

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
UNAN - LEON



(Tesis para optar al título de Especialista en Pediatría)
Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down
atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales
Arguello y Centro de Rehabilitación Los pipitos en el periodo
2006-2007

Autor:

Dr. José Rosendo Pichardo Guido¹

Tutor:

Dra. Nubia María Berríos²

Asesor:

Dr. Jorge Alemán Pineda.³

León, Marzo 2008

¹ Residente III año de la especialidad de Pediatría..

² Cardióloga Pediatra-HEODRA

³ Pediatra-Salubrista -HEODRA



AGRADECIMIENTO

Agradezco de manera muy especial a la Dra. Elia Dina Galo, experta en genética por los recursos y tiempo aportados para la realización de este estudio.

Al Dr. Gerardo Mejía, genetista, por su valioso aporte, brindando mucha información para la realización de este trabajo.

A la administración del centro de rehabilitación los pipitos que me abrieron sus puertas para tener el contacto con los pacientes y obtener la información deseada.



DEDICATORIA

A Dios ese ser celestial que nos guía por el buen camino.

A mis padres y hermanos por el apoyo que siempre me han brindado.

A mi esposa auxiliadora y a mis maravillosos hijos José Carlos y María Fernanda por su comprensión y tolerancia.

A mis maestros por sus enseñanzas y consejos brindados.

INDICE

	Página
I Introducción.....	1
II Antecedentes.....	3
III Planteamiento del Problema.....	6
IV Justificación.....	7
V Objetivos.....	8
VI Marco Teórico.....	9
VII Material y Método.....	21
VIII Resultados.	26
IX Discusión.....	28
X Conclusiones.....	32
XI Recomendaciones.....	33
XII Referencias.....	34

INTRODUCCION

Entre los recién nacidos, cerca del 1% presenta una cromosomopatía, un tercio de las cuales afecta a los autosomas, un tercio a los gonosomas y un tercio es una recombinación cromosómica, causando más del 10% de los embarazos no identificados y del 50% de los abortos espontáneos, de los que un 80% presentan graves malformaciones. La trisomía 21 es la causa más común de retardo mental en instituciones.¹

El Síndrome de Down (SD) o Trisomía 21, constituye la aneuploidía más frecuente entre los recién nacidos vivos, con una prevalencia en la población general de 1 por cada 700 nacidos vivos.²⁻⁴ La primera descripción de la enfermedad se remonta a 1866, cuando John Langdon Down observó semejanzas fenotípicas entre una determinada población con deficiencias mentales, y los individuos del grupo étnico mongol, en Asia. Sin embargo, no halló entre los individuos afectados de la alteración antepasados de aquella raza. Siguió estudios posteriores, en los cuales diversos investigadores tales como Beach, quien en 1878 determinó la relación entre los hallazgos de Down con el déficit mental, separándolos de los disturbios emocionales.

Caldecott, negó, en 1909, la relación entre el SD y las alteraciones de la glándula tiroidea; a mitad del siglo XX el interés de los investigadores cambió a la descripción de los hallazgos clínicos y a la epidemiología de éste Síndrome y no fue sino hasta 1959, cuando después del advenimiento del cariotipo Lejeune y Colaboradores observaron un cromosoma extra en los pacientes con Síndrome de Down, pudiendo establecer así la verdadera etiología del Síndrome.⁵

El SD es causado por la expresión de la tercera copia de la banda clara distal

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

(q22) del cromosoma 21. Este material extra puede ser transmitido de tres maneras: la no-disyunción, con la presencia de un cromosoma extra en el

individuo afectado, alteración que se presenta en un 90 a un 95 % de los casos, debido a transmisión de un cromosoma extra durante primera fase de la meiosis. o bien por translocación, descrita como causa de SD por Polani et cols en 1960, y el mosaicismo, descrito por Clarke et cols en 1961.⁶

El principal factor de riesgo asociado con la aparición de esta enfermedad es la edad materna avanzada, en los casos de trisomía regular, evidenciándose a partir de los 35 años de edad.⁷⁻⁸

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

ANTECEDENTES

En un estudio realizado en la República Bolivariana de Venezuela en el año 1999 con la finalidad de conocer la incidencia del síndrome de Down en una comunidad petrolera se registraron un total de 15 casos de SD, en un total de 24316 nacidos vivos, con una incidencia de 0.610/1000. De estos casos, 6 (40.00 %) eran del sexo masculino, y 9 (60.00 %) al sexo femenino, siendo la relación masculino/femenino de 1.5. Con respecto a la edad materna, las edades oscilaron entre los 22 y los 39 años, con una edad promedio de 31.60 años (DE = \pm 4.88 años). En la mayoría de los casos, la edad materna estuvo entre los 25 a 29 años, y de 35 años en adelante (20.00 % cada grupo), según procedencia, 13 casos (86.77 %) provenían del área metropolitana de Cabimas, mientras que 2 casos (13.33 %) provenían de las poblaciones vecinas de El Consejo de Ziruma y Santa Rita, relativamente alejadas de las áreas urbanas y de explotación petrolera.⁹

Un estudio colaborativo para América Latina sobre malformaciones congénitas (ECLAM) detectó una alta incidencia de síndrome de Down en Sur América. Con el objetivo de analizar la prevalencia de síndrome de Down entre 1998 y 2003 en el Centro Regional de Referencia (CEHANI-ESE) de San Juan de Pasto, Colombia, se llevó a cabo un estudio donde se registraron 49 casos de síndrome de Down, 5 casos por cada 10.000 nacidos vivos, una cifra mas baja de la esperada. Con respecto a la edad, el rango entre 30 y 34 años presentó la misma frecuencia de ocurrencia del SD que en mujeres mayores de 35 años. En relación con el sexo, se identificó un mayor número de niñas afectadas en comparación con el número de niños y la tasa de nacimiento por sexo.¹⁰

Estudio realizado en Guatemala, por el Dr. Marcos Acevedo y el Dr. René Córdón donde se estudiaron 533 casos de síndrome de Down a los largo de 20 años, 1980-2000, se reportó una incidencia de 1 en 1400 nacidos vivos o sea 0,071%, la

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

edad materna entre 36-40 fue la que tuvo la mayor frecuencia con 111 casos (20,83%), con predominio del sexo masculino en el 52%, no hubo predominio de raza entre ladinos e indígenas y la edad paterna que tuvo la mayor frecuencia fue la comprendida entre 36-50 años con 169 casos para un 31,7%.¹¹

Según estudio realizado por Centeno F, en el Hospital Universitario de Valladolid España en el año 2001 se detectó una cromosomopatía en el 5,4 % de los malformados. En total se diagnosticaron 59 casos de síndrome de Down; La prevalencia extrapolada a la población general de síndrome de Down corresponde al 0,17 %. La edad media de la madre de niños con síndrome de Down fue de 34,2 años y la del padre 36 años. La prevalencia de síndrome de Down fue más alta en mujeres mayores de 35 años. Se observó un aumento no significativo de la prevalencia de síndrome de Down en recién nacidos de madres entre 31 y 34 años en los últimos años del estudio.¹²

Figuroa y cols realizaron un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo en el Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México donde se da a conocer la incidencia, el tipo de cardiopatía y la evolución clínica en los pacientes con síndrome de Down (SD). 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.¹³

En Nicaragua, en el último reporte anual de malformaciones congénitas realizado 1999, presenta un total de 3,147 casos con malformaciones congénitas diversas, sin especificar cuáles de éstos corresponden a síndrome de Down.¹⁴

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Estudio realizado en Cuba se encontró que el 50% de los pacientes con cromosomopatías de un total de 50, presentaron cardiopatías congénitas las que estuvieron presente en el 46.15% de los casos con síndrome de Down, las cardiopatías más frecuentes encontradas fueron el canal auriculoventricular (canal A-V), la comunicación interventricular (CIV), y la comunicación interauricular más la comunicación interventricular (CIA+CIV).¹⁵

Estudio realizado por Montenegro y col. En 2001 en el centro de rehabilitación "Los Pipitos" de León el total de niños estudiados tenían como causa cromosómica la trisomía 21 por no disyunción, era más frecuente el síndrome de Down en varones y que las mujeres menores de 35 años tenían más hijos con síndrome de Down que las mayores de esta edad.¹⁶

En nuestro medio existen pocos estudios ya que las características socioeconómicas del país, las prioridades del MINSA, el poco personal especializado en el área de genética reducen las posibilidades de realizar este tipo de estudios produciéndose un enmascaramiento de la frecuencia con que en realidad ocurren las malformaciones congénitas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y Centro de Rehabilitación Los pipitos en el periodo 1 de enero 2006 al 31 de diciembre 2007?

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

JUSTIFICACION

Con el presente estudio pretendemos conocer la prevalencia del síndrome de Down en los recién nacidos del HEODRA, clasificar las causas cromosómicas ya que el cariotipo permite brindar el consejo genético adecuado para una buena planificación de los hijos a procrear, además pretendemos que sirva de base para futuros estudios y para establecer un sistema de vigilancia y seguimiento del síndrome de Down a nivel nacional.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar la prevalencia y cariotipo de los pacientes con síndrome de Down atendidos en el hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y Centro de Rehabilitación Los Pipitos durante el periodo comprendido del 1ro de Enero de 2006 al 31 de diciembre del año 2007.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la prevalencia de los pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA
2. Determinar el cariotipo de los pacientes con síndrome de Down.
3. Identificar las cardiopatías más frecuentes asociadas al síndrome de Down.
4. Determinar las características epidemiológicas de las madres con recién nacidos que presentan síndrome de Down.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

MARCO TEORICO

Definición

El síndrome de down se define como el resultado de la presencia de material cromosómico adicional del par 21, con manifestaciones clínicas características y problemas médicos relacionados; constituye el trastorno cromosómico más frecuente y una de las principales causas de retardo mental mejor conocida.¹⁷

Epidemiología

La incidencia en la población general es de 1 por cada 800-1000 nacidos vivos. Sin embargo, esta incidencia se duplica cuando se consideran todos los embarazos, ya que más de la mitad de las gestaciones con trisomía 21 terminan en abortos espontáneos en una fase precoz. Existe una elevada correlación entre la edad materna avanzada y el fenómeno de la no disyunción. La probabilidad de que una mujer embarazada menor de 30 años tenga un hijo con síndrome de Down es inferior a 1 en 1000, pero esta probabilidad aumenta a 1 en 400 en una mujer de 35 años. La probabilidad de incidencia continúa aumentando con la edad, así a los 42 años es de 1 en 60 y a los 49 años es de 1 en 12.

A diferencia de la trisomía por no disyunción el síndrome de Down por translocación y mosaicismo no muestra relación con la edad materna.

La razón de la correlación entre la edad materna avanzada y la no disyunción es aún desconocida, sin embargo, se ha sugerido que la hipermadurez del óvulo por retraso de la fertilización puede ser la causa.

Aproximadamente del 1-2% de las personas con síndrome de Down son mosaicos (mezcla de células con 46 y 47 cromosomas) y del 2-4% son resultados de translocaciones).

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Actualmente, cerca del 40% muere a los 10 años de edad, muchos a causa de infecciones o problemas cardíacos durante la lactancia. Aproximadamente el 50% de los enfermos sobrevive hasta la edad adulta y algunos hasta edades muy avanzadas. La expectativa de vida de las personas con síndrome de Down es aproximadamente de 55 años con algunos que sobreviven hasta los 70 años. Esto influye en la demanda de cuidados y servicios de salud.¹⁸

MANIFESTACIONES CLINICAS:

El síndrome de Down, suele sospecharse en el momento del nacimiento debido al aspecto físico del recién nacido.

ASPECTO FENOTÍPICO: Tiene cabeza pequeña en sentido anteroposterior, cara aplanada, poseen pliegues epicánticos junto al extremo nasal del ojo, microtia, fisuras palpebrales oblicuas y reducidas; poseen manchas de brushfield en el iris, protrusión de la lengua, occipucio aplanado, desarrollo anormal de los dientes. Las manos son cortas y anchas con pliegues anormales (dermatoglifos y arrugas simiomas en la palma), presentan incurvación del meñique. La estatura es menor o baja por retardo en el crecimiento de los huesos, especialmente los largos. Los brazos y las piernas son más cortos que lo normal. Existe falta de desarrollo del acetábulo, de la articulación por lo que proporciona hallazgo radiológico útil. Como producto de la hipotonía muscular y laxitud de los ligamentos de las articulaciones, hay un aumento en la movilidad de las mismas.¹⁹

PROBLEMAS MEDICOS RELACIONADOS:

El tamaño del cerebro, cerebelo, bulbo raquídeo y médula espinal, está disminuido. Las circunvoluciones y fisuras están poco desarrolladas y el número de neuronas en algunas zonas es menor, todo esto asociado a una deficiencia

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

mental y dificultad para el aprendizaje; estos pacientes pueden desarrollar la enfermedad de Alzheimer como complicación tardía.

Los órganos internos como hipófisis, tiroides y suprarrenales son más pequeños que lo normal, por lo que están propensos a desarrollar hipotiroidismo.²⁰

Presentan defectos cardíacos congénitos en un 40%, los cojines endocárdicos están principalmente afectados.

Los principales defectos cardíacos asociados con el síndrome de Down son:

- Defecto del septo atrioventricular
- Defecto del septo ventricular
- Defecto del septo atrial
- Tetralogía de Fallop.
- Conducto arterioso persistente.²¹

El sistema inmunológico de estos pacientes es sumamente deficiente, como lo evidencia la elevada incidencia de infecciones respiratorias recidivantes y el incremento marcado en muerte debido a neumonía.

La respuesta a las enfermedades autoinmunes también está presente en este síndrome, habiendo un aumento de anticuerpos tiroideos y el vitiligo se observa con regularidad.

Las enfermedades autoinmunes más comunes encontradas son:

- Enfermedades del tiroides: enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Graves.
- Diabetes mellitus tipo II.
- Enfermedad de Addison
- Alopecia areata
- Enfermedad celíaca

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

- Reactivación de la hepatitis crónica autoinmune
- Acantosis nigrans²²

Un hecho importante relacionado con la susceptibilidad a las infecciones y a la presencia de leucemia es la inmadurez de los leucocitos PMN, los cuales presentan segmentación parcial del núcleo.

La incidencia de leucemia es de 15 a 20 veces mayor que la observada en poblaciones no trisómicas, debido a esto se ha considerado que en el cromosoma 21 reside un gen o genes involucrados en la hematopoyesis o que de alguna manera predispone a estos individuos a la leucemia.

Se acepta que los cambios en los cromosomas sin ningún arreglo es un evento importante en la carcinogénesis; por ejemplo, en la trisomía 21 una característica común es la leucemia linfoblástica severa.²³⁻²⁴

Bases cromosómicas del síndrome de Down:

El cuerpo humano está formado por células, todas ellas contienen cromosomas, estructuras que transmiten la información genética, cada célula está formada por 46 cromosomas, excepto las reproductoras (óvulo y espermatozoide) las cuales contienen 23 cromosomas individuales, por lo tanto son células haploide que no pueden reproducirse por el proceso normal de la mitosis. Un segundo tipo de división celular, una división reduccional conocida como meiosis, la cual es la forma de división celular que se produce para formar células germinales o gametos (espermatozoides y óvulos), se divide en dos partes: Meiosis I y Meiosis II. La replicación de ADN se produce antes de la Meiosis I y la célula hija inicia la división con el doble de la cantidad de normal de ADN.

En la meiosis I cada célula hija toma uno de los cromosomas duplicados de cada par. Al iniciarse la meiosis II cada célula contiene 23 cromosomas, es decir habrá

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

4 células hijas, cada una de ellas con un grupo haploide (la mitad del número normal) de cromosomas. Así cada óvulo o célula sexual femenina contiene 22 autosomas y cromosoma X, y cada espermatozoide o célula sexual masculina contiene 22 autosomas y un cromosoma X o Y. Después de la fecundación el óvulo fecundado tendrá 44 autosomas y dos cromosomas ya sea XX (mujer) o XY (varón).

Durante la meiosis se producen dos errores frecuentes de la división celular que dan lugar a números anormales de cromosomas y alteraciones cromosómicas. El primero de ellos es la no disyunción en la que dos cromosomas no se separan y migran juntos hacia una de las nuevas células, produciendo una célula con dos copias del cromosoma y otra sin ninguna copia. El segundo es el retraso de la anafase, en el que se pierde una cromátide por que no se mueve lo suficientemente rápido durante la anafase para incorporarse a una de las nuevas células.

Los seres humanos deben poseer dos copias de cada cromosoma autónomo para ser normales. Los embriones que por accidente heredan solamente una copia de uno de los autosomas no son viables y los individuos que sobreviven con tres copias de un autosoma (trisomía) siempre presentan notables anormalidades, este exceso de material genético en el cromosoma 21 genera el síndrome Down.²⁵⁻²⁶

Causas del Síndrome de Down:

Son tres las variaciones genéticas que pueden causar Síndrome Down: Trisomía 21 regular o no disyunción, mosaicismo y translocación.

Trisomía Regular o no disyunción:

Es responsable de aproximadamente 92-96% de los casos de Síndrome Down, causada por la presencia de un cromosoma 21 extra en todas las células del

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

individuo, el cual es originado en el desarrollo del óvulo o espermatozoide, se ha descubierto que el cromosoma adicional es de origen materno en un 95% de los casos, es importante destacar que el cromosoma adicional que produce la trisomía 21 es perfectamente normal, que solamente procede del padre o de la madre.

Mosaicismo:

Aproximadamente 1-4% de casos por síndrome de Down se debe a una trisomía por mosaico del cromosoma 21, están presentes 2 grupos o líneas celulares distintas en un mismo individuo, es decir la normal y la trisómica; estos se pueden desarrollar cuando:

- El par de cromosomas 21 no se separa en la segunda división meiótica o en una mitótica durante la embriogénesis.
- Cuando el cromosoma extra en un embrión trisómico se pierde en una división celular posterior.

Esta mezcla de células trisómicas y normales puede variar desde un número muy bajo hasta cerca del 100%. Esto depende de la división celular en que se haya producido la no disyunción. Se pueden encontrar también células trisómicas en unos tejidos y en otros no.

Translocación:

Es una alteración estructural en el cual un segmento cambia de situación, las transposiciones recíprocas presentan una de las alteraciones cromosómicas humanas más comunes, con una prevalencia de por lo menos 1 en 500 individuos.

Las translocaciones se pueden clasificar:

1. Intracromosómicas: Cuando un segmento cromosómico cambia de lugar dentro del mismo cromosoma.
2. Intercromosómicas: Cuando un segmento pasa a situarse en otro cromosoma.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Dentro de este grupo se pueden distinguir:

- Transposiciones: Cuando un segmento cromosómico pasa de un cromosoma a otro.

Recíproca o intercambio: Ocurren cuando se da rotura de dos cromosomas y el material es mutuamente intercambiado. El cromosoma que resulta se denomina cromosoma derivativo. El portador de la translocación es usualmente normal por que tiene un complemento normal de información genética, sin embargo sus hijos pueden tener duplicaciones o deleción del material genético.

También se encuentran insercionales son las menos comunes, puede ser intra o intercromosómicas. El intercambio requiere de tres roturas, dos conllevan a la deleción de un fragmento del cromosoma que puede ser insertado en el espacio formado por la tercera rotura. El portador equilibrado es fenotípicamente normal. Translocaciones equilibradas pueden ser heredadas sin efectos obvios por varias generaciones sin embargo, una segregación desigual meiótica puede resultar en gametos conteniendo ya sea uno u otro derivado de la translocación. Frecuentemente el embrión resultante es inviable y resulta en un aborto espontáneo. Si nace vivo el infante tendrá grados variables de anomalías del desarrollo dependiendo del desequilibrio cromosomal.

Entre los tipos básicos de translocaciones se observan la Robertsonianas o de fusión céntrica. Es el cambio por el cual los cromosomas se fusionan dando origen a uno. Se pueden originar como consecuencia de:

- Translocaciones recíprocas entre los brazos largos de dos cromosomas acrocéntricos en que los puntos de rotura son próximos al centrómero, los brazos cortos se pierden originando cromosomas diminutos y los brazos largos se fusionan formando un solo cromosoma.
- Fusión de cromosomas telocéntricos (solamente en insectos)
- Fusión de los extremos de los brazos cortos de dos acrocéntricos originándose un doble centrómero con funcionalidad única.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Una alteración de este tipo se identifica con facilidad al estudiar el cariotipo; debido a que presentan un cromosoma de menos y 3 sin pareja. Sus modificaciones no suelen producir aberraciones fenotípicas ya que no se pierde material genético esencial; sin embargo son causa de grandes reequilibrios genéticos, trisomías y monosomías en la descendencia.

En el ser humano las translocaciones Robertsonianas se presentan solamente en los cromosomas 13, 14, 15, 21 y 22 por que los brazos cortos de estos cromosomas acrocéntricos son pequeños y no contiene material genético esencial

Existen varios tipos de translocaciones que dan lugar al síndrome de Down prácticamente todas son de tipo Robertsoniano. Las más frecuentes son las que involucran un acrocéntrico grande (del grupo D) y el número 21 y las que involucran dos acrocéntricos pequeños. Un 4% de los pacientes con síndrome down tienen 46 cromosomas, uno de los cuales constituyen una translocación Robertsoniana entre el cromosoma 21q y el brazo largo de uno de los cromosomas acrocéntricos, generalmente el cromosoma 14 ó 22.

Las translocaciones observadas en el síndrome Down que involucran siempre cromosomas acrocéntricos ocurren de la siguiente forma: dos cromosomas acrocéntricos sufren ruptura cerca del centrómero y se recomponen en dos nuevos cromosomas: Uno compuesto por los dos brazos largos y el otro por los dos brazos cortos; este último es un cromosoma muy pequeño y compuesto por heterocromatina, que generalmente se pierde sin efectos fenotípicos. El otro cromosoma derivado de esta translocación Robertsoniana es un cromosoma diferente de los normales metacéntrico o submetacéntrico, que como contiene casi todo el material genético de los cromosomas que intervinieron en la translocación, no expresa tampoco efectos fenotípicos en la célula origina o en su clon de descendientes: se trata de una translocación balanceada, por que no sobra ni falta material. Se denomina balanceada cuando no hay trisomía o

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

monosomía parcial es decir que el cromosoma derivado representa a los dos acrocéntricos y la célula tiene además los homólogos íntegros que no intervinieron en la translocación.

El problema puede suscitarse cuando una célula germinal que lleva este cromosoma translocado entra en meiosis, luego de la cual un gameto lleva el cromosoma translocado y uno de los homólogos. Cuando el cromosoma translocado representa el material de los cromosomas, este cromosoma lleva un cromosoma redundante y en la fertilización producirá una trisomía del brazo largo del 21. Por consiguiente, los enfermos del síndrome de Down por translocación, tienen 46 cromosomas y su progenitor, si es portador, tiene 45 cromosomas.

Así un portador de una translocación Robertsoniana que incluya los cromosomas 14 y 21 posee solo 45 cromosomas; falta un cromosoma 14 y un 21, que están reemplazados por el cromosoma de translocación t (14q21q). en teoría, existen seis tipos posibles de gametos, pero parece que tres de éstos no pueden generar descendencia viable. De los tres tipos viables, uno es normal, uno resulta equilibrado y el otro desequilibrado, este último con ambos cromosomas 21, el de la translocación y el normal. En combinación con un gameto normal, esto puede generar un niño con síndrome de Down por translocación. En teoría los tres tipos de gametos, se producen en cantidades iguales, por lo tanto el riesgo teórico de un niño con síndrome Down será 1 de cada 3. sin embargo, extensos estudios poblacionales han demostrado que los complementos cromosómicos desequilibrados aparecen solo en el 15% de la descendencia de madres portadoras y en muy pocos de los descendientes de padres portadores de translocaciones que incluyen el cromosoma 21. Por esta razón el cariotipo de los padres y de otros pacientes es necesario antes de proporcionar un consejo genético.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Cuando la translocación involucra dos cromosomas 21, que forman un cromosoma compuesto por los dos brazos largos, es decir t(21q21q) su portador solo puede producir gametos anormales, por lo tanto, tiene un 100% de riesgo de producir un hijo con síndrome Down:

- La mitad de los gametos irán con sus dobles del material del cromosoma 21, siendo la descendencia potencial trisómica.
- La otra mitad carecerá de este cromosoma t (21,21) siendo la descendencia potencial monosómica, que casi nunca es viable.

Este es uno de los pocos casos de riesgo total en enfermedades genéticas.²⁷⁻³¹

Diagnóstico:

Los últimos 25 años han sido testigo de una explosión en el desarrollo tecnológico de las ciencias biomédicas. Tal vez en el área en que se han registrado los más dramáticos avances ha sido el de la genética. Las aplicaciones de este nuevo conocimiento han expandido grandemente la habilidad de las ciencias médicas para caracterizar y diagnosticar, tratar en algunas ocasiones y manejar muchas enfermedades de naturaleza genética. Es en este contexto que el diagnóstico prenatal de enfermedades hereditarias y malformaciones congénitas se ha desarrollado.

El síndrome Down suele sospecharse en el momento del nacimiento debido al aspecto de la cara del recién nacido, pero puede ser difícil de confirmar si solamente nos apoyamos en las características clínicas. La sugerencia incorrecta de que el recién nacido puede presentar un síndrome Down posiblemente es perjudicial para los padres y por consiguiente, la sospecha clínica debe ser confirmada por un pediatra experimentado. Por lo que resulta importante el análisis citogenético el cual requiere varios días y se necesita una certeza suficiente con respecto al diagnóstico, incluso para obtener la sangre, para determinar el cariotipo.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

El cariotipo es la fotografía o imagen típica de los cromosomas separados y teñidos en metafase, donde las parejas de cromosomas están ordenadas de mayor a menor longitud. De esta manera se puede determinar la presencia de un cromosoma extra en el par 21, lo cual es característico del síndrome Down.

Una vez hecho el diagnóstico citogenético de un niño con Síndrome Down y determinada su causa, es necesario el consejo para ayudar a la familia a enfrentar los sentimientos de decepción, ira o culpabilidad. Los padres querrán saber como y por que ha surgido el problema, el riesgo que se repita y el diagnóstico prenatal para futuros embarazos.

En los pacientes que se haya determinado un síndrome Down por translocación será necesario realizar un cariotipo de los padres para determinar cuál de los progenitores es el portador de la translocación, por que en estos casos, los gametos pueden estar desequilibrados y, por tanto, la descendencia puede estar más expuesta a padecer síndrome Down.

El análisis cromosómico prenatal debería ofrecerse a todas las pacientes expuestas a tener una descendencia con síndrome Down. Se puede realizar con células obtenidas por amniocentesis o mediante una biopsia de las vellosidades coriónicas o sobre una muestra de sangre del cordón umbilical

También se puede examinar una gota de sangre de la madre para determinar si hay una mayor probabilidad del síndrome Down, en el análisis de sangre se miden los niveles de los tres marcadores del síndrome: fetoproteína-seroalfa (MSAFP), gonadotropina coriónica (HCG) y el estriol no conjugado (uE3). Si bien estas medidas no son una prueba definitiva de Síndrome Down, en promedio un valor más bajo de la MSAFP, un nivel más bajo del uE3 y un nivel elevado de HCG sugieren una mayor probabilidad de un feto con síndrome Down.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Para este tipo de análisis conviene tener presente:

- Si uno de los progenitores es portador de una translocación, pues en estos casos es mayor la frecuencia de tener un hijo con síndrome Down.
- Si la pareja ha tenido anteriormente un hijo con síndrome Down.
- La edad avanzada de la madre (mayor de 34 años), por mayor riesgo de trisomía.³²⁻³⁴

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

MATERIAL Y METODO

Área de estudio:

Este estudio fue realizado en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y Centro de Rehabilitación Los pipitos, ambos ubicados en el área urbana de la ciudad de León. Fue realizado en el periodo de 1 enero 2006 a 31 diciembre 2007.

Tipo de estudio:

El presente trabajo es un estudio descriptivo, de corte transversal.

Fuente de recolección de datos:

La información se obtuvo a través de fuente primaria, con una entrevista utilizando un instrumento que contenía preguntas abiertas y cerradas (ver anexo)

La recolección de los datos se realizó del 1 enero de 2006 a 31 diciembre de 2007

CAPTACION Y SELECCIÓN DE LOS SUJETOS:

La captación se realizó en sala de cuidados intermedios, unidad materno infantil, lactantes, consulta externa de cardiología, labor y partos, utilizando las características fenotípicas de los pacientes; también se realizaron visitas domiciliarias dirigidas a los padres de familia para completar la información requerida en el formulario.

Una vez realizado el cariotipo de los pacientes se clasificaron según su causa cromosómica

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

CONSIDERACIONES ETICAS:

Las consideraciones éticas del estudio fueron basadas en los principios de las buenas prácticas clínicas y a la declaración de HELSINKI:

1. Carta de autorización de los padres para participar en el estudio con toda la explicación debida en cuanto a diagnóstico etiológico del síndrome de Down.
2. Se explicó todo lo relacionado al estudio: definición, objetivos, riesgos y beneficios del paciente, costos, voluntariedad.
3. Se garantizó la confidencialidad, identificando al niño con un código.
4. La consejería genética fue realizada por el equipo de investigación y por la Dra. Elia Dina Galo, experta en genética.

Toma de la muestra y procedimientos

A todos los pacientes se les realizó en la consulta de cardiología pediátrica ecocardiograma para determinar las cardiopatías más frecuentes en los pacientes que la presentaban

La toma de muestra para determinar el cariotipo se tomó 2 a 3 cc de sangre venosa periférica con jeringa heparinizada previa asepsia y antisepsia del área.

ANALISIS DE LABORATORIO:

Los reactivos utilizados fueron obtenidos por donación a la Dra. Elia DINA Galo, genetista, del hospital La Paz, Madrid, España.

Posterior a la toma de la muestra se procedió al cultivo de los linfocitos usando un medio de cultivo comercial RPMI que contiene L-GLUTAMIL, se complementó con Fitoheماغlutinina (PHA) para estimular la división de los linfocitos y se le agregó antibióticos como profilaxis para evitar contaminación bacteriana.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Las células se cultivaron bajo condiciones estériles a 37 grados centígrados por un periodo de 72 horas con un rango de más o menos 3 horas. Después del periodo de cultivo, las células se incubaron con COLCEMID, durante 40 minutos para impedir la formación de huso mitótico; las mitosis se detienen en metafase, cuando los cromosomas se encuentran en mayor compactación. A continuación las células se sometieron a choque hipotónico durante 15 minutos con KCL (0.075M). Se fijaron con tres soluciones diferentes, con las cuales se realizaron la misma cantidad de lavados consecutivos durante 5 minutos cada una, cada lavado fue seguido de una centrifugación a una velocidad de 2000rpm.

Estos fijadores fueron:

1. Ibraimov (92 ml de agua destilada, 5ml de ácido acético o glacial y 3 ml de metanol)
2. Metanol puro.
3. Carnoy (ácido acético o glacial y metanol, 3:1)

Finalmente se tomaron muestras con una pipeta y se dejó caer una gota en un portaobjeto, previamente limpio. Se envejecieron en hornos a 60 grados centígrados, al menos durante 24 horas antes de realizar el análisis genético. De manera rutinaria se procedió a la técnica de bandas GTG, empleando enzimas proteolíticas como la tripsina, haciendo contraste posteriormente con colorante Giemsa, lo que permitió la identificación individual de cada cromosoma.

ANALISIS ESTADISTICO:

Una vez recogida la información los datos fueron introducidos al programa EPI INFO, posteriormente se hizo limpieza de los datos y se procedió al análisis de la información mediante el uso de la estadística descriptiva. Se hizo distribución de frecuencias de las diferentes etiologías cromosómicas y se calcularon proporciones. Se tomaron en cuenta variables como procedencia, edad, sexo en las frecuencias estimadas entre los padres. La información se presenta en tablas.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	VALORES
Edad del niño	Edad cronológica del niño	Meses o años	0 a 5 años
Edad de los padres	Edad cronológica de los padres	Años	15 a 45 años
Cariotipo de los niños	Ordenamiento de los cromosomas encontrados en el niño	Observación en la fotografía del cariotipo	1: no disyunción 2: Translocación 3: Mosaicismo
Cariotipo de los padres y familiares	Ordenamiento de los cromosomas de los padres y familiares	Entrevista directa	1: Normal 2: translocación
Consanguinidad entre los padres	I, II III grado de parentesco entre los padres.	Entrevista directa	1: Si 2: NO
Raza	Características étnicas de la población en estudio	Observación	1: Blanco 2: Negro 3: Mestizo 4: Otros

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	VALORES
Antecedentes de aborto	Pérdida del embarazo antes de las 20 sem o menos de 500 g	entrevista directa	1: Mas de uno 2: Uno 3: Ninguno
Antecedentes familiares	Historia de familiares con síndrome de Down o retardo mental	Entrevista directa, observación.	1: Síndrome Down 2: Retardo mental 3: Ninguno
Tipo y Rh	Características genotípicas de la sangre según grupo y Rh de los padres.	Entrevista y exámenes de laboratorio	1: O+ 5: O- 2: A+ 6:A- 3: B+ 7:B- 4: AB+ 8:AB- 9: desconocido
Procedencia	Lugar de residencia; urbano limitado al área metropolitana; rural residente en la periferia y municipios de León.	Entrevista directa	1: urbano 2: rural

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

RESULTADOS

La prevalencia del síndrome de down encontrada en el HEODRA fue de 11,4 x 10000 nacidos vivos con una incidencia de 1/900 N/V en el año 2007 (tabla 1).

El estudio de la etiología cromosómica de los pacientes con síndrome de Down a través del cariotipo reveló que los 23 pacientes (100%) presentaron trisomía 21 por no disyunción (tabla 2).

En cuanto al sexo predominante se encontró que un total de 15 (63,21) fueron masculinos presentando un cariotipo 47xy+21; 8 pacientes se encontraron del sexo femenino lo cual corresponde a un 34,79% con un cariotipo 47xx+21 (tabla 3).

Según la edad materna se encontró que la mayoría de las edades oscilaba en el rango de 30-34 años con un total de 8 madres para un 34,78%, siendo la edad mínima 17 años y la edad máxima 39 años con un promedio de 28 años. De las 23 madres 4 eran menores de 20 años y 2 eran mayores de 35 años (Tabla 4).

La edad paterna mínima en el momento del embarazo de las madres de los niños estudiados con síndrome de Down fue de 18 años y la máxima fue de 40 años, siendo el promedio de 29 años, observando una mayor frecuencia en el rango de edades de 30-34 años con 8 casos lo cual corresponde a un 34,80% (tabla 5).

Del total de de madres con hijos síndrome de Down, 7 (30,43%) tuvieron antecedente de 1 aborto y 15 (69,57%) no tuvieron ningún aborto como antecedente (tabla 6).

En relación al tipo sanguíneo de los padres se encontró que el tipo O+ es el que presentaba la mayor frecuencia con un total de 11 casos (47,82%), seguido del grupo A+ con 9 casos para un 39,13% (7).

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Dentro de los antecedentes familiares de retardo mental o síndrome de Down, se encontró que de las 23 familias, 4 (17,34%) tenían antecedente de síndrome de Down; un total de 7 familias lo cual corresponde a un 30,43 tuvieron antecedente de retardo mental. En 12 familias (52,17%) no hubo ningún antecedente (tabla 8).

En relación a la consanguinidad de los padres se encontraron 2 casos, lo cual corresponde a un 8,6% (tabla 9).

Del total de pacientes con síndrome de Down, 14 (60,8%) presentaron algún tipo de cardiopatía siendo la más frecuente el canal A-V con un total de 6 casos ((26%) seguido de la comunicación interventricular (CIV) con 5 casos (21,7%) (tabla 10).

En cuanto a la raza y procedencia se encontró que un total de 19 madres (82,60) eran originarias del área urbana I y solamente 4 (17,40) eran procedentes del área rural. El 100% de las madres eran de raza mestiza (tabla 11).

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

DISCUSIÓN

La prevalencia encontrada en el HEODRA en el periodo de estudio fue de 11,4 x 10000 nacidos vivos, siendo similar a la reportada en estudios realizados por Ferrero M, en Cuba, Ramírez E, en Colombia y Luna L, en México, de aproximadamente 10,3 x 10000 nacidos vivos.³⁵⁻³⁷

La no disyunción fue la causa cromosómica de los pacientes con síndrome de Down en el 100% de los casos, lo cual corresponde con los datos reportados por estudios realizados a nivel mundial, donde la no disyunción reporta aproximadamente el 95%. Este aumento podría ser debido al tamaño de la muestra, lo que pudo haber influido en la no aparición de otras anomalías cromosómicas como el mosaicismo y translocación que representan aproximadamente el 5%.³⁸⁻³⁹

En cuanto a la distribución por sexo se observó mayor frecuencia en el sexo masculino con una relación hombre/mujer 1,8:1 lo cual corresponde con los resultados reportados por Friedrich U y Hamerton JL quienes encontraron predominio del sexo masculino con 56% y 59% respectivamente; la relación m/f es similar a la reportada por Navsaria en un estudio realizado en Nueva York donde encontró 1,5:1, lo cual es debido a que hay un leve predominio del sexo masculino entre los niños que no tienen el síndrome.⁴⁰⁻⁴⁴

Con respecto a la edad materna el rango entre 30-34 años presentó la mayor frecuencia del síndrome de Down, lo cual sugiere un riesgo potencial a partir de los 30 años en mujeres gestantes correspondiendo con estudios epidemiológicos realizados a nivel mundial.⁴⁵⁻⁴⁷ Según estudios realizados las diferencias de edades y la decisión de tener hijos sobrepasando la edad de riesgo obedecen en general a la falta de educación sobre el particular. El mecanismo responsable del

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

efecto de la edad parece estar relacionado con el riesgo aumentado de la no disyunción con la edad materna. Además estos resultados podrían estar influenciados por el tamaño de la muestra. Según estadísticas nacionales, las madres en el rango de 18-29 años constituyen el grupo etáreo más grande en edad reproductiva y con mayor cantidad de hijos en la población femenina del país.⁴⁸ Solamente un 9% del total de embarazos anuales a nivel mundial corresponden a mujeres mayores de 35 años pero un 25% de los recién nacidos con síndrome de Down son de mujeres de este grupo de edad, en nuestro estudio solamente 2 mujeres tenían más de 35 años al momento del embarazo, lo cual podría estar relacionado con la disminución de embarazos a esta edad.⁴⁹⁻⁵⁰

En relación al antecedente de aborto espontáneo se encontró que el 30,43% tenían antecedente de una pérdida, hecho asociado al síndrome de Down ya que muchos estudios señalan factores genéticos y anomalías cromosómicas en más de la mitad de los abortos espontáneos, un estudio realizado en Cuba por Herrera M sobre factores de riesgos asociados al síndrome de Down, encontró una asociación importante entre estas dos variables, con un riesgo relativo de 6,87 y una p de 0.001 estadísticamente significativa.⁵¹⁻⁵³

El rango entre 30-34 años presentó la mayor frecuencia en cuanto a la edad paterna; lo cual no corresponde con estudios realizados a nivel latinoamericano donde han encontrado mayor asociación a partir de los 45 años; existen estudios que han relacionado la edad del padre con la aparición de síndrome de down por no disyunción; un estudio realizado por Soares SR y cols demostró la influencia independiente de esta variable, resultando que 1/3 de los niños trisómicos la no disyunción es paterna. En un estudio realizado en 432 fetos para determinar el origen de la no disyunción se encontró que era paterno en el 9% de las trisomías 21.⁵⁴⁻⁵⁷

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

Según los antecedentes familiares en nuestro estudio se encontró un 30,4% de retardo mental lo cual corresponde con otros estudios realizados a nivel mundial; un estudio realizado en Cuba encontró una asociación importante entre retardo mental y síndrome de Down con un riesgo relativo de 4,09 y una $p=0,00035$ estadísticamente significativa, donde se han postulado que existen genes para la no disyunción que pueden estar en relación al mosaicismo parental, rearreglos estructurales, genes mendelianos produciendo la no disyunción.⁵⁹⁻⁶⁰

En relación a la consanguinidad entre los padres se encontró aproximadamente un 8,6% considerada un factor de riesgo en la etiología del síndrome de Down, un estudio latinoamericano encontró una asociación importante con riesgo relativo de 4,69 y una $p=0,0194$ estadísticamente significativa; otro estudio realizado por Holmes LB encontró que existía un 10% de parentesco familiar similar a lo reportado por nuestro estudio.⁶¹

Del total de pacientes estudiados con síndrome de Down se encontró que el 60,8% presentaron algún tipo de cardiopatía congénita, siendo el canal A-V el defecto más frecuente seguido de la CIV, lo cual corresponde con las series reportadas en Atlanta, Boston, Roma, España y el Reino Unido donde encontraron que el canal A-V era el más frecuente, pero en discordancia con los resultados reportados por Figueroa J en México donde encontraron la CIA como el defecto más frecuente, estos defectos son debido posiblemente a un determinante teratogénico que detiene la adecuada formación de los cojinetes endocárdicos en el síndrome de Down.⁶²⁻⁶⁵

En cuanto a la procedencia se encontró que el 82,6% de las madres procedían del área urbana y que el 100% era de raza mestiza; las cromosomopatías se consideran eventos esporádicos y aparentemente constantes en las poblaciones a diferencias de las cromosomopatías estructurales que pueden estar influenciadas por agentes medioambientales y genéticos; nuestro resultado corresponde con lo

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

encontrado por muchos estudios a nivel mundial; posiblemente secundario a mayor concentración de la población en el área urbana que en el área rural y a mayor afluencia de pacientes al área de estudio; aunque un estudio realizado en Dinamarca sugiere una variante alternativa donde el hombre podría ser víctima de su sociedad civilizada con exposición a productos de la contaminación ambiental que incrementa el nivel de no disyunción en área urbanizada.⁶⁶

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de los pacientes con síndrome de Down en el HEODRA es de 11,4 x 10000 nacidos vivos.
2. La no disyunción es la causa cromosómica en el 100% de los pacientes estudiados con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos.
3. Las cardiopatías más frecuentes asociadas al síndrome de down son el canal A-V seguido de la CIV.
4. El síndrome de Down es más frecuente en las madres procedentes del área urbana, entre las edades de 30-34 años y de raza mestiza.

RECOMENDACIONES:

1. Establecer un programa que permita realizar estudio citogenético a los recién nacidos con sospecha clínica, padres con factores de riesgos, que permita detectar algún tipo de cromosomopatía.
2. Organizar programas educativos dirigidos a los grupos vulnerables para que conozcan los factores de riesgos asociados al síndrome de Down.
3. Fortalecer el sistema de vigilancia de las malformaciones congénitas incluida el síndrome de Down para diseñar medidas de intervención oportunas que permitan disminuir la frecuencia.
4. Realizar estudios sobre síndrome de Down con mayor cantidad de pacientes, que permita medir prevalencia según procedencia y la correlación entre edad y factores de riesgo.

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

REFERENCIAS

1. Baldellou Vásquez A. El papel de la Pediatría en el asesoramiento genético. *An Esp Pediatr.* 1990, 33 (6): 505-10.
2. Catalano, R. Down Syndrome. *Survey of ophthalmology.* 5:385-398, 1990.
3. Cedeño-Rincón R, León A, Romero R. Epidemiología de las malformaciones congénitas en una maternidad venezolana. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex* 1996; 53(3): 117-122.
4. Hernández A, Cortés G, Aldana V, Ramírez H. Incidencia de malformaciones congénitas en el Hospital de Ginecopediatría. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* 1991; 48(10): 717.
5. Jiménez B, Salamanca G, Martínez A, Bracho S. Estudio de malformaciones congénitas en 105.825 nacimientos consecutivos. *Bol. Med. Hosp. Inf. Mex.* 1994; 42(42): 744-748.
6. Mutchinick, O., Lisker, R., Babinsky, V., Riesgo para Síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población Mexicana. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex.* Vol.48. No.8, Agosto 1991
7. Castilla, E., Rittler, M., Dutra, M., Lopez-Camelo, J., Campaña, H., Paz, Joaquin,. Orioli, L. and the ECLAMC Downsurv Group. Survival of Children with Down Syndrome in South America. *Am. J. Med. Genet.* 79:000-000 1998.

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

8. Penrose L. The relative etiological importance of Birth order an maternal age. Proc. R. Soc. Lond. 115: 431-443, 1934.
9. Sánchez A, Lorizio M, Derán G. Caracterización epidemiológica del Síndrome de Down. Revista Venezolana de Pediatría, 2003, vol 5, Nº 2 pag 25-30.
10. Ramírez J, Manrique R. Prevalencia de síndrome de Down en CEHANI-ESE. San Juan de Pasto, Colombia. 1998-2003. Nova publicación científica. Vol 4 (5) junio 2006 1-116.
11. Acevedo MA, Cordón BR, Howard C: Aspectos clínicos y atención psicológica del síndrome de Down. Revista Guatemala Pediatrica. Vol 5, Nº 2, mayo-junio, 1989, pag 112.
12. Centeno F, Beltrán A. Ruiz C. Cromosomas en recién nacidos malformados. An Esp Pediatr. 2001 54: 582-7.
13. Figueroa J, Magaña B, Pablos JL. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de down. Revista Esp cardiol, 2005,56 (9):894-9.
14. Dirección general de sistemas de información. Minsa central, Managua. 1999.
15. Niabó I, Cruz A, Ayuso G. cardiopatías congénitas asociadas a cromosomopatías. Revista Cubana de Pediatría. 1997. 16 (1) 34-39.
16. Montenegro G. y col. Cariotipo de niños con síndrome Down que asisten a los pipitos en la ciudad de León. Monografía. 2001. pag.38.

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

17. Behrman R. y col. Tratado de pediatría de Nelson. ELSEVIER-ESPAÑA. 17a edición. 2004 Pag. 391-395.
18. Meneghello J. y col. Editorial Médica Panamericana. 5a edición tomo I Argentina 1997. pag. 459- 463.
19. Jones KL, Smith`s reconizable patterns of human malformation. 5th ed Philadelphia Saunder; 997 pag 8-13.
20. Lissauer T. y col. Texto ilustrado de pediatría. Editorial Harcourt Brace. España 1998. pag 54- 56.
21. Rodríguez LH, Reyes JN. Cardiopatías congénitas en el Síndrome de Down. Bol Med. Hosp. Infant Mex. 1984; 41: 622-5.
22. Meneghello J. Editor. Diálogos en Pediatría editorial mediterráneo. 1994: 176-91.
23. Ahmed M, Sternberg H, Hall G. Natural history of GATA 1 mutations in Down syndrome. Blood 103 (7): 2480-2489, 2004.
24. Ito E, Yoki T. Transgenic expression of BACH 1 results in megakariocytic lineage impairment. Proc expert workshop Biology of chromosome 21 gene: Toward the gene-phenotype correlation in Down syndrome, Washington, 11-14, 2004 pag 15.
25. Leeson T. y col. Texto/Atlas de histología Editorial Interamericana McGraw- Hill. 1ra edición .México 1990. pag 83-93.
26. Cotrans R. y col. Patología estructural y funcional. Editorial Interamericana McGraw- Hill. 6a edición. México 2000. pag 176-182.

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

27. Acevedo S. y col. Anomalías cromosómicas estructurales. Noviembre 1997. pag. 3-5, 15-18.
28. Chang A. y col. Anomalías cromosómicas Numéricas. Noviembre 1997. pag. 20- 27.
29. Moore K y col. Embriología clínica . Editorial interamericana McGraw—Hill. 5ta edición. México. Pag. 112-115.
30. Vivas C, Lantigua A, Delgado O. Síndrome de Down a propósito de 2 familias portadoras de translocación 14/21. Rev cubana pediatr 471 (1) 1999 35-40.
31. González H, Pinto D, Ceballo J. Prevalencia de mosaicos en 100 individuos con diagnóstico de síndrome de Down. Rev. Biome. 1998; 9 (4): 214-222.
32. Taboada N. Criterios para el diagnóstico clínico de algunos síndromes genéticos. Rev cubana pediatr. 2003 75 (1) pág 30-35.
33. Martínez Frías ML, Bermejo E, Rodríguez E. Diagnóstico clínico del síndrome de Down basado en 11 rasgos. Análisis epidemiológico de la especificidad de los rasgos estudiados. An Esp Pediatr 1996 45: 522-526.
34. American Academy of pediatrics: Committee on genetic Health guidelines for children with Down Syndrome, Pediatrics 1994 93: 855-859.

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

35. Ferrero M, Alonso F, Cedan J. Tendencia del síndrome de Down en Cuba, su relación con la edad materna y tasa de fecundidad. Revista Cubana de pediatría, 1998, 70 (3) 141-147.
36. Ramírez E, Isaza C, Gutiérrez M. La incidencia del síndrome de down en Cali, Colombia. 1996, 27: 138-142.
37. Luna L, Babinsky B, Mutchinick OM. Síndrome de down: Tendencia en el tiempo (1978-1999) y riesgo de ocurrencia por quinquenio, bienio y años de edad materna. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, México, D.F.
38. Hansman M, Bartels E, Beerman F. Mechanism of non disjunction: Facts and Perspectives. Human Genet. 1996, 7 : 310-19.
39. Aardame MJ, Albertini S, Ami P. Aneuploidy a report of an ECETOC Task force. Mutation Research 1998, 410: 3-79.
40. Friedrich U, Nielsen J. Chromosome studies in 5049 consecutive newborn children. Clin genet, 1973; (4) 333-343.
41. Hamerton JL, Canning N, Ray M. A cytogenetic survey of 14069 infants. Clin genet 1973 (8) : 223-243.
42. Navsaria D y cols. Chromosomal anomalies in 1000 children referred with suspect genetics disorders. Hum Hered. 1993. may-jun; 43 (3) 137-40.

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

43. Shon EA, Kim SH, Ferreira JC. Chromosomal non disjunction in human oocytes: Is there a mitochondrial connection? Human Reprod 2000 jul Suppl 2, 160-72.
44. Zhen C, Byers B. Oocyte selection: a new model for the maternal age dependence of Down syndrome. Human Genetic. 1992, 90 1-2: 1-6.
45. OPS. Maternidad Saludable. Diagnóstico Nacional de salud sexual y reproductiva. OPS-Colombia. 1998.
46. Thompson JS, Thompson MW. Genética Médica Barcelona: Salvat Editores; 1975 pag 138-162.
47. Slater E, Cowie V. Genética de los trastornos mentales: Anomalías de los autosomas. Barcelona Salvat Editores; 1974 pag 325-345.
48. VII censo de población y III de vivienda, 1995. vol 1. INEC
49. Tucker JD, Sprill MD, Rawsey M. Frequency of spontaneous chromosome aberration in mice: Effects of age. Mutation Research. 1999. 425: 135-41.
50. Cunningham C. El síndrome de Down. Una introducción para padres. Editorial PAIDOS.pag. 80- 85. 1996.
51. Rosebusch B, Sterzikk, Lauritzen C. Cytogenetic Analysis of sperma chromosomes in couples with habitual abortion. Geburtshilfe-Frauenheilkd. 1991 51 (5) 369-72.

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

52. Herrera M. Factores de riesgos asociados a la aparición del síndrome de down. Revista Cubana de Genética Humana. Vol 2, Nº 1, 2000, 10-25.
53. Dejwek J, Vojtassak J, Malova J. Cytogenetic análisis of 1508 spontaneous abortion originating from south Slovaki. Eur J Obstet. Gynecol- Rep- Biol. 1992 46 (2-3): 129-36.
54. Zaragoza MV, Jacobs P, Jam RS. Non disjunction of human acrocentirc chromosomes. Human genet. 1994, oct, 94 (4): 411-17.
55. Arbuzura SB. The role of mitochondrial DNA in the origin of regular trisomy 21. Tsitol genet, 1995, may-jun 29 (3): 77-80.
56. Soares SR, Templado C, Blanco J: Numerical chromosome abnormalities in the spermatozoa of the father of children with trisomy 21 of paternal origin: Generalized tendency to meiotic non disjunction. Human Genet 1994, oct, 94 (4) 411-417.
57. Jyothy A y cols. Parental age and the origin of extra chromosome 21 in down syndrome. Hum genet 2001; 46(6) 345-50.
58. Cora T et al, Chromosomal abnormalities in mentally retarder children in the Konya region-turkey. Genet couns 2000, 11 (1) : 53-5
59. Tseng LA, Chuang SM, Lee TY: Recurrent Down'S syndrome due to maternal ovarian trisomy 21 Mosaicism. Arc gynecol. Obst, 1994, 255: 213-16.

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

60. Holmes LB, Moser HW, Halldorsson S. et al. Mental retardation. An atlas of disease with associated physical abnormalities. Mcmillan CO 1972, pag 150-3.
61. Ferrel E. Aetiological factors and prevalence of several mental retardation in children in a Swedish municipality: The possible role of consanguinity. Dev Med child Neurol 1998 sept; 40 (9): 608-11.
62. Park SC, Mathews AR, Zuberbuhler RJ. Down syndrome with congenital heart malformation. Am J Dis Child. 1977, 131: 29-33.
63. Marino B, Vairo U, Corno A. Atrioventricular canal in Down Síndrome. Am J Dis Child. 1990; 144: 1120-2
64. Evans PR. Cardiac anomalies in mongolism. Br heart J 1990; 12: 258-62.
65. Freeman SB, Talt LF, Dooley K et al. Population based-study of congenital heart defects in Down Syndrome. Am J med Genet; 1998; 80: 213-7.
66. Mikkelsen, Poulsen H, Grinsted H. Non disjunction in trisomy 21. Study of chromosomal heteromorphisms in 110 families. Ann huma, Genet. 1990. 44. 17-28-

anexos

tabla 1 Etiología de los pacientes con síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro de rehabilitación Los Pipitos en el periodo 2006-2007

Etiología	N°	%
	n=23	
No disyunción	23	100
translocación	0	0
Mosaicismo	0	0
Total	23	100

Fuente: ficha de recolección de datos

tabla 2 Distribución por sexo de los pacientes con síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro de rehabilitación Los Pipitos en el periodo 2006-2007

Sexo	N°	%
	n=23	
Masculino	15	65,21
Femenino	8	34,29
Total	23	100

Fuente: ficha de recolección de datos

tabla 3 Distribución porcentual de la edad materna con hijo síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro de rehabilitación Los Pipitos en el periodo 2006-2007

Edad de la madre	Nº	%
	n=23	
< 20 años	4	17,39
20-24 años	7	30,45
25-29 años	2	8,69
30-34 años	8	34,78
>35 años	2	8,69
Total	23	100

Fuente: ficha de recolección de datos

tabla 4 Distribución porcentual de la edad paterna con hijo síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro rehabilitación de Los Pipitos en el periodo 2006-2007

Edad del padre	Nº	%
	n=23	
< 20 años	2	8,69
20-24 años	5	21,73
25-29 años	4	17,39
30-34 años	8	34,8
>35 años	4	17,39
Total	23	100

Fuente: ficha de recolección de datos

tabla 5 Tipo sanguíneo de los padres con hijo síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro rehabilitación de Los Pipitos en el periodo 2006-2007

tipo sanguíneo	Nº	%
	n=23	
O	11	47,82
A	9	39,13
B	2	8,69
AB	1	4,38
Total	23	100

Fuente: ficha de recolección de datos

tabla 6 Antecedentes familiares de pacientes con hijo síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro rehabilitación de Los Pipitos en el periodo 2006-2007

antecedentes familiares	Nº	%
	n=23	
síndrome de Down	4	30,43
Retardo mental	7	17,39
Ninguno	12	52,18
Total	23	100

Fuente: ficha de recolección de datos:

tabla 7 Distribución por raza y procedencia de madres con hijo síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro rehabilitación de Los Pipitos en el periodo 2006-2007

Variable	N°	%
	n=23	
procedencia		
Urbano	19	82,6
Rural	4	17,4
Raza		
Mestiza	23	100
Blanca	0	0
Negra	0	0
Otras	0	0
Total	23	100

Fuente: ficha de recolección de datos

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

tabla 8 Prevalencia del síndrome de Down en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello en el periodo 2006-2007

Año	NV	casos	1x10000
2006	5602	7	12,4
2007	5795	8	13,8
Total	11397	15	13,1

Fuente: ficha de recolección de datos

tabla 9 Frecuencia de las cardiopatías en pacientes con síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro de rehabilitación Los Pipitos en el periodo 2006-2007

cardiopatías	Nº	%
	n=23	
D-AV	5	21,7
CIV	3	13,0
PCA	2	8,6
CIA	2	8,6
CIA/PCA	1	4,3
CIV/PCA	1	4,3
CIV/CIA	0	0
Sin cardiopatía	9	39,2
Total	23	100

fuentes: ficha de recolección de datos

tabla 10 Consanguinidad de los padres de hijos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Arguello y centro rehabilitación de Los Pipitos en el periodo 2006-2007

consanguinidad	N° n=23	%
Si	2	8,6
No	21	91,4
Total	23	100

Fuente: ficha de recolección de datos

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Prevalencia y cariotipo de pacientes con Síndrome de Down atendidos en el HEODRA y Centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

I. GENERALIDADES.

DATOS DEL PACIENTE:

NOMBRE: _____

FECHA DE NACIMIENTO: _____

SEXO _____ PESO AL NACER: _____

NUMERO DE HERMANOS: _____

NUMERO DE HERMANOS CON SINDROME DE DOWN: _____

- ¿Cuántos con ambos padres? _____
- ¿Cuántos por parte del padre? _____
- ¿Cuántos por parte de la madre? _____

PROCEDENCIA: _____

URBANO _____ RURAL _____

DATOS DE LA MADRE:

NOMBRES Y APELLIDOS: _____

LUGAR DE NACIMIENTO _____

PROCEDENCIA: _____

RAZA: _____

EDAD EN EL MOMENTO DEL EMBARAZO: _____

OCUPACION DURANTE EL EMBARAZO: _____

ANTECEDENTES DE ABORTO _____

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

DATOS DEL PADRE:

NOMBRES Y APELLIDOS: _____

LUGAR DE NACIMIENTO _____

PROCEDENCIA: _____

RAZA: _____

EDAD EN EL MOMENTO DEL EMBARAZO: _____

OCUPACION DURANTE EL EMBARAZO: _____

CONSANGUINIDAD ENTRE LOS PADRES: SI _____ NO _____

RESULTADO DEL ECOCARDIOGRAMA:

RESULTADOS DE LABORATORIO DEL PACIENTE

TIPO SANGUINEO: _____ RH: _____

CARIOTIPO:

TRANSLOCACION: _____ NODISYUNCION _____

- Si el resultado del cariotipo resultara positivo por no disyunción se excluirá del estudio de cariotipo a los padres y familiares.
- Si el resultado del cariotipo resultara positivo por translocación se continuarán los estudios de laboratorio en los padres y se llenarán las fichas correspondientes.

III. RESULTADO DE LABORATORIO DE LOS PADRES:

MADRE:

TIPO SANGUINEO: _____ RH _____

CARIOTIPO: TRANSLOCACION: SI _____ NO _____

Dr. José Rosendo Pichardo Guido

Prevalencia y cariotipo de pacientes con síndrome de Down atendidos en el HEODRA y centro de rehabilitación Los pipitos 2006-2007

-Si los resultados del cariotipo son positivos por translocación se continuará el estudio en la familia materna del paciente y se llenarán las fichas correspondientes.

PADRE:

TIPO SANGUINEO_____RH_____

CARIOTIPO: TRANSLOCACION SI_____NO_____

-Si los resultados del cariotipo son positivos por translocación se continuará el estudio en la familia paterna del paciente y se llenarán las fichas correspondiente

ESTUDIO FAMILIAR:

DATOS GENERALES:

ANTECEDENTES FAMILIARES:

- SINDROME DOWN_____
- RETARDO MENTAL_____
- NINGUNO_____

GRADO DE CONSANGUINIDAD_____

LUGAR DE NACIMIENTO_____

PROCEDENCIA_____

RAZA:

BLANCA_____MESTIZA_____NEGRA_____OTROS_____

DATOS DE LABORATORIO:

TIPO SANGUINEO_____RH_____

RESULTADO DE CARIOTIPO: TRANSLOCACION_____

NO DISYUNCION_____

Dr. José Rosendo Pichardo Guido
