

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA DE AREQUIPA**

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

**PROGRAMA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**



**“Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones  
congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital  
Regional Honorio Delgado 2009 - 2013”**

TESIS PRESENTADA POR:

**Vania Lepzebelin Ramírez Vásquez**

Para Optar el Título de **Médico-Cirujano**

**AREQUIPA – PERÚ**

**2014**

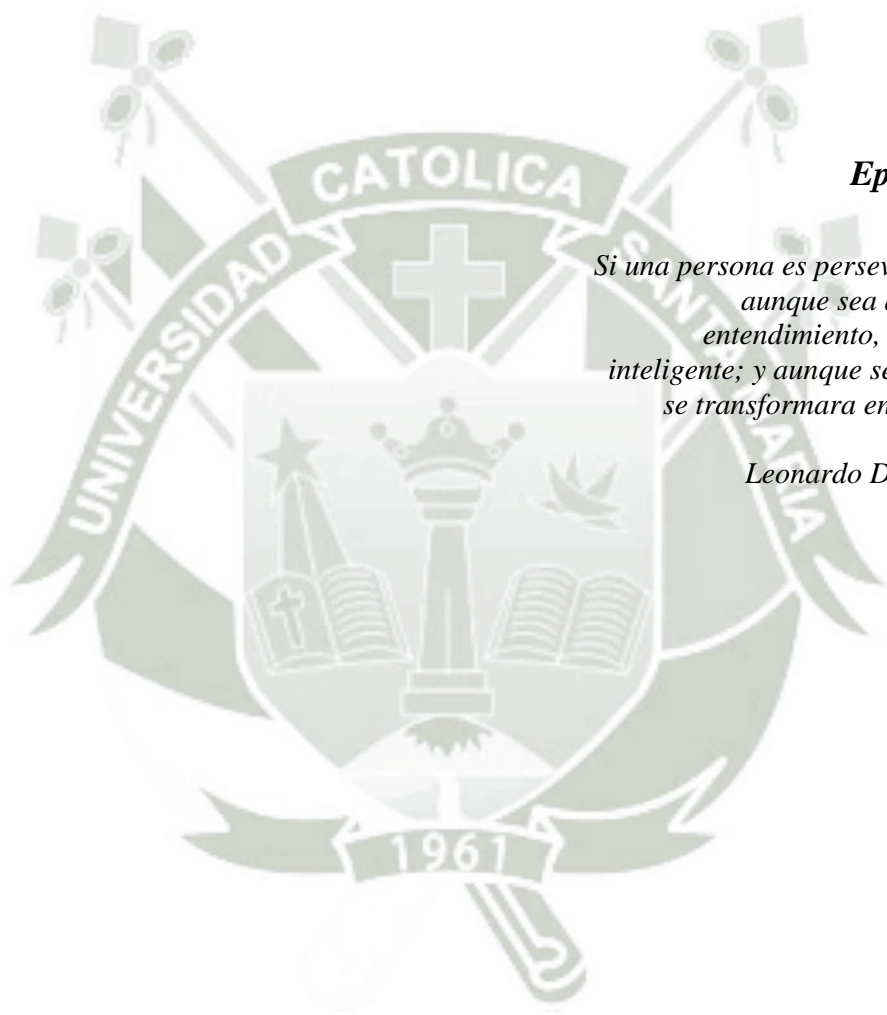
## DEDICATORIA

*A mis padres, Julio y Lourdes, quienes son mi pilar y fortaleza porque a su lado me siento protegida y bendecida y nada de esto hubiera sido posible sin Uds.*

*A mi hermana, Dania, una joven valiente, prudente, cariñosa, admirable quien me ha dado grandes lecciones a su corta edad y demostrado que se puede todo si uno así lo quiere.*

*A mi familia quien a la distancia, sin duda alguna estuvo muy pendiente de mí, porque cada paso de alegrías y tristezas fue vivida a su lado, ya que cada batalla ganada o pérdida fue parte de ellos.*

*A mis amigos, quienes muchas veces me dieron su apoyo incondicional, estuvieron para apoyarme, una alegría o tristeza es siempre más cálida compartida, siempre los llevaré presente, gracias por todo el apoyo recibido.*



***Epígrafe***

*Si una persona es perseverante,  
aunque sea dura de  
entendimiento, se hará  
inteligente; y aunque sea débil  
se transformara en fuerte.*

*Leonardo Da Vinci*

## RESUMEN

Se realizó un estudio de tipo observacional, retrospectivo y transversal que tuvo como propósito precisar la incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado en el período comprendido entre enero del 2009 y diciembre del 2013.

Con tal propósito se empleó como técnica la observación documental de las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos con Síndrome de Down; el instrumento utilizado fue la Ficha de recolección de datos. El estudio se realizó con 60 historias clínicas de los recién nacidos con SD en el período de estudio de los cuales 24 presentaron una o más malformaciones congénitas

Se llegó a las siguientes conclusiones: La incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down es del 40%. Las malformaciones más frecuentes son las cardiovasculares y digestivas. El presentar enfermedades durante la gestación es un factor de riesgo asociado a la presencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down.

**Palabras clave:** Síndrome de Down, Malformaciones congénitas, Factores de riesgo materno.

## ABSTRACT

A study of observational, retrospective and cross type was aimed to clarify the incidence of congenital malformations in infants with Down syndrome in the Honorio Delgado Regional Hospital in the period between January 2009 and December 2013 was performed.

To this end was used as a technique documentary observation of medical records of mothers and their newborns with Down syndrome, the instrument used was the data collection sheet. The study was conducted with 60 medical records of newborns with DS in the study period of which 24 had one or more congenital malformations

They reached the following conclusions: The incidence of congenital malformations in infants with Down syndrome is 40%. The most common malformations are cardiovascular and digestive. The present illness during pregnancy is a risk factor associated with the presence of congenital malformations in newborns with Down Syndrome.

**Key words:** Down syndrome, congenital malformations, maternal risk factors.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	.....	1
ABSTRACT	.....	2
<b>INTRODUCCIÓN</b>	.....	4
<b>CAPÍTULO I</b>		
MATERIAL Y MÉTODOS	.....	6
<b>CAPÍTULO II</b>		
RESULTADOS	.....	10
<b>CAPÍTULO III</b>		
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS	.....	22
<b>CAPÍTULO IV</b>		
CONCLUSIONES	.....	26
RECOMENDACIONES	.....	27
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	.....	28
<b>ANEXOS</b>	.....	30
Anexo 1: Ficha de recolección de datos	.....	31
Anexo 2: Proyecto de investigación	.....	34

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down fue la primera cromosomopatía descubierta en el ser humano en 1959, casi simultáneamente, por Lejeune y Jacobs, pero su clínica es conocida desde la descripción realizada en 1866 por J. Langdon Down; de ahí su nombre, es un trastorno genético causado por una copia extra del cromosoma 21, caracterizado por la presencia de un grado variable de discapacidad cognitiva y unos rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible.

El Síndrome de Down (SD) es la forma sindrómica más frecuente de retardo mental. Uno de cada 700 recién nacidos sin distinción de raza o de status socioeconómico o cultural, se diagnostica como portador de este síndrome <sup>(1)</sup>. Es importante saber reconocerlo, tanto para confirmar el diagnóstico, como programar una guía para el manejo, una adecuada supervisión médica, evitar la ocurrencia de casos y su recurrencia.

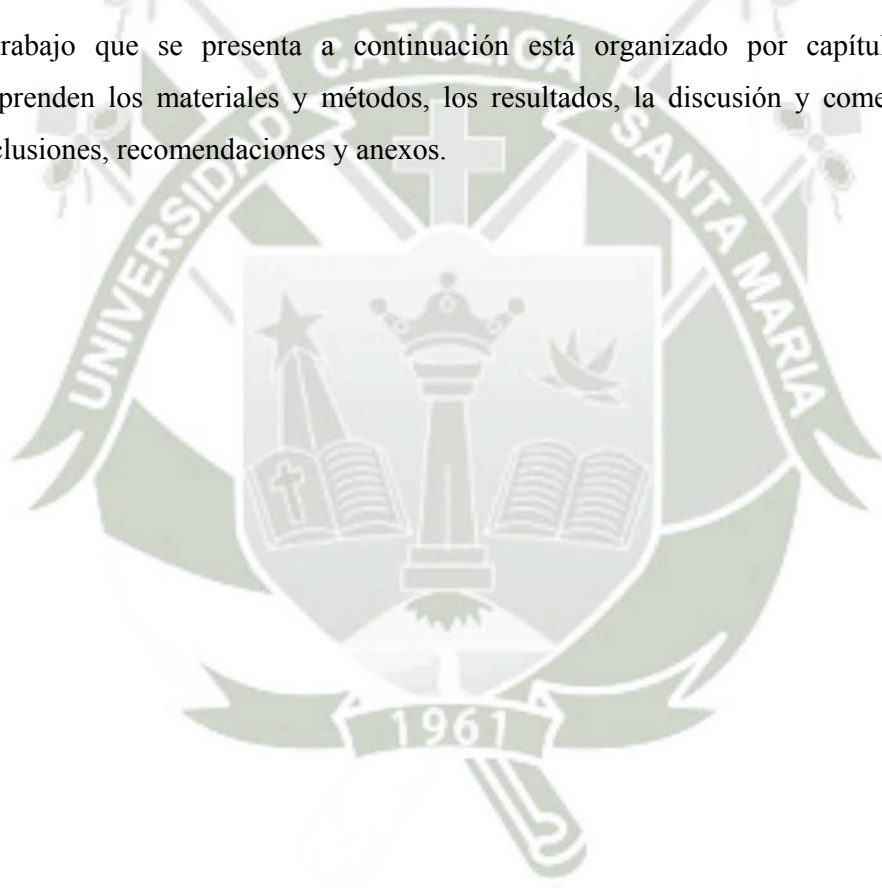
El recién nacido con Síndrome de Down, presenta como manifestaciones principales una hipotonía relativa (por la hipertonia transitoria del recién nacido), cara plana con fisuras palpebrales orientadas hacia arriba, orejas pequeñas con borde aplanado, cuello corto, frecuentemente la línea simiana, clinodactilia en las manos y separación entre el primer y segundo dedo del pie. Las características faciales se acentúan con el llanto <sup>(1)(2)</sup>.

Cerca al 40% de niños con SD, presentan alguna malformación asociada, la mitad cardiovascular o digestiva. Se puede afirmar que presentan cualquier malformación que se puede presentar en el niño no Down, pero con frecuencia aumentada <sup>(3)</sup>.

He podido observar de manera muy personal y durante el periodo de mi internado en el Servicio de Neonatología algunos casos en los que se presentaron recién nacidos

con síndrome de Down asociado a otras malformaciones congénitas, por lo que pude captar además el gran impacto que éstas tienen ya sea en el ámbito familiar como en el de los profesionales de la salud por este motivo y debido a que en el Hospital Regional Honorio Delgado no se han realizado estudios similares, se propone el siguiente trabajo para que nos dé un mayor conocimiento de los problemas asociados al recién nacido con Síndrome de Down y el poder realizar ciertas actividades de detección precoz y de manera sistemática en estos niños, que pueden evitar o paliar problemas de salud y con ello el cambio en la mentalidad de la sociedad, contribuyendo a derribar estereotipos y prejuicios y a construir una sociedad donde todos pertenecemos.

El trabajo que se presenta a continuación está organizado por capítulos que comprenden los materiales y métodos, los resultados, la discusión y comentarios, conclusiones, recomendaciones y anexos.



# CAPÍTULO I

## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

#### 1.1. Técnicas:

En la presente investigación se utilizó la técnica de la observación documental.

#### 1.2. Instrumentos:

Se utilizó una Ficha de recolección de datos. Se trata de una ficha confeccionada a partir de las historias clínicas elaborada para obtener información del recién nacido y de la madre.

### 2. CAMPO DE VERIFICACIÓN

#### 2.1. Ubicación Espacial:

El presente estudio tendrá como ubicación espacial, los Servicios de Obstetricia y Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado de la ciudad de Arequipa.

#### 2.2. Ubicación Temporal:

El estudio comprende a las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos con síndrome de Down hospitalizados entre Enero del 2009 a diciembre del 2013.

#### 2.3. Unidades de Estudio:

Las unidades de estudio que formarán parte de este trabajo, están constituidas por las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos con síndrome de Down hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado.

## **2.4. Universo:**

Fueron todas las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos con síndrome de Down hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado en el periodo de estudio.

## **2.5. Muestra:**

Para el estudio no se necesitó del cálculo de un tamaño de muestra ya que se estudió a todos los integrantes del universo que cumplieron los criterios de selección.

### **2.5.1. Criterios de selección:**

#### **Criterios de Inclusión:**

- Fueron incluidas las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos de ambos sexos con el diagnóstico de Síndrome de Down.

#### **Criterios de Exclusión:**

- Historias clínicas incompletas donde no se encuentren la información necesaria para la realización del proyecto.

## **3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **3.1. ORGANIZACIÓN**

La autora previamente capacitada y motivada en el tema de investigación y luego de las coordinaciones pertinentes con las autoridades respectivas y contando con su autorización; procedió a:

- Solicitar la relación de Historias Clínicas en la Unidad de Estadística del Hospital Regional Honorio Delgado.
- Se hizo una relación con las Historias Clínicas que consignaban el diagnóstico de síndrome de Down incluida en el estudio de acuerdo con el

CIE 10 según corresponda y con el nombre de la madre de dichas historias se procedió a buscar el número de historia clínica de la madre.

- Con la información de número de historia clínica se procedió a buscar en el archivo del hospital las mencionadas historias de las cuales se extrajeron los datos solicitados en las fichas de recolección de datos.
- Posteriormente los datos obtenidos, fueron vertidos en una base de datos y se obtuvo la información pertinente.

### **3.2. RECURSOS**

- a) Humanos: La Investigadora y el Tutor.
- b) Materiales: Fichas de recolección de datos, computadora, laptop HP pavilion, impresora HP, útiles de escritorio, papel bond, lapiceros, paquete estadístico SPSS versión 19.0 en español.
- c) Económicos: El proyecto será financiado con recursos propios.
- d) Institucionales: Ambientes del Hospital Regional Honorio Delgado.

### **3.3. VALIDACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS**

Por tratarse de una ficha de recolección de datos, no requirió de validación.

### **3.4. CRITERIOS O ESTRATEGIAS PARA EL MANEJO DE RESULTADOS**

#### **3.4.1. A nivel de recolección:**

Se realizó la recolección de datos de las historias clínicas del Hospital Regional Honorio Delgado, en el periodo comprendido entre 01 de enero del 2009 a diciembre del 2013, llenando adecuadamente la ficha de recolección de datos, de acuerdo a las diferentes variables para completar los objetivos del presente estudio.

#### **3.4.2. A nivel de sistematización**

La información obtenida se procesó por medio de la hoja de cálculo de Microsoft Office Excel 2012 y los paquetes estadísticos: SPSS versión 19.0 para Windows.

### 3.4.3. A nivel de estudio de datos

Una vez aplicada la técnica y procedimiento, se procedió a la tabulación y procesamiento estadístico y los resultados fueron presentados en tablas descritas e interpretadas.



## CAPÍTULO II

### RESULTADOS

#### Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado 2009 – 2013

**TABLA 1**  
**INCIDENCIA DE MALFORMACIÓN CONGÉNITA EN RECIÉN NACIDOS  
CON SÍNDROME DE DOWN.**

MALFORMACIÓN CONGÉNITA	F	%
Presenta	24	40,00
No presenta	36	60,00
<b>TOTAL</b>	60	100

Elaboración propia

La incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down es de 40,00%.

**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones  
congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital  
Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 2**

**MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS CON  
SÍNDROME DE DOWN.**

<b>MALFORMACIONES CONGÉNITAS</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Cardiovasculares	13	54,17
Digestiva	5	20,83
Cardiovascular + digestiva	4	16,67
Endocrinas	2	8,33
<b>TOTAL</b>	<b>24</b>	<b>100</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla que las malformaciones congénitas más frecuentes son las cardiovasculares 54,17%, digestivas en 20,83%. El 16,67% de recién nacidos con Síndrome de Down, presentan dos o más malformaciones congénitas.

**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones  
congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital  
Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 3**

**EDAD MATERNA ASOCIADO A RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DE  
DOWN CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS**

EDAD MATERNA (años)	RN CON SÍNDROME DE DOWN				
	CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS			SIN MALFORMACIONES CONGÉNITAS	
	T	F	%	F	%
15 – 20	3	1	33,33	2	66,67
21 – 25	9	4	44,44	5	55,56
26 – 30	8	4	50	4	50
31 – 35	16	6	37,5	10	62,5
36 – 40	14	6	42,86	8	57,14
41 – 45	10	3	30	7	70
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>24</b>	<b>40</b>	<b>36</b>	<b>60</b>

Elaboración propia

$\chi^2 = 0,97$

G. libertad = 5      p = 0,97 (> 0,05)

**Edad promedio de madres de RN con SD con malformaciones congénitas:** 32,66 años; valor mínimo: 20 años; valor máximo: 44 años; desviación estándar:  $\pm 7,18$  años.

**Edad promedio de madres de RN con SD sin malformaciones congénitas:** 33,81 años; valor mínimo: 15 años; valor máximo: 45 años; desviación estándar:  $\pm 7,88$  años.

Se observa en la tabla una mayor ocurrencia de RN con SD en los grupos etarios de 31 a 35 y de 36 a 40 y de estos el mayor porcentaje corresponde a RN con SD sin malformaciones congénitas con un 62,5% y 57,14% respectivamente, mientras que en

los RN con SD con malformaciones congénitas, sólo el 37,5% y 42,86% respectivamente.



**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones  
congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital  
Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 4**

**PARIDAD MATERNA ASOCIADO A RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME  
DE DOWN CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS.**

PARIDAD MATERNA	RN CON SÍNDROME DE DOWN				
	CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS			SIN MALFORMACIONES CONGÉNITAS	
	T	F	%	F	%
Nulípara	11	4	36,36	7	63,64
Primípara	10	6	60	4	40
Segundípara	17	6	35,29	11	64,71
Múltipara	18	5	27,78	13	72,22
Gran múltipara	4	3	75	1	25
<b>TOTAL</b>	<b>60</b>	<b>24</b>	<b>40</b>	<b>36</b>	<b>60</b>

Elaboración propia

$\chi^2 = 5.05$

G. libertad = 4

$p = 0.28 (> 0.05)$

Se observa en la tabla que predominó los grupos de madres segundíparas y múltiparas, con un 64,71% y 72,22% respectivamente en madres de RN con SD sin malformaciones congénitas, frente a las madres de RN con SD con malformaciones congénitas con un 35,29% y 27,78% respectivamente.

**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones  
congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital  
Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 5**

**ANTECEDENTE DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN EMBARAZOS  
PREVIOS ASOCIADO A RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DE DOWN  
CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS**

ANTECEDENTE DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS	RN CON SÍNDROME DE DOWN			
	CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS		SIN MALFORMACIONES CONGÉNITAS	
	F	%	F	%
Sí	0	0,00	0	0,00
No	24	40,00	36	60,00
<b>TOTAL</b>	24	40	36	60

Elaboración propia

Se observa en la tabla que el 100% de madres no presentaron antecedente de malformación congénita en embarazos previos.

**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones  
congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital  
Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 6**

**ANTECEDENTE DE ABORTOS ASOCIADO A RECIÉN NACIDOS CON  
SÍNDROME DE DOWN CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS**

ANTECEDENTE DE ABORTOS	RN CON SÍNDROME DE DOWN				
	CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS			SIN MALFORMACIONES CONGÉNITAS	
	T	F	%	F	%
Sí	14	8	57,14	6	42,86
No	46	16	34,78	30	65,22
<b>TOTAL</b>	60	24	40	36	60

Elaboración propia

$\text{Chi}^2 = 2.24$

G. libertad = 1

$p = 0.13 (> 0.05)$

Se observa en la tabla que la mayoría de madres no presentaron antecedente de aborto en embarazos previos; el 65,22% de las madres de los RN con SD sin malformaciones congénitas y el 34,78% de madres de RN con SD con malformaciones congénitas. Sin embargo, hubo más casos de dos o más abortos en el grupo de madres de RN con SD con malformaciones congénitas.

**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones  
congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital  
Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 7**

**GANANCIA DE PESO MATERNO ASOCIADO A RECIÉN NACIDOS CON  
SÍNDROME DE DOWN CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS.**

GANANCIA DE PESO MATERNO (Kg)	RN CON SÍNDROME DE DOWN				
	CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS			SIN MALFORMACIONES CONGÉNITAS	
	T	F	%	F	%
< 8	21	10	47,62	11	52,38
8 – 12	29	11	37,93	18	62,07
> 12	10	3	30	7	70
<b>TOTAL</b>	60	24	40	36	60

Elaboración propia

Chi<sup>2</sup> = 0.98

G. libertad = 2

p = 0.61 (> 0.05)

Se observa en la tabla que la ganancia de peso materno, el grupo mayoritario dio una ganancia de peso entre 8 a 12 kilos de las cuales el 37,93% son madres de RN con SD con malformaciones congénitas.

**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones  
congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital  
Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 8**

**ENFERMEDADES DURANTE LA GESTACIÓN ASOCIADO A RECIÉN  
NACIDOS CON SÍNDROME DE DOWN CON MALFORMACIONES  
CONGÉNITAS**

ENFERMEDADES DURANTE LA GESTACIÓN	RN CON SÍNDROME DE DOWN				
	CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS			SIN MALFORMACIONES CONGÉNITAS	
	T	F	%	F	%
Sí	21	13	61,90	8	38,09
No	39	11	37,93	28	96,55
<b>TOTAL</b>	60	24	40	36	60

Elaboración propia

$\chi^2 = 6.46$

G. libertad = 1

$p = 0.01 (< 0.05)$

Se observa en la tabla que el grupo que presentó enfermedades durante la gestación el 61,90% fueron madres de RN con SD con malformaciones congénitas frente a un 38,09% de madres de RN con SD sin malformaciones congénitas.

Se demuestra que las enfermedades durante el embarazo se asocian de manera estadísticamente significativa con las malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down.

**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 9**

**CONSUMO DE SUSTANCIAS TÓXICAS ASOCIADO A RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DE DOWN CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS**

CONSUMO DE SUSTANCIAS TÓXICAS	RN CON SÍNDROME DE DOWN				
	CON MALFORMACIONES CONGÉNITAS			SIN MALFORMACIONES CONGÉNITAS	
	T	F	%	F	%
Ninguno	45	15	33,33	30	66,67
Alcohol	4	2	50	2	50
Fármacos	11	7	63,64	4	36,36
<b>TOTAL</b>	60	24	40	36	60

Elaboración propia

$\chi^2 = 3.56$

G. libertad = 2

$p = 0.17 (> 0.05)$

Se observa en la tabla que predominó el grupo de madres que no consumieron sustancias tóxicas con un 66,67% en las madres de RN con SD sin malformaciones congénitas frente a un 33,33% de madres de RN con SD con malformaciones congénitas, sin embargo se evidencia que hay un mayor porcentaje de 63,64% en el grupo de madres de RN con SD con malformaciones congénitas que consumieron fármacos.

**Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado 2009 – 2013**

**TABLA 10**

**TIPOS DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DE DOWN.**

<b>Malformaciones congénitas</b>	<b>Descripción</b>	<b>F</b>	<b>%</b>
Cardiovasculares	Comunicación interauricular (CIA)	5	20,83
	Persistencia del conducto arterioso (PCA)	2	8,33
	Comunicación interventricular (CIV)	1	4,17
	Enfermedad de Ebstein	1	4,17
	CIA+ PCA	2	8,33
	CIA + CIV + PCA	2	8,33
	<b>Sub-Total</b>		<b>13</b>
Digestivas	Malformación ano rectal: ano imperforado	4	16,67
	Atresia duodenal	1	4,17
	<b>Sub-Total</b>	<b>5</b>	<b>20,83</b>
Cardiovasculares y digestivas	Atresia duodenal + CIA + CIV	1	4,17
	Atresia duodenal + CIA + CIV + PCA	1	4,17
	MAR + CIA + PCA	1	4,17
	MAR + CIV + PCA	1	4,17
	<b>Sub-Total</b>	<b>4</b>	<b>16,67</b>
Endocrinas	Hipotiroidismo congénito	2	8,33
	<b>Sub-Total</b>	<b>2</b>	<b>8,33</b>
<b>Total</b>		<b>24</b>	<b>100</b>

Elaboración propia

Se observa en la tabla que las malformaciones más frecuentes son las cardiovasculares con un 54,17% dentro de ellas la más frecuente es la comunicación interauricular con un

20,83 %, dentro de las digestivas la malformación ano rectal: ano imperforado con un 16,67 %, seguido de las alteraciones cardiovasculares y digestivas con un 16,67 % y alteraciones endocrinas: hipotiroidismo congénito con un 8.33%



## CAPÍTULO III

### DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Las malformaciones congénitas se definen como cualquier anomalía estructural, funcional o bioquímica, que resultan de una anomalía inherente al desarrollo ya sea por una interrupción en su fase inicial o un desarrollo erróneo <sup>(4)(5)</sup>. Afectan, aproximadamente, 3 a 5% de los recién nacidos y son una causa importante de morbimortalidad; se estima que 70% de los recién nacidos fallecen a causa de malformaciones congénitas en el primer mes de vida <sup>(5)</sup>. Sin embargo, la frecuencia de malformaciones congénitas es muy superior en niños con patologías como el Síndrome de Down <sup>(5)</sup>.

En la tabla 1, se observó que la incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down es de 40%. La tabla 2 muestra que las malformaciones más frecuentes son las cardiovasculares en 54,17%, digestivas en 20,83%, El 16,67% de recién nacidos con Síndrome de Down, presentan dos o más malformaciones congénitas.

Este resultado concuerda con el estudio de Alvarado quien reporta dentro de las patologías asociadas las malformaciones congénitas más frecuentes fueron las cardíacas y digestivas <sup>(6)</sup>.

Gallardo<sup>(7)</sup> señala que los defectos cardiovasculares, se presentan en un 40% de pacientes y es la causa de muerte en un 20%. El defecto más frecuente es el defecto del conducto aurículoventricular, sobre todo de la almohadilla endocárdica seguido de los defectos de comunicación del tabique auricular y ventricular (CIA, CIV) <sup>(1)(2)</sup>.

Las malformaciones gastrointestinales ocurren en 10 a 18% de los pacientes, incluyen las emergencias quirúrgicas como atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica, ano imperforado, y otras como estenosis pilórica, enfermedad de Hirschprung o pancreas anular <sup>(1)(2)(4)</sup>.

En la tabla 3 se observa una mayor ocurrencia de RN con SD en los grupos etarios de 31 a 35 y de 36 a 40 y de estos el mayor porcentaje corresponde a RN con SD sin

malformaciones congénitas con un 62,5% y 57,14% respectivamente, mientras que en los RN con SD con malformaciones congénitas, sólo el 37,5% y 42,86% respectivamente. La edad materna promedio fue de 32,66 años de los RN con SD con malformaciones congénitas.

Si bien es cierto la edad materna en nuestro estudio, no resulto ser un factor de riesgo asociado a la presencia de malformaciones congénitas, es un factor de riesgo asociado al RN con síndrome de Down. En el estudio de Díaz, se reporto dentro de los factores de riesgo asociados al RN con síndrome de Down fueron: la edad materna creciente desde los 30 años <sup>(8)</sup>. El estudio de Jenkins <sup>(9)</sup> señala que la edad materna > 35 años mostró asociación con el síndrome de Down.

El estudio de Gallardo <sup>(7)</sup> reporta que el SD se presenta en 1 de 700 nacimientos en la población general. Esta frecuencia varía notablemente según la edad materna. Así, una gestante joven tiene un riesgo de 1 en 2000 de tener un niño con SD, mientras una gestante de 40 años tiene un riesgo de 1 en 100 debido a un aumento de no disyunción (separación) cromosómica durante la meiosis materna y a una menor selectividad uterina, Sin embargo a pesar de que el riesgo relativo de la gestante joven es menor, la frecuencia global de niños nacidos con SD es mayor en las parejas jóvenes debido a que el mayor número de embarazos es en esta población.

En la trisomía 21 la edad materna es el factor de riesgo más importante para la no disyunción. Estudios de biología molecular han permitido determinar que 85-90% de los casos son producidos por alteraciones meióticas maternas; 5-10% por errores meióticos paternos y 5% corresponden a no disyunción mitótica postcigótica. La patogénesis del fenotipo característico y de las malformaciones específicas asociadas con el síndrome de Down se estima que están relacionadas con el efecto de la dosis génica de los genes ubicados en 21q22, que como se señaló corresponde al segmento crítico <sup>(10)</sup>.

En la tabla 4, se observó que la paridad de las madres de los recién nacidos con SD con malformaciones congénitas es en su mayoría de segundíparas y múltiparas.

La tabla 5 muestra que el 100% de madres de recién nacidos con SD no presentan antecedente de malformación congénita en embarazos previos, lo cual puede explicarse

en el hecho de que según la literatura, los recién nacidos con SD tienen de por sí un riesgo incrementado de malformaciones a diferencia de los recién nacidos sanos.

En la tabla 6 se observó que la mayoría de madres no presentaron antecedente de aborto en embarazos previos; el 65,22% de las madres de los RN con SD sin malformaciones congénitas y el 34,78% de madres de RN con SD con malformaciones congénitas. Sin embargo, hubo más casos de dos o más abortos en el grupo de madres de RN con SD con malformaciones congénitas y es necesario reconocer que los datos recolectados no discriminan si fueron abortos espontáneos o provocados lo cual puede ser discutible.

El estudio de Díaz <sup>(8)</sup>, no encuentra asociación con los abortos.

La tabla 7 muestra que la ganancia de peso materno, el grupo mayoritario dio una ganancia de peso entre 8 a 12 kilos de las cuales el 37,93% son madres de RN con SD con malformaciones congénitas.

Se ha señalado que la ganancia de peso materno es importante porque afecta la concentración sérica de los marcadores, las concentraciones de AFP, uE3 y hCG en el suero cambian con el peso materno. Como resumen de la evidencia científica, se ha observado que un aumento de 20 Kg en el peso, la concentración de AFP disminuye alrededor del 17%, del 7% en el uE3 y del 16% en la hCG, debido a dilución del marcador en la sangre materna. Algunos programas informáticos utilizan un solo factor de corrección para todos los marcadores. Sin embargo, esto no es totalmente válido y lo ideal es que cada laboratorio pueda calcular el factor que debe aplicar a cada marcador. Para ello, se deben analizar los resultados de los marcadores para cada semana de gestación, agrupados en intervalos de 10 Kg, por ejemplo de 40 - 49 Kg, 50 - 59 Kg etc. Se calculan las medianas según la edad gestacional para cada marcador y los Mdm. Se establecen las medianas de los Mdm de cada marcador para los grupos de embarazadas de cada intervalo de 10 Kg de peso <sup>(11)(12)(13)</sup>.

La tabla 8 se aprecia dentro del grupo que presentó enfermedades durante la gestación el 61,90% fueron madres de RN con SD con malformaciones congénitas frente a un 38,09% de madres de RN con SD sin malformaciones congénitas.

Se podría explicar este fenómeno, en que, las madres que presentan enfermedades durante embarazo parecen haber estado expuestas a microorganismos como bacterias o virus, por lo que se podría explicar esta alteración.

Cammarata-Scalisi <sup>(14)</sup> menciona que la presencia de fiebre en el primer trimestre del embarazo fue uno de los factores de riesgo asociados a la presentación de AI en los pacientes con SD.

En concordancia, la tabla 9 muestra que hay un mayor porcentaje de 63,64% en el grupo de madres de RN con SD con malformaciones congénitas que consumieron fármacos. Pero el grupo mayoritario fue de las madres que no consumieron sustancias tóxicas con un 66,67% en las madres de RN con SD sin malformaciones congénitas frente a un 33,33% de madres de RN con SD con malformaciones congénitas.

La tabla 10 muestra que las malformaciones más frecuentes en RN con SD dentro de las cardiovasculares la más frecuente es la comunicación interauricular con un 20,83%, dentro de las digestivas la malformación ano rectal: ano imperforado (AI) con un 16,67 %, seguido de las alteraciones cardiovasculares y digestivas con un 16,67 % y alteraciones endocrinas: hipotiroidismo congénito con un 8.33%

García-Miñaur <sup>(15)</sup> identificó 116 nacidos a término con SD. La mitad de ellos (58) presentaban otras anomalías asociadas. Las anomalías más frecuentes eran las cardíacas, presentes en 45 casos. El canal aurículo-ventricular (CA-V) era el tipo de cardiopatía más frecuente, presente en 34 de los 45 casos, siendo más prevalente la forma completa del mismo (2/3). Se observó una marcada asociación entre CA-V y el sexo femenino.

De Rubens Figueroa <sup>(16)</sup> menciona en su estudio de los 275 niños con SD, cursaron con cardiopatía 160 (58%). Las cardiopatías que se presentaron con mayor frecuencia fueron la comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y persistencia del ductus arterioso (PDA) (90%); únicamente 14 casos (9%) correspondieron a defectos de la tabicación auriculoventricular, a diferencia de lo observado en otros países.

Cammarata-Scalisi <sup>(14)</sup> refiere en su estudio que la frecuencia de AI en la población con SD fue 4,79%, Gallardo <sup>(7)</sup> menciona que el hipotiroidismo congénito se detecta en 1 % (diez veces más que en la población general).

## CAPÍTULO IV

### CONCLUSIONES

#### PRIMERA

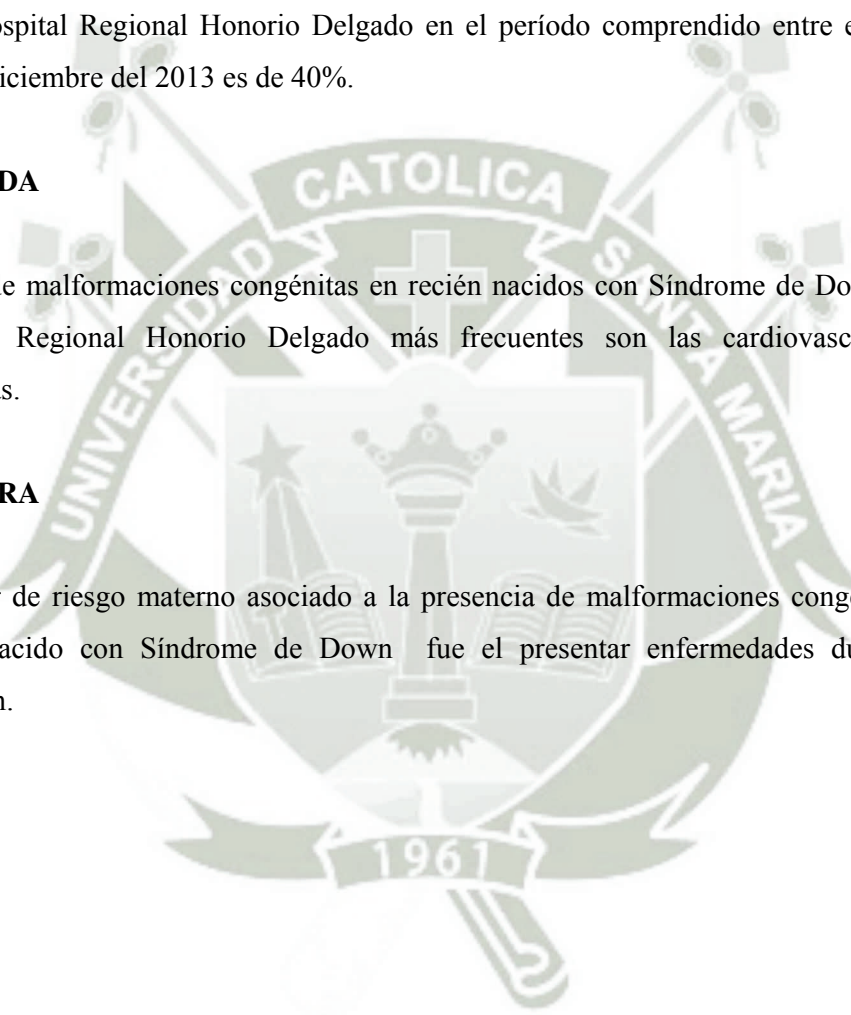
La incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado en el período comprendido entre enero del 2009 y diciembre del 2013 es de 40%.

#### SEGUNDA

El tipo de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado más frecuentes son las cardiovasculares y digestivas.

#### TERCERA

El factor de riesgo materno asociado a la presencia de malformaciones congénitas en recién nacido con Síndrome de Down fue el presentar enfermedades durante la gestación.



## RECOMENDACIONES

### PRIMERA

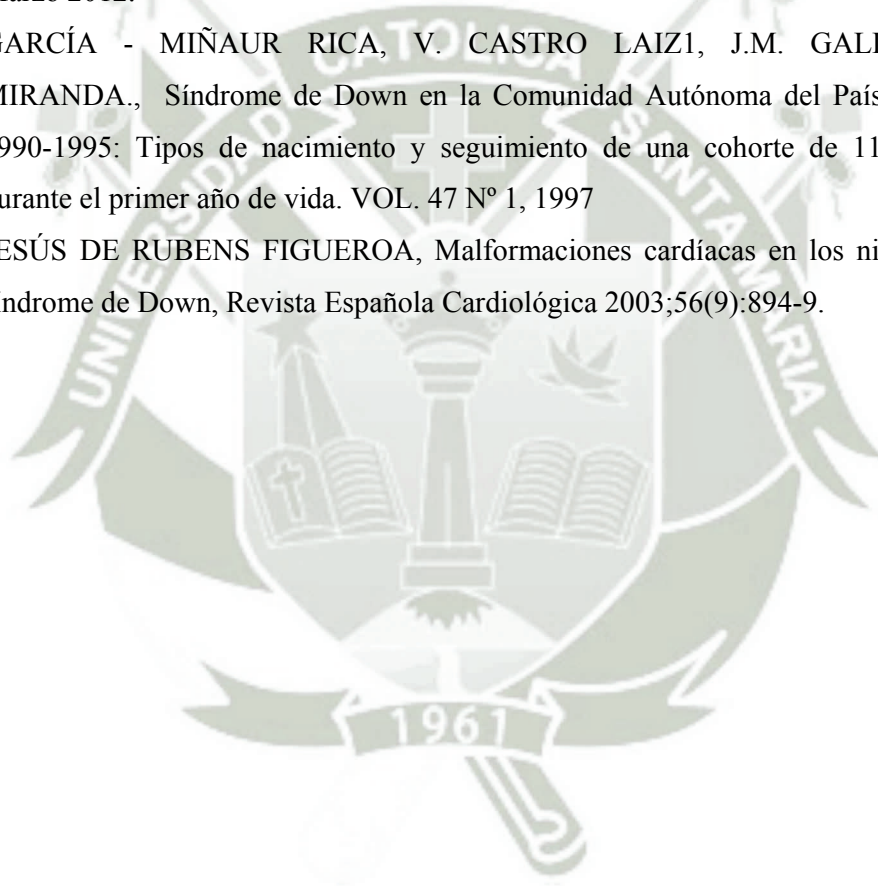
A los médicos se sugiere, que a las mujeres mayores de 30 años que acuden a la consulta, debido al mayor riesgo que presentan de tener un hijo con Síndrome de Down, se les brinde consejo genético, así como también, realizarles el cribado ecográfico y bioquímico y ofrecer una prueba invasiva de diagnóstico como la amniocentesis o la biopsia corial (BVC), para ello los médicos deben de estar debidamente capacitados y recibir un entrenamiento constante, en las técnicas de diagnóstico prenatal del Síndrome de Down, para mejorar la destreza en las técnicas invasivas, marcadores ecográficos y bioquímicos.



## BIBLIOGRAFÍA

1. GORLIN R, COHEN, MÍ LEVIN, S. Syndromes of the Head and Neck. Oxford University Press, New York Oxford. And Guidelines for Adults With Down Syndrome. (1999).
2. JONES, K. Atlas de Malformaciones Congénitas. Interamericana. 2da edición. Mc Graw- México, 2005.
3. WIEDEMANN, F,R. An Atlas of Characteristic Syndromes A Visual Aid to Diagnosis. Wolfe Medical Publications Ltd England. 1996.
4. MUELLER R, YOUNG I. EMERY´S: Genética médica. Décima edición. Madrid: Marbán Libros, S.L. 2001; 224-31
5. SEKHOBHO J, DRUSCHEL C., An evaluation of congenital malformations surveillance in New York State: An application for Centers for Disease Control and Prevention (CDC) guidelines for evaluating surveillance systems. Public Health Rep. Vol 116, N 296 – 305, July - August 2001.
6. VANESSA ALVARADO RAMOS, Recién nacidos con síndrome de Down: incidencia, patologías asociadas y mortalidad. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, 2007-2011. Tesis de bachiller de medicina.
7. GALLARDO B., El Síndrome de Down: Un reto para el pediatra de hoy., Revista Paedriátrica. Vol.3, N 2, May 22 – 27. 2009.
8. DAYSI ZULEMA DIAZ OBREGON, Síndrome de Down: incidencia y factores de riesgo materno perinatales: Hospital de Apoyo Hipolito Unanue de Tacna 1992 - 1998. Tesis de bachiller de medicina.
9. JENKINS, MORA, MORENO, NAVARRO, SÁNCHEZ, SANJUR, SINGH, SUCRE, YI, ZAPATA, Factores de riesgo asociados a la presentación de Síndrome de Down. Enero 2002-diciembre 2004. Hospital del niño. Panamá. Revista Médico Científica.
10. CORTÉS F. Aneuploidias más frecuentes. En Hubner M, Ramírez R, Nazer J, Malformaciones Congénitas: Diagnóstico y Manejo Neonatal. Capitulo II. 1ra edición. Chile. 2008
11. MARTIN I, LÓPEZ H., Cribado prenatal de anomalías congénitas: Marcadores y estrategias. Ed Cont Lab Clín;11:9-18. 2007

12. ACOG PRACTICE BULLETIN., Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. *Ostet Gynecol*; 109:217-227. 2007
13. SPENCER K. HEATH V. EL-SHEIKHAH A. ONG CY. NICOLAIDES KH., Ethnicity and then eed for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbe anpopulations. *Evaluation Studies. Journal Article. Multicenter Study Prenatal Diagnosis*;25(5):365-9.2005
14. FRANCISCO CAMMARATA-SCALISI, MARIELA PAOLI-VALERI, Frecuencia del ano imperforado y factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome de Dow. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana - Vol 42 / N° 1 / Marzo 2012.*
15. GARCÍA - MIÑAUR RICA, V. CASTRO LAIZI, J.M. GALDEANO MIRANDA., Síndrome de Down en la Comunidad Autónoma del País Vasco, 1990-1995: Tipos de nacimiento y seguimiento de una cohorte de 116 niños durante el primer año de vida. *VOL. 47 N° 1, 1997*
16. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA, Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down, *Revista Española Cardiológica 2003;56(9):894-9.*



# ANEXOS



**ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**



**ANEXO 1**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nº FICHA: .....

Nº HC:.....

**FACTORES DE RIESGO MATERNOS:**

- **Edad:**

(...) 15 - 20 años                      (...) 21 - 25 años                      (...) 26 - 30 años  
 (...) 31 - 35 años                      (...) 36 - 40 años                      (...) 41 - 45 años

- **Grado de instrucción:**

(...) Analfabeta              (...) Primaria              (...) Secundaria              (...) Superior

- **Estado Civil:** (...) Soltera                      (...) Casada                      (...) Conviviente

- **Procedencia:** (...) Provincia de Arequipa  
 (...) Otras provincias de la región  
 (...) Otras regiones

- **Paridad:**(...) Nulípara              (...) Primípara              (...) Secundípara  
 (...) Multípara              (...) Gran multípara

- **Antecedente de Malformaciones Congénitas en embarazos previos:**

(...) Si              (...) No

- **Antecedente de Abortos** (...) Si                      (...) No                      Cuantos.....

- **Nº Controles Prenatales:**(...) Ninguno              (...) 1 – 4              (...) 5 o +

- **Ganancia de Peso:** (...) < 8 kg                      (...) 8-12 kg                      (...) >12 kg

- **Enfermedades Previas al embarazo:**

(...) Si → Tipo de enfermedad.....

(...) No

- **Enfermedades durante la gestación:** (...) Si                      (...) No

o Tipo de enfermedad: .....

o Momento:              (...) I Trimestre

(...) II Trimestre

(...) III Trimestre

- **Consumo Sustancias Tóxicos:**

Fármacos:              (...) Si                      (...) No

Drogas:              (...) Si                      (...) No

Tabaco: (...) Si (...) No

Alcohol: (...) Si (...) No

### CARACTERÍSTICAS DEL RECIEN NACIDO

- **Fecha de Nacimiento:** .....

- **Sexo:** M.... F....

- **Malformación diagnosticada:**

- 1. Cardiovascular (...)
- 2. Digestiva (...)
- 3. Hematológicas (...)
- 4. Endocrinas (...)
- 5. Oftalmológicas (...)
- 6. Otras (...)

Tipo	Diagnostico	Clínica y/o exámenes auxiliares
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....

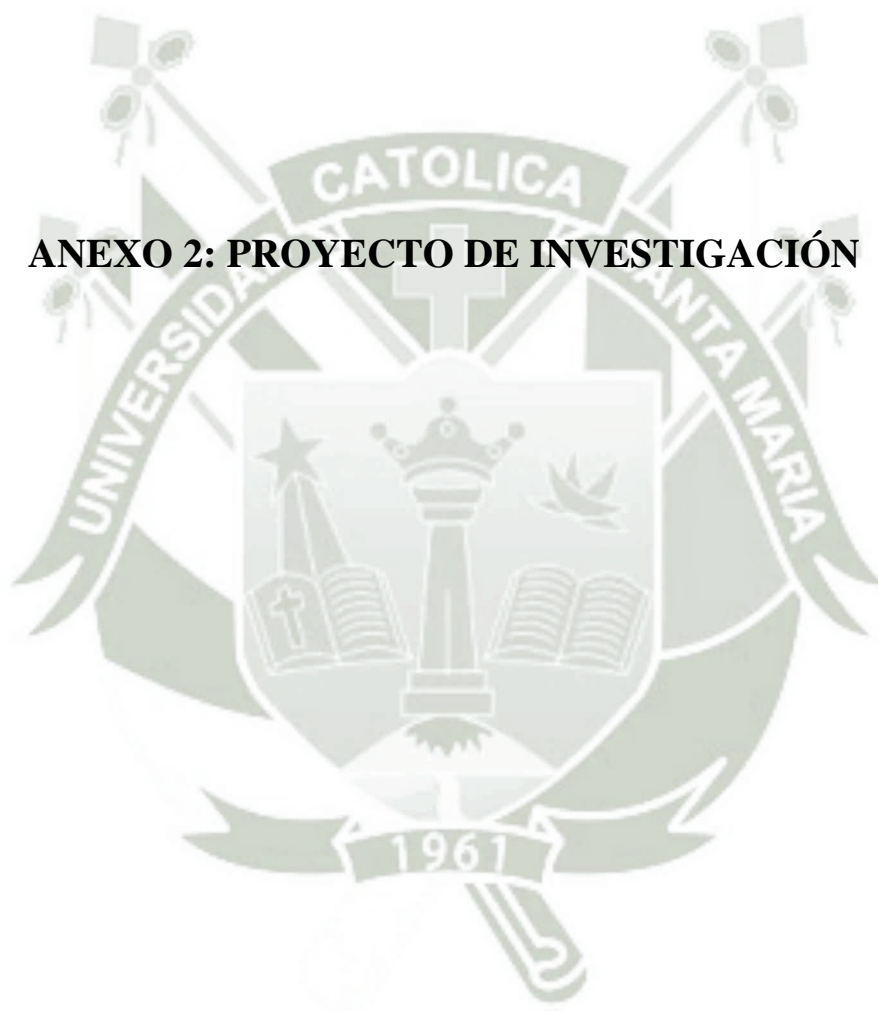
- **Otros:** .....

.....

.....

.....

## **ANEXO 2: PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**



# UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA DE AREQUIPA

## PROGRAMA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“IN SCIENTIA ET FIDE ERIT FORTITUDO NOSTRA”

### FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



#### PROYECTO DE TESIS

#### TITULO DE PROYECTO:

**“Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado 2009 - 2013”**

#### Autor:

**Ramírez Vásquez, Vania Lepzebelin**

**Trabajo de Investigación para Optar el título de Médico-Cirujano**

**AREQUIPA – PERÚ**

**2014**

## PREAMBULO

El síndrome de Down fue la primera cromosomopatía descubierta en el ser humano en 1959, casi simultáneamente, por Lejeune y Jacobs, pero su clínica es conocida desde la descripción realizada en 1866 por J. Langdon Down; de ahí su nombre, es un trastorno genético causado por una copia extra del cromosoma 21, caracterizado por la presencia de un grado variable de discapacidad cognitiva y unos rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible.

Trisomía 21, un cromosoma extra, un síndrome, una vida, asociada muchas veces a otras malformaciones, ¿Por qué? fue el motivo por el cual se da este pequeño aporte. Las personas con Síndrome de Down tienen una probabilidad algo superior a la de la población general de padecer algunas patologías y aunque la edad avanzada de la madre es un factor de riesgo bien fundamentado de la trisomía 21 del síndrome de Down, queda mucho por aprender acerca de que puede haber otros factores asociados.

He podido observar de manera muy personal y durante el periodo de mi internado en el servicio de neonatología algunos casos en los que se presentaron recién nacidos con síndrome de Down asociado a otras malformaciones congénitas, por lo que pude captar además el gran impacto que estas tienen ya sea en el ámbito familiar como en el de los profesionales de la salud por este motivo y debido a que en el Hospital Regional Honorio Delgado no se han realizado estudios similares, se propone el siguiente trabajo para que nos dé un mayor conocimiento de los problemas asociados al recién nacido con Síndrome de Down y el poder realizar ciertas actividades de detección precoz y de manera sistemática en estos niños, que pueden evitar o paliar problemas de salud y con ello el cambio en la mentalidad de la sociedad, contribuyendo a derribar estereotipos y prejuicios y a construir una sociedad donde todos pertenecemos.

## I. PLANTEAMIENTO TEÓRICO

### 1. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

#### 1.1 Enunciado del problema:

Determinar la incidencia y los factores de riesgo maternos asociados a recién nacidos con síndrome de Down en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado entre Enero del 2009 y Diciembre del 2013.

#### 1.2 Descripción del problema:

##### a. Área del Conocimiento:

- General : Ciencias de la Salud
- Específica : Medicina Humana
- Especialidad : Pediatría
- Subespecialidad: Neonatología
- Línea : Síndrome de Down.

##### b. Operacionalización de variables:

VARIABLE	INDICADOR	VALORES	TIPO
<b>Factores Maternos</b>	Edad Materna	< 18 años 18 - 25 años 26 - 35 años > 35 años	Numérico Discreta
	Paridad	Nulípara Segundípara Multípara Gran multípara	Categorico Nominal
	Antecedente de Malformaciones Congénitas en embarazos previos	Si/No	Nominal
	Antecedente de Abortos	Si/No	Nominal
	Ganancia de peso en el embarazo	Inferior (< 8) Normal (8-12) Exceso (>12)	Categorico Ordinal
	Enfermedades durante la gestación	Si/No	Nominal
	Consumo de sustancias toxicas	Si/No	Nominal

<b>Características del Recién Nacido con síndrome de Down</b>	Malformaciones Cardiovasculares	Comunicación interauricular Comunicación interventricular Persistencia del conducto arterioso Cardiomegalia Miocardiopatía dilatada Estenosis pulmonar Insuficiencia tricuspídea Miocardiopatía hipertrófica	Categorico Nominal
	Malformaciones Digestivas	Atresia de esófago Ano imperforado Atresia de intestino delgado Gastrosquisis	Categorico Nominal
	Alteraciones Hematológicas	Leucemia congénita	Categorico Nominal
	Alteraciones Endocrinas	Hipotiroidismo congénito	Categorico Nominal
	Alteraciones Oftalmológicas	Cataratas congénitas	Categorico Nominal

**c. Interrogantes Básicas:**

- ¿Cuál es la incidencia de malformación congénita en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado, entre Enero del 2009 y Diciembre del 2013?
- ¿Cuáles son las malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado, entre Enero del 2009 y Diciembre del 2013?
- ¿Cuáles son los factores de riesgo maternos que se asocian a la aparición de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado, entre Enero del 2009 y Diciembre del 2013?

**d. Tipo de Investigación:** Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y transversal según Douglas Altman y analítico según Canales.

### 1.3 Justificación del problema

El estudio sobre la incidencia y factores de riesgo maternos asociado a malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el HRHD en el periodo 2009 - 2013, se justifica, porque no se han realizado estudios dirigidos específicamente a los factores de riesgo maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos con síndrome de Down; los estudios encontrados nos hablan acerca de la incidencia, patología asociada, no hay trabajos similares en nuestro medio.

Tiene **relevancia científica**, ya que constituye una de las más frecuentes alteraciones genéticas, por lo que se hace necesaria la realización de este estudio debido a que nos permitiría conocer la situación actual del Hospital Honorio Delgado en cuanto al manejo de esta patología, además servirá como punto de comparación con los estudios ya existentes respecto al tema y con nuevos estudios que se realicen en el futuro, permitiendo a su vez comparar los hallazgos encontrados con otros trabajos a nivel nacional e internacional, lo que se une a su **relevancia práctica** permitiéndonos conocer cuáles son las características de nuestra población que esta propensa a sufrirlas y conocer a su vez cual es la evolución de los neonatos con esta patología, conocer también si existen deficiencias en su atención y tratamiento ya sea por falta de recursos o en algunas oportunidades por desconocimiento de que la madre es portadora de un embarazo de riesgo; tiene **relevancia social**, ya que por ser una patología de presentación frecuente que afecta según estadísticas internacionales, a uno de cada 700 nacimientos, al darse una detección precoz se mejorara en gran medida el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida.

El estudio es **factible** de realizar por tratarse de un diseño retrospectivo en el que se cuenta con historias clínicas completas llenadas de manera protocolizada. Además de satisfacer la **motivación personal** de realizar una investigación en el área de pediatría, lograremos una importante **contribución académica** en el campo de la medicina, y por el desarrollo del proyecto en el área de pregrado en medicina, cumplimos con las **políticas de investigación** de la Universidad en esta etapa importante del desarrollo profesional.

## 2. MARCO CONCEPTUAL

### INTRODUCCIÓN:

La sociedad peruana de síndrome de Down (SD) define esta entidad como una condición genética caracterizada por un aspecto físico característico y algún grado de retardo en el desarrollo, cuya causa es la Trisomía 21, que es la presencia de tres cromosomas 21 (o una parte de él), en vez de un par como suele suceder, de tal manera que estas personas tienen 47 cromosomas.

Es una condición en la cual se parecen más entre los que la tienen, que el parecido que tiene cada niño con sus respectivos padres o sus hermanos. Aunque no todos tienen completos los signos clásicos, los pacientes con SD se pueden reconocer fácilmente, sin temor a equivocarnos, porque una vez se distinguen los rasgos clínicos del síndrome en un paciente, es fácil reconocerlos en otros pacientes.<sup>(1)</sup>

### DATOS HISTÓRICOS:

**Edouard Seguin**, francés, en 1846 describió por primera vez un tipo particular de retraso mental al que denominó “idiocia furfurácea”<sup>(2)</sup>

En 1866 **John Langdon Haydon Down**, insiste en la fisionomía y comportamiento de estos pacientes describiendo un síndrome con un determinado tipo de retardo mental (RM) y quienes presentaban aspecto fenotípico similar de aspecto mongoloide.

**Waadenburg**, en 1932 y **Penrose** en 1939, sugirieron que este síndrome podía ser debido a una anomalía cromosómica, hipótesis que no se confirmó hasta 1959, cuando Jerome Lejeune y Jacobs, descubrieron que el Síndrome de Down respondía a una anomalía cromosómica específica, la trisomía 21 como causante del mongolismo.<sup>(2,3)</sup>

### EPIDEMIOLOGIA

Es la anomalía cromosómica autosómica más frecuente afectando a 1 de cada 700 recién nacidos en nuestro país y a 1-3/1000 en el contexto mundial. La prevalencia actual se considera cercana al 1/500<sup>(4)</sup>.

Entre las 12 semanas de gestación y el término se estima una pérdida espontánea de alrededor del 43% de estos embarazos y el 12% son mortinatos o fallecen durante el

período neonatal. La edad materna como factor de riesgo para Síndrome de Down se encuentra bien definida. Muchas series hablan sobre el riesgo de ocurrencia el cual aumenta con la edad materna, entre los 15 y los 24 años: 1/1.300, entre los 25 y los 29 años: 1/1.100, a los 35 años 1/350 con un incremento exponencial, a los 40 años: 1/100 y los 45 años: 1/25. 13. A pesar de estas aseveraciones, se ha encontrado que el 80% de los casos nacen de madres menores de 35 años, debido a que la mayoría de los nacimientos se producen a edades maternas más tempranas <sup>(3)</sup>.

El papel de los factores maternos en la presencia de defectos en los niños con SD fue investigado en un estudio epidemiológico realizado en Atlanta en 219 pacientes nacidos entre 1968 y 1980, reportándose 50 alteraciones cardíacas, 9 atresias gastrointestinales y 4 labios y paladares hendidos. Éstos estuvieron asociados con diferentes factores maternos: edad, etnia, hábito tabáquico en el primer trimestre de gestación, uso de alcohol y fiebre. Khoury y Erickson encontraron que diferentes factores maternos fueron asociados con diversos defectos. Entre sus hallazgos se vio que la fiebre en el primer trimestre de la gestación se asoció con alteraciones gastrointestinales (15% en niños con el antecedente materno y 3% en niños sin el antecedente,  $P < 0,01$ ). Estos hallazgos sugieren que los factores de riesgo maternos pueden influir en las manifestaciones clínicas del SD<sup>(5)</sup>.

Además debemos considerar la mayor sobrevivencia de estos pacientes, que hasta hace dos décadas la esperanza de vida de estas personas estaba en los 25 años y según los resultados de un estudio publicado en The Lancet, 2002, la esperanza de vida se ha duplicado a 49 años <sup>(6)</sup>.

### **CITOGENÉTICA:**

La información genética se encuentra en el núcleo de las células, en los cromosomas. En la especie humana esta información está distribuida en 23 pares, en total 46 cromosomas. Cada progenitor aporta a su descendencia la mitad de la información genética, en forma de un cromosoma de cada par. 22 de esos pares se denominan autosomas y el último corresponde a los cromosomas sexuales (X o Y).

Los cromosomas reciben su nombre del hecho que son cuerpos celulares que pueden ser sometidos a tinción, de ahí su nombre cromo (color) y soma (cuerpo). Los cromosomas sólo son visibles, con el microscopio óptico, en una determinada fase de

la división celular, la denominada metafase, que es la fase previa a la división de cada célula en sus dos células hijas.

Tradicionalmente los pares de cromosomas se describen y nombran en función de su tamaño, del par 1 al 22 (de mayor a menor), más el par de cromosomas sexuales antes mencionado. El cromosoma 21 es el más pequeño, en realidad, por lo que debería ocupar el lugar 22, pero un error en la convención de Denver del año 1960, que asignó el síndrome de Down al par 21 ha perdurado hasta nuestros días, manteniéndose por razones prácticas esta nomenclatura <sup>(7)</sup>.

La Trisomía puede presentarse en tres formas:

- Trisomía regular o libre, por falta de disyunción meiótica
- Trisomía 21, mosaico, por falta de disyunción mitótica
- Trisomía 21 por traslocación

#### Trisomía regular o libre

La mayoría de casos de SD corresponde a lo que se conoce como trisomía regular o libre, que representa el 95% de todos los casos. El error consiste en la presencia de una tercera copia libre del 21 en todas las células del organismo (Figura 1).

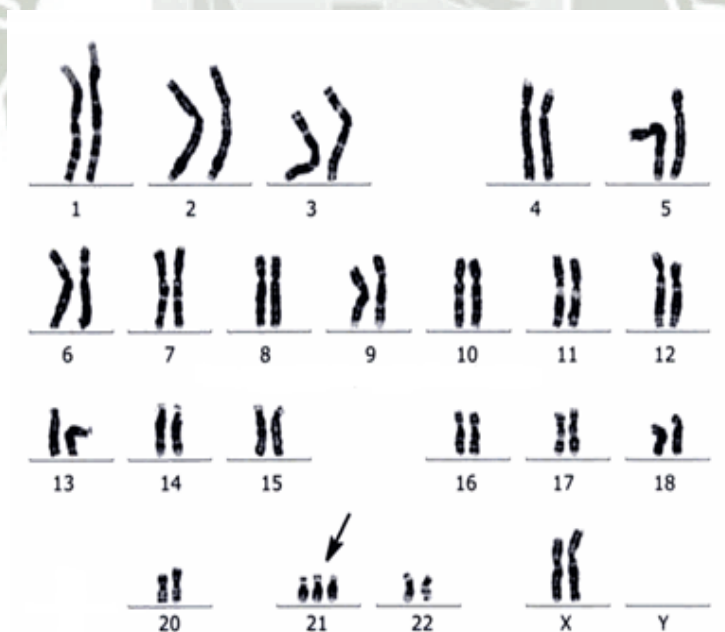


Figura. 1. Trisomia 21.

La mayor parte de las personas con este síndrome, deben el exceso cromosómico a un error durante la primera división meiótica (aquella por la que los gametos, óvulos o espermatozoides, pierden la mitad de sus cromosomas). El error se debe en este caso a una disyunción incompleta del material genético de uno de los progenitores. (En la formación habitual de los gametos el par de cromosomas se separa, de modo que cada progenitor sólo transmite la información de uno de los cromosomas de cada par. Cuando no se produce la disyunción se transmiten ambos cromosomas).(Figura 2).



*Figura. 2. No disyunción.*

No se conocen con exactitud las causas que originan la disyunción errónea. Como en otros procesos similares se han propuesto hipótesis multifactoriales (exposición ambiental, envejecimiento celular...) sin que se haya conseguido establecer ninguna relación directa entre ningún agente causante y la aparición de la trisomía. El único factor que presenta una asociación estadística estable con el síndrome es la edad materna, mediante los estudio de ADN se ha podido observar que en el 90-95% de los casos el tercer cromosoma 21 procede de la madre. Lo que parece apoyar las teorías que hacen hincapié en el deterioro del material genético con el paso del tiempo.<sup>(7,8)</sup>

### Trisomía 21, mosaico

Otro tipo de alteración cromosómica que pueden presentar las personas con SD son los mosaicos (es la presencia de 2 o más líneas celulares con diferente constitución cromosómica en un mismo individuo). El mosaico surge en una fase posterior a la concepción, básicamente como una mala segregación de los cromosomas homólogos (Figura 3)

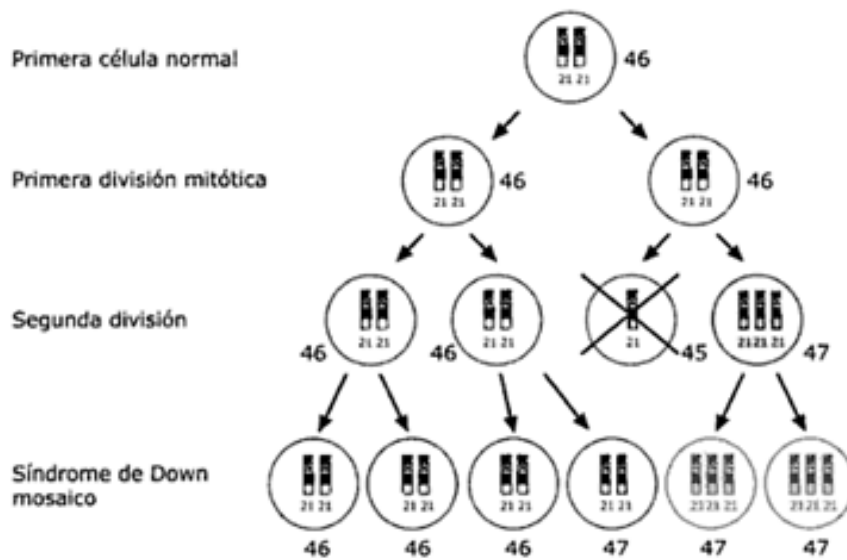


Figura. 3. Mosaicismo.

En alrededor del 2% de los casos clínicamente detectados como SD, se observan dos líneas celulares: una normal y otra con T21 libre.

El cariotipo por mosaicismo de T21 se informa como 47, XY +21/46, XX (cariotipo femenino) o 47,XY+21/ 46, XY (cariotipo masculino). Se ha establecido que los mosaicismos de T21 pueden originarse de dos formas:

- Meióticos: la concepción fue trisómica, pero durante los ciclos de división celular posteriores se origina una línea celular que pierde la copia extra del cromosoma 21. Se estima que la mayoría de los casos de SD en mosaico responden a este origen, que estaría vinculado con la edad materna.
- Mitóticos: aquí la concepción es cromosómicamente normal, pero en algún momento de las sucesivas divisiones celulares ocurre la no disyunción, durante la mitosis, y se origina la línea trisómica.<sup>(8)</sup>

### Trisomía 21 por traslocación

Después de la trisomía libre, la siguiente alteración cromosómica más frecuente en el SD es la forma de translocación en un 3%. Se trata de la unión de dos cromosomas en uno, las que afectan a los cromosomas del grupo D (13 al 15) y en similar medida al grupo G (21, 22), principalmente entre un 21 y uno del par 14 (Figura 4). En estos casos, el riesgo de recurrencia es del 10% si es la madre la portadora de la translocación y de un 2 a un 3% si es el padre el portador; por este motivo es aconsejable realizar un cariotipo a los padres<sup>(4,7)</sup>.

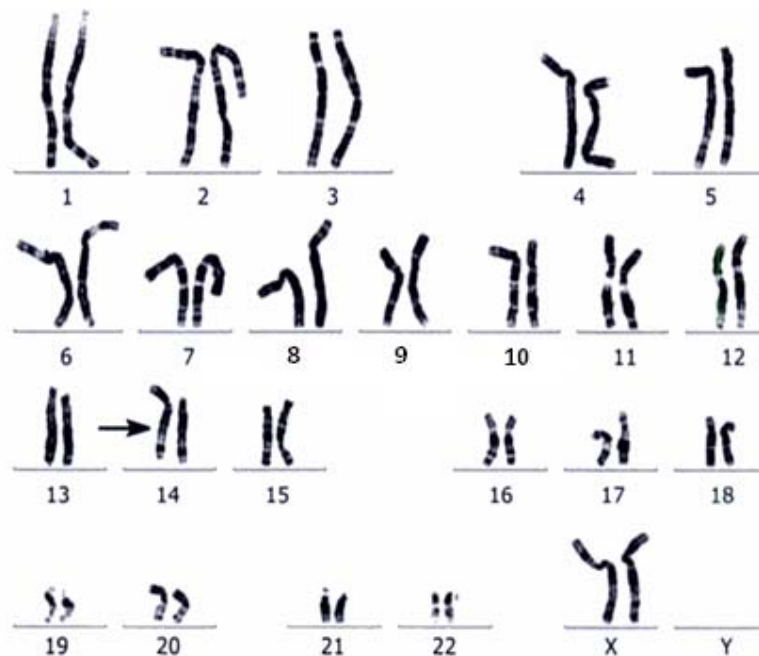


Figura. 4. Translocación del brazo largo del cromosoma 21 en uno de los dos cromosomas del par 14

**Expresión del exceso de material genético:** Se traduce en una expresión bioquímica, consiste en el aumento de diferentes enzimas. Una de las más conocidas e importantes es la Superóxido dismutasa (codificada por el gen SOD-1), que cataliza el paso del anión superóxido hacia peróxido de hidrógeno. En condiciones normales esto contribuye al sistema de defensa antioxidante del organismo, pero su exceso determina la acumulación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, lo que puede provocar peroxidación de lípidos y proteínas y dañar el ADN. Otros genes implicados en la aparición de trastornos asociados al SD son<sup>(9)</sup>:

- COL6A1: su expresión incrementada se relaciona con defectos cardíacos.
- ETS2: su expresión incrementada puede ser causa de alteraciones músculo esqueléticas.
- CAF1A: la presencia incrementada de este gen puede interferir en la síntesis de ADN
- Cystathione Beta Synthase (CBS): su exceso puede causar alteraciones metabólicas y de los procesos de reparación del ADN
- DYRK: en el exceso de proteínas codificadas por este gen parece estar el origen de la discapacidad cognitiva
- CRYA1: su sobreexpresión puede originar cataratas (opacidad precoz del cristalino)
- GART: la expresión aumentada de este gen puede alterar los procesos de síntesis y reparación del ADN
- IFNAR: es un gen relacionado con la síntesis de Interferón, por lo que su exceso puede provocar alteraciones en el sistema inmunitario.

#### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS:**

Los recién nacidos con SD se caracterizan por presentar una gran hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa. Fenótipicamente presentan unos rasgos muy característicos.

- CABEZA y CUELLO: leve microcefalia con braquicefalia y occipital aplanado. El cuello es corto.
- CARA: los ojos son “almendrados”, y si el iris es azul suele observarse una pigmentación moteada, son las manchas de Brushfield. Las hendiduras palpebrales siguen una dirección oblicua hacia arriba y afuera y presentan un pliegue de piel que cubre el ángulo interno y la carúncula del ojo (epicanto). La nariz es pequeña con la raíz nasal aplanada. La boca también es pequeña y la protrusión lingual característica. Las orejas son pequeñas con un hélix muy plegado y habitualmente con ausencia del lóbulo. El conducto auditivo puede ser muy estrecho.
- MANOS Y PIES: manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia) y clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5º dedo. Puede observarse un surco palmar único. En el pie existe una

hendidura entre el primer y segundo dedo con un aumento de la distancia entre los mismos (signo de la sandalia).

- GENITALES: el tamaño del pene es algo pequeño y el volumen testicular es menor que el de los niños de su edad, una criptorquidia es relativamente frecuente en estos individuos.
- PIEL y FANERAS: la piel es redundante en la región cervical sobretodo en el período fetal y neonatal. Puede observarse livedo reticularis (cutis marmorata) de predominio en extremidades inferiores. Con el tiempo la piel se vuelve seca e hiperqueratósica <sup>(10)</sup>.

### DIAGNOSTICO:

Las características fenotípicas del SD pueden no ser muy evidentes en el período neonatal inmediato. En ese momento la gran hipotonía y el llanto característico, agudo y entrecortado, pueden ser la clave para el diagnóstico, Hall describió 10 signos comunes en el recién nacido con SD y al menos 4 de las características citadas existen en todos los neonatos con SD, mientras que 6 o más están presentes en un 89%.<sup>(8,10,11)</sup>

- Reflejo de Moro ausente o parcialmente ausente
- Hipotonía muscular
- Hipermovilidad articular
- Facies ancha y perfil plano
- Exceso de piel en la parte posterior del cuello
- Fisura palpebral oblicua (canto externo más elevado que el interno)
- Pabellones auriculares redondos y pequeños;
- Displasia de pelvis;
- Hipoplasia de la falange media del quinto dedo;
- Presencia de surco de flexión palmar (surco simeano).

El diagnóstico definitivo vendrá dado por el estudio de los cromosomas, la presencia de una copia extra del cromosoma 21, confirma el diagnóstico de Síndrome de Down. El método más empleado es el estudio citogenético, el cariotipo en sangre periférica, que evidencia la presencia de 47 cromosomas con trisomía del par 21. Existen casos en que este hecho no se cumple. Además de las formas de mosaico y

las traslocaciones, existen las formas crípticas, cuya detección es preciso el uso de otras técnicas que nos darán el diagnóstico de certeza. Las técnicas diagnósticas alternativas más utilizadas son: La hibridación in situ fluorescente, también conocida con las siglas FISH, y la PCR (Polimerasa Chain Reaction), que se basa en la detección de pequeños fragmentos de ADN correspondientes al cromosoma 21<sup>(7)</sup>.

El código CIE 10, asigna el código Q90 al síndrome de Down, e incluye cuatro diagnósticos;

- (Q90.0) Trisomía 21, por falta de disyunción meiótica
- (Q90.1) Trisomía 21, mosaico
- (Q90.2) Trisomía 21, por translocación
- (Q90.9) Síndrome de Down, no especificado

### **PATOLOGÍAS ASOCIADAS**

Las malformaciones congénitas son más frecuentes y presentan un alcance más amplio en los individuos con SD que en la población general <sup>(5)</sup>.

#### **Alteraciones estructurales del SNC**

Es frecuente observar en estos pacientes braquicefalia o microcefalia, algunos estudios neuropatológicos evidenciaron una disminución del peso global del cerebro, del cerebelo y de núcleos basales, observándose deficiencias en áreas específicas como: vía auditiva, aspectos vasomotores, habilidad para diferenciar entre símbolos y del lenguaje.

Problemas conductuales frecuentes son déficit de atención, hiperactividad, autismo, depresión, demencia, manía de comienzo tardío y enfermedad de Alzheimer.

No existen estudios a largo y corto plazo que evalúen presencia de asfixia al nacimiento u otros factores asociados perinatales y su asociación con pronóstico.

El grado de hipotonía, de origen central, es también importante pues afecta no solamente lo motor sino también el área del lenguaje <sup>(3,8)</sup>.

#### **Manifestaciones Cardiovasculares**

Cerca de un 40-60% de los pacientes con SD presentan defectos congénitos cardiacos mayores, representados el 50% por defectos del tabique, siendo las más

frecuentes, canal auriculo-ventricular seguidos de la comunicación interventricular perimembranosa, comunicación interauricular, ductus arterioso y tetralogía de fallot. Los defectos septales auriculoventriculares representando un 45 % de los casos.

Otros estudios:

- Describen defectos septal atrioventricular en un 39% de los pacientes, defecto septal auricular ostium secundum 42%, defecto septal ventricular 43% y tetralogía de fallot 6%<sup>(3)</sup>.
- En el Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México se realizó un estudio de las Malformaciones cardíacas en los niños con SD donde se evidenció que la mayor presentación de SD fue en madres jóvenes entre 16 y 25 años de edad (34%). Un total de 48 casos (30%) fueron producto de la primera gestación. De los 275 niños, cursaron con cardiopatía 160 (58%). Las cardiopatías que se presentaron con mayor frecuencia fueron la comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y persistencia del ductus arterioso (PDA) (90%); únicamente 14 casos (9%) correspondieron a defectos de la tabicación auriculoventricular, a diferencia de lo observado en otros países. La manifestación clínica más frecuente fue la insuficiencia cardíaca. El 15% de los pacientes (n = 25) fallecieron, y las causas más frecuentes fueron el choque séptico y cardiogénico<sup>(12)</sup>.

Existe algo de variabilidad poblacional en la distribución de los defectos cardíacos.

La mitad de los niños con cardiopatía en la etapa neonatal no presentan síntomas y quedan sin diagnosticar. La sensibilidad del examen físico para detección de cardiopatía es del 80%. Siempre se debe realizar a todo paciente con sospecha de SD, ecocardiograma en la etapa neonatal y evaluar requerimientos de manejo quirúrgico, seguimiento y programación de cirugía electiva cuando sea requerida.

En general la supervivencia para cada tipo de malformación cardíaca es similar a la de niños sin SD, excepto en presencia de cardiopatía compleja como ocurre con el defecto auriculoventricular completo, asociado a hipertensión pulmonar.

Estudios recientes reportan mejores resultados con una mejor sobrevida, con la reparación o manejo paliativo de lesiones cardíacas complejas<sup>(3)</sup>.

### Alteraciones Gastrointestinales

En el período neonatal se presentan cerca de un 20% de patologías gastrointestinales, por lo cual el cirujano pediatra requiere ser consultado principalmente por síntomas obstructivos. Pueden presentar atresia esofágica en todas sus presentaciones y obstrucción intestinal siendo la atresia duodenal la patología más frecuente. La mal rotación intestinal es con frecuencia observada en niños con SD y obstrucción duodenal congénita<sup>(13)</sup>.

Se realizó un estudio clínico observacional de tipo caso control donde los pacientes fueron evaluados en la Unidad de Genética Médica, Universidad de Los Andes, desde febrero de 2006 a febrero de 2011 para evaluar la Frecuencia del ano imperforado y factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome de Down

La frecuencia de ano imperforado (AI) en la población con SD fue 4,79%. La presencia de fiebre en el primer trimestre del embarazo y la procedencia del área rural fueron los factores de riesgo asociados a la presentación de AI en los pacientes con SD [OR: 25,33 (IC 95% 2,07 - 310,76; P = 0,009) y OR: 7,50 (IC 95% 1,09- 51,52; P = 0,043), respectivamente]. La edad materna superior a 35 años presentó una asociación con significación marginal (P = 0,048)<sup>(5)</sup>.

Complicaciones tardías como reflujo gastroesofágico son muy frecuentes en pacientes con SD requiriendo funduplicación. Se ha encontrado asociación de presencia de defectos septum auriculoventricular y reflujo gastroesofágico. También se han reportado un incremento en alteraciones como malformaciones anorrectales, reportadas en series de casos en un 2%; mientras la incidencia de atresia colónica y yeyunoileal es igual que la de la población general. Existe también mayor asociación de enfermedad de Hirschsprung, con mayor morbilidades a largo plazo, cuando se ha asociado a enterocolitis estos pacientes presentan alta incidencia de incontinencia fecal, agravada por las deficiencias inmunológicas con predisposición a infecciones que pueden complicar la patología. Se ha descrito presencia de disganglioneosis asociadas a displasia neuronal intestinal. Las manifestaciones gastrointestinales en SD son complejas, por lo cual, cuando se considere la intervención quirúrgica es importante evaluar condiciones autoinmunes, condiciones médicas asociadas, presencia de cardiopatías, identificar presencia de hipotiroidismo, realizando el screening de rutina<sup>(13)</sup>.

### **Alteraciones Endocrinas**

Dentro de la disfunción tiroidea, el hipotiroidismo es de alta prevalencia en el SD. Los signos y síntomas pueden ser no tan obvios y cuando existen pueden confundirse con las características del síndrome. La prevalencia aumenta con la edad.

Prevalencia de hipotiroidismo congénito, hipotiroidismo primario, tiroiditis autoinmune e hipertirotrópinemia de 3-5%, entidades que van aumentando en frecuencia con la edad<sup>(3)</sup>.

Todos los niños deben someterse a la pesquisa neonatal y luego es esencial solicitar TSH, T4 y anticuerpos antitiroideos, una TSH elevada con T4 normal y ausencia de síntomas requiere un control más estrecho pues muchos de estos niños desarrollan hipotiroidismo a posteriori<sup>(8)</sup>.

### **Alteraciones Hematológicas**

Los trastornos hematológicos congénitos son comunes en los niños con SD. En los recién nacidos es frecuente la policitemia. En aproximadamente un 10% de los niños, generalmente neonatos, se encuentra de manera transitoria y autolimitada, trastornos graves de la hematopoyesis que simulan leucemias (reacción leucemioide) caracterizados por blastos en hígado y sangre periférica. Estas reacciones leucemoides podrían ser precursoras de las leucemias. Se estima que 30% de quienes las padecen desarrollarán leucemia dentro de los 3 años. Se ha descrito que está relacionada con mutaciones del gen GATA 1 en conjunción con la Trisomía 21<sup>(3,8)</sup>.

### **Alteraciones Oftalmológicas**

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<sup>(8)</sup>.

## **MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO NO INVASIVOS PRENATALES**

### **MARCADORES BIOQUÍMICOS:**

El cribado bioquímico de las aneuploidías se puso en marcha, como screening en la población de gestantes, cuando se observó que la concentración de los niveles de alfa feto proteína (AFP) en suero materno estaban disminuidos en las gestaciones con un

feto afectado de SD. Este hallazgo estimuló a buscar diferentes marcadores bioquímicos y ecográficos que, junto con la edad materna, han permitido estimar riesgos específicos en gestaciones del primero y segundotrimestres<sup>16</sup>.

- La **alfa-fetoproteína** es producida por el hígado fetal y por la vesícula vitelina. Se ha descrito la asociación de niveles bajos de AFP-SM con trisomía 21, y los mecanismos propuestos para explicar estos niveles reducidos han sido dos, una producción fetal disminuida, el más aceptado, y un paso placentario dificultoso. La selección de casos mediante valores de AFP-SM inferiores a un valor cut-off en función de la edad gestacional junto con la edad materna permite detectar el 40% de SD con un 6,8% de falsos positivos.
- La **gonadotrofina coriónica** es secretada por el sincitiotrofoblasto. Los niveles de hCG total en plasma materno en gestaciones con SD se encuentran aumentados como reflejo de una alta actividad placentaria que permitiría la supervivencia de estos fetos. La tasa de detección es del 64% con un 8,6% de falsos positivos. Recientemente se ha descrito la mayor utilidad de la subunidad beta libre, con una tasa de detección del 80% y un 5% de falsos positivos, así como, la aplicabilidad de ésta en primer trimestre.
- El **estriol no conjugado** es producido por el hígado fetal y se encuentra disminuido en gestaciones afectas. Con el triple screening (edad, AFP, hCG, uE3) la tasa de detección es del 60-70% con un 5% de falsos positivos.
- La **proteína plasmática A** asociada al embarazo (**PAPPA**) es una glicoproteína específica del embarazo, codificada por un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 9, y el trofoblasto se considera la mayor fuente de su producción, aunque su función es esencialmente es conocida. Se detectan niveles circulantes de esta proteína en sangre materna a partir de la semana 4<sup>a</sup> de gestación, con aumento progresivo a lo largo del embarazo. La reducción de los niveles de PAPP-A en presencia de SD es más marcada entre las semanas 6<sup>a</sup> y 11<sup>a</sup>, pero en el segundo trimestre esta diferencia ya no es evidente, perdiendo, por tanto, su capacidad discriminativa para el SD y otras trisomías autosómicas.

- La incorporación de la **InhibinaA** supone un aumento de la tasa de detección que oscila entre el 5 y el 10%.<sup>4</sup>

YANG Fan, busco identificar y determinar el método óptimo para el cribado fetal del síndrome de Down, donde tomo tres grandes cohortes con 17 118, 39 903, 16 646 personas que fueron reclutadas para el doble marcador del primer trimestre (proteína plasmática A asociada al embarazo y la gonadotropina coriónica humana- $\beta$ - libre) tamizado (FTDMS), en el segundo trimestre el doble marcador ( $\alpha$ -fetoproteína y gonadotropina coriónica humana - $\beta$ - libre) tamizado (STDMS), y en el segundo trimestre el triple marcador ( $\alpha$ -fetoproteína, gonadotropina coriónica humana  $\beta$  libre y estriol no conjugado) tamizado (STTMS). La sensibilidad, la especificidad, la tasa de falsos positivos (FPR), la tasa de falsos negativos (FNR) y las áreas bajo las curvas ROC (AUCs) se estimaron con el fin de determinar el método de cribado óptimo en mujeres menores o mayores de 35 años de edad donde los resultados de dicho estudio en mención revelaron que STDMS es óptimo para la detección de SD fetales en mujeres embarazadas menores de 35 años. Para las mujeres individuales, si la condición económica lo permite, STTMS es la mejor opción, mientras que para las mujeres mayores de 35 años, STTMS es la mejor opción en este sentido<sup>17</sup>.

### MARCADORES ECOGRÁFICOS

El estudio ecográfico en las semanas 12<sup>a</sup> y 20<sup>a</sup> a todas las gestantes, constituye la base del seguimiento fetal. Las alteraciones de los parámetros ecográficos establecidos en estas semanas, aportan datos fundamentales sobre las alteraciones fetales que algunas malformaciones y alteraciones cromosómicas manifiestan en el período prenatal<sup>16</sup>.

Dentro de ellos mencionamos algunos que pueden estar presentes en un feto con SD<sup>4</sup>:

- **Braquicefalia:** Dos recientes estudios utilizando el índice diámetro frontotalámico observado/esperado han permitido detectar el 21% de SD y el 10% respectivamente.
- **Macroglosia:** Se asocia de manera muy específica a trisomía 21. Se ha detectado en un 10% de los fetos con SD en 2<sup>o</sup> trimestre y en un 20% en 3<sup>o</sup> trimestre.

- **Microtia:** Se pueden detectar un 67-75% de SD con un 2-18% de falsos positivos y un VPP de 7-8% en 2° trimestre tardío con este marcador.
- **Pliegue de nuca:** Ha sido el marcador de aneuploidía más estudiado. Benacerraf propuso un punto de corte de 6 mm en el grosor medido en el plano suboccipito-bregmático, y con este criterio detectó un 42% de fetos afectados con un 0,1% de falsos positivos y un VPP del 69%, que ajustado a la prevalencia del síndrome en la población general es del 27%. Nicolaidis le atribuye un VPP del 37% en población de riesgo.
- **Translucencia nugal (pliegue de nuca en primer trimestre):** Describe la presencia de un engrosamiento nugal inespecífico en presencia de fluido, normalmente consistente en un edema nugal. En la actualidad ya no se utiliza el punto de corte de 3 mm sino que el incremento del valor de la translucencia nugal sobre la mediana correspondiente a la edad gestacional incrementa progresivamente el riesgo relativo por edad.
- **Reducción del fémur y húmero:** De los estudios publicados sólo se puede concluir que el acortamiento de fémur y húmero se halla presente en los fetos afectados aunque su aplicación clínica es limitada. La reducción del húmero es superior a la del fémur.
- **Clinodactilia:** El 60% de RN afectados de SD tienen una hipoplasia de la segunda falange del 5° dedo de la mano y un 50% presentan clinodactilia.
- **Ausencia del hueso nasal:** Ya hemos comentado que algunos grupos presentan resultados muy prometedores sobre su papel como marcador ecográfico de SD en primer o segundo trimestre. Sin embargo hay algunas series en población general con resultados poco alentadores.
- **“Sandal gap”:** Se ha descrito la separación entre el primer y segundo dedo del pie en fetos con SD.
- **Ectasia piélica bilateral:** La probabilidad de SD en presencia de una ectasia piélica bilateral aislada se sitúa entre un 3,1-3,7% y en caso de acompañarse de otras anomalías es de un 32%.
- **Hiperecogenicidad intestinal:** El origen de ésta, podría ser una hipomotilidad intestinal que en segundo trimestre provocaría un espesamiento del meconio, con una sensibilidad para SD de un 7-12%.

- **Polihidramnios:** En una serie de 136 casos de polihidramnios antes de la semana 26, se detectaron un 5% de anomalías cromosómicas, de las cuales un 2% eran trisomías 21. En ningún caso se presentaron de forma aislada, sino asociadas a cardiopatía, atresia duodenal o hidrops.

Rebecca Smith-Bindman, en su estudio quiso determinar la exactitud de la ecografía en el segundo trimestre para detectar el síndrome de Down en fetos, encontrándose un pliegue nucal engrosado en el segundo trimestre puede ser útil para distinguir los fetos no afectados de los que tienen el SD, pero la sensibilidad global de este hallazgo es demasiado bajo para que sea una prueba de detección práctica para el SD. Cuando se observa sin malformaciones estructurales asociadas, los marcadores ecográficos restantes no podían discriminar bien entre los fetos no afectados y los que tienen SD. El uso de estos marcadores como una base para decidir a ofrecer la amniocentesis resultará en pérdidas fetales que los casos de síndrome de Down detectado, y dará lugar a una disminución en la detección prenatal de fetos con síndrome de Down<sup>18</sup>.

## METODOS DIAGNOSTICOS INVASIVOS PRENATALES

**Amniocentesis:** Se extrae líquido amniótico mediante punción transabdominal. Se hace entre las semanas 12-16. Se obtienen fibroblastos que se cultivan para realizar estudios celulares (cariotipo fetal) o bioquímicos (enzimopatías, AFP, etcétera). La principal indicación es el screening del primer trimestre alterado, aunque también puede estar indicada cuando la edad materna es superior a 35 años, si hay anomalía cromosómica en gestación anterior, o si alguno de los progenitores padece o son portadores de defectos genéticos. El riesgo de aborto es del 0,5 - 1%.

**Funiculocentesis/Cordocentesis (> 18 semanas):** Se puncionan los vasos umbilicales por vía abdominal bajo control ecográfico. Está indicada cuando interesa obtener un cariotipo fetal rápido y la amniocentesis ya no es posible por lo avanzado de la edad gestacional, así como para la medida de cualquier parámetro en sangre fetal (hemograma, enzimas, anticuerpos, etc.). Puede emplearse también con fines terapéuticos (transfusiones, infusión de fármacos).

**Biopsia corial (8-12 semanas):** Consiste en la obtención de vellosidades coriónicas a través del cuello uterino o por vía transabdominal. Obtiene directamente tejidos fetales placentarios y los resultados genéticos pueden lograrse en 48-72 horas; no obstante presenta mayor número de pérdidas fetales. Es el método que permite el diagnóstico más precoz de cromosomopatías como la trisomía 21y, por tanto, es de elección si se quiere un diagnóstico citogenético prenatal antes de las 12 semanas de gestación o si existen antecedentes de defectos moleculares en la familia<sup>4</sup>.

En España se ofrece a todas las mujeres gestantes a partir de los 35 años un examen genético a través de un diagnóstico invasivo (amniocentesis o biopsia corial).

Este procedimiento, llamado «indicación por edad materna (IPEM)», se creó en los años setenta, cuando solo el 5% de los embarazos se encontraban en este grupo de riesgo elevado. Sin embargo, en Europa, el porcentaje ha aumentado actualmente al 17,5%, lo que significa que se ofrece una punción a una gestante de cada seis. Debido a su baja tasa de detección de aproximadamente 50%de trisomías y los altos riesgos de la punción, como aborto, infección, hemorragia etc, este modo operativo es cada vez más cuestionable<sup>19</sup>.

## **FACTORES MATERNOS Y OBSTETRICOS:**

### **A. EDAD MATERNA:**

Ya en 1930 Penrose demostró la dependencia de esta anomalía con la edad materna <sup>(20)</sup> riesgo enfocado básicamente en mujeres añosas. Las bases biológicas fundamentales para incrementar el riesgo de “no disyunción” en la descendencia de la mujer con edad avanzada no es un conocida. Estudios en la universidad de Memphis en 1995 demostró que el riesgo de gestar un producto portador de trisomía 21, no se diferencia en gestantes en edad menopáusica de mujeres con edad mayor o igual a 30 años.<sup>(21)</sup>

El riesgo de tener un síndrome de Down basado con la edad materna comprobado, se ha tomado como base para tratar de hallar para tratar de hallar parámetros predictivos antenatales de diagnostico.

**B. PARIDAD:**

Marañón, el médico español opinaba que el Síndrome de Down se debía “al agotamiento de los padres y era el último de los hijos de una larga serie”<sup>(22)</sup>

**C. ABORTOS PREVIOS:**

El hecho de que un 50 a 60% de los productos de abortos espontáneos precoces tenga una anomalía cromosómica, indica que al menos un 10% de las concepciones humanas tenga una anomalía de cariotipo<sup>(23) (24) (25)</sup>.

**D. ANTECEDENTE DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y ENDOCRINOPATIAS**

Se ha sugerido un trastorno de la segregación cromosómica desencadenada por algún virus para explicar la mayor frecuencia de niños nacidos con trisomía 21 después de epidemias de hepatitis infecciosa<sup>(25)</sup>, también se observó un aumento significativo de anticuerpos antitiroideos de los recién nacidos trisómicos y sus madres<sup>(25) (26)</sup>.

**3. ANÁLISIS DE ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS****LOCALES**

**Título:** “Recién nacidos con síndrome de Down: incidencia, patologías asociadas y mortalidad. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, 2007-2011”

**Autor:** Alvarado Ramos, Vanessa

**Lugar y fecha:** Arequipa - 2012

**Resumen:** *Objetivos:* Determinar la incidencia del Síndrome de Down en recién nacidos del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, en el periodo 2007 al 2011, determinar las patologías más frecuentes presentes en estos recién nacidos y determinar la mortalidad neonatal de la población de estudio. *Material y Métodos:* Se trabajó con historias clínicas de los recién nacidos y hasta los 28 días de vida. Durante el periodo del 2007 al 2011. Se recolectaron los datos en una ficha y se analizaron a través de medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión. Se evaluaron 88 historias clínicas, de las cuales 50 cumplieron los criterios de selección.

*Resultados y Conclusiones:* Se observó un incremento en la incidencia del año 2007 al 2011 de 1,33 a 2,22 por 1000 nacidos vivos, con excepción del año 2010 que

disminuyo hasta 1,21 por 1000 nacidos vivos. Las patologías asociadas más frecuentes fueron las hematológicas, cardiacas y metabólicas. Se encontraron 4 fallecidos, 2 en el año 2008 y los otros en el 2011, sus tasas de mortalidad neonatal fueron 3,02 y 2,96 por 10 000 nacidos vivos.

## NACIONALES

**Título:** “Síndrome de Down: incidencia y factores de riesgo materno perinatales: Hospital de Apoyo Hipolito Unanue de Tacna 1992 – 1998”

**Autor:** Diaz Obregon, Daysi Zulema

**Lugar:** Tacna

**Resumen:** *Objetivo:* Determinar la incidencia y factores de riesgo materno perinatales asociados al recién nacido con síndrome de Down, comparado los casos con un grupo control del Servicio de Neonatología del Hospital de Apoyo Hipolito Unanue de Tacna, en el lapso de 1992 - 1998. *Material y métodos:* Se realizó un estudio de casos y controles en el Servicio de Neonatología del Hospital de Apoyo Hipolito Unanue de Tacna. Población: N= 16868 RN. Muestra: Grupo casos, recién nacidos con síndrome de Down (n1=32) y Grupo control. Recién nacidos vivos sanos elegidos aleatoriamente (n2=96). *Resultados y Conclusiones:* Se halló una incidencia de 1.89 x 1000 RN, los factores de riesgo asociados al RN con síndrome de Down fueron: la edad materna creciente desde los 30 años (OR=7.86). 3 a más gestaciones previas (OR=2.96) e intervalo intergenesico mayor a 4 años (OR=3.74), no se encontró asociación con el bajo grado de instrucción, inestabilidad conyugal, abortos previos ni con hijos fallecidos en el primer mes de vida.

## INTERNACIONALES

**Título:** “Factores de riesgo para morbilidad en neonatos con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico diciembre 2007 a julio 2009”

**Autor:** Franco Reina, Eliana Rocío

**Lugar y fecha:** Colombia -2010

**Resumen:** *Objetivo:* El objetivo de este estudio fue determinar factores de riesgo para la presentación y morbilidad en neonatos con Síndrome de Down. *Materiales y métodos:* Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo donde se incluyeron neonatos con síndrome de Down confirmados por cariotipo comparados con un grupo control de neonatos sin fenotipo Down y sin anomalías congénitas,

nacidos o remitidos al Hospital de la Misericordia, Hospital el Tunal, Hospital La Victoria, Hospital central de la Policía e Instituto Materno Infantil durante el período de diciembre 2007 a junio 2009. **Resultados:** Se incluyeron 23 casos y 23 controles. 43,4% tuvieron madres mayores de 35 años, se realizaron 2 (8,69%) cariotipos antenatales, 18 pacientes (78,2%) tuvieron cardiopatía, siendo la más frecuente el ductus arterioso en el 55,56%, 82% de los pacientes ingresaron por presentar dificultad respiratoria (p: 0,018 OR 5,5 IC 95% 1,26-23,9) y 26,9% requirieron ventilación mecánica (p: 0,05 OR: 1,8 IC 95% 1,03-3,14). Otras patologías como sepsis, el bajo peso al nacer y la prematurez fueron más frecuentes que en grupo control pero no estadísticamente significativas. **Conclusiones:** Los neonatos con Síndrome de Down tienen mayor riesgo de morbilidad, la dificultad respiratoria y los requerimientos de ventilación mecánica son más frecuentes en esta población. Estos pacientes requieren idealmente diagnóstico antenatal, lo cual puede determinar un tratamiento oportuno y probablemente más agresivo que permita mejorar su calidad de vida.

**Título:** “Factores de riesgo asociados a la presentación de Síndrome de Down. Enero 2002-diciembre 2004. Hospital del niño. Panamá”

**Autor:** Jenkins, Mora, Moreno, Navarro, Sánchez, Sanjur, Singh, Sucre, Yi, Zapata.

**Lugar:** Panamá

**Resumen:** **Objetivo:** Determinar si la edad paterna, la edad y paridad materna, el uso de anticonceptivos orales, la historia familiar de Alzheimer, la consanguinidad, los trastornos tiroideos y el consumo materno de alcohol, cigarrillos y café son factores de riesgo para la aparición de síndrome de Down. **Materiales y métodos:** Estudio tipo casos y controles (1:2); los casos fueron niños con diagnóstico clínico de síndrome de Down nacidos en el Hospital Santo Tomás y atendidos en el Hospital del Niño entre enero 2002 y diciembre 2004. Los controles fueron niños sanos nacidos en el Hospital Santo Tomás durante el mismo período. Se realizó una entrevista personal a las madres con preguntas cerradas. **Resultados:** La edad materna >35 años mostró asociación con el síndrome de Down (OR: 16,33; IC (95 %) = 3,55-86,14). La edad paterna >35 años (OR = 5,73; IC(95 %) = 1,81-18,68) Y una paridad materna mayor de cinco hijos (OR= 12,38; IC(95 %) = 1,26-297,72) se asociaron a la aparición del síndrome. Esta relación desapareció, excepto, cuando se asociaba a una edad materna >35 años. Los otros factores no mostraron asociación

estadísticamente significativa. **Conclusión:** La edad materna mayor de 35 años aumenta el riesgo de niño con síndrome de Down.

#### 4. OBJETIVOS

- a) Precisar la incidencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado en el período comprendido entre enero del 2009 y diciembre del 2013.
- b) Determinar la presencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado durante el período en estudio.
- c) Reconocer los factores de riesgo maternos asociados a la presencia de malformaciones congénitas en recién nacidos con Síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado durante el período en estudio.

### III. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL:

#### 1. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

- 1.1. **Técnicas:** En la presente investigación realizamos una observación documental
- 1.2. **Instrumentos:** Utilizamos una Ficha de recolección de datos. Se trata de una ficha confeccionada a partir de las historias clínicas elaborada para obtener información del recién nacido y de la madre. (Ver anexo 1)

#### 2. CAMPO DE VERIFICACIÓN:

- 2.1. **Ubicación Espacial:** El presente estudio tendrá como ubicación espacial, los Servicios de Obstetricia y Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado de la ciudad de Arequipa.
- 2.2. **Ubicación Temporal:** El estudio comprende a las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos con síndrome de Down nacidos entre Enero del 2009 a diciembre del 2013.
- 2.3. **Unidades de Estudio:** Las unidades de estudio que formarán parte de este trabajo, están constituidas por las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos con síndrome de Down nacidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado.

2.4. **Universo:** Todas las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos con síndrome de Down nacidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado en el periodo de estudio.

**Muestra:** no se requiere del cálculo de un tamaño de muestra ya que se estudiará a todos los integrantes del universo que cumplan los criterios de selección.

### 2.5. Criterios de selección

a) CRITERIOS INCLUSIÓN:

Serán incluidas las historias clínicas de las madres y sus recién nacidos de ambos sexos con el diagnóstico de Síndrome de Down.

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Historias clínicas incompletas donde no se encuentren la información necesaria para la realización del proyecto.

## 3. ESTRATEGIA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

### 3.1. Organización:

El autor previamente capacitado y motivado en el tema de investigación y luego de las coordinaciones pertinentes con las autoridades respectivas y contando con su autorización; procederá a:

Solicitar la relación de Historias Clínicas y sus diagnósticos en la Unidad de Estadística del Hospital Regional Honorio Delgado.

Se hará una relación con las Historias Clínicas que consignen el diagnóstico de síndrome de Down incluida en el estudio de acuerdo con el CIE 10 según corresponda y con el nombre de la madre de dichas historias se procedió a buscar el número de historia clínica de la madre.

Con la información de número de historia clínica se procederá a buscar en el archivo del hospital las mencionadas historias de las cuales se extraerán los datos solicitados en las fichas de recolección de datos (anexo 1)

Posteriormente los datos obtenidos, serán vertidos en una base de datos y se obtendrá la información pertinente.

### 3.2. Recursos:

- Humanos: El Investigador y el Tutor

- Materiales: laptop HP pavilion, impresora HP, útiles de escritorio, papel bond, lapiceros, paquete estadístico SSPS versión 19.0 en español
- Económicos: El proyecto será financiado con recursos propios
- Institucionales: Ambientes del Hospital Regional Honorio Delgado.

### 3.3. Validación de los instrumentos:

Por tratarse de una ficha de recolección de datos, no se requiere de su validación.

### 3.4. Criterios o estrategias para el manejo de resultados:

#### **A nivel de recolección:**

Se realizara la recolección de datos de las historias clínicas del Hospital Regional Honorio Delgado, en el periodo comprendido entre 01 de enero del 2009 a diciembre del 2013, llenando adecuadamente la ficha de recolección de datos, de acuerdo a las diferentes variables para completar los objetivos del presente estudio.

#### **A nivel de sistematización**

La información obtenida se procesará por medio de la hoja de cálculo de Microsoft Office Excel 2012 y los paquetes estadísticos: SPSS versión 19.0 para Windows

#### **A nivel de estudio de datos:**

Una vez aplicada la técnica y procedimiento, se procederá a la tabulación y procesamiento estadístico y los resultados serán presentados en cuadros descriptos e interpretado.

#### IV. CRONOGRAMA

Actividad Programada	Diciembre 2013	Enero 2014	Febrero 2014	Marzo 2014
Elección del tema, recopilación y revisión Bibliográfica	X			
Elaboración del Proyecto y presentación	X	X		
Ejecución: Recolección, y registro de datos		X	X	
Procesamiento de datos			X	
Elaboración del informe final			X	X
Presentación del trabajo de investigación				X
Sustentación de la Tesis				X



## V. BIBLIOGRAFÍA

1. MARCO ANTONIO ACEVEDO, RENÉ CORDÓN BARREIRA, Aspectos clínicos del Síndrome de Down, Apuntes, Año 1, Vol. 1, Numero 1. Mayo – Agosto del año 2003, Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala.
2. RAFAELA RUIZ REYES, Síndrome de Down y Logopedia, Primera edición, España, Febrero 2009
3. ELIANA ROCÍO FRANCO REINA, Factores de riesgo para morbilidad en neonatos con Síndrome de Down. Estudio multicéntrico diciembre 2007 a julio 2009. Trabajo de grado presentado para optar al título de neonatóloga y perinatóloga. . Bogotá, Colombia. Universidad Nacional de Colombia. 2010
4. BAJO ARENAS JM, MELCHOR MARCOS JC, MERCÉ LT, Fundamentos de Obstetricia, SEGO, Madrid, 2007.
5. FRANCISCO CAMMARATA-SCALISI, MARIELA PAOLIVALERI, Frecuencia del ano imperforado y factores de riesgo asociados en pacientes con síndrome de Down. Acta Gastroenterológica Latinoamericana - Vol 42 / N° 1 / Marzo 2012.
6. YANG Q, RASMUSSEN S, FRIEDMAN J. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. Lancet. 2002.
7. CORRETGE J, CASALDÁLIGA K, Síndrome de Down: Aspectos médicos actuales, Primera Edición, Barcelona, Masson, 2005.
8. PATRICIA KAMINKER, ROMINA ARMANDO, Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético, Actualización, Arch Argent Pediatr 2008; 106(3):249-259.
9. VANESSA ALVARADO RAMOS, Recién nacidos con síndrome de Down: incidencia, patologías asociadas y mortalidad. Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, 2007-2011. Tesis de bachiller de medicina.
10. MERCÉ ARTIGAS LÓPEZ, Síndrome de Down (Trisomía 21), Asociación Española de Pediatría, Sección de Genética Clínica y Dismorfología, 2001, Protocolos de la AEP.
11. TABOADA N., LARDOEYT R., Criterios para el diagnóstico clínico de algunos síndromes genéticos, Rev. Cubana Pediatr., V.75 n.1, 2003

12. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA, Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down, *Revista Española Cardiológica* 2003;56(9):894-9.
13. ALLSHOUSE, M. Trisomy 21 and the pediatric surgeon. *Curr Opin Pediatrics* 2006; 18(3): 298-304
14. DAYSI ZULEMA DIAZ OBREGON, Síndrome de Down: incidencia y factores de riesgo materno perinatales: Hospital de Apoyo Hipolito Unanue de Tacna 1992 – 1998. Tesis de bachiller de medicina.
15. JENKINS, MORA, MORENO, NAVARRO, SÁNCHEZ, SANJUR, SINGH, SUCRE, YI, ZAPATA, Factores de riesgo asociados a la presentación de Síndrome de Down. Enero 2002-diciembre 2004. Hospital del niño. Panamá *Revista Médico Científica*.
16. I. LORDA-SÁNCHEZ, C. RAMOS, C. AYUSO, Consulta genética y diagnóstico genético prenatal, *Pediatr Integral* 2006; X (8):559-568.
17. YANG FANG, WANG HUA, SHI JING CHENG, AND HU MING; Validity of Different Methods to Prenatal Screening for Down's Syndrom During First and Second Trimester Pregnancy of Chinese Women. *Biomed Environ Sci*, 2013; 26(2): 87-93
18. REBECCA SMITH-BINDMAN, WYLIE HOSMER, VICKIE A. FELDSTEIN, JONATHAN J. DEEKS, JAMES D. GOLDBERG, Second-Trimester Ultrasound to Detect Fetuses With Down Syndrome, *JAMA*, February 28, 2001—Vol 285, No. 8
19. CINDY HÖRMANSDÖRFER, ALEJANDRO CORRAL, ALEXANDER SCHARF, BERNHARD VASKE, PETERHILLEMANN Y PETER SCHMIDT, Comparación de los métodos actuales de cribado prenatal del Síndrome de Down. *Rev Esp Salud Pública* 2010; 84: 43-51.
20. FORFAR, JHON. Text book of paediatrics. 3<sup>ra</sup> edición, volume 1, Editorial Churchill Livingtone. New York, 1984
21. PHILLIPS, O.: CROMWELL, S.; RIVAS, M.; et. Al.: Trisomy 21 and maternal age menopause: does reproductive age rather than chronological age influence risk of nondisfunction. *Hum-Genet*, 95(1):117-8. Jan-1995.
22. MARAÑÓN, G: Manual de diagnostico etiológico 12. Edición Editorial Espasa Calne. España 1974
23. KLIEGMAN, BEHRMAN, JENSON, STANTON; NELSON. Tratado de pediatría. 18va edición, editorial Elsevier. Madrid, 2008.

24. RUBIN, E.; FARBER, J. Patología, editorial medica panamericana. México, 1990.
25. ROBBINS, S. Patología estructural y funcional 8<sup>va</sup> edición, editorial interamericana, 2008
26. GUSTAFSSON, J.; ANNEREN, G.; SVANBERG, L.; et al.:AM.J. Obstet. Gynecol. 173(4):1106-10 Oct-1995.



**ANEXO 1**

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

Nº FICHA: .....

Nº HC:.....

**FACTORES DE RIESGO MATERNOS:**

- **Edad:**

(...) 15 - 20 años                      (...) 21 - 25 años                      (...) 26 - 30 años  
 (...) 31 - 35 años                      (...) 36 - 40 años                      (...) 41 - 45 años

- **Grado de instrucción:**

(...) Analfabeta              (...) Primaria              (...) Secundaria              (...) Superior

- **Estado Civil:** (...) Soltera                      (...) Casada                      (...) Conviviente

- **Procedencia:** (...) Provincia de Arequipa  
 (...) Otras provincias de la región  
 (...) Otras regiones

- **Paridad:**(...) Nulípara              (...) Primípara              (...) Secundípara  
 (...) Multípara              (...) Gran multípara

- **Antecedente de Malformaciones Congénitas en embarazos previos:**

(...) Si              (...) No

- **Antecedente de Abortos** (...) Si                      (...) No                      Cuantos.....

- **Nº Controles Prenatales:**(...) Ninguno              (...) 1 - 4              (...) 5 o +

- **Ganancia de Peso:** (...) < 8 kg                      (...) 8-12 kg                      (...) >12 kg

- **Enfermedades Previas al embarazo:**

(...) Si → Tipo de enfermedad.....

(...) No

- **Enfermedades durante la gestación:** (...) Si                      (...) No

o Tipo de enfermedad: .....

o Momento:              (...) I Trimestre

(...) II Trimestre

(...) III Trimestre

- **Consumo Sustancias Tóxicos:**

Fármacos:              (...) Si                      (...) No

Drogas:              (...) Si                      (...) No

Tabaco: (...) Si (...) No

Alcohol: (...) Si (...) No

### CARACTERÍSTICAS DEL RECIEN NACIDO

- **Fecha de Nacimiento:** .....

- **Sexo:** M.... F....

- **Malformación diagnosticada:**

- 1. Cardiovascular (...)
- 2. Digestiva (...)
- 3. Hematológicas (...)
- 4. Endocrinas (...)
- 5. Oftalmológicas (...)
- 6. Otras (...)

Tipo	Diagnostico	Clínica y/o exámenes auxiliares
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....
.....	.....	.....

- **Otros:** .....  
.....  
.....  
.....