

Malformaciones congénitas asociadas al Síndrome Down en recién nacidos de un hospital de referencia nacional: Experiencia de un registro de defectos congénitos

Congenital malformations associated with Down syndrome in newborns from a national reference hospital: Experience of a Birth defect registry

Milagros Dueñas-Roque¹, Rosario Gamarra-Díaz²

¹ Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Peru.

² Sistema de Vigilancia Perinatal, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Peru.

Recibido: 31 de marzo 2024

Aprobado: 25 de mayo 2024

Contribución de los autores

MDR: Conceptualización, Metodología, Software, Validación, Análisis formal, Investigación, Recursos, Curaduría de datos, Redacción, Revisión y Edición. NGD: Software, Validación, Análisis formal, Investigación, Recursos, Redacción, Revisión.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Fuentes de financiamiento

Autofinanciado.

Citar como

Dueñas-Roque M, Gamarra-Díaz R. Malformaciones congénitas asociadas al Síndrome Down en recién nacidos de un hospital de referencia nacional: Experiencia de un registro de defectos congénitos. Rev Med Rebagliati. 2024;4(2):47-54. doi: 10.70106/rmr.v4i2.26

RESUMEN

Objetivo: El síndrome Down es la anomalía cromosómica más frecuente en nacidos vivos y la principal causa genética de discapacidad intelectual. El objetivo del estudio fue describir las malformaciones asociadas al síndrome Down en recién nacidos atendidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM). **Materiales y métodos:** Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal. La población de estudio estuvo comprendida por 191 nacimientos (nacidos vivos y natimuecos) con diagnóstico de síndrome Down, durante período 2013-2017 del registro del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) del HNERM. **Resultados:** En el período de estudio, se reportaron un total de 191 recién nacidos con sospecha de síndrome Down, de los cuales 180 se confirmaron con estudio de cariotipo, de un total de 34,326 nacidos vivos. La trisomía libre representó el 98,9%, mientras que el mosaicismo y la trisomía por traslocación se presentaron en 0,6% de recién nacidos. La mediana de edad materna fue de 39 años (rango 20-46 años). Se observó cardiopatía congénita en el 61,7%, malformación gastrointestinal 10%, craneofacial 5%, genitourinaria 3,9%, osteomusculares 1,7% y del sistema nervioso central 1,7%. **Conclusiones:** La tasa de prevalencia al nacimiento del síndrome Down en el periodo de estudio fue de 52,4 por 10,000 nacimientos. Las malformaciones asociadas al síndrome Down más frecuentes son las cardiopatías congénitas y en segundo lugar las malformaciones del tracto gastrointestinal. Otras malformaciones asociadas con menor frecuencia son las craneofaciales, genitourinarias, osteomusculares y del sistema nervioso central.

Palabras clave: Síndrome de Down; defectos congénitos; Trisomía 21 (fuente: DeCS-Bireme).

ABSTRACT

Objective: Down syndrome is the most common chromosomal abnormality in newborns and the first genetic cause of intellectual disability. The objective of this study was to describe associated birth defects with Down syndrome in newborns at the Edgardo Rebagliati Martins Hospital (HNERM). **Materials and methods:** A descriptive, retrospective and cross-sectional study was conducted. The study population consisted of 191 births diagnosed with Down syndrome, during the period 2013-2017 of the registry of the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) of the HNERM. **Results:** In the study period, a total of 191 newborns with suspected Down syndrome were reported, of which 180 were confirmed with karyotyping, out of a total of 34,326 live births. Free trisomy accounted for 98.9%, while mosaicism and translocation trisomy occurred in 0.6% of newborns. The median maternal age was 39 years (range 20-46 years). Congenital heart disease was observed in 61.7%, gastrointestinal malformation 10%, craniofacial malformation 5%, genitourinary 3.9%, musculoskeletal malformation 1.7% and central nervous system malformation 1.7%. **Conclusions:** The birth prevalence rate of Down syndrome in the study period was 52.4 per 10,000 births. The most frequent malformations associated with Down syndrome are congenital heart disease and secondly malformations of the gastrointestinal tract. Other less frequently associated malformations are craniofacial, genitourinary, musculoskeletal and central nervous system malformations.

Keywords: Down's Syndrome; birth defects; trisomy 21 (source: MeSH NLM).

Correspondencia

Milagros M. Dueñas-Roque
Dirección: Av. César Vallejo 335, Dpto.
203, Lince, Lima, Perú.
E-mail: milagros.duenas@usil.pe



INTRODUCCIÓN

El síndrome Down es la anomalía cromosómica más frecuente en nacidos vivos y además la principal causa de discapacidad intelectual de origen genético ⁽¹⁾. La apariencia de las personas con síndrome Down (SD) es altamente característica y se asocia con frecuencia a anomalías menores y malformaciones de otros sistemas corporales como el sistema cardiovascular y gastrointestinal. Los individuos con SD tienen también un incremento del riesgo de padecer otras complicaciones médicas adquiridas incluyendo aquellas de la disfunción tiroidea, y anomalías del sistema gastrointestinal, respiratorio, audiológico, hematológico y neurológico ⁽²⁾.

Langdon Down en 1966 fue el primero en describir el síndrome Down ^(3,4), sin embargo, fue recién en 1959 cuando Jerome Lejeune demostró que el síndrome Down estaba causado por la trisomía 21 ^(4,5).

La etiología del síndrome Down es la presencia de un cromosoma 21 extra o parte de él. Existen tres formas de presentación del síndrome Down. La *trisomía libre*, ocurre en el 95% de los casos, por una no disyunción meiótica de origen materno. Un 4% se debe a *traslocaciones*, que involucran el cromosoma 21 y algún otro cromosoma acrocéntrico como el 13, 14, 15, 21 ó 22, y pueden ser heredadas o *de novo*. Mientras que el 1% de los casos se deben a *mosaicismo*, debido a una no disyunción mitótica días después de la concepción ⁽⁵⁾. El origen de la trisomía es una no-disyunción meiótica en aproximadamente el 95% de los casos y usualmente de origen materno, especialmente en mujeres mayores de 35 años. El 5% restante se debe a errores en la mitosis post-cigótica. Bravo et al, reportó en 50 familias estudiadas que el 80% el error estaba en la meiosis I y el 20% en la meiosis II, y que el 98% del cromosoma adicional era de origen materno y un 2% paterno ⁽⁶⁾.

El síndrome Down es un patrón sindrómico de malformaciones que afecta a diferentes aparatos y sistemas del organismo. Las principales características incluyen hipotonía muscular, hiper movilidad articular, discapacidad intelectual, facies característica (braquicefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, epicanto, nariz pequeña con puente nasal aplanado, tendencia a la boca abierta y protrusión de la lengua, orejas pequeñas con hélix plegado), cuello corto con piel redundante en la nuca, dedos cortos con clinodactilia del quinto dedo de manos, pliegue palmar transversal, aumento de la separación entre el 1er y 2do dedo de pies ("signo de la sandalia") y cutis marmorata ⁽⁷⁾. En la mayoría de las personas con SD la discapacidad intelectual es leve (coeficiente intelectual entre 40 y 60) ⁽⁸⁾.

Las principales malformaciones asociadas son las cardíacas, presentes en el 40% e incluyen: defectos del septum ventricular (CIV), persistencia del conducto arterioso (PCA), defectos del septum auricular (CIA) y defectos valvulares ⁽⁷⁾. El síndrome Down es la etiología genética más común de

cardiopatías congénitas, considerándose además que el defecto septal auriculoventricular (AV) es patognomónico del SD, dado que el 65% de todos los defectos septales AV se encuentran en pacientes con SD ⁽⁹⁾. Las anomalías del tracto gastrointestinal se asocian con menor frecuencia (12%) e incluyen fístula traqueoesofágica, atresia duodenal, onfalocele, estenosis del píloro, páncreas anular, enfermedad de Hirschsprung y ano imperforado. Las anomalías renales y urinarias pueden asociarse con menor frecuencia al SD e incluyen: pielectasia, megauréter, válvula uretral posterior, hipoplasia renal, riñón en herradura o ectopia renal ⁽¹⁰⁾. Otras anomalías asociadas son: catarata congénita (3%), displasia/subluxación de cadera (8%), convulsiones (<9%), inestabilidad atlantoaxial (12%) ⁽⁷⁾. Las infecciones respiratorias son frecuentes y el riesgo de desarrollar leucemia se calcula entre 15 a 20 veces superior que en la población general ⁽⁸⁾.

La prevalencia del síndrome Down es de aproximadamente 1 caso por cada 650 a 800 nacidos vivos ⁽⁵⁾. La edad materna condiciona un mayor riesgo de ocurrencia, observándose diferencias en la prevalencia de acuerdo a los grupos etarios: De 15-29 años, 1 en 1500; 30-34 años, 1 en 800; 35-39 años, 1 en 270; 40-44 años, 1 en 100; y en mayores de 45 años, 1 en 50 ⁽⁷⁾.

En Estados Unidos (E.U.) la prevalencia nacional estimada según el reporte de "The National Birth Defects Prevention Networks", para síndrome Down fue de 13,56 por 10,000 nacidos vivos (IC 95%; 12,2-13,92), y aproximadamente 1 caso en 737 nacimientos. Observándose además variaciones en la prevalencia de acuerdo a la raza/etnicidad con prevalencias mayores en hispanos de 13,83 (IC 95%; 13,45-14,21) y menores en negros y blancos no hispánicos, siendo de 10,72 (IC 95%; 10,27-11,19) y 12,54 (IC 95%; 12,28-12,80) respectivamente ⁽¹¹⁾.

Torfs CP et al, estudiaron las anomalías congénitas en SD, en individuos de un gran registro de base poblacional de alrededor de 2.5 millones de infantes nacidos de 1983 a 1993 en E.U., de los cuales 2894 tenían SD y comparó la prevalencia de anomalías estructurales con aquellos que no tenían SD. De 61 defectos congénitos evaluados, 45 fueron significativamente más comunes en el SD, siendo: canal auriculo ventricular (RR=1,009), atresia duodenal (RR=265) y páncreas anular (RR=430) los más comunes ⁽¹²⁾.

El registro nacional de defectos cardíacos congénitos de Alemania, reportó que entre 1980 y 2014, un total de 1,618 pacientes con cardiopatía congénita tenían SD (4,6% de la población de estudio con 52,7% de sexo femenino). Las cardiopatías más frecuente en pacientes con SD fueron: defectos de septo auriculoventricular (51,2%), defecto de septo ventricular (25,1%), tetralogía de Fallot (6,7%) y defecto de septo auricular (8,9%) ⁽¹³⁾.

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones congénitas (ECLAMC) fue creado por

el Dr. Eduardo Castilla en 1967 como "un programa de investigación clínica y epidemiológica de los factores de riesgo de la etiología de las anomalías congénitas en hospitales Latino Americanos usando una metodología caso-control" ^(14,15). En Latinoamérica, el ECLAMC reportó una incidencia variable en la región, siendo Chile el país donde se presentó la incidencia más alta de 24,7 por 10,000 nacidos vivos (NV) y Uruguay la incidencia más baja con 13,6 por 10,000 NV. La tasa global de malformaciones congénitas fue de 2,7% en un total de 2,409,407 nacimientos en los 9 países participantes ⁽¹⁵⁾. Nazer J, et al, en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) en el período 1997-2005 reportó una tasa de prevalencia de SD fue de 3,36 por mil nacidos vivos (NV). El promedio de edad materna de los casos fue de 35,5 años (DE $\pm 6,46$), y de los controles de 28,81 años (DE $\pm 6,08$) ($p=0,0001$). Asimismo, reportaron que a medida que aumenta la edad materna, aumenta el riesgo de tener un hijo con síndrome Down, siendo; de 1/600 entre 20-29 años, 1/390,8 entre 30-34 años, 1/164,1 entre 35-39 años y 1/33,1 en mayores de 39 años. El riesgo global fue de 1/257,2 nacidos vivos. El promedio de peso de los recién nacidos (RN) fue de 3009,76 g (DE $\pm 645,8$). Respecto al resultado de cariotipo, se realizó el estudio a 63 de 65 NV, encontrándose traslocación en 3 casos (4,9%) ⁽¹⁶⁾.

En el Perú, no contamos con un programa de vigilancia de defectos congénitos a nivel nacional, lo que no permite tener datos exactos sobre la prevalencia y el comportamiento de los defectos congénitos en el tiempo. El Hospital Edgardo Rebagliati Martins, es el único hospital que ha participado como miembro del ECLAMC desde noviembre del 2012, y vendría a ser en Perú, el único hospital que cuenta con un registro hospitalario de defectos congénitos.

La atención de los recién nacidos con síndrome Down debe ser integral y multidisciplinaria, debido a que puede asociarse a otras malformaciones principalmente del aparato cardiovascular y digestivo, pudiendo requerir intervenciones quirúrgicas tempranas y estancias hospitalarias prolongadas. Es fundamental que los centros de atención de salud estén preparados para cubrir las demandas de esta población con necesidades especiales, debido a ello el propósito del presente trabajo de investigación es conocer el número de casos y el tipo de malformaciones que pueden estar asociadas al síndrome Down y contrastarlas con la información reportada en otros países de Latinoamérica y el mundo.

La asesoría genética a los padres de niños afectados es un proceso de comunicación indispensable, que se brinda luego de recibir el diagnóstico, donde se discuten aspectos en relación con la condición genética, malformaciones asociadas, posibles complicaciones, pronóstico, expectativas de vida, riesgos de recurrencia en la familia y tratamientos disponibles. Los resultados del presente trabajo de investigación permitirán brindar una asesoría genética adecuada y ajustada a nuestra realidad, a los padres de los recién nacidos afectados.

Los objetivos del presente estudio fueron determinar la prevalencia al nacimiento del síndrome Down, describir las características de la madre y el recién nacido, y determinar las malformaciones asociadas al síndrome Down en recién nacidos de un hospital de referencia nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, retrospectivo y transversal. La población de estudio estuvo comprendida por 191 nacimientos (nacidos vivos y natimueertos) con diagnóstico de síndrome Down, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) durante período 2013-2017. La muestra fue censal debido al limitado número de casos en el período de estudio. Para la identificación de los casos se revisó el registro del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) del HNERM.

Los datos anonimizados fueron analizados en el programa estadístico Stata v12.1. Para el análisis de las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y desviación estándar). Para el análisis de las variables cualitativas se utilizaron tablas de doble entrada, gráfico de sectores y gráfico de barras. Para evaluar la asociación entre variables se realizó el test no paramétrico de chi-cuadrado.

RESULTADOS

En el período 2013-2017 se registraron un total de 34,326 nacimientos, de los cuales 34,010 (99,1%) fueron nacidos vivos y 316 (0,9%) nacidos muertos. Se obtuvo un total de 191 registros de recién nacidos con sospecha de síndrome Down. Se excluyeron un total de 11 casos, de los cuales 06 no se pudo confirmar el diagnóstico con el estudio citogenético, 04 estudios fueron reportados sin crecimiento celular, y 01 tuvo resultado normal y se descartó la condición. Quedando un total de 180 casos con Síndrome Down confirmado por estudio citogenético, que representan el 94,2% del total de registros. La frecuencia de casos por año se presenta en la Figura 1.

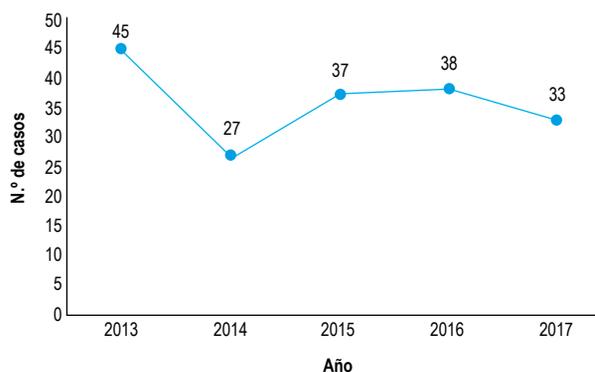


Figura 1. Casos de Síndrome Down por año.

Tabla 1. Características del recién nacido con Síndrome Down.

Variables	Número (N=180)	Porcentaje
Sexo		
Masculino	84	46,7%
Femenino	96	53,3%
Estado al nacer		
Nativo	179	99,4%
Mortinato	1	0,6%
Nro. De embarazo		
1	19	10,6%
2	59	32,8%
3	49	27,2%
4	20	11,1%
5	20	11,1%
≥6	13	7,2%
Parto		
Espontáneo	51	28,3%
Cesárea	129	71,7%
Presentación		
Cefálica	154	85,6%
Podálica	25	13,9%
Transversa	1	0,5%
Edad gestacional (EG)		
Pretérmino	54	30,0%
A término	126	70,0%
Post término	0	0,0%
Peso al nacer		
<2500	37	20,6%
2500-3999	138	76,7%
≥4000	5	2,8%
Peso para EG		
PEG	20	11,1%
AEG	155	86,1%
GEG	5	2,8%
Tipo de Alta		
Vivo	165	92,2%
Muerto	14	7,8%
Tipo de trisomía		
Trisomía libre	178	98,9%
Traslocación	1	0,5%
Mosaico	1	0,5%
Edad de diagnóstico		
Prenatal	15	8,3%
Natal	165	91,7%

PEG/AEG/GEG: Pequeño, adecuado y grande para edad gestacional.

La tasa de prevalencia al nacimiento fue de 52,4 por 10,000 nacimientos (5,2 por 1000 nacidos vivos), es decir 1 de cada 190 recién nacidos del Hospital Edgardo

Rebagliati Martins es portador de síndrome Down. El 53,3% de recién nacidos fueron de sexo femenino. La mediana del peso al nacer fue de 2988 gr. (DE±647,4, rango 680-4952 gr.). La edad promedio de alta fue de 17,8 días, con una mediana de 7 días (rango 2 -143 días). En la Tabla 1 se presentan las características del recién nacido con SD.

La edad materna media fue de 37,4 años, mediana de 39 años (DE ±5,75, rango 20-46 años). La edad paterna media fue de 39,1 años, mediana de 39 años (DE ±7,83, rango 19 y máxima 67 años). Tanto la edad materna como paterna no presentaron distribución normal y en ambos casos eran predominantemente mayores de 35 años (Figura 2 y 3).

La forma más frecuente de presentación del síndrome Down fue la trisomía libre en el 98,9% de los casos. Un caso de un varón con trisomía 21 libre se asoció además a síndrome de Klinefelter (0,6%) y otro caso de una mujer con trisomía libre se asoció a una traslocación equilibrada entre los cromosomas 7 y 13. Sólo se observó un caso de mosaicismo (0,6%) en una recién nacida de sexo femenino y un caso de traslocación recíproca entre los cromosomas 21 no heredada (0,6%) (Tabla 2).

Respecto a las malformaciones congénitas asociadas, se observó cardiopatía congénita en el 61,7%, malformación gastrointestinal 10%, craneofaciales 5%, genitourinarias 3,9%, osteomusculares 1,7% y del sistema nervioso central 1,7%. Un 2,2% presentaron hidrops y/o quilotórax congénito.

Los tipos de cardiopatía congénita más frecuente fueron: la persistencia del conducto arterioso (38,9%), los defectos del septo auricular (36,7%) y defectos del septo auriculoventricular (12,2%). El canal aurículo ventricular estuvo presente solo en el 1,7% (Tabla 3). La atresia duodenal fue la malformación gastrointestinal más frecuente y estuvo presente en el 3,3% de los casos, seguido de la atresia esofágica (1,7%) y la malformación anorrectal (1,7%) (Tabla 4). Se observó

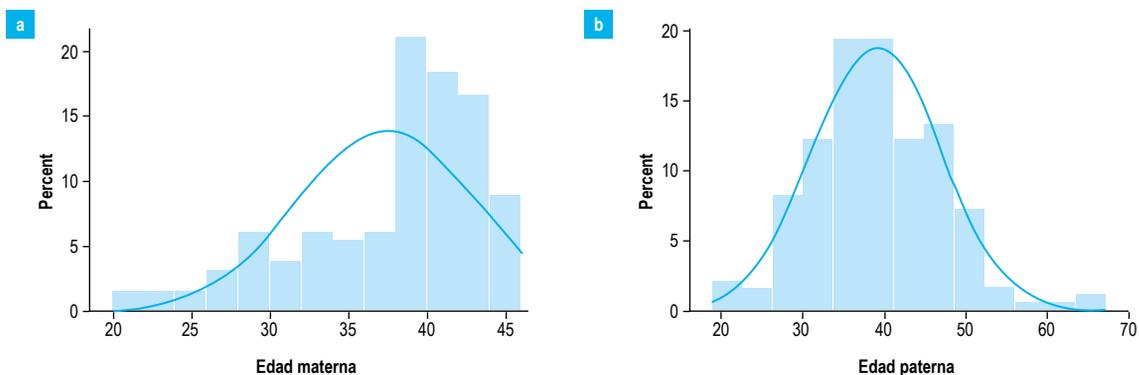


Figura 2a y 2b. Histograma de frecuencias de edad materna y paterna.

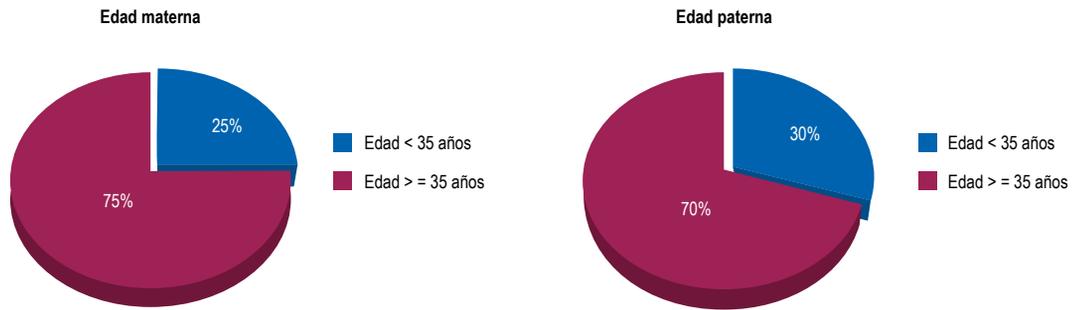


Figura 3a y 3b. Edad materna y paterna menor y mayor igual a 35 años.

apéndices preauriculares en el 3,9% de los casos, todos ellos unilaterales. Sólo en un caso se presentó fisura labiopalatina (Tabla 5). La anomalía genitourinaria más frecuente fue la criptorquidea, observada en el 3,9% (Tabla 6). Las malformaciones osteomusculares observadas fueron el pie bot bilateral (1,1%) y el pie varo (0,6%). Las malformaciones del sistema nervioso central fueron poco frecuentes y se presentó sólo en un caso cada una: holoprosencefalia, anomalía de Dandy Walker y ventriculomegalia (Tabla 7). Sólo en un caso se reportó laringomalacia (0,6%) que correspondería a una anomalía del tracto respiratorio.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas entre el sexo del recién nacido y la presencia de malformaciones congénitas ($p > 0,05$, chi cuadrado). Sólo las malformaciones genitourinarias mostraron diferencias significativas en relación con el sexo del recién nacido (Tabla 8).

DISCUSIÓN

La tasa de prevalencia de SD para el período de estudio fue de 52,4 por 10,000 nacimientos (5,2 por 1000 nacidos vivos), tasa que fue igual a la reportada por Nazer et al para el año 2005 (5,2 por 1000 NV) y casi el doble a la reportada por Ojeda en Chile (2,9 por 1000

NV). El riesgo global de SD fue mayor en nuestro estudio 1/190 versus 1/257 y 1/238 nacidos vivos reportado en Chile por Nazer y Ojeda, respectivamente. Este fenómeno podría explicarse porque el Hospital Edgardo Rebagliati Martins es un hospital de referencia nacional, donde son atendidos los embarazos de alto riesgo o con diagnóstico prenatal de malformación fetal ^(16,17).

El promedio de edad materna también fue superior en nuestro estudio, siendo de 37,4 años versus 35,5 años reportado por Nazer para el periodo 1997-2005. En su estudio, Nazer resaltó además que el promedio de edad materna de los controles sanos aumentó de 24,13 años en el año 1977 a cifras cercanas a 30 años en el 2000, mientras que el promedio de edad materna de los niños con SD se mantuvo estable para los mismos periodos (Nazer H et al., 2006). El hecho de que en nuestro estudio el promedio de edad materna sea mayor que en

Tabla 2. Resultado de cariotipo.

Tipo	Cariotipo	N (180)	%
Trisomía libre	47,XX,+21	92	51,1
	47,XY,+21	84	46,7
	48,XXY,+21	1	0,6
	47,XX,t(7;13)(p14;q31),+21	1	0,6
Traslocación	46,XX,+21,der(21;21)(q10;q10)	1	0,6
Mosaico	46,XX/47,XX,+21	1	0,6
TOTAL		180	100,0

Tabla 3. Tipo de cardiopatía congénita.

Cardiopatía Congénita	N (180)	%
TOTAL	111	61,7%
Persistencia del ductus arterioso	70	38,9%
Defecto del septo auricular	66	36,7%
Defecto del septo AV	22	12,2%
Defecto del septo ventricular	6	3,3%
Tetralogía de Fallot	4	2,2%
Canal AV	3	1,7%
Anomalía de Ebstein	2	1,1%
Atresia pulmonar	1	0,6%
Cardiopatía no especificada	5	2,8%

AV: Aurículo ventricular.

Tabla 4. Tipo de Malformación Gastrointestinal.

Malformación Gastrointestinal	N (180)	%
TOTAL	19*	10,0%
Atresia duodenal	6	3,3%
Atresia esofágica	3	1,7%
Malformación anorrectal	3	1,7%
Onfalocele	2	1,1%
Hernia diafragmática	2	1,1%
Páncreas anular	2	1,1%
Malrotación intestinal	1	0,6%

*1 paciente presentó 2 malformaciones a la vez.

otros estudios podría deberse a que el Hospital Edgardo Rebagliati concentra un aproximado de un 31,9% de madres mayores de 35 años versus el 12,6% en el resto de los hospitales del ECLAMC (Informe Anual del ECLAMC, 2013-2017).

La forma más frecuente de presentación del SD fue la trisomía libre en el 98,9% de los casos (178/180). Sólo un caso fue trisomía por traslocación (0,6%) y uno por mosaicismo (0,6%) semejante a lo encontrado en otros estudios y a lo reportado en la literatura (5,16,18). Un caso de un varón con trisomía libre se asoció además a síndrome de Klinefelter (0,6%). Esta ocurrencia de una doble anomalía cromosómica en una misma persona, es considerada rara y se estima una prevalencia de 1 en 94,440 embarazos (19). Flores-Ramírez reportó una prevalencia similar del 0,5%. En el presente estudio se encontró un caso de trisomía libre asociada a traslocación equilibrada entre los cromosomas 7 y 13 (0,6%) considerada como no contributiva, de manera semejante Flores-Ramírez reportó una ocurrencia de 0,21% para el hallazgo de alteración adicional no contributiva asociada a trisomía 21 (18).

Tabla 6. Tipo de Malformación Genitourinaria.

Malformación Genitourinaria	N (180)	%
TOTAL	7	3,9%
Criptorquidia	3	1,7%
Micropene	1*	0,6%
Hipospadias	1	0,6%
Poliquistosis renal	1	0,6%
Síndrome de Potter	1	0,6%
Pielectasia renal	1	0,6%

* Se presentó de manera conjunta con criptorquidia en 1 paciente.

Tabla 5. Tipo de Malformación Craneofacial.

Malformación Craneofacial	N (180)	%
TOTAL	9	5,0%
Apéndice preauricular	7	3,9%
Fisura labiopalatina	1	0,6%
Catarata, microftalmia*	1	0,6%

* Síndrome de rubéola congénita.

El peso promedio al nacer fue de 2940g. (DE±647,4) similar a lo reportado por Nazer et al en Chile (16). En relación a la ocurrencia de casos, el sexo femenino presentó un discreto predominio sobre el sexo masculino 53,3%, hallazgo coincidente con lo reportado por el registro nacional de defectos congénitos de Alemania (13).

Castilla EE et al, reportó una tasa de supervivencia global de 0,736 al año de seguimiento. En nuestro estudio la tasa de supervivencia al alta fue de 92,2% (0,922), no se realizó seguimiento post-alta (20).

Respecto a las malformaciones congénitas asociadas, se observó cardiopatía congénita en el 61,7% cifra superior a 36,9% reportado en Egipto. Además, reportaron como cardiopatías congénitas más frecuentes los defectos del septo ventricular, defectos del septo aurículoventricular y defectos del septo auricular (21), a diferencia del presente estudio donde la cardiopatía congénita más frecuente fue: la persistencia del conducto arterioso (PCA) (38,9%), seguida de los defectos del septo auricular (36,7%) y defectos del septo auriculoventricular (12,2%). El canal aurículo ventricular considerado patognomónico del SD, con un riesgo relativo (RR) de 1,009 significativamente alto según lo reportado por Torfs et al, estuvo presente sólo en el 1,7%. La frecuencia observada de cardiopatía congénita fue más cercana a lo señalado por Sherman et al que indica una frecuencia de 50% (22) y Figueroa et al en México (58%) (23). Freeman et al, a su vez reportó una frecuencia del 44% siendo los más frecuentes los defectos septales auriculoventriculares (39%), defectos del septo ventricular (43%), defectos del

Tabla 7. Tipo de Malformación del Sistema Nervioso (SN).

Malformación del SN	N (180)	%
TOTAL	3	1,7%
Holoprosencefalia	1	0,6%
Síndrome de Dandy Walker	1	0,6%
Ventriculomegalia	1	0,6%

Tabla 8. Tipo de malformación y sexo del recién nacido.

Tipo de malformación	Femenino / Masculino (N=180)	Valor de p
Cardiaca	56 / 55	0,325
Gastrointestinal	11 / 7	0,486
Craneofacial	2 / 7	0,055
Genitourinaria	1 / 6	0,035*
Osteomuscular	1 / 2	0,484
Sistema nervioso	2 / 2	0,641

* Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

septo auricular "secundum" (42%) y Tetralogía de Fallot (6%)^(9,24). Mientras que Figueroa et al reportaron como más frecuentes los defectos del septo auricular, defectos del septo ventricular y persistencia del conducto arterioso (90%), además, en contraste con los hallazgos en otros países reportaron sólo en el 8% el defecto del septo auriculoventricular.

Estas diferencias con los hallazgos reportados en Estados Unidos y Egipto, podrían deberse al alto porcentaje de prematuros en el grupo de estudio (30%), y a que los criterios usados para definir cardiopatía congénita varían entre los mismos, algunos no consideraron el "ostium primum" y el foramen oval como defectos del septo auricular sólo los de tipo "ostium secundum". Los hallazgos del presente estudio fueron más coincidentes con el reporte Mexicano realizado por Figueroa et al⁽²³⁾.

En este estudio se encontró una frecuencia de malformación gastrointestinal de 10%, igual a lo reportado por Sherman et al⁽²²⁾. El estudio más amplio sobre malformaciones congénitas asociadas a SD fue el realizado por Torfs et al, reportando un total de 45 defectos congénitos significativamente más comunes en el SD, entre ellos la atresia duodenal (RR=265) y páncreas anular (RR=430)⁽¹²⁾. El presente estudio detectó una frecuencia de atresia duodenal del 3,3%, atresia esofágica 1,7% y malformación anorrectal 1,7%. El RR reportado por Torfs et al para cada una de ellas fue de 264.9, 26.4 y 33.5⁽¹²⁾.

Otras malformaciones encontradas en el presente estudio y que además ya han sido reportadas como de mayor ocurrencia en SD según el estudio de Torfs, incluyeron: criptorquidea 3,9% (RR 37.7), pie bot bilateral 1,1% (RR 7.9), holoprosencefalia (RR 10.1). Los apéndices preauriculares se encontraron en el 3,9% de los casos, todos ellos unilaterales, sin embargo no se tiene reporte de que sean más frecuentes en personas con SD⁽¹²⁾.

Conclusiones

La tasa de prevalencia al nacimiento del síndrome Down en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud en el período 2013-2017 fue de 52,4 por 10,000 nacimientos.

Las características de la madre de un recién nacido con síndrome Down son edad mayor de 35 años y múltipara. Las características del recién nacido con síndrome Down son recién nacido a término, de 37 semanas, nacido por cesárea, con peso promedio de 2940g y adecuado para edad gestacional.

Las malformaciones asociadas al síndrome Down más frecuentes son las cardiopatías congénitas y en segundo lugar las malformaciones del tracto gastrointestinal. Otras malformaciones asociadas con menor frecuencia son las craneofaciales, genitourinarias, osteomusculares y del sistema nervioso central.

Recomendaciones

Implementar el Registro Nacional de Anomalías Congénitas que permita conocer la frecuencia de las anomalías congénitas mayores, asociadas a mayor morbimortalidad y hacer una vigilancia nacional con el objetivo de identificarlos y promover la investigación en malformaciones congénitas que en la actualidad es la principal causa de mortalidad neonatal en el Seguro Social del Perú y una importante causa de mortalidad en los hospitales del Ministerio de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ostermaier K. Down syndrome: Clinical features and diagnosis - UpToDate [Internet]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/down-syndrome-clinical-features-and-diagnosis>
- Cassidy, Suzanne, Allanson, Judith. Management of Genetic Syndromes. Third Edition. U.S.A.: Wiley-Blackwell; 2010. 962 p.
- Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. Ment Retard. febrero de 1995;33(1):54-6.
- Patterson D, Costa ACS. Down syndrome and genetics — a case of linked histories. Nat Rev Genet. 10 de enero de 2005;6:137.
- Delgado Rubio, A, Galán Gómez, E, Lapunzina Badía, P, Guillén-Navarro, E, Penchaszadeh, V, Romeo Casabona, C, et al. Aseoramiento Genético en la Práctica Clínica. 1.ª ed. España: Editorial Médica Panamerica; 2012. 512 p.
- Bravo NCC, Aldana CTS, Arbelaez HEM. Correlación genotipo-fenotipo y análisis molecular en pacientes con síndrome Down. Rev Cienc Salud. 2012;10, núm. 3:295-305.
- Lyons Jones, Kenneth, Crandall Jones, Marilyn, Del Campo, Miguel. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7th Edition. Vol. I. U.S.A.: El Sevier-Saunders; 2013. 998 p.
- Jorde, Lynn, Carey, John, Bamshad, Michael. Genética Médica. 5ta edición. Barcelona, España: El Sevier; 2016. 355 p.

9. Kruszka PS. Down Syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2015;82-90.
10. Niamien-Attai C, Bacchetta J, Ranchin B, Sanlaville D, Cochat P. [Renal abnormalities in Down syndrome: A review]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* octubre de 2017;24(10):1013-8.
11. Kirby RS. The prevalence of selected major birth defects in the United States. *Semin Perinatol.* 2017;41(6):338-44.
12. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet.* 5 de junio de 1998;77(5):431-8.
13. Pfitzer C, Helm PC, Rosenthal LM, Berger F, Bauer UMM, Schmitt KR. Dynamics in prevalence of Down syndrome in children with congenital heart disease. *Eur J Pediatr.* enero de 2018;177(1):107-15.
14. Castilla EE. Manual Operacional del ECLAMC (2009). Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas. Rio de Janeiro. Brasil. Ed Fundación Oswaldo Cruz.; 2009.
15. Nazer H J, Cifuentes O L. [Congenital malformations in Latin America in the period 1995-2008]. *Rev Médica Chile.* enero de 2011;139(1):72-8.
16. Nazer H J, Aguila R A, Cifuentes O L. [Increasing rates of Down syndrome among newborns in Chile from 1972 to 2005]. *Rev Médica Chile.* diciembre de 2006;134(12):1549-57.
17. Ojeda ME, Moreno R. [High prevalence of Down syndrome in the Rancagua Hospital in central Chile]. *Rev Médica Chile.* agosto de 2005;133(8):935-42.
18. Flores-Ramírez F, Palacios-Guerrero C, García-Delgado C, Morales-Jiménez AB, Arias-Villegas CM, Cervantes A, et al. Cytogenetic profile in 1,921 cases of trisomy 21 syndrome. *Arch Med Res.* agosto de 2015;46(6):484-9.
19. Rodrigues MA, Morgade LF, Dias LFA, Moreira RV, Maia PD, Sales AFH, et al. Down-Klinefelter syndrome (48,XXY,+21) in a neonate associated with congenital heart disease. *Genet Mol Res GMR.* 27 de septiembre de 2017;16(3).
20. Castilla EE, Rittler M, Dutra MG, Lopez-Camelo JS, Campaña H, Paz JE, et al. Survival of children with Down syndrome in South America. ECLAMC-Downsurv Group. Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Am J Med Genet.* 1 de septiembre de 1998;79(2):108-11.
21. El-Gilany AH, Yahia S, Wahba Y. Prevalence of congenital heart diseases in children with Down syndrome in Mansoura, Egypt: a retrospective descriptive study. *Ann Saudi Med.* octubre de 2017;37(5):386-92.
22. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(3):221-7.
23. Figueroa J de R, Magaña B del P, Hach JLP, Jiménez CC, Urbina RC, Figueroa J de R, et al. Heart Malformations in Children With Down Syndrome. *Rev Esp Cardiol.* 1 de septiembre de 2003;56(09):894-9.
24. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* marzo de 2008;10(3):173-80.