (2013-2023)



Discusión

Al analizar las características epidemiológicas de nuestra cohorte identificamos que la distribución Hombre:Mujer 1.2:1 fue similar a lo reportado a nivel internacional, siendo mayor el grupo de escolares en seguimiento (6 a <12 años) posiblemente relacionado al mayor índice de comorbilidades características de éste grupo y en segundo lugar el grupo de menos de 2 años de edad, asociado a la derivación de los pacientes a un tercer nivel de atención para confirmar diagnóstico.

Al evaluar las características clínicas neurológicas observamos que no son de interés prioritario en el médico de primer contacto que realiza la referencia a tercer nivel, debido a que son subdiagnosticadas por el médico que realiza la primera evaluación a su ingreso al Instituto, y por lo tanto no se realiza envío de todos los pacientes al servicio de Neurología para su evaluación integral, lo cual pudiese explicar los resultados en la prevalencia de las manifestaciones neurológicas encontrados.

Es bien conocido que la Discapacidad Intelectual (DI) es prevalente en todos los pacientes con Síndrome Down, sin embargo, no fue evaluada en el 23.5% de los pacientes de éste grupo, en el resto la DI leve fue la más común (29.4%), seguida por la moderada (25.5%), grave (19.6%) y profunda (2%). Sería importante contar con el resultado detallado de los estudios genéticos para analizar las características genotípicas asociadas al nivel de discapacidad intelectual.

En forma similar, consideramos que los otros trastornos del neurodesarrollo: retraso global del neurodesarrollo, el TDAH, el TEA y los trastornos específicos del aprendizaje (TAP) constituyen características inherentes a los pacientes con Trisomía 21, siendo de poco interés por el personal médico de primer contacto y por especialistas involucrados en su seguimiento, como lo demuestra la baja prevalencia reportada en esta serie.

En 50/51 pacientes incluidos en el estudio, se documentó hipotonía y sólo en uno describen hipertonia, biológicamente se espera que todos los pacientes con Trisomía 21 presenten un grado de hipotonía, siendo factible tener en un mismo paciente hipotonía central con espasticidad, considerando que la espasticidad pueda ser una de las manifestaciones neurológicas no exploradas.

Una de las características relevantes de nuestra población es que el 88.2% presenta epilepsia en comparación al 12% promedio mencionado en diferentes series internacionales de pacientes pediátricos, donde la prevalencia más alta encontrada fue en una cohorte española de pacientes adultos con SD reportada en 24.1%.

El componente clínico epiléptico más común fue el motor, recordando que al tener distintos grados de discapacidad intelectual es factible que las manifestaciones no

motoras no sean identificadas por los pacientes ni por las familias. Las manifestaciones clínicas epilépticas más reportadas fueron las crisis epilépticas de tipo tónico sin tener semiología detallada de componentes precursores o acompañantes, seguidas en frecuencia de las crisis epilépticas atónicas. Solo en el 4.5% se reportó la presencia de espasmos epilépticos, menos frecuente con lo reportado en la literatura que refiere hasta el 7.5% en la población con epilepsia y Síndrome de Down.

Con respecto al Estado Epiléptico, solo el 8.8% de ellos presentó uno o más eventos, sin embargo, en los expedientes no se mencionan los tiempos de duración de los episodios, ni se detallan tratamientos ni complicaciones.

A pesar del diagnóstico de epilepsia en 45 pacientes, solo se les realizó electroencefalograma a 36 pacientes, identificando grafoelementos epileptiformes focales en 19/36 pacientes y generalizados en 5/36 pacientes, con actividad de base lenta en 31/36 pacientes, siendo importante mencionar que algunos de éstos estudios fueron realizados ya con tratamiento farmacológico lo cual puede influir en la actividad electroencefalográfica reportada, con congruencia biológica el predominio de actividad paroxística focal considerando la presencia de displasias corticales conocidas en pacientes con SD; sería interesante conocer por qué no se solicitó en todos los pacientes un electroencefalograma y por qué no fue realizado en el 100% de los pacientes que les dio la indicación de realizarlo, pudiendo ser la discapacidad intelectual o la irritabilidad factores posiblemente involucrados.

Dentro del uso de fármacos anticrisis epilépticas (FACEs), la mayoría de los pacientes fueron tratados con monoterapia, siendo los más utilizados el LEV en el 35.6%, seguido por VPA en 31.1%, llama la atención la preferencia en el uso de éstos fármacos que son alternativas de primera línea en epilepsias generalizadas cuando el componente predominante fue el focal, posiblemente indicadas por ser las opciones más conocidas por los pediatras. Las biterapias utilizadas fueron VPA+LEV, VPA+CBZ, LEV+CBZ y LEV+LMT, llamando la atención que el fármaco base en todos fue el levetiracetam, posiblemente por su perfil de seguridad.

A pesar de ser sabido que los pacientes con SD tienen incremento en la probabilidad de epilepsia de origen estructural, alteraciones anatomopatológicas cerebrales, EVC, solo contó con estudios de neuroimagen el 59.9%, siendo la tomografía simple de cráneo el estudio de elección y sólo el 38.5% contó con resonancia magnética (RMN), identificando atrofia cortical cerebral en el 88.4%, atrofia cerebelosa en el 76.9%, concordando con la información de los estudios internacionales, sin embargo, también identificamos un gran número de pacientes con disgenesia cerebral en 57.7% y del cuerpo calloso en 50%, porcentajes que podrían ser mayores si se incrementa la sensibilización de los médicos tratantes en indicar la realización de estudios de neuroimagen.

Para el diagnóstico de enfermedad de Moyamoya, se realizaron angiografías por sustracción digital en 3 pacientes confirmando el diagnóstico, siendo importante realizar este estudio en pacientes con Trisomía 21 y manifestaciones clínicas y de RM sugestivas de EVC en distintos territorios arteriales.

Conclusiones

Los pacientes con SD presentan múltiples fenotipos de manifestaciones sistémicas, siendo las neurológicas las más frecuentes y menos diagnósticas en todos los niveles de atención médica.

Es importante sensibilizar al médico de primer contacto y a todos los especialistas involucrados en su tratamiento, la relevancia de referir a todos los pacientes con Síndrome de Down al Neurólogo, desde el nacimiento, quien deberá llevar su vigilancia y tratamiento a lo largo de la vida.

Es indispensable establecer Guías Diagnósticas y Terapéuticas de las manifestaciones clínicas neurológicas y complicaciones para unificar criterios en todos los niveles de atención.

La vigilancia de las manifestaciones neurológicas en los pacientes con Síndrome de Down no son exclusivas de la edad pediátrica, debiendo de sensibilizar a la familia y a los equipos médicos pediátricos y de adultos para realizar una transición planificada.

Bibliografía

1. Langdon Down J. *On Some of the Mental Affections of Childhood and Youth: Being the Lettsomian lectures delivered before the Medical society of London in 1887, together with other papers*. 2017. ISBN: 978-3337369965
2. Artigas-López M. *Síndrome de Down (trisomía 21)*. Asociación Española de Pediatría. Artículo publicado el 20-3-2014, revisado por última vez el 17-9-2019
3. Lott IT, Dierssen M. *Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome*. Lancet Neurology. 2010 Jun;9 (6):623–33. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70112-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70112-5)
4. Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. *Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan*. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015;169(2):135–49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31439>
5. Lev N, Melamed E. *Neurological complications in Down's Syndrome*. Harefuah. 2002 Sep;141(9):820-3, 857. Hebrew. PMID: 12362489.
6. Rachidi M, Lopes C. *Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: A consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways*. Eur J Paediatr Neurol. 2008;12(3):168–82. DOI: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090379807001535>
7. Flores Arizmendi KA, Vargas Robledo TT, Eguiarte Díaz G, Gómez Puente L del C. *Seguimiento médico de los niños con síndrome de Down*. Acta Pediátrica de México. 2021 May 11;42(3):142 DOI: <https://doi.org/10.18233/APM42No3pp142-1482176>
8. Lott IT. *Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span*. Prog Brain Res. 2012; 197:101–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-54299-1.00006-6>
9. Santoro JD, Pagarkar D, Chu DT, Rosso M, Paulsen KC, Levitt P, et al. *Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review*. Journal of Neurology. 2020 Sept;268(12):4495–509. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-020-10179-w>
10. Reiche L, Küry P, Göttle P. *Aberrant Oligodendrogenesis in Down Syndrome: Shift in Gliogenesis? Cells*. 2019 Dec 7;8(12):1591. DOI: 10.3390/cells8121591. PMID: 31817891; PMCID: PMC6953000.
11. Gaete Beatriz, Mellado Cecilia, Hernández Marta. *Trastornos neurológicos en niños con síndrome de Down*. Rev. méd. Chile. 2012 Feb;140 (2): 214-218. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872012000200010&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012000200010>.

12. Frenkel S, Bourdin B. *Verbal, visual, and spatio-sequential short-term memory: assessment of the storage capacities of children and teenagers with Down's syndrome*. Journal of Intellectual Disability Research. 2009;53(2):152–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2788.2008.01139.x>

13. Barbosa RT de A, de Oliveira ASB, de Lima Antão JYF, Crocetta TB, Guarnieri R, Antunes TPC, et al. *Augmentative and alternative communication in children with Down's syndrome: a systematic review*. BMC Pediatrics. 2018;18(1). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-018-1144-5>

14. Winders P, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. *A schedule of gross motor development for children with Down syndrome: Gross motor development for children with DS*. Journal of Intellectual Disability Research. 2019;63(4):346–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jir.12580>

15. Huiracocha L, Almeida C, Huiracocha K, Arteaga J, Arteaga A, Blume S. *Parenting children with Down syndrome: Societal influences*. Journal of Child Health Care. 2017;21(4):488–97. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/1367493517727131>

16. Malea Fernández I, García Ramos R, Corbí Caro P, Alemany Peñarrubia C, Fernández O'Donnell C, Castelló Pomares ML. *Neurología y síndrome de Down. Desarrollo y atención temprana*. Revista española de pediatría: clínica e investigación. 2012;68(6):409–14. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4089476>

17. Molero-Chamizo Andrés, et al. *Síndrome de Down, cerebro y desarrollo*. Universidad de Huelva, España. Summa Psicológica. 2013, vol.10, n.1, pp. 143-154. Disponible en: http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-448X2013000100013&lng=pt&nrm=iso. ISSN 0718-0446.

18. Martínez Cué C, Dierssen M. *Plasticity as a therapeutic target for improving cognition and behavior in Down syndrome*. Progress in brain research. 2020; 251:269–302. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2019.11.001>

19. P. Aparicio, R. Barba, F. Moldenhauer, C. Suárez, D. Real de Asúa. *Characteristics of adults with Down syndrome hospitalized in Spanish internal medicine departments during 2005–2014*. Revista Clínica Española, Volume 220, Issue 9, December 2020, Pages 553-560. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.11.004>

20. Corniello C, Dono F, Evangelista G, Consoli S, De Angelis S, Cipollone S, et al.

Diagnosis and treatment of late-onset myoclonic epilepsy in Down syndrome (LOMEDS): A systematic review with individual patients' data analysis. Seizure. 2023;109:62–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2023.05.017>

21- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki. *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects*. Doi: 10.1001/JAMA 2013.281053.

22- Fajardo GE. Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, *Del expediente clínico*. 2012 [citado 25 mayo 2020]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle_popup.php?codigo=5272787

23- Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, título II, Capítulo I, Artículo 17, Sesión 1. *Aspectos legales de la investigación en seres humanos, título segundo, capítulo 1, artículo 17*, en: Ley General de Salud, 6ta Ed. México: Editorial Porrúa; 1990.