

44
2Ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTILÁN

“FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA”.

ESQUEMA TERAPÉUTICO DE LAS PRINCIPALES
COMPLICACIONES MÉDICAS EN PERSONAS
CON SÍNDROME DE DOWN.

TRABAJO DE SEMINARIO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

MOISÉS MORALES GALEANA

ASESOR: M. en F.C. BEATRIZ DE J. MAYA MONROY

CUAUTILÁN IZCALLI, EDO. DE MEX.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

231691



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES-CUAUTITLAN
PRESENTE.

AT'N: Q. MA. DEL CARMEN GARCIA MIJARES
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES-C.

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautilán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

"Farmacia Hospitalaria y Comunitaria".

Esquema terapéutico de las principales complicaciones
médicas en personas con síndrome de Down.

que presenta el pasante: Moisés Morales Galeana,
con número de cuenta: 9009582-3 para obtener el Título de:
Químico Farmacéutico Biólogo.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE.

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautilán Izcalli, Edo. de México, a 22 de Enero de 19 99.

| MODULO: | PROFESOR: | FIRMA: |
|---|-----------|--------|
| I Q.F.B. Ma. Eugenia R. Posada Galarza | | |
| II M. en F.C. Beatriz de J. Maya Monroy | | |
| IV Q.F.B. Cecilia Hernández Barba | | |

DEDICATORIAS.

A mis padres.

A mi familia.

Gracias por brindarme la valiosa oportunidad de cursar una carrera universitaria y, por tanto, acceder al conocimiento.

A mis amigos.

Especialmente a los "compadres": Manolo, Alejandro, Crescencio, Heriberto, Juan José.

A la profesora

Sandra Díaz Barriga Arceo.

Su excelente curso de Citogenética, contribuyó en gran medida a que mis expectativas acerca de la Genética fueran cumplidas, siendo ello uno de mis más gratos momentos como estudiante de la FES Cuautitlán.

AGRADECIMIENTOS.

*A la FES CUAUTILLÁN y
a todos los maestros que me
transmitieron sus conocimientos.*

*A los profesores del Seminario de
Farmacia Hospitalaria y
Comunitaria, por su esfuerzo para
instaurar en la FES Cuautillán
esta modalidad de titulación.*

*A la profesora Beatriz de
Jesús Maya Monroy por su
paciencia, comprensión y apoyo a
lo largo de la realización de este
trabajo.*

ÍNDICE.

| | Pág. |
|--|------|
| INTRODUCCIÓN | 01 |
| OBJETIVOS | 02 |
| CAPÍTULO I. GENERALIDADES | 03 |
| 1.1. ESQUEMA TERAPÉUTICO | 03 |
| 1.2. SÍNDROME DE DOWN | 04 |
| 1.2.1. Historia. | 04 |
| 1.2.2. Frecuencia. | 05 |
| 1.2.3. Conceptos citogenéticos. | 07 |
| 1.2.4. Causas. | 08 |
| 1.2.4.1. Trisomía 21. | 08 |
| 1.2.4.1.1. No disyunción | 10 |
| 1.2.4.2. Translocación Robertsoniana. | 12 |
| 1.2.4.2.1. Translocación 21q21q. | 15 |
| 1.2.4.3. Mosaico. | 16 |
| 1.2.4.4. Trisomía 21 parcial. | 17 |
| 1.2.4.4.1. Efecto de dosis génica. | 18 |
| 1.2.5. Diagnóstico prenatal. | 19 |
| 1.2.6. Riesgos de recurrencia. | 21 |
| 1.2.7. Pronóstico de vida. | 22 |
| 1.2.8. Características fenotípicas. | 22 |
| 1.2.9. Complicaciones médicas. | 25 |
| 1.2.9.1. Recién nacido. | 25 |
| 1.2.9.2. Niñez. | 26 |
| 1.2.9.3. Adolescencia y edad adulta. | 27 |
| 1.2.10. Tratamiento no farmacológico. | 28 |
| 1.2.11. Tratamiento farmacológico. | 29 |
| 1.2.12. Intervención temprana. | 30 |
| 1.2.13. Asesoramiento genético. | 30 |
| CAPÍTULO II. | |
| ESQUEMA TERAPÉUTICO DE LAS PRINCIPALES | |
| COMPLICACIONES MÉDICAS EN PERSONAS CON | |
| SÍNDROME DE DOWN | 32 |
| 2.1. Cardiopatías congénitas. | 34 |
| 2.1.1. Canal auriculoventricular completo. | 34 |

| | Pág. |
|---|------|
| 2.1.1.1. Manifestaciones clínicas..... | 35 |
| 2.1.1.2. Diagnóstico..... | 35 |
| 2.1.1.3. Tratamiento no farmacológico..... | 36 |
| 2.1.1.4. Tratamiento farmacológico..... | 36 |
| 2.2. Anomalías congénitas del tubo digestivo..... | 40 |
| 2.2.1. Atresia duodenal..... | 40 |
| 2.2.2. Fístula traqueoesofágica..... | 40 |
| 2.2.3. Estenosis pilórica..... | 41 |
| 2.2.4. Enfermedad de Hirschsprung..... | 41 |
| 2.2.5. Ano imperforado..... | 41 |
| 2.3. Infecciones..... | 42 |
| 2.3.1. Neumonía..... | 42 |
| 2.3.1.1. Manifestaciones clínicas..... | 43 |
| 2.3.1.2. Diagnóstico..... | 43 |
| 2.3.1.3. Tratamiento no farmacológico..... | 43 |
| 2.3.1.4. Tratamiento farmacológico..... | 44 |
| 2.3.2. Infecciones gastrointestinales..... | 45 |
| 2.3.2.1. Manifestaciones clínicas..... | 45 |
| 2.3.2.2. Diagnóstico..... | 45 |
| 2.3.2.3. Tratamiento no farmacológico..... | 45 |
| 2.3.2.4. Tratamiento farmacológico..... | 46 |
| 2.3.3. Otitis media..... | 47 |
| 2.3.3.1. Manifestaciones clínicas..... | 47 |
| 2.3.3.2. Diagnóstico..... | 47 |
| 2.3.3.3. Tratamiento no farmacológico..... | 47 |
| 2.3.3.4. Tratamiento farmacológico..... | 47 |
| 2.3.4. Medidas preventivas..... | 48 |
| 2.3.5. Antibacterianos..... | 49 |
| 2.4. Problemas tiroideos..... | 66 |
| 2.4.1. Hipotiroidismo..... | 66 |
| 2.4.1.1. Manifestaciones clínicas..... | 66 |
| 2.4.1.2. Diagnóstico..... | 67 |
| 2.4.1.3. Tratamiento farmacológico..... | 67 |
| 2.4.2. Hipertiroidismo..... | 68 |
| 2.4.2.1. Manifestaciones clínicas..... | 69 |
| 2.4.2.2. Diagnóstico..... | 69 |
| 2.4.2.3. Tratamiento no farmacológico..... | 69 |
| 2.4.2.4. Tratamiento farmacológico..... | 69 |
| 2.5. Leucemias agudas..... | 72 |
| 2.5.1. Manifestaciones clínicas..... | 73 |

| | Pág. |
|--|------|
| 2.5.2. Diagnóstico. | 74 |
| 2.5.3. Tratamiento no farmacológico. | 74 |
| 2.5.4. Tratamiento farmacológico. | 74 |
| 2.5.4.1. Fármacos antineoplásicos. | 76 |
| 2.6. Epilepsia. | 87 |
| 2.6.1. Crisis tónico-clónicas. | 87 |
| 2.6.1.1. Manifestaciones clínicas. | 87 |
| 2.6.1.2. Diagnóstico. | 88 |
| 2.6.1.3. Tratamiento no farmacológico. | 88 |
| 2.6.1.4. Tratamiento farmacológico. | 88 |
| 2.6.2. Espasmos infantiles. | 94 |
| 2.6.2.1. Manifestaciones clínicas. | 94 |
| 2.6.2.2. Diagnóstico. | 94 |
| 2.6.2.3. Tratamiento farmacológico. | 94 |
| 2.7. Problemas visuales. | 97 |
| 2.7.1. Cataratas. | 97 |
| 2.7.2. Miopía. | 98 |
| 2.7.3. Estrabismo. | 98 |
| 2.7.4. Queratocono. | 98 |
| 2.8. Deficiencia auditiva. | 99 |
| 2.8.1. Diagnóstico. | 99 |
| 2.8.2. Tratamiento. | 99 |
| 2.9. Problemas dentales. | 100 |
| 2.9.1. Enfermedad periodontal. | 100 |
| 2.10. Apnea del sueño obstructiva. | 101 |
| 2.10.1. Manifestaciones clínicas. | 102 |
| 2.10.2. Diagnóstico. | 102 |
| 2.10.3. Tratamiento. | 102 |
| 2.11. Inestabilidad atlantoaxial. | 103 |
| 2.11.1. Manifestaciones clínicas. | 103 |
| 2.11.2. Diagnóstico. | 103 |
| 2.11.3. Tratamiento. | 104 |
| 2.12. Depresión. | 105 |
| 2.12.1. Manifestaciones clínicas. | 105 |
| 2.12.2. Diagnóstico. | 106 |
| 2.12.3. Tratamiento no farmacológico. | 106 |
| 2.12.4. Tratamiento farmacológico. | 106 |
| 2.13. Enfermedad de Alzheimer. | 111 |
| 2.13.1. Manifestaciones clínicas. | 113 |
| 2.13.2. Diagnóstico. | 113 |

| | |
|--------------------------------------|-------------|
| 2.13.3. Tratamiento. | Pág. 114 |
| CAPÍTULO III. TERAPIAS ALTERNATIVAS. | 115 |
| DISCUSIÓN DE RESULTADOS. | 117 |
| CONCLUSIONES. | 119 |
| RECOMENDACIÓN. | 120 |
| GLOSARIO (TÉRMINOS GENÉTICOS). | 121 |
| BIBLIOGRAFÍA. | 126 |

INTRODUCCIÓN.

El síndrome de Down es una alteración genética caracterizada porque la persona afectada posee en sus células un cromosoma 21 adicional, ya sea en forma completa o parcial. Dentro de las alteraciones cromosómicas, este síndrome se presenta con una alta frecuencia a nivel mundial : 1 niño afectado por cada 800 recién nacidos, mientras que en México se ha estimado una frecuencia de 1 niño afectado por cada 770 ; este riesgo se incrementa cuando la edad materna es mayor de los 35 años.

Las principales consecuencias clínicas de las personas con síndrome de Down son : múltiples malformaciones congénitas y deficiencia mental ; lo cual hace que la repercusión familiar, social, económica y emocional sea de consideración. Los niños con esta alteración genética requieren de la atención de diversos profesionales de la salud, así como de instituciones especiales para que desarrollen al máximo sus capacidades.

Las personas con esta alteración cromosómica pueden tener una gran variedad de complicaciones médicas y con mayor frecuencia que la población general, sin embargo, existe una gran variabilidad en la presencia e intensidad de estas complicaciones en dichas personas ; pudiendo existir algunas de ellas sin ninguna complicación y, por lo demás, sean saludables. Aquellas personas con síndrome de Down que presentan una o varias complicaciones médicas de consideración, requieren de medidas terapéuticas adecuadas para que su calidad de vida no disminuya. Estas medidas incluyen, en algunas ocasiones, la utilización de medicamentos.

El farmacéutico es un profesional que puede dar seguimiento a la terapia farmacológica aplicada a cada una de estas complicaciones médicas. Una de las formas en que puede hacerlo es mediante un esquema terapéutico, en el cual se mencionen las características principales de la complicación, alternativas terapéuticas, los posibles riesgos que implica la utilización de medicamentos. Todo ello con la finalidad de contribuir a un uso racional de los medicamentos, y sobre todo a una mayor seguridad en la administración de éstos, en personas con síndrome de Down, contribuyendo así a elevar la calidad de vida de estas personas.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL.

- Proporcionar información sobre el esquema terapéutico de las principales complicaciones médicas en personas con síndrome de Down.

OBJETIVO ESPECÍFICO.

- Dirigir la información a profesionales de la salud interesados en el tema o que estén involucrados en el cuidado de personas con síndrome de Down, y contribuir de esta manera a un menor riesgo en el uso de medicamentos y a elevar la calidad de vida de estas personas.

CAPÍTULO I. GENERALIDADES.

1.1. ESQUEMA TERAPÉUTICO. (1)

Un esquema terapéutico es el medio por el cual se proporciona información sobre la terapéutica seguida en una patología, de acuerdo a las características propias de ésta (patogenia, evolución, etc.) y del paciente.

Se indican las medidas terapéuticas no farmacológicas que permiten un restablecimiento de la salud más eficaz. Respecto al tratamiento farmacológico se dan las indicaciones para que los medicamentos empleados logren el efecto terapéutico deseado, así como las reacciones adversas e interacciones farmacológicas que puede ocasionar su utilización, incluyendo medidas para prevenir la aparición de éstas o disminuir sus consecuencias. Se pueden indicar también algunas alternativas, cuando los fármacos son muy riesgosos o están contraindicados en determinadas situaciones.

El esquema terapéutico tiene como finalidad lograr la eficacia terapéutica de los medicamentos con el menor riesgo posible para el paciente, tomando en cuenta las características patológicas que presente. Logrando así un uso racional de los medicamentos empleados y elevar la calidad de vida de la persona involucrada.

El farmacéutico es un profesional capacitado para, junto con el equipo de salud, diseñar esquemas terapéuticos farmacológicos y no farmacológicos, en base a su preparación profesional.

1.2. SÍNDROME DE DOWN.

1.2.1. HISTORIA. (2)

A lo largo de la evolución biológica se han producido muchas mutaciones de los genes y cambios cromosómicos. Por ello, puede suponerse que el síndrome de Down está presente en la humanidad desde hace siglos o milenios.

Antes del siglo XIX no se publicaron informes bien documentados sobre personas con síndrome de Down. Fue hasta 1838 cuando Juan Esquirol proporcionó la descripción probable de un niño con síndrome de Down.

En 1846, Eduardo Seguin describió a un paciente con rasgos que sugerían el síndrome, entidad a la que denominó “imbecilidad furfurácea”.

En 1866, el médico inglés John Langdon Down publicó un artículo en el que describía algunas de las características del síndrome, al que llamó “idiotia mongólica” al reconocer cierto aspecto oriental en los niños afectados. Actualmente se sabe que las implicaciones raciales son incorrectas, por ello y por la connotación étnica negativa, los términos “mongol”, “mongólico” y “mongolismo” deben evitarse. La gran contribución de Down consistió en el reconocimiento de las características físicas y la descripción de este estado como una entidad independiente y precisa.

En 1876, Frasier y Mitchell describieron a personas con este síndrome, llamándoles “idiotas de Kalmuck”. Fue el primer informe científico sobre el síndrome de Down, aportado en una reunión mantenida en Edimburgo.

A comienzos de este siglo se publicaron muchos informes médicos que describían detalles complementarios sobre hallazgos anormales en personas con síndrome de Down y se discutían las diversas causas posibles.

El progreso realizado en el método de visualización de los cromosomas a mediados de la década de los cincuenta, permitió a Leujene descubrir en 1959 que las personas con síndrome de Down tenían un cromosoma adicional del par 21.

En las últimas décadas se ha aprendido mucho sobre la anomalía cromosómica, los problemas genéticos, las alteraciones bioquímicas y los diversos problemas médicos relacionados con el síndrome de Down. Sin embargo, todavía quedan muchas preguntas por responder.

1.2.2. FRECUENCIA.

El síndrome de Down es la más frecuente de las alteraciones cromosómicas y la causa genética más común de deficiencia mental. Afecta a todas las razas humanas, independientemente de factores socioeconómicos o geográficos.

Actualmente se estima que la frecuencia poblacional del síndrome de Down en recién nacidos vivos es de alrededor de 1 en 800 (3), en México se ha determinado una frecuencia de 1 en 770 (4). Alrededor de los 35 años de edad el riesgo comienza a incrementarse hasta alcanzar 1 de cada 25 nacimientos en el grupo de mayor edad (ver tabla 1) (3)

Tabla 1. Frecuencia de síndrome de Down en recién nacidos vivos en relación con la edad materna.

| Edad materna (años) | Frecuencia Al nacimiento |
|---------------------|--------------------------|
| 15-19 | 1 / 1 250 |
| 20-24 | 1 / 1 400 |
| 25-29 | 1 / 1 100 |
| 30 | 1 / 900 |
| 31 | 1 / 900 |
| 32 | 1 / 750 |
| 33 | 1 / 625 |
| 34 | 1 / 500 |
| 35 | 1 / 350 |
| 36 | 1 / 275 |
| 37 | 1 / 225 |
| 38 | 1 / 175 |
| 39 | 1 / 140 |
| 40 | 1 / 100 |
| 41 | 1 / 85 |
| 42 | 1 / 65 |
| 43 | 1 / 50 |
| 44 | 1 / 40 |
| 45 y más | 1 / 25 |

1.2.3. CONCEPTOS CITOGENÉTICOS.

Las alteraciones cromosómicas se clasifican en dos tipos :

- a) Estructurales. Consisten en el daño a la estructura de los cromosomas por agentes ambientales mutagénicos, que inducen su ruptura. Esto puede conducir a rearrreglos cromosómicos como : Translocaciones, inversiones, deleciones, duplicaciones, anillos, isocromosomas, cromosomas dicéntricos entre otros.
- b) Numéricas. Existe alteración en el número de cromosomas. Si el cambio conduce a la presencia de un número que es un múltiplo exacto del número haploide, se habla de *Euploidía* ; cuando sólo uno o algunos cromosomas están involucrados, se denomina *Aneuploidía*.

Las aneuploidías más importantes son :

- Trisomía : Cuando hay un cromosoma adicional.
- Monosomía : Si falta un cromosoma.
- Doble trisomía : Cuando se encuentran dos cromosomas adicionales de distinto par cromosómico.
- Tetrasomía : Los dos cromosomas adicionales son del mismo par.

Por tanto, el síndrome de Down es una trisomía del cromosoma 21, teniendo las células 47 cromosomas en lugar de 46 ; por lo cual también se le conoce como el síndrome de la trisomía 21.

1.2.4. CAUSAS.

1.2.4.1. Trisomía 21.

El 95 % de las personas con síndrome de Down tienen trisomía del cromosoma 21 (ver figura 1).

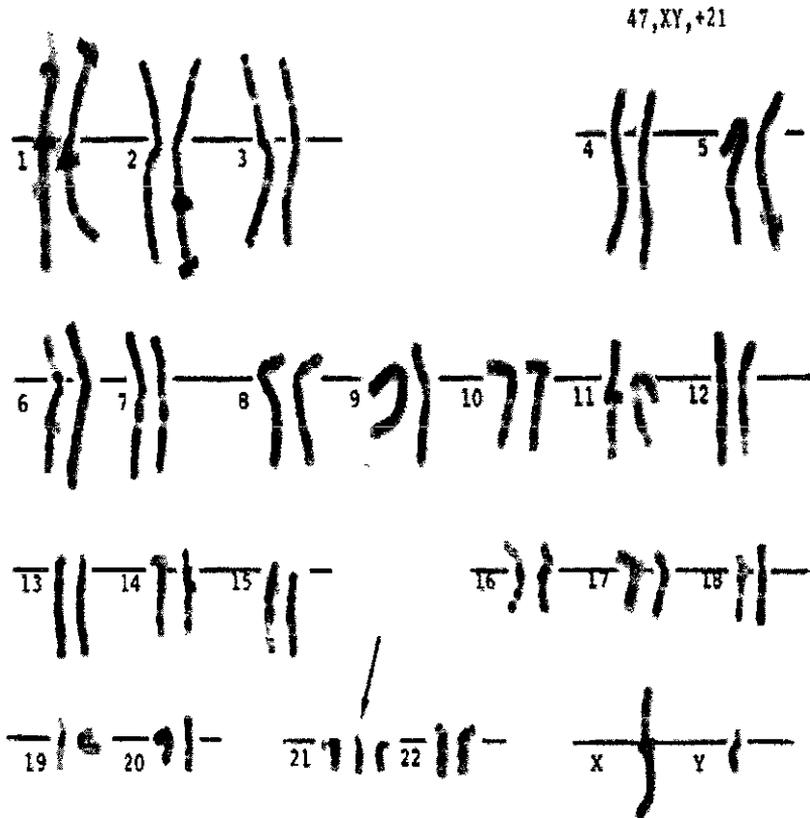


Figura 1. Cariotipo de un varón con trisomía del cromosoma 21. La flecha indica la presencia de un cromosoma 21 adicional, donde normalmente sólo existen dos.

El mecanismo cromosómico más común es el fallo en la separación normal de un par de cromosomas durante la meiosis, fenómeno conocido como : no disyunción (ver figura 2) (3).

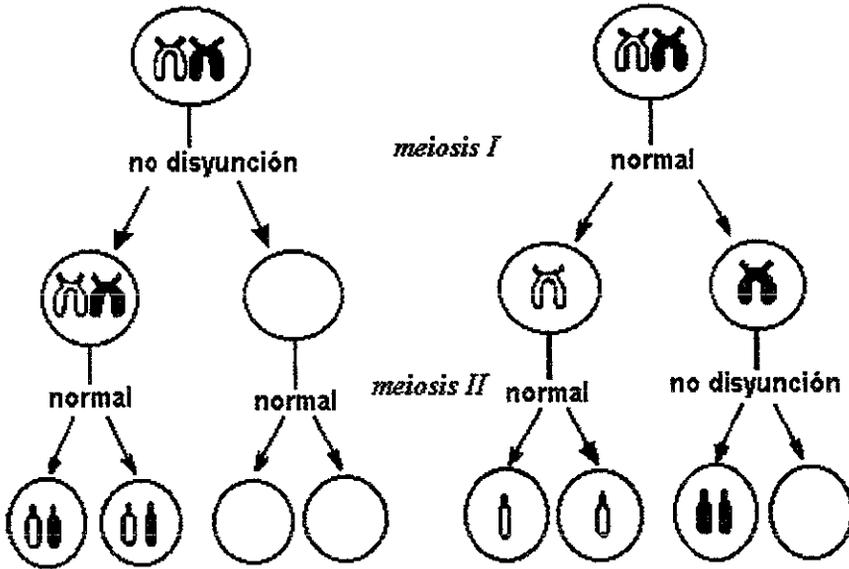


Figura 2. Representación esquemática del fenómeno de no disyunción del cromosoma 21. Si el error ocurre en la meiosis I (izquierda) los gametos contienen una forma representativa de ambos miembros del par cromosómico 21 o carecen por completo de éste. Si la no disyunción sucede en la meiosis II (derecha), los gametos anormales poseen dos copias de un cromosoma 21 parental (y ninguna copia del otro) o carecen de un cromosoma 21.

Aproximadamente en el 90 % de los casos se produce durante la meiosis materna especialmente en la meiosis I, y aproximadamente en el 10 % en la meiosis paterna preferentemente en la meiosis II (5).

Si la no disyunción ocurre en la meiosis I se forman gametos con dos cromosomas 21 que al ser fecundados dan como resultado trisomía 21 (síndrome de Down) o gametos que carezcan del cromosoma 21 dando lugar, si son fecundados a monosomía 21 (incompatible con la vida, siendo abortados).

Si la no disyunción ocurre en la meiosis II, además de los gametos mencionados, se forman gametos con el número normal de cromosomas (23).

1.2.4.1.1. No disyunción. (5)

La edad materna avanzada es el único factor de riesgo bien documentado para la no disyunción meiótica materna, pero se carece del conocimiento de los mecanismos básicos detrás de la edad materna.

Recientes estudios en la trisomía 21 indican que niveles alterados de recombinación están relacionados con la no disyunción materna. Así, la no disyunción en meiosis I está asociada con una reducida recombinación entre los cromosomas 21 que no fueron separados adecuadamente, y la no disyunción en meiosis II está asociada con el incremento de la recombinación ocurrida en meiosis I, sugiriendo que todos los errores se originan en la meiosis I.

La razón de recombinación permanece constante con la edad materna avanzada pero algunos quiasmas del cromosoma 21 son más susceptibles a la no disyunción en oocitos envejecidos comparados con los oocitos jóvenes. El análisis de la distribución de quiasmas exhibió que mientras la ausencia de una recombinación proximal predispone a la no disyunción en meiosis I, la presencia de una recombinación proximal parece predisponer a la no disyunción en meiosis II.

En base a lo anterior, se ha propuesto un modelo de “two hit”, donde el primer “hit” es el establecimiento de una configuración meiótica susceptible a la no disyunción (ocurre durante la meiosis fetal). El segundo “hit” es la ruptura de un proceso meiótico (por ejemplo, un componente o proteína de cohesión de cromátides hermanas) que incrementa el riesgo de no disyunción de la configuración susceptible. Este segundo “hit” podría ser fuente del efecto de la edad materna por un decaimiento o trastorno en el aparato meiótico conforme el ovario envejece. Sin embargo, este modelo no ha sido verificado para otros cromosomas y recientes datos han fallado para confirmar todas las predicciones del modelo.

En cuanto a la no disyunción paterna del cromosoma 21, predominan los errores en meiosis II, en contraste con la no disyunción materna, lo cual indica que el mecanismo causal es diferente.

Por otra parte, se ha sugerido que la exposición a los rayos X, los rayos ionizantes, la administración de ciertos fármacos, problemas hormonales o inmunológicos, algunas infecciones víricas, podrían provocar la no disyunción, sin embargo no se ha demostrado que sean directamente responsables.

Se necesita de un mayor conocimiento de los mecanismos causantes de la no disyunción, pero una reducción de la frecuencia de ésta que produce la trisomía es difícil de ser conseguido, ya que la no disyunción cromosómica es una característica básica de nuestra especie (5).

1.2.4.2. Translocación Robertsoniana.

Cerca del 4 % de las personas con síndrome de Down tiene una translocación Robertsoniana entre el brazo largo del cromosoma 21 (simbolizado como 21q) y el brazo largo de otro cromosoma acrocéntrico, generalmente los cromosomas 14 ó 22, siendo trisómicos para 21q (ver figura 3).

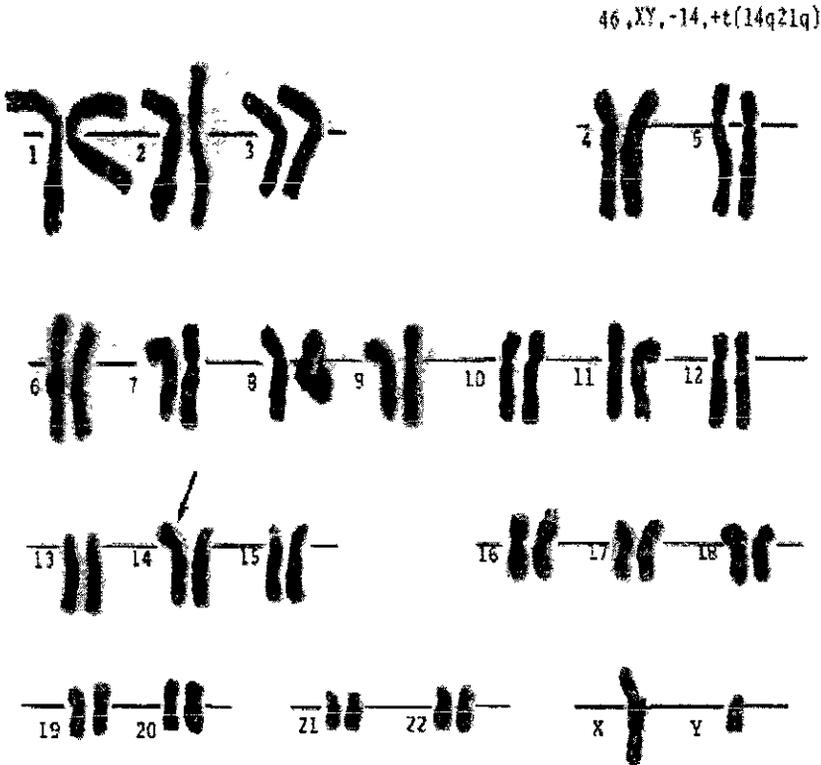


Figura 3. Cariotipo de un varón con síndrome de Down por translocación Robertsoniana entre un cromosoma 21 y un cromosoma 14 (indicado por la flecha). Obsérvese que en total se tienen tres cromosomas 21.

En este caso, no existe relación con la edad materna, pero sí un riesgo de recurrencia elevado cuando el progenitor es portador de translocación balanceada (se dice que una translocación es equilibrada o balanceada si los conjuntos cromosómicos tienen el complemento normal de información genética, o bien desequilibrados si existe información adicional o pérdida), (ver figura 4).

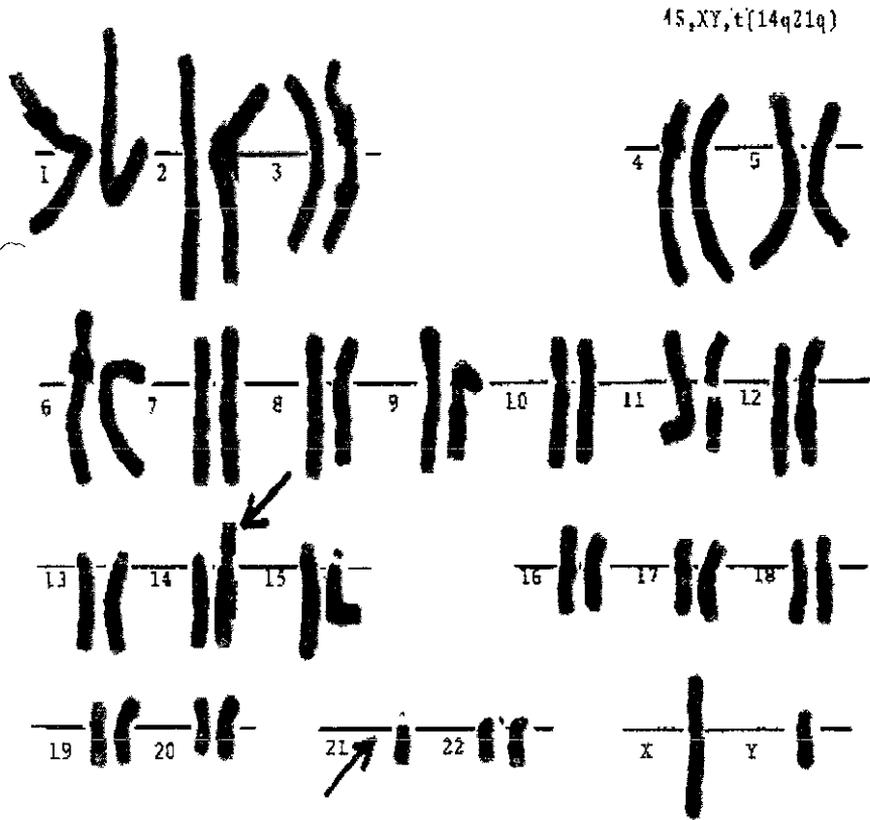


Figura 4. Cariotipo de un padre portador de una translocación balanceada del cromosoma 21 y 14. Las flechas indican la falta de un cromosoma 21 y la translocación de éste con el cromosoma 14. El cariotipo resultante tiene sólo 45 cromosomas, incluyendo el cromosoma de translocación formado por los brazos largos de dos cromosomas, sin embargo la persona es fenotípicamente normal.

Por ejemplo, un portador de translocación balanceada 14q21q puede formar gametos con distinto complemento cromosómico entre sí (ver figura 5) (3) :

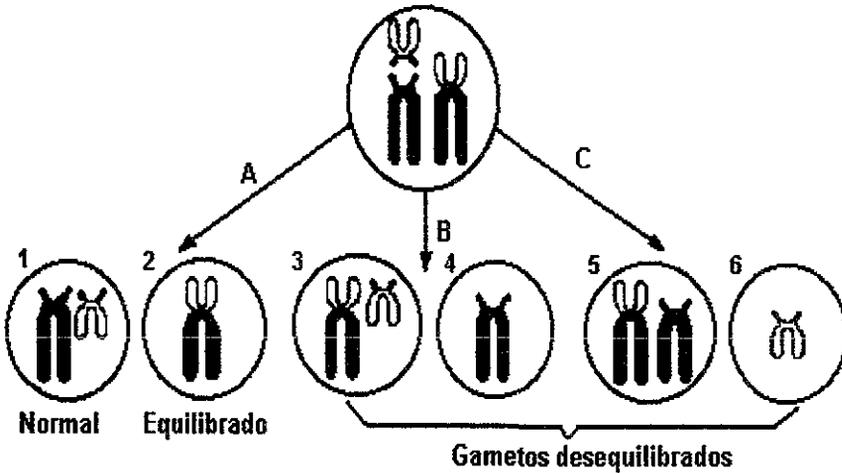


Figura 5. Gametos que puede formar una persona portadora de translocación Robertsoniana balanceada $t(14q21q)$. A) Gameto con complemento cromosómico normal (1) y otro con translocación equilibrada (2). B) Un gameto desequilibrado con translocación cromosómica y cromosoma 21 normal (3); el gameto recíproco sólo con el cromosoma 14 (4). C) Un gameto desequilibrado con el cromosoma de translocación y el 14 (5); el gameto recíproco sólo con el cromosoma 21 (6).

Estos gametos al fecundarse con un gameto normal, origina cigotos de las siguientes clases (ver figura 5) :

1. Cromosómica y fenotípicamente normal, con 46 cromosomas.
2. Fenotípicamente normales, pero portadores de la translocación.
3. Con trisomía 21 por translocación no balanceada.
4. Con monosomía 14.
5. Con trisomía 14 por translocación no balanceada.
6. Con monosomía 21.

Los tres primeros cigotos son viables (el tercero con síndrome de Down) mientras que los tres últimos se abortan tempranamente.

1.2.4.2.1. Translocación 21q21q.

Rara vez las personas con síndrome de Down presentan esta translocación formada a partir de los brazos largos de dos cromosomas 21, aunque se cree que se origina más como un isocromosoma que por translocación Robertsoniana.

La importancia de esta translocación consiste en que el portador de translocación balanceada puede formar gametos con dos cromosomas 21 o gametos que carezcan de éste (ver figura 6). Su descendencia tiene síndrome de Down o monosomía 21, ésta última no logra sobrevivir. Con la consiguiente probabilidad del 100 % de que su descendencia tenga síndrome de Down.

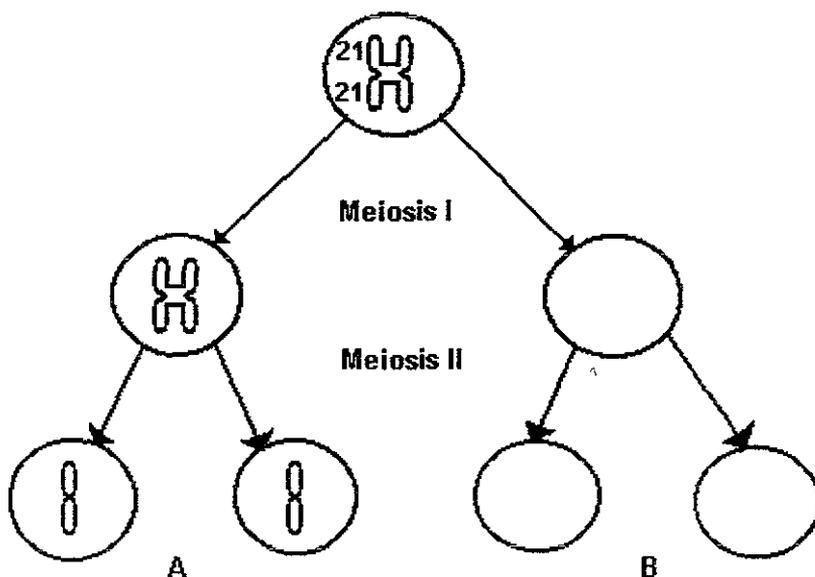


Figura 6. Gametos que puede formar una persona portadora de translocación balanceada $t(21q21q)$. A) Gametos con dos cromosomas 21 que al fecundarse producen síndrome de Down. B) Gametos sin cromosoma 21, que al fecundarse producen monosomía del cromosoma 21.

1.2.4.3. Mosaico.

Alrededor del 1 % de las personas con síndrome de Down tiene poblaciones celulares normales y otras poblaciones celulares con trisomía 21. Existe una amplia variabilidad de los fenotipos entre las personas con síndrome de Down en mosaico, lo cual es reflejo de la proporción variable de células con trisomía 21 en el embrión durante el desarrollo temprano, en ocasiones el fenotipo puede ser menos grave que el de la trisomía típica.

Una causa frecuente de mosaicismo es la no disyunción en una división mitótica postcigótica temprana (ver figura 7). Es probable que la mayoría derive de cigotos con trisomía 21, que pierdan el cromosoma extra en una división mitótica y continúe su desarrollo en un mosaico.

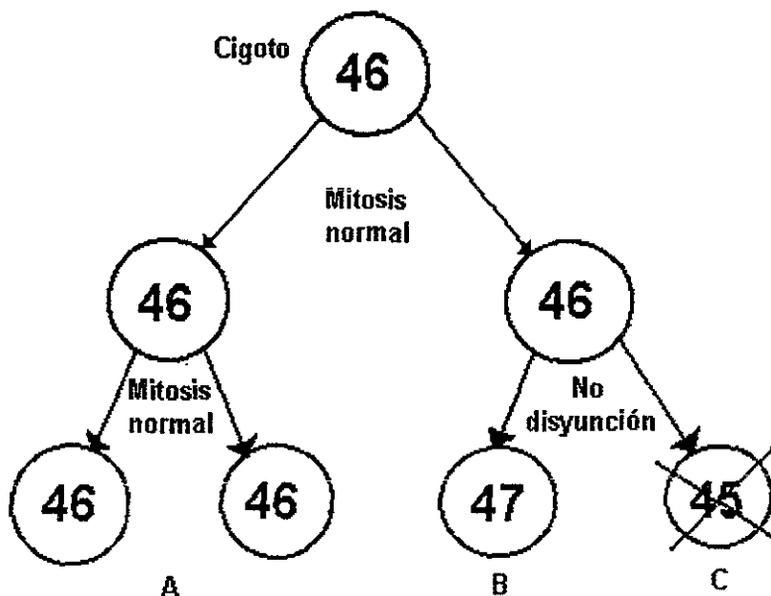


Figura 7. Origen del síndrome de Down en mosaico por no disyunción del cromosoma 21 en las primeras divisiones mitóticas del cigoto. A) células con 46 cromosomas, B) células con trisomía 21, C) células con monosomía 21, éstas últimas no logran sobrevivir. Así los recién nacidos tienen algunas células con 46 cromosomas y otras con 47.

1.2.4.4. Trisomía 21 parcial.

Con muy poca frecuencia, personas con síndrome de Down tienen triplicada sólo una parte del brazo largo del cromosoma 21, debido a segregaciones no balanceadas de un segmento del cromosoma.

La detallada caracterización citogenética y molecular de dichas personas ha reducido a la banda 21q22 como la región cromosómica que, cuando está triplicada, es causante de las características fenotípicas observadas en personas con síndrome de Down. Más específicamente, existe la hipótesis de que la llamada "región crítica del síndrome de Down" (responsable del fenotipo de dicho síndrome) está en 21q22.2 - 22.3 (ver figura 8) (3).

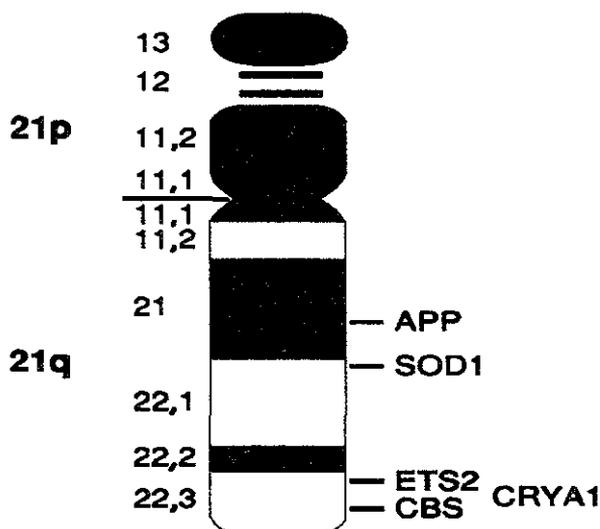


Figura 8. Representación esquemática del cromosoma 21. Se plantea que la posible posición de la "región crítica del síndrome de Down" está en 21q22.2 - 22.3 que cuando está presente en tres copias, parece generar al menos alguna de las principales características fenotípicas de dicho síndrome. Para el significado de las letras consúltese el texto.

Los genes que pueden estar dentro de la “región crítica” son : superóxido dismutasa 1 (SOD1), cistationín beta-sintasa (CBS), oncogén ets2 (ETS2), proteína cristalina alfa del cristalino (CRYA1), entre otros (ver figura 8). El gen de la proteína precursora del beta amiloide (APP) está fuera de la banda 21q22 y, por tanto, fuera de la “región crítica”; sin embargo, este gen puede estar relacionado con la enfermedad de Alzheimer que se manifiesta en algunas personas con síndrome de Down de edad avanzada.

1.2.4.4.1. Efecto de dosis génica.

Se define un efecto de dosis génica como la existencia de una relación directa entre el número de copias de un gen y las cantidades de su producto génico (proteína) (6).

Se piensa que la presencia de una copia adicional de algunos genes de la región triplicada del cromosoma 21, por un efecto de dosis génica conduce a la síntesis de cantidades adicionales de productos génicos. Estos productos son perfectamente normales, pero sus cantidades incrementadas podrían transtornar el patrón bioquímico normal de existencia, produciendo finalmente las características fenotípicas observadas en personas con síndrome de Down.

Por tanto, el fenotipo de personas con síndrome de Down sería el resultado directo de efectos específicos de genes triplicados del cromosoma 21. Sin embargo, los intentos para correlacionar la dosis triple de genes específicos con aspectos particulares del fenotipo del síndrome de Down han resultado infructuosos hasta el momento.

Otra hipótesis plantea que las características fenotípicas no son el resultado directo de los productos génicos incrementados en cantidad, sino que serían consecuencia de la habilidad reducida del organismo (debido al desequilibrio creado por los productos génicos adicionales) para contener, prenatal y postnatalmente, los traumas a los que todos estamos expuestos. Así, las experiencias traumáticas serían expresadas en el fenotipo de las personas con síndrome de Down más a menudo y más severamente que en individuos cromosómicamente balanceados (7).

La elucidación de las bases moleculares del síndrome de Down, consistente en identificar los productos génicos cuyo aumento en un 50 % o más causa las características fenotípicas en personas con síndrome de Down, en explicar los

mecanismos precisos por los cuales los productos génicos causan dichas características y en explicar las posibles interrelaciones entre los productos génicos, podría servir para plantear estrategias que aminoren la severidad de las características observadas en personas con síndrome de Down.

1.2.5. DIAGNÓSTICO PRENATAL. (2, 3)

Tiene el propósito de detectar el síndrome de Down en la vida fetal. Cuando se encuentra que el feto tiene esta alteración genética, los padres pueden decidir entre continuar o interrumpir el embarazo debido a que no se dispone de una terapia prenatal eficaz, sólo en aquellos países cuya legislación lo permite.

Las técnicas utilizadas en el diagnóstico prenatal del síndrome de Down son : amniocentesis, biopsia de vellosidades coriónicas, ecografía y determinación de la alfa-fetoproteína. Las dos primeras son técnicas invasivas.

Puesto que algunos métodos utilizados conllevan un riesgo para la madre y para el feto, el diagnóstico prenatal sólo se indica en situaciones específicas como :

- Madres mayores de 35 años.
- Padres de 45 a 50 años o mayores.
- Nacimiento anterior de un niño con síndrome de Down o cualquier otra anomalía cromosómica.
- Translocación del cromosoma 21 en algunos de los padres.
- Padres con mosaicismo.

a) Amniocentesis.

Se practica entre las 14a. y 16a. semanas de gestación. Consiste en la extracción de líquido amniótico a través del abdomen, las células fetales obtenidas son cultivadas para hacer un análisis cromosómico y en el líquido se determina la concentración de la alfa-fetoproteína.

Los resultados pueden obtenerse de 2 a 4 semanas posteriormente.

Existe un riesgo de aborto del 0.5 % , así como de daño al feto o infección de la madre.

b) Biopsia de vellosidades coriónicas.

Se efectúa entre la 8a. y la 11a. semana de gestación. Se obtiene una pequeña parte del tejido de la placenta, por vía vaginal o a través del abdomen.

Pueden practicarse inmediatamente los estudios cromosómicos, obteniendo resultados más rápidamente.

El riesgo de aborto es del 1 %. El éxito del análisis cromosómico es menor que la amniocentesis o en ocasiones proporcionan resultados ambiguos (por contaminación con células maternas).

c) Ecografía.

Consiste en la emisión de ondas ultrasónicas al abdomen, las cuales rebotan contra ciertas estructuras que se reflejan en la pantalla de un monitor. Con este método se pueden identificar anomalías cardiacas durante la segunda mitad del embarazo. Los fetos con síndrome de Down pueden detectarse midiendo el grosor de la piel de la región del cuello y la longitud del fémur.

d) Análisis de alfa-fetoproteína.

Los niveles bajos de alfa-fetoproteína se asocian a fetos con alteraciones cromosómicas, particularmente con el síndrome de Down.

La concentración de la alfa-fetoproteína se mide por inmunoanálisis y puede determinarse en líquido amniótico o en suero materno.

e) Otras pruebas en suero materno.

Se ha comprobado que otras sustancias en el suero materno están alteradas cuando el feto presenta síndrome de Down. Así, la concentración del estriol no conjugado está disminuida mientras que la concentración de gonadotropina coriónica humana (HCG), la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (betaHCG), y la inhibina A dimérica ⁽⁸⁾, están elevadas.

Estas sustancias han sido utilizadas junto con la medición de la alfa-fetoproteína (AFP) en la detección prenatal del síndrome de Down. Así, la combinación de la determinación de AFP, estriol no conjugado y HCG (prueba de múltiples marcadores) identifica en el 2o. trimestre de embarazo, aproximadamente al 60 % de fetos con síndrome de Down en mujeres de 35 años y el 75 % en mujeres de 35 años o mayores ⁽⁸⁾.

Wenstrom y cols. (9) en un estudio retrospectivo determinaron en el 2o. trimestre de embarazo, con un promedio de edad materna de aproximadamente 35 años, que la mejor combinación de tres analitos para la detección fetal del síndrome de Down fue la AFP, betaHCG e inhibina A dimérica, con una detección del 97 % de los casos con síndrome de Down, con una proporción de falsos positivos del 16 %. Sin embargo, estos resultados requieren de estudios prospectivos para confirmar los resultados en mujeres de todas las edades.

Es esperada una rigurosa evaluación de la capacidad de éstas pruebas séricas maternas para predecir de modo preciso los embarazos con alto riesgo. Si se confirman y resultan fiables, estas valoraciones prenatales podrán ofrecerse a todas las mujeres embarazadas (sin riesgo para ellas o el bebé), independientemente de su edad y, por lo tanto, se espera que tengan un importante impacto en el diagnóstico y la incidencia neonatal del síndrome de Down.

1.2.6. RIESGOS DE RECURRENCIA. (4)

Cuando una pareja tiene un hijo con síndrome de Down, particularmente si son jóvenes, deben realizarse estudios citogenéticos al hijo y a padres y familiares en caso de ser necesario. El riesgo de recurrencia depende de los hallazgos citogenéticos.

- a) Si es por trisomía 21 regular, el riesgo de volver a presentarse es de 1 a 2 % en madres mayores de 30 años, y de 0.5 al 1 % si es menor de 30 años.
- b) Si es por translocación de novo, el riesgo de que vuelva a presentarse es prácticamente nulo.
- c) Si la madre es portadora de una translocación balanceada heteróloga t(Dq21q) o t(21q22q) el riesgo de recurrencia es de 15 a 20 % por embarazo ; si el padre es el portador, el riesgo es de 5 %.
- d) Si cualquiera de los progenitores es portador de una translocación homóloga, es decir: t(21q21q) o de un isocromosoma 21(i(21q)) el riesgo de recurrencia es del 100 %.

1.2.7. PRONÓSTICO DE VIDA. (2, 3, 4)

Tres cuartas partes de las concepciones con síndrome de Down son abortadas espontáneamente en el primer trimestre del embarazo o en una etapa posterior y muchos niños con esta alteración genética mueren en la etapa posnatal temprana. Los niños con síndrome de Down con cardiopatía congénita tienen menos probabilidades de supervivencia, alrededor de una cuarta parte de ellos muere antes del primer año de vida.

Las personas con síndrome de Down sobrevivientes tienen baja estatura y sus rasgos faciales van siendo atenuados con el tiempo. El desarrollo puberal es normal en ambos sexos, los varones son infértiles debido a una detención de la maduración espermática. Las mujeres son fértiles, se han descrito 20 casos de mujeres con trisomía 21, que han tenido hijos, la mitad de estos niños tiene síndrome de Down mientras que la otra no. Debe recordarse la susceptibilidad a la leucemia y otras neoplasias.

Con la edad aparecen signos de envejecimiento prematuro y pueden presentarse trastornos de tipo psicológico. La enfermedad de Alzheimer puede afectar a personas con esta alteración genética décadas antes que como ocurre en la población general.

Debido al avance observado en las últimas décadas tanto en el cuidado de la salud como en la disponibilidad de servicios educativos al alcance de las personas con síndrome de Down, el promedio de vida se ha incrementado. Aproximadamente la mitad de las personas con esta alteración genética viven más de 50 años y uno de cada siete está vivo a los 68 años.

1.2.8. CARACTERÍSTICAS FENOTÍPICAS. (2, 3, 10)

Las características fenotípicas del niño con síndrome de Down (ver figura 9) ⁽¹¹⁾ son importantes para el médico ya que puede diagnosticar el síndrome de Down al nacimiento o tiempo después, aunque el diagnóstico definitivo se establece con el análisis cromosómico. En la tabla 2 se detallan las características fenotípicas

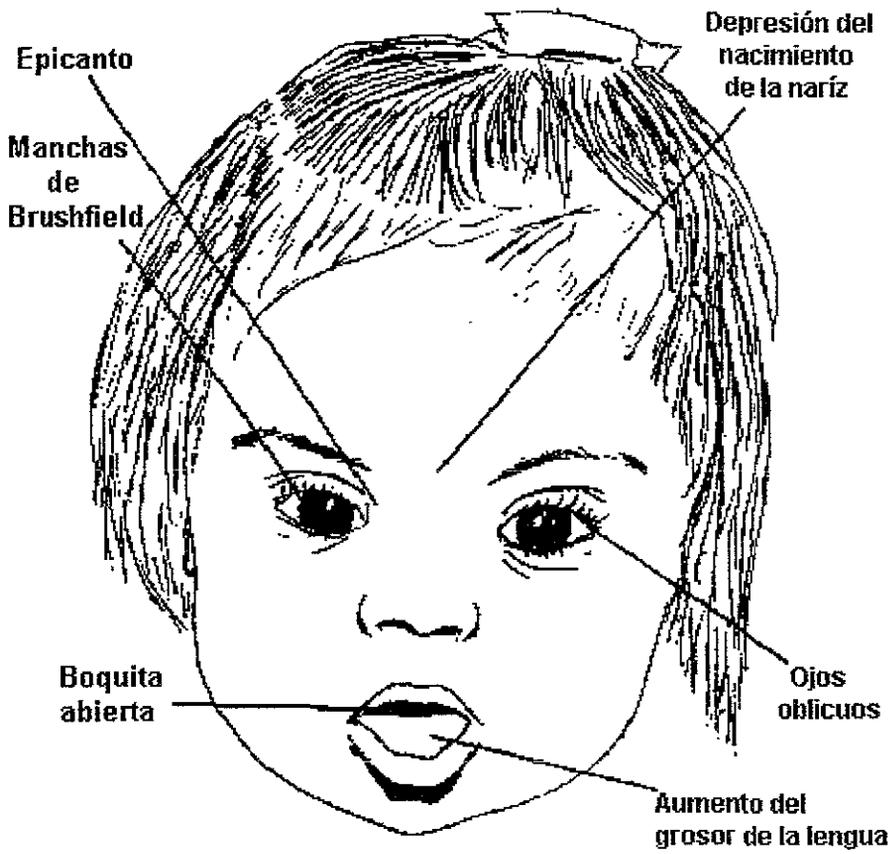


Figura 9. Principales características faciales observadas en un niño(a) con síndrome de Down.

Tabla 2. Características fenotípicas comunes que se observan en personas con síndrome de Down.

| Relacionado a: | Características |
|----------------|--|
| Neurológico | <ul style="list-style-type: none"> • Hipotonía. • Retraso psicomotor. • Deficiencia mental, el coeficiente de inteligencia es de 25 a 50 |
| Cabeza | <ul style="list-style-type: none"> • Pequeña. • Braquicefalia (occipucio aplanado). Esto da a la cabeza una apariencia redonda. |
| Ojos | <ul style="list-style-type: none"> • Párpados estrechos y ligeramente rasgados. • Pliegue epicántico (pliegue de piel en los ángulos interiores de los ojos). • Manchas de Brushfield (manchas blancas en la periferia del iris). |
| Orejas | <ul style="list-style-type: none"> • Pequeñas. • Hélix (borde superior) en posición baja y apariencia plegada. |
| Nariz | <ul style="list-style-type: none"> • Pequeña. • Puente nasal plano. |
| Boca | <ul style="list-style-type: none"> • Hipoplasia de la mandíbula y paladar estrecho. • Protusión de la lengua (macroglosia) que puede estar estriada (lengua geográfica). |
| Cuello | <ul style="list-style-type: none"> • Ancho, de aspecto corto. • Piel redundante en la nuca. • Pliegues epiteliales blandos a ambos lados de la cara posterior del cuello. |
| Manos | <ul style="list-style-type: none"> • Cortas. • Dedos cortos. • Con un solo pliegue palmar transversal (pliegue simiesco). • Clinodactilia. (meñiques incurvados). • Dermatoglifos (huellas dactilares) característicos: Asas cubitales, eje trirradial palmar distal. |
| Pies | <ul style="list-style-type: none"> • Amplia apertura entre el primer y segundo dedos, con un surco que se extiende proximalmente en la superficie plantar. |
| Pecho | <ul style="list-style-type: none"> • Esternón con depresión (pecho en embudo) o puede sobresalir (pecho en quilla). |
| Abdomen | <ul style="list-style-type: none"> • Músculos débiles, aspecto abultado. • Hernia umbilical. |
| Genitales | <ul style="list-style-type: none"> • Pene pequeño en sexo masculino. • Criptorquidea ocasional. |

No todos los niños con síndrome de Down muestran las características descritas, existiendo variabilidad en la presentación de éstas. Por otra parte los rasgos físicos no interfieren en el funcionamiento del niño.

1.2.9. COMPLICACIONES MÉDICAS. (2)

A continuación se indican las principales complicaciones médicas que una persona con síndrome de Down puede tener, sin olvidar la variabilidad existente en cuanto a la presentación e intensidad de éstas en dichas personas.

1.2.9.1. Recién nacido.

- a) Cataratas congénitas. Presentes en el 3 % de los recién nacidos con síndrome de Down. El niño puede perder la vista si no son tratadas a tiempo.
- b) Anomalías congénitas del tubo digestivo. En el 8 al 12 % de los neonatos con síndrome de Down. Incluyen :
- Atresia esofágica : Oclusión del esófago.
 - Fístula traqueoesofágica : Comunicación entre el esófago y la tráquea.
 - Atresia duodenal : Obstrucción del intestino próximo al estómago.
 - Enfermedad de Hirschsprung : Ausencia de determinados nervios en algunas secciones del intestino.
 - Ano imperforado : Carencia de orificio anal.

Estas anomalías traen como consecuencia problemas de absorción de los alimentos, por lo que deben corregirse rápidamente.

- c) Cardiopatías congénitas. En el 40 % de los neonatos.
- Canal auriculoventricular completo. La más frecuente.
 - Defecto del tabique ventricular.
 - Defecto del tabique auricular.
 - Tetralogía de Fallot.

Como consecuencia, algunos niños pueden desarrollar una insuficiencia cardiaca, no desarrollarse como es debido o desarrollar un aumento de la presión arterial en los vasos pulmonares.

1.2.9.2. Niñez.

a) Infecciones.

- Frecuentes infecciones respiratorias y gastrointestinales.
- Frecuentes infecciones en los oídos.

b) Problemas de nutrición. Tendencia a la obesidad a pesar de mantener una dieta equilibrada.

c) Problemas dentales : Existe retraso del brote de los dientes. Anomalías en su configuración, ausencia congénita o fusión entre ellos. Con mucha frecuencia tienen problemas en las encías, pudiendo presentar enfermedad periodontal y gingivitis.

d) Convulsiones. Entre el 5 - 10 % de estas personas. Los bebés con síndrome de Down de 5 a 10 meses tienen espasmos infantiles. En la niñez y adolescencia pueden presentarse otro tipo de ataques como : gran mal, frecuentemente. En personas mayores se pueden tener ataques relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

e) Apnea del sueño. Debida a la obstrucción de la parte posterior de la garganta por unas amígdalas grandes y vegetaciones. Se caracteriza por una respiración ruidosa, ronquidos y por periodos cortos del sueño en los cuales no respiran. La apnea puede producir reducción del contenido de oxígeno en la sangre, así como somnolencia y falta de atención durante el día.

f) Problemas de la vista.

- 50 % de los niños con síndrome de Down son miopes (vista corta).
- 20 % tienen hipermetropía.
- Muchos presentan estrabismo, blefaritis (inflamación de los bordes de los párpados), nistagmo (movimientos rápidos de los ojos).
- 2 al 7 % tienen queratocono (alteración de la córnea).

g) Deficiencias auditivas. 60 a 80 % de los niños con síndrome de Down tienen deficiencia auditiva de débil a moderada. Puede deberse a un aumento de cerumen en el canal auditivo, infecciones del oído, acumulación de líquido en el oído medio y configuración anormal de los huesecillos del oído medio que transmiten el sonido desde el tímpano al

oído interno. La pérdida ligera de la audición puede significar una reducción de la capacidad de expresión verbal.

- h) Trastornos de la tiroides. Los niños con síndrome de Down sufre de hipertiroidismo e hipotiroidismo. Este último es más habitual, lo presentan 20 % de estos niños. El mal funcionamiento tiroideo puede llegar a comprometer la función del sistema nervioso central y afectar el desarrollo intelectual.
- i) Alteraciones óseas. Tienen facilidad de distensión de los ligamentos, las articulaciones son hiperextensibles lo que aumenta la frecuencia de subluxaciones y dislocaciones del menisco y de la cadera. Los problemas más frecuentes son los de la zona del cuello :
- 10 al 15 % tienen inestabilidad atlantoaxial (movilidad incrementada de la articulación comprendida entre el atlas y el axis, primera y segunda vértebras cervicales).
 - 10 al 12 % presentan inestabilidad atlantooccipital (movilidad incrementada de la articulación comprendida entre el atlas y el occipital).
 - 1 al 2 % tienen serios problemas del cuello. Esto puede conducir a problemas de locomoción, molestias en el cuello y presentar síntomas neurológicos concretos.
- j) Asociación con leucemia. Presente en el 1 % de las personas con síndrome de Down. Los niños con esta alteración genética tienen una susceptibilidad de 10 a 15 veces mayor a la transformación maligna, especialmente a la leucemia, en comparación con los niños de la misma edad.

1.2.9.3. Adolescencia y edad adulta.

- a) Problemas psiquiátricos. Algunas personas con síndrome de Down tienen alteraciones psiquiátricas como : depresiones, problemas de conducta y de adaptación.
- b) Enfermedad de Alzheimer. Del 15 al 25 % de las personas mayores con síndrome de Down presentan las primeras señales de la enfermedad de Alzheimer varios años antes que la edad típica de inicio de esta enfermedad en la población general.

1.2.10. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

Dentro de las medidas terapéuticas que no implican la utilización de medicamentos, en el tratamiento de las principales complicaciones médicas en personas con síndrome de Down, se incluyen :

- Cirugía para las malformaciones congénitas : cataratas, tubo digestivo, cardíacas.
- Cirugía de las amígdalas y las adenoides.
- Consulta regular al cardiólogo. Incluye electrocardiograma, radiografía de tórax, ecocardiograma.
- Examinar con regularidad el funcionamiento tiroideo.
- Inmunizaciones : Aplicación de vacunas obligatorias, entre otras.
- Llevar una dieta equilibrada, no consumir alimentos con alto contenido calórico para evitar el sobrepeso. Así como realizar con regularidad actividad física.
- Reconocimiento regular con un oftalmólogo. Uso de gafas o lentes de contacto en caso de ser necesario.
- Reconocimientos auditivos rutinarios. Colocación de conductos ventilatorios en el oído medio y/o aparatos auditivos si la sordera es moderada a grave.
- Reconocimientos dentales regulares. Higiene dental adecuada, buenos hábitos dietéticos.
- Las personas con inestabilidad atlantoaxial o atlantooccipital no deben practicar deportes que puedan lesionar el cuello y habrán de ser reconocidos con regularidad por un especialista. Tomar radiografía del cuello periódicamente. En algunos casos puede estar indicada la intervención quirúrgica.

- Terapia psicológica específica cuando tienen algún problema psiquiátrico.

1.2.11. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Las personas con síndrome de Down pueden requerir de la administración de diferentes clases de medicamentos, dada la variedad de complicaciones médicas (expuestas en el punto 1.2.9) a que son susceptibles.

En las cardiopatías congénitas se utilizan los glucósidos cardíacos, diuréticos, entre otros, para tratar la insuficiencia cardíaca o vasodilatadores para la hipertensión pulmonar. Así como antiarrítmicos y antihipertensivos.

Por la alta frecuencia de infecciones, pueden llegar a utilizar la mayoría de los grupos de antibióticos, los cuales han logrado disminuir en gran medida la mortalidad en éstas personas.

En el hipotiroidismo generalmente se emplea la terapia de sustitución con levotiroxina, mientras que en el hipertiroidismo se administran fármacos antitiroideos (tioureílenos), yoduro, yodo radiactivo.

En cuanto a las leucemias, tienden a padecer de leucemia linfóide aguda o de leucemia mielógena aguda, las cuales se tratan con quimioterapia con dos o más antineoplásicos como : vincristina, prednisona, L - asparaginasa, metotrexato, citarabina, daunorrubicina, entre otros.

Los anticonvulsivos se administran a estas personas cuando tienen crisis epilépticas. Los de mayor uso son los relacionados al tratamiento de las crisis tónico-clónicas (fenilhidantoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, ác. valproico) o de los espasmos infantiles (corticotropina o corticosteroides, ác. valproico, clonazepam).

Cuando llegan a experimentar depresión mayor, en la mayoría de los casos la administración de algún antidepresivo (antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores de la recaptación de serotonina) permite el control de ésta, evitando problemas de adaptación en estas personas.

1.2.12. INTERVENCIÓN TEMPRANA.

Los programas de intervención temprana (disponibles para niños con síndrome de Down de 0 hasta 3 años de edad) están diseñados para monitorear y enriquecer el desarrollo, se enfocan en la alimentación, desarrollo motor, del lenguaje y desarrollo personal y social, con beneficios para el niño y la familia.

Los profesionales que forman parte de estos programas pertenecen a diversas disciplinas, entre las que se cuentan la educación precoz del niño, la asistencia social, cuidados del niño, terapia física, terapia ocupacional, psicología y del habla. A menudo trabajan en equipo y se ponen en contacto con las familias por medio de visitas domiciliarias o en centros especiales.

El contenido de los programas comprende, típicamente, las técnicas de trabajo con el niño, información sobre servicios locales, ayuda y dirección psicológicas, y reuniones en grupos de padres, que en ocasiones son involucrados como terapeutas.

* Para mayor información al respecto, consulte las referencias 2, 11, 14, de la bibliografía.

1.2.13. ASESORAMIENTO GENÉTICO. (15)

El asesoramiento genético es un proceso de comunicación relacionado con problemas humanos, generados con la ocurrencia de una alteración genética en una familia o su riesgo de recurrencia.

Implica la intervención de una o más personas capacitadas para ayudar a la persona afectada y a su familia a :

- a) Comprender los hechos médicos, incluyendo el diagnóstico, la historia natural de la alteración genética (en este caso del síndrome de Down), y atención o tratamiento disponibles.
- b) Entender los mecanismos hereditarios por los cuales se produce la alteración genética y el riesgo de recurrencia en parientes específicos.

- c) Conocer diversas opciones encaminadas a evitar la recurrencia.
- d) Elegir el curso de la acción que el consultante o los consultantes consideren apropiado de acuerdo a sus riesgos y metas familiares, y actuar de acuerdo con esa decisión.
- e) Realizar la mejor adaptación posible de la persona afectada y determinar los riesgos de recurrencia de la alteración en estudio para el resto de sus familiares.

Los asesores genéticos deben facilitar a los padres información real de una manera imparcial a lo largo del proceso del asesoramiento.

C A P Í T U L O I I .

ESQUEMA TERAPÉUTICO DE LAS PRINCIPALES COMPLICACIONES MÉDICAS EN PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN.

El manejo de las complicaciones médicas en personas con síndrome de Down no es particularmente difícil, ya que no hay nada realmente inusual acerca de estas personas o sus complicaciones médicas (13), además tienen evaluaciones de la salud usando las practicas estándar aceptadas (12).

En consecuencia, cada una de las complicaciones médicas que pueden tener las personas con síndrome de Down son tratadas de forma similar a como se realiza en personas que no tienen el síndrome. En ocasiones el cuidado de la salud de personas con esta alteración genética está sustentado en un conocimiento científico, mientras que en otras se basa en el conocimiento empírico acumulado por profesionales de la salud al cuidado de estas personas.

Respecto al tratamiento farmacológico, en general, no se conoce la farmacocinética de los medicamentos en personas con síndrome de Down ; ante tal falta de información, la dosificación de los medicamentos en estas personas se lleva a cabo de forma semejante a como se efectúa con la población general. Usualmente, las personas con esta alteración genética responden de manera adecuada a los medicamentos bajo ésta forma de dosificación, es decir se consigue su eficacia terapéutica. Sin embargo, existen algunos medicamentos que dosificados de esta manera causan problemas a estas personas (reacciones adversas más intensas, por ejemplo) o que, en otros casos resultan más favorables (mejor recuperación comparado con la población general). Lo anterior plantea la necesidad de ajustar la dosificación de los medicamentos en base a las características de dichas personas.

Sin embargo, hasta el momento no existen estudios científicos que indiquen la contraindicación de algún medicamento en personas con síndrome de Down, o que indique la forma adecuada de dosificación. Hasta que no se cuenten con tales estudios que sustenten científicamente el ajuste de la dosificación de determinados medicamentos en estas personas, seguirá prevaleciendo la forma de dosificación mencionada. Estos estudios significarían un avance más en la elevación de la calidad de vida de dichas personas.

Respecto al planteamiento del trabajo, las complicaciones médicas fueron ordenadas en base a la importancia que representan para las personas con síndrome de Down, considerando en ocasiones la frecuencia con la que se presentan y en otras el grado de daño que pueden causar ; asimismo, dentro de cada complicación médica se desarrollaron preferentemente aquellas alteraciones más frecuentes en estas personas. Por otra parte, se describen ampliamente aquellas complicaciones en las que el uso de medicamentos es fundamental.

En la tabla 3 se presentan las principales complicaciones médicas en personas con esta alteración genética.

Tabla 3. Principales complicaciones médicas en personas con síndrome de Down, con la frecuencia correspondiente cuando ésta es conocida.

| Complicación médica | Frecuencia (%) |
|---|----------------|
| Cardiopatías congénitas | 40 |
| Anomalías congénitas del tubo digestivo | 8 - 12 |
| Infecciones | - |
| Problemas tiroideos | 20 |
| Leucemias agudas | 1 |
| Epilepsia | 5 - 10 |
| Problemas visuales | - |
| Deficiencia auditiva | 60 - 80 |
| Problemas dentales | - |
| Apnea del sueño obstructiva | 45 |
| Inestabilidad atlantoaxial | 10 - 15 |
| Depresión | - |
| Enfermedad de Alzheimer | 15 - 25 |

* Para un resumen más detallado de las principales complicaciones médicas en personas con síndrome de Down, consúltese el punto 1.2.9 de este trabajo.

2.1. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS. (2, 12, 14, 16, 17, 18, 19, 20)

Pueden ocurrir en el 40 % de niños con síndrome de Down. Las cardiopatías congénitas severas son la mayor causa de muerte en niños con síndrome de Down, a pesar de los avances en el tratamiento quirúrgico. En ausencia de un defecto cardíaco congénito, la mayoría de los niños puede esperar a vivir hasta la sexta década de vida.

La anomalía más común es el defecto de los cojines endocárdicos o canal auriculoventricular completo, seguido de defectos del tabique ventricular; los defectos del tabique auricular y la tetralogía de Fallot son menos frecuentes. Por tanto, sólo se desarrollará ampliamente la anomalía del canal auriculoventricular completo.

2.1.1. Canal auriculoventricular completo.

Consiste en la presencia de una comunicación o agujero de diámetro variable, tanto en el tabique que divide a las dos aurículas como en el de los ventrículos, además sólo se encuentra una gran válvula (en lugar de dos: tricuspídea y mitral) que comunica directamente a las aurículas y los ventrículos, pero no por separado como en el caso de la anatomía normal del corazón, por lo que las cuatro cámaras cardíacas están comunicadas entre sí.

El cortocircuito entre aurículas y ventrículos ocurre por separado; algunas veces el cortocircuito interauricular es más significativo que el interventricular, existen casos en los que la regurgitación desde el ventrículo izquierdo al atrio derecho es la alteración dominante.

Después del nacimiento caen las resistencias pulmonares, lo que permite el paso de sangre del ventrículo izquierdo al derecho. El aumento del retorno venoso pulmonar sobrecarga la aurícula y ventrículo izquierdos. Simultáneamente, el corto circuito de izquierda a derecha a nivel auricular sobrecarga el ventrículo derecho. Esta cámara al recibir sobrecarga volumétrica y de resistencia, puede fallar y entonces aparece la insuficiencia cardíaca.

Con la evolución de la enfermedad, se incrementan las resistencias pulmonares, este hecho disminuye el corto circuito de izquierda a derecha, desaparece progresivamente el cuadro congestivo, y el cuadro clínico mejora en forma significativa. La reducción de la sobrecarga volumétrica hace que los ventrículos vuelvan a su tamaño normal, pudiendo desaparecer o disminuir la

regurgitación auriculoventricular. El incremento de las resistencias pulmonares produce inversión del corto circuito y cianosis. Si no se detecta a tiempo la cardiopatía congénita, pueden producirse daños irreparables en los vasos sanguíneos pulmonares, que imposibiliten la realización de la intervención quirúrgica.

Se ha observado en los niños con síndrome de Down un comportamiento distinto, evolucionan con insuficiencia cardíaca que responde al tratamiento médico, y desarrollan a corto plazo resistencias vasculares pulmonares elevadas y cianosis, mientras que los niños que no tienen síndrome de Down presentan en los primeros meses de vida insuficiencia cardíaca grave de difícil control y mueren a corto plazo sin el tratamiento quirúrgico (17).

2.1.1.1. Manifestaciones clínicas.

El niño puede tener insuficiencia cardíaca, hipertensión pulmonar, infecciones pulmonares frecuentes y un crecimiento más deficiente.

Puede manifestarse por succión pobre del pecho o del biberón, disminución en la capacidad para aumentar de peso, fatiga fácil ante ejercicios leves, sudoración excesiva y respiraciones acortadas.

Debe considerarse que un defecto cardíaco serio puede estar presente en ausencia de soplo a causa de la tendencia incrementada de niños con síndrome de Down a desarrollar tempranamente incremento en la resistencia vascular pulmonar, lo que reduce el desvío de izquierda a derecha intracardiaca, minimizando el soplo del corazón, y previniendo los síntomas de insuficiencia cardíaca y problemas respiratorios.

2.1.1.2. Diagnóstico.

Basado en la auscultación, radiografía del tórax, electrocardiograma, ecocardiograma, cateterismo cardíaco, angiocardiograma.

Es recomendable que todos los niños con síndrome de Down sean evaluados por un pediatra cardiólogo antes de los tres meses de edad, incluyendo ecocardiograma. Para niños más grandes que no han sido evaluados y que no muestran signos de enfermedad cardíaca, se recomienda una evaluación con ecocardiograma. Los adolescentes y adultos jóvenes que no tienen enfermedad cardíaca, pueden desarrollar disfunción valvular, por lo que deben ser evaluados a los 18 años. (12)

2.1.1.3. Tratamiento no farmacológico.

Es necesaria la cirugía en el primer año de vida, ya que la repercusión hemodinámica es habitualmente muy significativa. Si la cardiopatía es bien tolerada, la corrección podrá hacerse a la edad de 6 meses. Caso contrario, en el momento del diagnóstico se debe proceder con el tratamiento quirúrgico (17). El objetivo es prevenir el desarrollo de alteraciones vasculares graves mediante la eliminación quirúrgica de la derivación.

Los factores que pueden intervenir en el resultado inmediato o tardío de la intervención quirúrgica son: edad de la operación, las resistencias vasculares pulmonares, las características de la comunicación interventricular, el grado de disfunción de la válvula atrioventricular y la hipoplasia de uno de los ventrículos.

2.1.1.4. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca y/o hipertensión pulmonar, en este caso consiste fundamentalmente en eliminar el cortocircuito intracardiaco mediante la intervención quirúrgica, sin embargo, es necesario su control farmacológico para poder efectuar dicha intervención.

a) Insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca se define como el estado fisiopatológico, en el que una anomalía de la función cardíaca es responsable de la insuficiencia del corazón para bombear la sangre a un ritmo que se adapte a las necesidades de los tejidos en fase de metabolización o que exija una presión de llenado anormalmente elevada (16). En este caso, la insuficiencia se produce por éste último mecanismo.

Únicamente se desarrollará en forma completa a los glucósidos cardíacos ya que su indicación terapéutica principal es el tratamiento de insuficiencia cardíaca debida a disfunción sistólica. De los demás fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca se dará una breve explicación de su efecto terapéutico.

- Glucósidos cardíacos.

Digoxina, digitoxina, lanatócido C.

Mecanismo de acción.

Se unen a la cara extracitoplasmática de la subunidad alfa de la Na^+, K^+ -ATPasa localizada en el sarcolema, inhibiendo así el movimiento del sodio y potasio a través de la membrana, lo que produce un aumento del sodio intracelular, que a su vez, aumenta la concentración intracelular del calcio mediante un mecanismo de intercambio $\text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$ mediante transportador.

El incremento de la captación de Ca^{2+} aumenta la disponibilidad de calcio citosólico durante la diástole para interactuar con las proteínas contráctiles y aumentar la rapidez del acortamiento del sarcómero y la extensión del mismo.

Reacciones adversas.

La intoxicación por digital es una complicación grave y potencialmente mortal.

Gastrointestinales : Anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal.

Psiquiátricos : Delirio, fatiga, malestar general, confusión, desvanecimientos, sueños anormales.

Visuales : Alteraciones de la visión en color.

Respiratorias : Respuesta ventilatoria aumentada a la hipoxia.

Cardíacos : Tiene efectos proarrítmicos. Comprenden prácticamente todos los tipos de arritmia cardíaca como pueden ser : extrasístoles ventriculares, bloqueos auriculoventriculares de distintos grados, taquicardia auricular no paroxística, arritmia sinusal, bloqueo sinoauricular, parada sinusal, taquicardia ventricular multifocal, fibrilación ventricular, entre otras.

Transtornos endócrinos : Aparición de ginecomastía en el hombre principalmente y agrandamiento mamario en la mujer.

Fenómenos alérgicos : Muy raros, consisten en urticaria.

Interacciones.

- El fenobarbital y otros barbitúricos, fenilhidantoína, fenilbutazona, rifampicina, por inducción enzimática son capaces de aumentar el metabolismo de los glucósidos cardíacos, con disminución de sus niveles sanguíneos.

- La propiedad de los cardiotónicos de producir arritmias puede reforzarse por la acción de la succinilcolina. Las catecolaminas pueden provocar arritmias y administradas conjuntamente con glucósidos cardiotónicos pueden aumentar la frecuencia de éstas.

- Los bloqueantes beta-adrenérgicos son antagonistas respecto al inotropismo cardíaco de los glucósidos cardíacos.

- La quinidina aumenta los niveles séricos de digoxina con posible toxicidad, por reducción de la excreción renal y no renal, así como del volumen de distribución.

- Los diuréticos como tiazidas, clortalidona, furosemida producen una depleción de K^+ , con la consiguiente predisposición a la intoxicación digitálica.

- Los antiácidos, colestiramina, caolín-pectina, neomicina, sulfasalazina disminuyen la absorción de digoxina.

- La administración de sales de calcio por vía intravenosa en pacientes digitalizados puede provocar una grave intoxicación digitálica que puede ser mortal.

- La propafenona, verapamil, amiodarona, eritromicina, omeprazol, tetraciclina, captopril, diltiazem, nifedipino, nitrendipina, ciclosporina, aumentan los niveles sanguíneos de digoxina, por diferentes mecanismos.

- La anfotericina B es capaz de producir hipocalcemia que puede facilitar el desarrollo de la intoxicación digitálica.

Recomendaciones.

* Puesto que el margen de seguridad de los glucósidos cardíacos es estrecho, se recomienda vigilar la concentración plasmática de la digoxina en personas que están recibiendo tratamiento.

* Muchos de los fármacos con los que interactúan los glucósidos cardíacos suelen administrarse conjuntamente, por lo que la dosificación de éstos últimos debe ajustarse de manera adecuada.

* La hipopotasemia y la hipoxemia hacen más sensible al corazón a los glucósidos cardíacos.

* En las taquiarritmias está indicada la interrupción de la administración de los glucósidos cardíacos y el tratamiento con potasio, betabloqueantes o lidocaína.

* El potasio no debe usarse en los casos de bloqueo auriculoventricular o hiperpotasemia, pues puede alterarse la conducción y exagerar el bloqueo digitálico.

* Los beta-bloqueantes no deben utilizarse si existe una importante insuficiencia cardíaca o bloqueo auriculoventricular, pero pueden emplearse siempre que no se den éstas circunstancias.

* La lidocaína es efectiva para tratar las taquiarritmias ventriculares inducidas por la digital, en ausencia del bloqueo auriculoventricular previo.

* En el bloqueo auriculoventricular inducido por los glucósidos cardíacos puede ser necesario un marcapasos.

* La cardioversión está contraindicada en caso de toxicidad por digoxina, ya que pueden precipitar arritmias ventriculares de curso mortal, sin embargo pueden salvar la vida en la fibrilación ventricular.

* La edad avanzada, el infarto o la isquemia aguda del miocardio, la hipoxemia, la hipomagnesia, la insuficiencia renal, la hipercalemia, la cardioconversión eléctrica, el hipotiroidismo pueden reducir la tolerancia del paciente a los glucósidos cardiacos y provocar una intoxicación latente.

* Debe tenerse cuidado especial al administrar glucósidos cardiacos en personas con síndrome de Down que además de la insuficiencia cardiaca tienen hipotiroidismo, por la razón mencionada en el párrafo anterior.

- Otros fármacos utilizados.

Los diuréticos aumentan la excreción renal de sodio y agua, alivian la congestión pulmonar y ventricular, al disminuir el volumen vascular, disminuyen el edema periférico y la velocidad de movilización de líquido desde el compartimiento intersticial al intravascular.

Los vasodilatadores reducen de forma selectiva la postcarga, la precarga o ambos (vasodilatadores equilibrados). Los preparados con efecto predominantemente venodilatador reducen la precarga y la presión de llenado del ventrículo y favorecen la redistribución de la sangre desde la circulación pulmonar a la circulación venosa sistémica. Los vasodilatadores arteriales reducen la postcarga en ausencia de lesiones vasculares obstructivas o estenóticas, ya que disminuyen las resistencias vasculares sistémicas ; ello determina una mejoría del gasto cardiaco, una disminución de la presión de llenado del ventrículo y una disminución del trabajo de la pared.

Las aminas simpaticomiméticas son preparados inotrópicos potentes. Los inhibidores de la fosfodiesterasa además de aumentar la contractilidad del miocardio, producen vasodilatación.

b) Hipertensión pulmonar.

La oxigenoterapia es beneficiosa para los pacientes con hipoxia.

El tratamiento vasodilatador es eficaz en algunos pacientes con hipertensión pulmonar primaria, pero raramente da resultado en la hipertensión pulmonar secundaria. No se conoce ningún preparado que sea siempre eficaz y las respuestas a largo plazo son más bien raras.

El papel de los anticoagulantes en hipertensión pulmonar es controvertido. Existen pruebas que sugieren que la trombosis crónica de la microcirculación del lecho vascular anómalo del pulmón influye en la fisiopatología de ésta enfermedad, por lo menos en un subgrupo de pacientes con hipertensión pulmonar primaria. En consecuencia, muchos centros recomiendan la administración de anticoagulantes.

Las personas que no responden a los vasodilatadores, pueden ser candidatos a trasplante de pulmón o de corazón-pulmón.

2.2. ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL TUBO DIGESTIVO. (14, 21)

Las anomalías congénitas del tubo digestivo son el segundo problema más importante para el niño con síndrome de Down, después de las cardiopatías congénitas. Se presentan entre el 8 y el 12 %, la mayoría se manifiestan los primeros días del nacimiento y difícilmente pasan desapercibidas.

2.2.1. Atresia duodenal.

Es la anomalía más común que se presenta en niños con síndrome de Down. Consiste en la obstrucción de la luz o conducto del duodeno.

Las manifestaciones clínicas comienzan con vómitos pocas horas después del nacimiento y antes de la ingestión de cualquier líquido, que se componen de secreciones gástricas y duodenales mezcladas a veces con moco, conteniendo casi siempre bilis. Después de la primera ingestión de alimento puede producirse un vómito voluminoso y moderadamente violento. Ordinariamente efectúan de 1 a 3 defecaciones de meconio durante las primeras 24 a 36 horas. Después se interrumpen las evacuaciones intestinales, aunque puede continuar la deposición de pequeñas cantidades de moco espeso.

El diagnóstico se basa en una radiografía del abdomen. Es obligatoria la intervención quirúrgica después de la restitución de líquidos y de determinaciones químicas con cifras normales en sangre.

2.2.2. Fístula traqueoesofágica.

Existe una comunicación anormal entre el esófago y la tráquea, por lo que el alimento es desviado hacia la tráquea y de ahí al pulmón, provocando la irritación de éste.

Si el diagnóstico se establece minutos u horas después del nacimiento se logra una resolución quirúrgica adecuada. Si se retrasa el diagnóstico de 24 a 72 hrs., se pueden obtener buenos resultados con mayores dificultades para el bebé, que en ocasiones puede llegar a fallecer.

2.2.3. Estenosis pilórica.

Es un estrechamiento del píloro. Las manifestaciones inician en la 4a. a 6a. semana de edad, empiezan con vómitos frecuentes expulsados a distancia, y el niño se encuentra generalmente hambriento.

La radiografía del abdomen con medio de contraste sirve para establecer el diagnóstico y el tratamiento se realiza mediante dilataciones repetidas.

2.2.4. Enfermedad de Hirschsprung.

Es causada por la ausencia de terminaciones nerviosas en un segmento del colon, arriba del recto, lo que impide su contracción no pudiendo expulsar las heces. La manifestación clínica más común es la constipación, pasan dos o más días sin que el niño defeque y cuando lo hace, la evacuación es blanda

El diagnóstico es hecho con radiografía con medio de contraste y se confirma con una biopsia rectal. El tratamiento consiste en remover el segmento del colon sin terminaciones nerviosas. Cuando el segmento removido es extenso, el niño con síndrome de Down podría tener problemas de diarrea y mala absorción de por vida.

2.2.5. Ano imperforado.

Se refiere a la ausencia de la abertura que tiene el ano, el diagnóstico debe realizarse en los primeros minutos después del nacimiento. El tratamiento es quirúrgico teniéndose mejores resultados conforme el diagnóstico se efectúe muy temprano en relación con el nacimiento.

Algunas de estas complicaciones pueden producir problemas de absorción de los alimentos, ya que impiden o disminuyen el paso de éstos a través del intestino, por lo que deben corregirse rápidamente.

Ante la observación de vómitos y alteraciones de la defecación (que por otra parte son comunes en niños con síndrome de Down) que hagan sospechar alguna de estas anomalías, es necesario consultarlo con el médico pediatra, para que establezca un diagnóstico oportuno.

2.3. INFECCIONES. (12, 14, 16, 18, 19, 20)

Los niños con síndrome de Down tienen frecuentes infecciones en los primeros años de vida (observándose más a menudo cuando existe cardiopatía congénita), siendo éstas una causa importante de mortalidad.

Las personas con síndrome de Down tienen alteraciones en sus mecanismos de defensa. En algunos niños con esta alteración genética su glándula tímica (timo) es estructuralmente anormal y más pequeña, principalmente en la corteza (lugar donde maduran los linfocitos T) (14), además de una disminución del factor tímico sérico (4). Se han descrito alteraciones en la fagocitosis y otras funciones de los polimorfonucleares, así como en la quimiotaxis y quimiocinesis de los monocitos (4). Tiene menor cantidad de linfocitos T e irregularidades en su funcionamiento (14).

Las infecciones más comunes son la otitis media, catarros, faringitis y amigdalitis. La neumonía e infecciones gastrointestinales también son frecuentes y anteriormente eran la mayor causa de muerte en personas con síndrome de Down, actualmente con el empleo de antibióticos se ha reducido el número de muertes. Se ha observado que estas personas responden a los antibióticos tan bien como la población general, exceptuando cuando existen problemas cardiacos.

Por lo anterior, se describirá a la neumonía, infecciones gastrointestinales y otitis media, ésta última puede comprometer la audición, esencial para el niño con esta alteración genética ya que una deficiencia auditiva compromete aún más su desarrollo intelectual. Asimismo, se pondrá énfasis en los antibacterianos, ya que las infecciones bacterianas son las más comunes.

2.3.1. NEUMONÍA.

Es una infección del parénquima pulmonar, puede ser causada por diversas especies de bacterias, micoplasmas, rickettsias, virus, hongos y parásitos (16).

La neumonía no es una enfermedad única, sino un grupo de infecciones específicas, cada una con su epidemiología, patogenia, presentación clínica y evolución diferentes (16).

2.3.1.1. Manifestaciones clínicas.

Síndrome de neumonía “típica”. Aparición brusca de fiebre. tos productiva de esputo purulento y dolor torácico pleurítico. En la exploración física es posible encontrar signos de condensación pulmonar en las zonas correspondientes a las anomalías radiográficas. Suele ser causada por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y aerobios y anaerobios orales mixtos.

Síndrome de neumonía “atípica”. Es de inicio más gradual, con tos seca, predominio de síntomas extrapulmonares (cefalea, mialgias, fatiga, dolor de garganta, náuseas, vómitos y diarrea) y anomalías en las radiografías de tórax a pesar de los mínimos signos de afectación pulmonar observados en la exploración física, aparte de los estertores. Puede ser producida por *Legionella pneumophila*, *Chlamydia pneumoniae*, anaerobios orales, *Pneumocystis carinii*, *Streptococcus pneumoniae* y, menos a menudo, *Coxiella burnetti*, *Francisella tularensis*, *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*.

2.3.1.2. Diagnóstico.

Basado en la radiografía del tórax, examen del esputo (incluye tinciones de Gram, de Giemsa o tinciones para bacilos ácido-alcohol resistentes, en ocasiones pueden realizarse estudios inmunológicos).

En pacientes hospitalizados sin enfermedad grave incapaces de producir esputo pueden utilizarse métodos más invasivos como : aspiración transtraqueal, punción pulmonar transtorácica percutánea, fibrobroncoscopia, o biopsia pulmonar abierta.

Se realizan cultivos del esputo, hemocultivos, y en ocasiones cultivo del líquido pleural.

2.3.1.3. Tratamiento no farmacológico.

- Existen vacunas para *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo B, virus de la gripe A y B y virus del sarampión.

- Raramente es necesaria la cirugía de los abscesos pulmonares.

- En pacientes hospitalizados, las medidas de sostén consisten en administrar oxígeno suplementario, líquidos intravenosos, ayuda para la eliminación de secreciones, y soporte ventilatorio cuando sea necesario.

2.3.1.4. Tratamiento farmacológico.

Tratamiento empírico. La elección inicial del tratamiento antimicrobiano es empírico, basado en el contexto en que se adquirió la infección, la presentación clínica, los tipos de anomalías de la radiografía del tórax, las tinciones de esputo u otros líquidos infectados y el conocimiento de patrones actuales de susceptibilidad a los antimicrobianos. La tinción de Gram puede orientarlo en forma más específica.

Una neumonía adquirida en la comunidad por una persona sana suele deberse a *Streptococcus pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*, pudiendo utilizarse la penicilina G. La vancomicina es una alternativa en pacientes con alergia a la penicilina. La eritromicina puede administrarse en pacientes menos graves.

En neumonías adquiridas por aspiración en la comunidad, se pueden tratar con penicilina G, la clindamicina es una alternativa adecuada.

Tratamiento específico. Una vez identificado el microorganismo por las pruebas diagnósticas (como cultivos, pruebas bioquímicas, etc.) se elige un tratamiento específico. Ejemplos :

Streptococcus pneumoniae (neumococo). Penicilina G ó V. La eritromicina se puede usar en pacientes con alergia a penicilina pero es preferible administrar vancomicina.

Staphylococcus aureus. Administrar una penicilina resistente a beta-lactamasa o vancomicina si el riesgo de bacterias resistentes a la meticilina es elevado.

Klebsiella pneumoniae. El tratamiento de elección es cefalosporinas de 3a. generación (ceftriaxona, por ejemplo).

Haemophilus influenzae. Ampicilina si el patógeno carece de beta-lactamasa. Las cefalosporinas de 2a. y 3a. generación, la combinación trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMZ) y el cloranfenicol son alternativas cuando son productores de beta-lactamasa.

Pseudomonas aeruginosa. Tratamiento parenteral intensivo con combinación de un aminoglucósido y un beta-lactámico, ya que tiene efecto sinérgico y por que la monoterapia registra mayor frecuencia de resistencia bacteriana.

Moraxella catarrhalis. Tratar con TMP/SMZ, amoxicilina-clavulanato o eritromicina.

Mycoplasma pneumoniae. Eritromicina, la tetraciclina es una alternativa adecuada.

Legionella pneumophila (enfermedad del legionario). Eritromicina. La adición de rifampicina tiene efecto sinérgico.

* En el punto 2.3.5 se proporciona mayor información sobre los grupos de antibacterianos.

Como medidas de sostén pueden utilizarse los antitusígenos, antiinflamatorios o analgésicos para el dolor pleurítico.

2.3.2. INFECCIONES GASTROINTESTINALES.

Las infecciones agudas del tubo digestivo pueden oscilar desde una ligera indisposición hasta un proceso de deshidratación devastador que puede producir la muerte en horas. Pueden ser causadas por bacterias, parásitos patógenos y virus.

2.3.2.1. Manifestaciones clínicas.

Se manifiestan por síntomas gastrointestinales (diarrea, disentería, vómito) pero también pueden hacerlo como fiebre entérica o septicemia. Sin embargo, existe una gran variedad de manifestaciones clínicas, equiparable al de los numerosos agentes infecciosos que las originan.

Una complicación importante es la deshidratación. La deshidratación ligera se manifiesta por sed, boca seca, disminución de la sudoración axilar, descenso de la diuresis y ligera pérdida de peso. Una deshidratación moderada origina una caída ortostática de la presión arterial, disminución de la tensión intraocular o, en los lactantes, depresión de las fontanelas. Los signos de deshidratación grave van desde la hipotensión y taquicardia hasta la confusión y el shock franco.

2.3.2.2. Diagnóstico.

Basado en la historia clínica, la exploración física, examen de una muestra de heces (coprológico), coprocultivos, coproparasitológico, en ocasiones se realizan pruebas inmunológicas en heces.

2.3.2.3. Tratamiento no farmacológico.

La mayoría de las causas de diarrea no inflamatoria pueden tratarse eficazmente con unas medidas inespecíficas. El pilar básico del tratamiento es rehidratar lo suficiente por vía oral o con soluciones intravenosas cuando la deshidratación es grave o los vómitos impiden el tratamiento oral.

Actualmente, existe una intensa investigación para obtener vacunas eficaces contra los patógenos bacterianos y virales más frecuentes. Las vacunas que existen contra el cólera y la fiebre tifoidea no son muy eficaces. Estudios recientes son prometedores en cuanto a la obtención de vacunas contra éstos microorganismos y también contra los rotavirus, *Shigella* y *Escherichia coli* enterotoxigénica.

2.3.2.4. Tratamiento farmacológico.

En muchos casos no es necesario o no puede obtenerse el diagnóstico etiológico exacto para orientar el tratamiento ; el clínico puede actuar con los datos obtenidos de la historia, el examen de las heces y enjuiciando la intensidad de la deshidratación. A continuación se presenta el tratamiento para algunos microorganismos específicos :

Salmonella typhi. El tratamiento inicial de elección es el cloranfenicol, otras opciones son la ampicilina, TMP/SMZ, ciprofloxacina y cefalosporinas de 3a. generación. Para eliminar el estado portador se recomienda la ampicilina, amoxicilina o TMP/S MZ. La ciprofloxacina también es eficaz.

Shigella spp. TMP/SMZ o ampicilina resultan eficaces para la infección por cepas sensibles. Para cepas resistentes pueden utilizarse la norfloxacina o ciprofloxacina. La amoxicilina es menos eficaz y no se recomienda.

Campylobacter jejuni. El medicamento de elección es la eritromicina. La tetraciclina y las quinolonas también son eficaces.

Clostridium difficile. El tratamiento consiste en vancomicina, metronidazol o bacitracina.

Vibrio cholerae. Puede tratarse con tetraciclina o fluoroquinolona

Escherichia coli enterotoxigénico. Con TMP/SMZ, doxiciclina o ciprofloxacina.

* Para mayor información sobre los antibacterianos consúltese el punto 2.3.5.

Como medidas de sostén, pueden utilizarse agentes antiperistálticos (codeína, clorhidrato de difenoxilato con atropina, o loperamina) para reducir el número de deposiciones.

2.3.3. OTITIS MEDIA.

Es una infección del oído medio, los microorganismos que más se aíslan son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Streptococcus* del grupo A y *Staphylococcus aureus*.

2.3.3.1. Manifestaciones clínicas.

El signo más importante es el dolor. Puede haber sensación de plenitud, otorrea purulenta, disminución de la audición, vértigo, tinnitus, fiebre y leucocitosis.

2.3.3.2. Diagnóstico.

La exploración otoscópica confirma el diagnóstico, demostrando una membrana timpánica enrojecida, deslustrada y sobresaliente o perforada.

En ocasiones es necesaria la timpanocentesis para diagnóstico bacteriológico de los casos resistentes.

2.3.3.3. Tratamiento no farmacológico.

En casos de infección persistente puede ser necesaria la miringotomía con o sin inserción de un tubo de ventilación.

El dolor intenso, la infección en pacientes con compromiso inmunitario y el tratamiento antibiótico, son indicaciones de drenaje quirúrgico del oído medio. Las intervenciones quirúrgicas deben reservarse para los casos refractarios.

2.3.3.4. Tratamiento farmacológico.

Consiste en antibióticos como amoxicilina-ác. clavulánico, TMP/SMZ o acetil-cefuroxina. Con el resultado del cultivo del material de drenaje, se puede instaurar un tratamiento más específico.

* Para mayor información sobre los antibacterianos consúltese el punto 2.3.5.

2.3.4. MEDIDAS PREVENTIVAS. ⁽¹⁴⁾

Para disminuir la frecuencia de las infecciones en el niño con síndrome de Down, se recomiendan las siguientes medidas :

- Deben aplicársele las vacunas obligatorias, así como los refuerzos correspondientes, como : la de la tuberculosis, difteria-tosferina-tétanos (vacuna DTP o triple), poliomelitis y sarampión. Otras que es necesario aplicar son las de la rubéola, las paperas (parotiditis), hepatitis, la de la influenza, la del neumococo y la de *Haemophilus influenzae* B. Conforme exista mayor disponibilidad, también deberá aplicarse la de la varicela y otras que se produzcan en los próximos años.
- Procurar que su estado de nutrición sea lo más adecuado posible.
- Nunca darle sus alimentos (leche u otros alimentos líquidos) con la mamila cuando están acostados, ya que ello propicia la otitis.
- Darle los alimentos al niño en las mejores condiciones de higiene (hervidos o bien lavados). Los utensilios que se usen para darle de comer se deben hervir o lavar cuidadosamente y quien prepare los alimentos debe lavarse perfectamente las manos.
- Propiciar que el niño realice actividades físicas desde épocas tempranas de la vida.
- Evitar los cambios bruscos de temperatura.
- Evitar en lo posible internar a los niños en instituciones que se dediquen al cuidado de ellos, sin dejar de llevarlos como externos para que su programa educativo se lleve a cabo de la mejor manera posible.
- Nunca deberá medicarse al niño sin previa valoración por el médico (evitar la automedicación).
- Evitar llevar a los niños a sitios cerrados en los que existan grandes concentraciones de personas, principalmente en épocas de frío.
- Evitar las clases de natación durante los primeros 5 a 6 años de edad.

2.3.5. ANTIBACTERIANOS. (19, 20)

a) Penicilinas.

Penicilina V y G.

Penicilinas resistentes a penicilinasas : Meticilina, nafcilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina.

Aminopenicilinas : Ampicilina, amoxicilina, bacampicilina.

Carboxipenicilinas : Carbenicilina, ticarcilina.

Ureidopenicilinas : Mezlocilina, piperacilina.

Mecanismo de acción

Interfieren en la síntesis de la pared bacteriana, al inhibir a la transpeptidasa, enzima que cataliza la formación de enlaces cruzados del peptidoglucano. Provocando con ello que se formen esferoblastos y surja la lisis rápida. También se unen covalentemente a otras proteínas ligadoras de penicilina (PBP) interfiriendo con su función.

Reacciones adversas.

Son poco tóxicas, las más comunes son las respuestas de hipersensibilidad, incluyen erupción maculopapular, erupción urticariana, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia. Las más graves son el angioedema y anafilaxia.

La fiebre puede ser el único signo de reacción de hipersensibilidad, en ocasiones se acompaña de eosinofilia. La nefritis intersticial puede ser causada por penicilinas, con mayor frecuencia la meticilina, se ha observado hematuria, albuminuria, cilindros de células renales en orina, incremento de la creatinina sérica e incluso oliguria

Entre otras reacciones adversas puede causar depresión de la médula ósea, granulocitopenia y hepatitis. La administración de penicilina G, carbenicilina y ticarcilina se ha acompañado de un defecto de la hemostasia importante, al parecer por una deficiencia en la agregación plaquetaria.

Reacciones irritativas como dolor y reacciones inflamatorias estériles en los sitios de inyección intramuscular, por vía intravenosa surge flebitis o tromboflebitis. Por vía oral puede causar náusea, vómito o diarrea. La inyección intrarraquídea de penicilina G puede producir aracnoditis o encefalopatía grave o letal.

La administración parenteral de dosis altas de penicilina G puede producir letargia, confusión, espasmos, mioclonía multifocal o convulsiones epileptiformes. La inyección de penicilina G potásica (20 millones de unidades) puede ocasionar hiperpotasemia grave o incluso letal en personas con disfunción renal. La inyección de penicilina G procaínica puede provocar una reacción inmediata con mareos, tinnitus, cefalea, alucinaciones y a veces convulsiones.

Al cambiar la composición de la microflora, pueden ocurrir infecciones adicionales, como colitis pseudomembranosa por proliferación excesiva y producción de una toxina por parte de *Clostridium difficile*, caracterizada por diarrea intensa, fiebre y heces que contienen restos de mucosa y gran número de neutrófilos.

Interacciones.

- El probenecid reduce la excreción renal de las penicilinas (penicilina G, ampicilina, amoxicilina, carbenicilina, ticarcilina, piperacilina).

- El alopurinol aumenta la frecuencia de las erupciones cutáneas producidas por la ampicilina.

- La neomicina por vía oral disminuye la absorción de la penicilina V, con reducción de sus niveles plasmáticos. La carbenicilina disminuye la actividad antibacteriana de la gentamicina, sobre todo si se mezclan en infusión intravenosa.

- Los antibióticos bacteriostáticos (tetraciclinas, cloranfenicol y eritromicina) pueden interferir con la acción bactericida de las penicilinas, con producción de antagonismo.

Recomendaciones.

* Preguntar previamente al paciente respecto a reacciones alérgicas anteriores a la penicilina, en caso afirmativo no debe administrársele, y utilizar otros antibióticos.

* Las penicilinas tiene poder inmunogénico cruzado, por lo que la persona alérgica a una de ellas, no debe recibir otra penicilina.

* Cuando sea necesario utilizar la penicilina a pesar de antecedentes alérgicos, pueden efectuarse pruebas cutáneas (cutirreacciones). En caso de ser negativa, es poco probable que la persona tenga una reacción inmediata o acelerada a la penicilina. Sin embargo, debe tenerse en consideración que las personas con síndrome de Down tienen una respuesta disminuída a las pruebas cutáneas.

* Puede “desensibilizarse” a personas alérgicas a la penicilina y que la requieran. Consiste en administrar dosis crecientes de penicilina, por vía

intradérmica en el antebrazo a intervalos de una hora, con la finalidad de evitar una reacción grave, realizándose solamente en una instalación de cuidado intensivo.

* En casos alérgicos más o menos intensos, pueden administrarse antihistamínicos o corticosteroides. El ataque asmático cede con administración lenta de teofilina por vía intravenosa. El shock anafiláctico se trata con inyección de subcutánea o intramuscular de adrenalina, la intravenosa de un corticosteroide y de un antihistamínico, si es marcada la hipotensión arterial se utilizaran amins presoras.

* En caso de aparición de colitis pseudomembranosa, debe interrumpirse el uso del fármaco y administrarse metronidazol o vancomicina por vía oral, aunque se sabe de recidivas.

* La mayoría de las penicilinas son eliminadas rápidamente por el riñón, por lo que debe reducirse la dosis cuando exista insuficiencia renal.

* No deben administrarse penicilinas por vía intrarraquídea o intraventricular.

* Deben administrarse con mucho cuidado en pacientes con enfermedades alérgicas como el asma bronquial.

* El uso de probenecida con las penicilinas permite obtener mayores concentraciones plasmáticas de éstas, con la reducción del número de dosis.

b) Cefalosporinas.

Primera generación : Cefalotina, cefazolina, cefalexina.

Segunda generación : Cefamandol, cefotetán, cefoxitina, cefaclor, cefuroxima, cefonicida, cefadroxil.

Tercera generación : Cefotaxima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefoperazona, ceftazidíma.

Cuarta generación : Cefepima.

Mecanismo de acción.

Inhiben la síntesis de la pared bacteriana de manera semejante a como lo hacen las penicilinas.

Reacciones adversas

Son poco tóxicos, las más comunes son las reacciones de hipersensibilidad siendo idénticas a las generadas por las penicilinas, pudiendo presentar reacción cruzada entre ellas. Se observan reacciones inmediatas como anafilaxia,

broncospasmo y urticaria, con mayor frecuencia erupciones maculopapulares acompañadas de fiebre y eosinofilia.

Han provocado casos infrecuentes de depresión de médula roja caracterizada por granulocitopenia. Pueden ser nefrotóxicos aunque no tanto como los aminoglucósidos o las polimixinas. Puede surgir diarrea siendo más frecuente con cefoperazona.

Cefamandol, cefoperazona, cefotetán y moxalactam causan a veces coagulopatía por interferencia en la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, efecto que puede ser revertido con la administración de esta vitamina. La ingesta de etanol también induce una reacción de tipo disulfiram en los pacientes que reciben estos compuestos.

Pueden producir dolor por la inyección intramuscular y flebitis por inyección intravenosa.

Casi todas las reacciones adversas ceden al suprimir el medicamento.

Interacciones.

- La furosemida aumenta la nefrotoxicidad de la cefaloridina y de la cefalotina.

- La probenecida por mecanismo de competición, disminuye la excreción renal de las cefalosporinas con aumento del nivel plasmático de éstas últimas.

- Los aminoglucósidos (como gentamicina), la polimixina B y la colistina, al ser nefrotóxicos, pueden aumentar dicha toxicidad de las cefalosporinas, sobre todo de cefaloridina y cefalotina.

Recomendaciones.

* Las cefalosporinas no deben utilizarse en pacientes alérgicos a las mismas o con antecedentes de alergia a las penicilinas.

* Debe emplearse cuidadosamente la cefaloridina por su nefrotoxicidad cuando existan lesiones renales previas, y está contraindicada en insuficiencia renal.

c) Imipenem.

Se distribuye en combinación con cilastatina (que inhibe su metabolismo). Se une a proteínas ligadoras de penicilina e impide la síntesis de pared bacteriana. Es muy resistente a la hidrólisis por parte de casi todas las beta-lactamasas.

Las reacciones adversas son similares a las de las penicilinas, pudiendo observarse reacción cruzada inmunológica con éstas. Las convulsiones son más

frecuentes que con las penicilinas, sobre todo en pacientes predisponentes o con insuficiencia renal. Por lo que debe tenerse cuidado al administrarlo en personas con síndrome de Down, puesto que algunas tienen predisposición a sufrir convulsiones.

d) Aztreonam.

Interactúa con proteínas ligadoras de penicilina e induce la formación de estructuras bacterianas filamentosas.

Es útil en los pacientes con alergia a penicilinas o cefalosporinas, ya que no parece tener reacción cruzada.

e) Inhibidores de las beta-lactamasas.

El ácido clavulánico y sulbactam son moléculas beta-lactámicas con mínima actividad antibacteriana intrínseca, que inhiben de forma potente a muchas betalactamasas. Se les ha combinado con otros antibióticos beta-lactámicos (ác. clavulánico : amoxicilina o ticarcilina ; sulbactam : ampicilina).

f) Aminoglucósidos.

Estreptomina, gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, kanamicina, neomicina.

Mecanismo de acción.

Se unen a la subunidad ribosómica 30 S bacteriana, interfiriendo con el inicio de la síntesis proteica al fijar el complejo ribosómico 30 S-50 S al codón de comienzo de ARN mensajero. También puede ocasionar lectura errónea del ARN mensajero, dando como consecuencia la terminación prematura de la traducción o incorporación de aminoácidos incorrectos que culmina en la síntesis de proteínas anormales o no funcionales.

Reacciones adversas.

Ototoxicidad por disfunción vestibular y auditiva que puede ser reversible, sin embargo, una vez que se produce pérdida de neuronas sensitivas, la deficiencia auditiva puede ser irreversible.

Nefrotoxicidad. Defecto en la capacidad de concentración en el riñón, proteinuria leve y cilindros hialinos y granulosos, la filtración glomerular disminuye. En raras ocasiones, necrosis tubular aguda y grave, con aumento leve de la creatinina; en ocasiones aparecen hipopotasemia, hipocalcemia e hipofosfatemia. La insuficiencia de la función renal casi siempre es reversible.

En forma infrecuente, puede aparecer bloqueo neuromuscular agudo y apnea. Ha aparecido bloqueo neuromuscular después de instalación intrapleurales o intraperitoneales de grandes dosis de un aminoglucósido, o con la administración intravenosa, intramuscular u oral. Casi todos los episodios surgieron junto con anestesia o con la administración de otros medicamentos de bloqueo muscular.

La estreptomicina puede producir disfunción del nervio óptico. Puede surgir neuritis periférica, surgen parestesias peribucales pero pueden aparecer en otras zonas de la cara e incluso en manos; ello parece depender de la inyección accidental de un nervio o de toxicidad que afecta a algún nervio.

Interacciones.

- El metoxiflurano, cefalosporinas (cefaloridina, cefalotina), anfotericina B pueden sumarse a su nefrotoxicidad.

- Puede haber sinergismo de relajantes musculares con aminoglucósidos como kanamicina, tobramicina, gentamicina, amikacina y estreptomicina.

- El dimenhidrinato enmascara los síntomas de ototoxicidad de los aminoglucósidos.

- La neomicina reduce la síntesis de la vitamina K por bacterias intestinales, aumentando la acción de los anticoagulantes orales.

- La carbenicilina reduce la actividad antibacteriana de la gentamicina., sobre todo si se mezclan en infusión intravenosa.

- La neomicina por vía oral reduce la absorción de glucósidos cardiotónicos (como digoxina), penicilina V, metotrexato y fluorouracilo, con disminución de sus efectos.

Recomendaciones.

* Realizar exámenes audimétricos seriados para detectar ototoxicidad, cuando se utilizan dosis altas y ciclos prolongados.

* No existe tratamiento satisfactorio para los trastornos vestibulares y cocleares, por lo que al producirse debe suspenderse el medicamento.

* Para tratar el bloqueo neuromuscular, puede administrarse por vía intravenosa una sal de calcio. Se han obtenido resultados variables con inhibidores de colinesterasa (edrofonio, neostigmina).

* Los aminoglucósidos deben utilizarse con cuidado en pacientes con insuficiencia renal y en ancianos.

* No deben emplearse en pacientes recientemente anestesiados, y en afectados de miastenia grave.

* Los aminoglucósidos deben emplearse con cuidado en personas con síndrome de Down, ya que pueden agravar las deficiencias auditivas que presentan algunas de ellas.

g) Tetraciclinas.

Clortetraciclina, oxtetraciclina, demeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina.

Mecanismo de acción.

Inhiben la síntesis proteica de la bacteria al ligarse al ribosoma bacteriano 30 S, evitando con ello la llegada del aminoacil ARN de transferencia al sitio aceptor (A) en el complejo ARN mensajero-ribosoma.

Reacciones adversas.

Ardor, molestias epigástricas y abdominales, náusea, diarrea y vómito, se han señalado esofagitis y úlceras esofágicas y una relación con pancreatitis

Demeclociclina, doxiciclina producen a veces reacciones leves o graves de la piel en personas expuestas a la luz solar (fotosensibilidad).

Las embarazadas son particularmente sensibles a daño hepático grave, con ictericia, hiperazoemia, acidosis y choque irreversible.

Pueden agravar la uremia en individuos con nefropatía, con demeclociclina se ha observado diabetes insípida nefrótica. En personas que ingieren tetraciclinas caducas y degradadas, puede observarse un síndrome clínico caracterizado por náusea, vómito, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria, es decir, una forma del síndrome de Fanconi.

En los niños pueden provocar manchas pardas permanentes en los dientes. la administración durante el embarazo también puede provocarlo.

Al depositarse las tetraciclinas en el esqueleto, puede haber una disminución de 40 % del crecimiento óseo.

En administración intravenosa puede aparecer tromboflebitis. La administración por largos periodos puede provocar leucocitosis, linfocitos atípicos, granulaciones tóxicas de granulocitos y púrpura trombocitopénica.

Pueden causar hipertensión intracraneal y abombamiento de las fontanelas (seudotumor cerebral) en lactantes, que cede al interrumpir el tratamiento.

La minociclina puede mostrar toxicidad vestibular manifestada por mareos, ataxia, náusea y vómito.

Puede haber reacciones de hipersensibilidad, como erupciones morbiliformes, urticaria, erupciones medicamentosas, dermatitis exfoliativa generalizada, así como angioedema y anafilaxia.

Administradas por vía oral o parenteral puede haber infecciones sobreañadidas en vagina y boca, e incluso colitis pseudomembranosa.

Interacciones.

- La nefrotoxicidad del metoxiflurano es incrementada por las tetraciclinas, pudiendo provocar una azoemia mortal.

- Los barbitúricos, fenilhidantoína y carbamazepina, por inducción enzimática aumentan el metabolismo de la doxiciclina, disminuyendo su acción antimicrobiana.

- Compuestos de calcio, magnesio, hierro y aluminio forman quelatos insolubles con tetraciclinas, con disminución de su absorción intestinal.

- Los corticosteroides aumentan la producción de superinfección por las tetraciclinas.

- La penicilina (bactericida) puede ser antagonizada por las tetraciclinas (bacteriostáticos).

Recomendaciones.

* La irritación gastrointestinal puede disminuir si se administran junto con alimentos, pero no con productos lácteos.

* Puede haber hipersensibilidad cruzada entre las diferentes tetraciclinas. El tratamiento de las reacciones alérgicas consisten la supresión del medicamento y el uso de antihistamínicos y corticosteroides.

* Debe diferenciarse la diarrea producida por irritación de la producida por colitis pseudomembranosa, ésta última letal.

* En caso de aparición de colitis pseudomembranosa, debe interrumpirse el uso del fármaco y administrarse metronidazol o vancomicina por vía oral, aunque se sabe de recidivas.

* La oxitetraciclina y tetraciclina son los menos hepatotóxicos. La doxiciclina produce menos nefrotoxicidad que otras tetraciclinas.

* No deben administrarse a embarazadas en general, ni para tratar infecciones comunes en niños menores a 8 años. Se deben desechar las tetraciclinas caducas.

* Tener cuidado especial al administrarlas en niños con síndrome de Down, por el posible retraso en desarrollo óseo, por otra parte es conveniente recordar que los niños con síndrome de Down tienen retraso en el brote de los dientes, para evitar la aparición de manchas pardas en la dentadura.

h) Cloranfenicol.

Mecanismo de acción.

Se une reversiblemente a la subunidad ribosómica 50 S, evitando la unión del aminoacil ARN de transferencia al sitio aceptor en la subunidad ribosómica 50 S. De esta manera no hay interacción entre la peptidiltransferasa y su aminoácido que actúa como sustrato, no formándose el enlace peptídico, inhibiéndose así la síntesis proteica.

Reacciones adversas.

Reacciones de hipersensibilidad. Erupciones maculares o vesiculosas de la piel son infrecuentes, la fiebre puede ser simultánea o como única manifestación, el angioedema es una complicación infrecuente.

El principal efecto adverso se manifiesta en la médula ósea. Puede haber anemia, leucopenia o trombocitopenia y una respuesta idiosincrásica que se manifiesta en anemia aplásica que en muchos casos culmina en pancitopenia letal, hay un peligro mayor de leucemia aguda en las personas que se recuperan.

Otro efecto hematológico consiste en la supresión eritroide, inicialmente con reticulopenia y posteriormente con disminución de la hemoglobina, aumento de hierro plasmático, con una desviación y cambio a formas eritroblásticas tempranas.

En hepatopatía, ocasiona depresión de eritropoyesis siendo más intenso cuando existe ascitis e ictericia.

Por vía oral, puede aparecer náusea, vómito, sabor desagradable e irritación perineal. Efectos infrecuentes son visión borrosa y parestesias digitales, en niños con mucoviscidosis se ha observado neuritis óptica.

Puede dar lugar al "síndrome del niño gris" cuando se administra en neonatos, sobre todo prematuros, caracterizado por vómito, inapetencia para

mamar, respiración irregular y rápida, distensión abdominal, períodos de cianosis y expulsión de heces laxas y verdosas, tornándose posteriormente flácidos, con color gris ceniciento y con hipotermia, pudiendo provocar la muerte.

Interacciones.

- El cloranfenicol por inducción enzimática puede inhibir el metabolismo de la fenilhidantoína, hipoglucemiante orales y anticoagulantes orales, incrementando las acciones de éstos.

- Es capaz de antagonizar la acción de fármacos tales como el hierro, vitamina B₁₂ y ácido fólico.

- El cloranfenicol (bacteriostático) puede antagonizar la acción bactericida de las penicilinas.

- La inhibición del metabolismo de la ciclofosfamida por el cloranfenicol, disminuye la acción de ésta ya que sus metabolitos son los activos.

- La clindamicina y los antibióticos macrólidos pueden interferir en la unión del cloranfenicol a la subunidad ribosómica 50 S. Hay interferencia mutua de acciones si se administran de modo simultáneo.

Recomendaciones.

* El peligro de anemia aplásica no es contraindicación para utilizar el cloranfenicol cuando es necesario, pero nunca debe utilizarse en situaciones indefinidas o en enfermedades que pueden tratarse eficazmente con otros antibióticos.

* Es conveniente realizar exámenes hematológicos seriados (dos veces a la semana) durante el tratamiento para detectar la aparición de trastornos sanguíneos.

* No debe confundirse la forma de anemia aplásica (irreversible) con la depresión medular reversible.

* El cloranfenicol se elimina de la sangre sólo en muy poca cantidad en la diálisis peritoneal o hemodiálisis habitual. Se ha utilizado la exanguinotransfusión y hemoperfusión con carbón vegetal activado para tratar la dosificación en lactantes.

* No debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad o antecedentes de reacciones tóxicas a éste.

* Tener cuidado especial al administrarlo a recién nacidos con síndrome de Down, ya que estos tienen características de prematuridad, pudiendo presentarse el síndrome del niño gris. Asimismo por el riesgo de que se incremente la incidencia de leucemia aguda por efectos tóxicos hematológicos del cloranfenicol

y finalmente por la posible aparición de neuritis óptica, agravando los problemas visuales que tienen algunos de ellos.

i) Macrólidos.

Eritromicina, claritromicina y azitromicina.

Mecanismo de acción.

Inhiben la síntesis de proteínas, al unirse reversiblemente a la subunidad ribosómica 50 S de bacterias sensibles, bloqueando con ello la fase de translocación, en la que una molécula de peptidil ARN de transferencia recién sintetizada se desplaza de un sitio aceptor en el ribosoma al sitio peptidil donador.

Reacciones adversas.

Entre las reacciones alérgicas están fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas que desaparecen al interrumpir el tratamiento. La hepatitis colestásica es el efecto adverso más notable (causado por el estolato de eritromicina), caracterizado por náusea, vómito y cólicos abdominales, seguidos de ictericia que en ocasiones se acompaña de fiebre, leucocitosis, eosinofilia y mayor acción de las transaminasas en plasma que suele desaparecer al interrumpir la farmacoterapia.

La ingestión de dosis altas de eritromicina suele acompañarse de molestias epigástricas intensas. La administración intravenosa puede causar cólicos abdominales, náusea, vómito y diarrea. En infrecuentes ocasiones se ha señalado que causa arritmia.

La deficiencia auditiva transitoria (hipoacusia) es una complicación posible con eritromicina.

Interacciones.

- La eritromicina potencia los efectos de astemizol, carbamazepina, corticosteroides, ciclosporina, digoxina, alcaloides del cornezuelo de centeno, terfenadina, teofilina, tiazolam, valproato y warfarina, al interferir en el metabolismo de éstos.

- Las penicilinas, lincomicina y clíndamicina pueden ser antagonizadas por la eritromicina.

Recomendaciones.

* No deben utilizarse si existe alergia a los mismos.

* El estolato de eritromicina está contraindicado en pacientes con antecedentes de ictericia y no deben administrarse por más de 10 días.

* Debe tenerse cuidado especial al administrarlas en personas con síndrome de Down, debido a la posibilidad de causar arritmias o deficiencia auditiva.

j) Sulfonamidas.

Sulfanilamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfisoxazol, sulfacetamida.

Mecanismo de acción.

Al ser análogos del ácido para-aminobenzoico (PABA) son inhibidores competitivos de la dihidropteroato sintetasa, enzima bacteriana que incorpora al PABA en el ácido dihidropteroico, precursor inmediato del ácido fólico.

Reacciones adversas.

Puede provocar cristaluria, ya que las sulfonamidas en sus formas libres y acetiladas son capaces de precipitar formando cristales en la orina que lesionan mecánicamente u obstruyen los túbulos renales.

Puede haber anemia hemolítica que se ha relacionado con una deficiencia de la actividad de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. En muy raras veces se ha observado anemia aplásica, con supresión completa de la actividad de la médula ósea con anemia, granulocitopenia y trombocitopenia profundas.

Reacciones de hipersensibilidad como erupciones morbiliforme, escarlatínica, urticariana, erisipeloide, eritemas nudoso y multiforme del tipo Stevens-Johnson, el síndrome de Behcet, fiebre medicamentosa, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad.

Surge necrosis focal o difusa del hígado por toxicidad directa o sensibilización, con aparición de cefalea, náusea y vómito, fiebre, hepatomegalia, ictericia y datos de disfunción hepatocelular, pudiendo a evolucionar a atrofia amarilla y muerte.

En neonatos, particularmente prematuros, hace que se desplace la bilirrubina desde la albúmina plasmática y, en neonatos, la bilirrubina libre puede depositarse en los ganglios basales y núcleos subtalámicos del encéfalo y ocasionar una encefalopatía llamada kernicterus, que es capaz de producir la muerte o dar lugar a deficiencia mental, sordera y trastornos extrapiramidales.

Interacciones.

- El tiopental sódico, fenilhidantoína, tolbutamida, clorpropamida, anticoagulantes y metotrexato pueden ser desplazados de su combinación con proteínas plasmáticas por el sulfisoxazol, con posible aumento de la acción de éstos.

- La sulfinpirazona desplaza a las sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol) de su combinación en proteínas plasmáticas, con incremento de la acción de éstas últimas.

- La vitamina C o ác. ascórbico al acidificar la orina, facilita la precipitación de los cristales de las sulfonamidas.

Recomendaciones.

* Para evitar la cristafuria, se debe asegurar un volumen diario de orina de 1 200 ml como mínimo (en adultos), puede alcalinizarse también la orina si ésta es poca o es muy ácida.

* No deben utilizarse en personas con hipersensibilidad a ellas o con antecedentes de reacciones adversas a ellas.

* Están contraindicadas en la mujer embarazada en general y en los recién nacidos, sobre todo en los prematuros. Debe recordarse que los neonatos con síndrome de Down tienen características de prematurez (el kernicterus puede comprometer aún más su situación).

k) Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Mecanismo de acción.

La sulfonamida inhibe la incorporación de PABA en el ácido fólico y el trimetoprim evita la reducción del dihidrofolato en tetrahidrofolato, por lo que hay una interacción sinérgica.

Reacciones adversas.

En pacientes con deficiencia de folato puede causar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia. La dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son infrecuentes.

Náusea, vómito, la diarrea es infrecuente; la glositis y estomatitis son relativamente comunes. A veces surge ictericia leve y transitoria.

Puede haber anemia (aplásica, hemolítica y macrocítica), trastornos de la coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura de Henoch-Schönlein y sulfahemoglobinemia.

Puede haber perturbación permanente de la función renal en personas con nefropatía. Las personas con aloinjerto renal pueden presentar graves manifestaciones de toxicidad hematológica.

Interacciones.

- Corresponden al sinergismo de potenciación entre el trimetoprim y la sulfonamida.

Recomendaciones.

* No deben administrarse a personas con antecedentes de hipersensibilidad a las sulfonamidas.

* La determinación de los niveles de la sulfonamida o de trimetoprim se recomiendan cuando se dan dosis altas, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal.

1) Quinolonas.

Acido nalixídico, cinoxacina, norfloxacin, ciprofloxacina, esparfloxacina, lomefloxacina, fleroxacin, pefloxacina, amifloxacina.

Mecanismo de acción.

Inhiben a la ADN girasa bacteriana por interferencia de la actividad ranurante y sellante de ésta, por lo que no se evita el enrollamiento del ADN no produciéndose la replicación de éste y la transcripción del ácido ribonucleico.

Reacciones adversas.

Náusea, molestias abdominales, cefalea y mareos. En infrecuentes ocasiones han surgido alucinaciones, delirio y convulsiones. En niños se han descrito artralgias e hinchazón articular.

La leucopenia y eosinofilia, e incrementos leves en las transaminasas plasmáticas son fenómenos que ocurren raras veces.

Interacciones.

- La ciprofloxacina y enoxacina inhiben el metabolismo de la teofilina y cafeína, aumentando los niveles plasmáticos de éstas últimas.

- La administración concomitante de un antiinflamatorio no esteroideo puede potenciar los efectos estimulantes que las quinolonas tienen en el SNC, se ha sabido de convulsiones en quienes reciben enoxacina junto con fenbuteno.

- Los antiácidos con aluminio y magnesio interfieren en la absorción de quinolonas.

Recomendaciones.

* No utilizarse en prepúberes o en embarazadas en general.

m) Clindamicina.

Es congénere de la lincomicina.

Mecanismo de acción.

Se une exclusivamente a la subunidad 50 S de ribosomas bacterianos y suprime la síntesis proteica.

Reacciones adversas.

Diarrea, se ha presentado colitis pseudomembranosa que puede ser letal.

Puede haber erupciones cutáneas, es poco habitual el eritema multiforme exudativo, granulocitopenia, trombocitopenia y reacciones anafilácticas.

La administración intravenosa puede provocar tromboflebitis local. La clindamicina inhibe la función neuromuscular.

Interacciones.

- Un bloqueador muscular puede intensificar el efecto de la clindamicina.
- El caolín disminuye la absorción intestinal de la lincomicina.
- Parece existir antagonismo de la lincomicina y clindamicina con la eritromicina.

Recomendaciones.

* En caso de aparición de colitis pseudomembranosa, debe interrumpirse el uso del fármaco y administrarse metronidazol o vancomicina por vía oral, aunque se sabe de recidivas.

n) Vancomicina.

Mecanismo de acción.

Se une a la terminación D-alanil-D-alanina en las unidades precursoras de la pared de la bacteria, inhibiendo la liberación de la unidad “anabólica” desde el portador, impidiendo la síntesis de peptidoglucano.

Reacciones adversas.

Resultado de hipersensibilidad, puede haber máculas cutáneas y anafilaxia.

Son infrecuentes la flebitis y el dolor en el sitio de inyección intravenosa. Se observan a veces escalofríos, erupciones y fiebres. El goteo intravenoso rápido puede ocasionar diversos síntomas como reacciones eritematosas o urticarianas, hiperemia facial, taquicardia e hipotensión. La hiperemia y el rubor extraordinarios que surgen a veces reciben el nombre de síndrome de “cuello rojo” u “hombre rojo”.

Las reacciones adversas más notables son ototoxicidad (puede provocar sordera) y nefrotoxicidad.

Interacciones.

Según la bibliografía no son de importancia (20).

Recomendaciones

* Debe tenerse cuidado cuando se administran junto con otros fármacos ototóxicos o nefrotóxicos como los aminoglucósidos o en personas con deficiente función renal.

* Sus niveles séricos se deben determinar habitualmente para supervisar el tratamiento y reducir el riesgo de toxicidad.

* Debe tenerse cuidado especial su administración en personas con síndrome de Down puesto que podrían agravarse las deficiencias auditivas, en aquellas que la presenten.

o) Polimixina B y Colistina.

Son medicamentos anfipáticos tensoactivos que contienen grupos lipófilos y lipófobos dentro de la molécula.

Interactúan potentemente con fosfolípidos y penetran en la estructura de membranas de la bacteria y terminan por romperlas.

Sólo se administran en forma local.

p) Bacitracina.

La bacitracina inhibe la síntesis de la pared bacteriana, actualmente su uso es sólo local, ya que el empleo parenteral ocasiona nefrotoxicidad grave.

A veces genera reacciones de hipersensibilidad, aunque son infrecuentes.

q) Metronidazol.

Puede combinarse con otros antibacterianos para el tratamiento de las infecciones mixtas por gérmenes aerobios y anaerobios.

Las reacciones adversas son náusea, sequedad de la boca, alteraciones del gusto, efectos de tipo disulfiram con alcohol y reacciones neurológicas poco frecuentes. Dada la posibilidad de teratogenia, no deben aplicarse a las mujeres embarazadas en general.

2.4. PROBLEMAS TIROIDEOS. (2, 12, 16, 18, 19, 20, 22)

Las hormonas tiroideas son importantes para el crecimiento y desarrollo de infantes y niños, así como para el metabolismo normal en todas las edades.

La incidencia de las enfermedades de la tiroides está incrementada en personas con síndrome de Down.

2.4.1. Hipotiroidismo.

Obedece a diversas anomalías que conducen a una síntesis insuficiente de hormonas tiroideas (16).

Se manifiesta en el 20 % de las personas con síndrome de Down, puede ser congénito debido a que la tiroides no se forma correctamente en la etapa embrionaria, o adquirido en edades posteriores como consecuencia de: autoinmunidad (anticuerpos contra la tiroides) o tiroiditis (donde el tejido tiroideo es reemplazado con células blancas y tejido fibroso) (22).

Algunos niños y jóvenes con síndrome de Down tienen una condición conocida como "hipertirotropinemia idiopática", con T₄ normal pero TSH elevada. Esto podría ser causado por un defecto neuroregulatorio de TSH, ya que cuando se analizan muestras de 24 hrs los niveles de TSH varían de normales a muy altos. Algunos centros recomiendan repetir las evaluaciones de T₄ y TSH cada 6 meses, sin instaurar tratamiento a menos que el nivel de T₄ sea bajo.

2.4.1.1. Manifestaciones clínicas.

Cansancio, intolerancia al frío, estreñimiento, aumento de peso, menorragia, bradicardia, edema. Retraso del desarrollo mental, de edad ósea, y de la dentición.

Tienen talla corta, nariz chata y de base ancha, separación considerable de los ojos, escasez de vello, piel seca y gruesa.

Algunas manifestaciones son semejantes a las que presentan las personas con síndrome de Down, lo que hace difícil detectar la enfermedad por éstas.

2.4.1.2. Diagnóstico.

Basado en la determinación de la tiroxina (T₄) y la tirotrópica (TSH) en suero.

Se recomienda que en todos los niños con síndrome de Down sea evaluada la función tiroidea al nacimiento, a los 6 meses de edad, al año de edad y posteriormente una vez cada año (22).

2.4.1.3. Tratamiento farmacológico.

Consiste en terapia de sustitución por tiroxina sintética, usualmente de por vida. La levotiroxina es el medicamento de elección, debido a su potencia constante y acción prolongada.

La dosis es manejada de acuerdo a los resultados de las pruebas en sangre para determinar cómo responde la tiroides.

a) Levotiroxina.

Mecanismo de acción.

Una vez estabilizada su concentración por la conversión continua a partir de la levotiroxina administrada, la T₃ penetra a la célula y se une a una proteína del citosol, el complejo formado está en equilibrio reversible con la T₃ libre y ésta última se une a receptores específicos en las mitocondrias (donde provoca la activación de enzimas con aumento de las reacciones oxidativas celulares) y en el núcleo, donde el complejo hormona-receptor se une al ADN para aumentar la cantidad de ARNm con la consiguiente síntesis proteica, incluyendo enzimas y proteínas estructurales.

Reacciones adversas.

A dosis elevadas puede presentarse taquicardia, palpitaciones, en casos graves podría provocar insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, así como ataques anginosos en pacientes coronarios pudiendo producirse infarto al miocardio.

Excitación psíquica, emotividad, insomnio, ansiedad y temblor. También diarrea, vómitos así como adelgazamiento .

Interacciones.

- El sucralfato, resina de colestiramina, complementos de hierro e hidróxido de aluminio pueden interferir en la absorción de la levotiroxina en el intestino.

- La ketamina puede provocar hipertensión y taquicardia en pacientes que reciben preparados tiroideos.

- La fenilhidantoína desplaza a la levotiroxina de su combinación proteica en la sangre, aumentando la hormona libre.

- Las hormonas tiroideas disminuyen la tolerancia a la glucosa, su administración puede aumentar el requerimiento de insulina o de los hipoglucemiantes sintéticos.

- Los estrógenos pueden aumentar la concentración de la globulina fijadora de tiroxina de manera que la tiroxina libre puede reducirse y disminuir su acción.

- Las hormonas tiroideas aumentan el catabolismo de los factores de la coagulación, en pacientes que reciben fármacos anticoagulantes son capaces de exagerar sus efectos con producción de hemorragias.

Recomendaciones.

* La administración de levotiroxina por vía oral debe realizarse en ayunas, ya que aumenta su absorción.

* Debe tenerse cuidado especial en el tratamiento de hipotiroidismo en personas con síndrome de Down que tienen cardiopatía, por las reacciones adversas que puede desencadenar la levotiroxina.

El hipotiroidismo afecta aún más el desarrollo intelectual del niño con síndrome de Down por un daño adicional al cerebro, pudiendo comprometer la función del sistema nervioso central. Entre más temprano se diagnostique, mayores serán las posibilidades de iniciar un tratamiento oportuno, sin deterioro de sus funciones intelectuales, su capacidad de aprendizaje y su calidad de vida.

2.4.2. Hipertiroidismo.

El término hipertiroidismo se restringe a padecimientos en los cuales hay liberación excesiva de hormonas tiroideas a consecuencia de hiperfunción de la glándula (16).

En personas con síndrome de Down es menos común que el hipotiroidismo. La causa usual es una enfermedad autoinmune (enfermedad de Graves), donde anticuerpos se unen al receptor de la hormona estimulante de la tiroides y lo activan (22).

2.4.2.1. Manifestaciones clínicas.

Piel enrojecida, se siente caliente y húmeda, músculos débiles y se observa temblor. La frecuencia cardiaca es rápida, y los latidos cardiacos son potentes. Aumento de apetito y pérdida de peso si la ingesta no es suficiente. Puede haber insomnio, dificultad para permanecer quieto, ansiedad y aprehensión, intolerancia al calor e incremento de la frecuencia de las defecaciones. En paciente de edad avanzada puede haber arritmias e insuficiencia cardiaca. Mirada de asombro característica y puede acompañarse de bocio.

2.4.2.2. Diagnóstico.

Basado en la medición de la T₄ y TSH en suero.

2.4.2.3. Tratamiento no farmacológico.

Consiste en la cirugía para remover parte de la tiroides y entonces comenzar terapia de sustitución si es necesario.

2.4.2.4. Tratamiento farmacológico.

Se interfiere directa o indirectamente en la síntesis, liberación o efecto de las hormonas tiroideas. Los fármacos antitiroideos son a menudo el primer curso de acción.

a) Fármacos antitiroideos. Tioureilenos.

Propiltiouracilo, metimazol, carbimazol.

Mecanismo de acción.

Bloquean la peroxidasa, lo cual evita la oxidación de yoduro o de grupos yodotirosil hacia el estado activo requerido. Interfieren, por tanto, en la

incorporación de yodo hacia residuos tirosil de la tiroglobulina, y bloquean el acoplamiento de estos residuos para formar yodotironinas.

Reacciones adversas.

Erupciones urticarianas, morbiliformes, papulosas, algunas veces pigmentación anormal de la piel, pérdida de cabello y edema en las piernas.

Puede producirse púrpura trombocitopénica, especialmente la agranulocitosis, asociada con dolor de garganta, fiebre y postración, pudiendo conducir a la muerte.

Fiebre medicamentosa, hepatitis colestásica con ictericia, adenopatías, pérdida del gusto y dolores articulares.

Interacciones.

De acuerdo a la bibliografía no son de importancia (20).

Recomendaciones.

* Los pacientes deben recibir instrucciones para suspender la medicación y acudir al médico en caso de fiebre, faringitis u otras manifestaciones de infección.

* Conviene vigilar el recuento leucocitario en los pacientes, en intervalos quincenales, para detectar la agranulocitosis.

b) Yoduro.

Mecanismo de acción.

Inhiben la proteasa responsable de la liberación de las hormonas tiroideas, así como inhibición de tirocitos.

Reacciones adversas.

Algunos individuos tienen sensibilidad notoria al yoduro o preparaciones orgánicas por vía intravenosa. El angioedema es el síntoma más sobresaliente y la inflamación de la laringe puede conducir a sofocación y posibles hemorragias cutáneas.

También puede haber manifestaciones de hipersensibilidad tipo enfermedad del suero. como fiebre, artralgia, agrandamiento de ganglios linfáticos, y eosinofilia, se ha descrito púrpura trombocitopénica trombótica y periarteritis nodosa letal.

Interacciones.

- La administración conjunta de yoduro de potasio y carbonato de litio es capaz de actuar sinérgicamente en la producción de hipotiroidismo.
- El cloruro de sodio puede acelerar la excreción renal de los yoduros.

Recomendaciones.

- * No debe administrarse por vía intravenosa.
- * No debe administrarse yoduro en grandes cantidades a embarazadas en general por el peligro de inducir hipotiroidismo con bocio fetal.

c) Yodo radiactivo.

El más utilizado es el I^{131} .

Mecanismo de acción.

El I^{131} es captado eficazmente por la tiroides, incorporándose a los yodoaminoácidos, depositándose en el coloide de los folículos, a partir del cual se libera con lentitud. Así, la radiación se origina dentro del folículo y actúa casi exclusivamente sobre las células parenquimatosas del tiroides, con poco daño o ninguno del tejido circunvecino. La picnosis y necrosis de las células foliculares van seguidas por desaparición del coloide y fibrosis de la glándula.

Reacciones adversas.

A grandes dosis puede aparecer hipotiroidismo en el transcurso de unos meses.

Recomendaciones.

- * El yodo radiactivo está contraindicado en embarazo en general y lactancia.

* En adultos con síndrome de Down puede destruirse la tiroides con yodo radiactivo con posterior terapia de sustitución. Sin embargo, **no** es usado en niños con síndrome de Down debido al riesgo elevado a **desarrollar** cáncer en la tiroides.

La enfermedad cardíaca es una de las **complicaciones del hipotiroidismo**. Las personas con cardiopatía de base sufren una **recaída** o deterioro de la insuficiencia cardíaca. Es importante, por tanto, un **diagnóstico** y tratamiento rápido en personas con síndrome de Down con cardiopatía.

2.5. LEUCEMIAS AGUDAS. (4, 16, 19, 20)

Son neoplasias derivadas de las células **hematopoyéticas** que proliferan inicialmente en la médula ósea antes de diseminarse a **la sangre periférica**, bazo, ganglios linfáticos, y demás tejidos (16).

La leucemia aguda se caracteriza por la **proliferación clonal** de células hematopoyéticas inmaduras, con un defecto en la **maduración** más allá de la fase de mieloblasto o promielocito en la leucemia mielógena **aguda (LMA)** o de la fase de linfoblasto en la leucemia linfoide aguda (LLA) (16).

Aproximadamente el 1 % de las personas **con síndrome de Down** desarrolla algún tipo de leucemia aguda. Los niños **con esta** alteración genética tienen una probabilidad de 10 a 15 veces mayor de tener **leucemia**, las causas de ésta predisposición son desconocidas.

La leucemia mielógena aguda es la forma **predominante** en niños con síndrome de Down menores de 4 años y la leucemia **linfoide aguda** es más común en niños más grandes. La leucemia megacarioblástica es **la forma** más común de LMA en estos niños, quienes tienen un riesgo **400 veces mayor** de desarrollarla (23).

Los recién nacidos con síndrome de Down **pueden** tener un desorden mieloproliferativo transitorio (TMD) semejante a la leucemia megacarioblástica que se resuelve espontáneamente, aunque del 20 al 30 % de los bebés afectados desarrollan posteriormente LMA (24).

Estudios anteriores indicaron que la proporción de leucemia linfoide o mielógena en niños con síndrome de Down era aproximada a la población pediátrica general : 4 linfoides por 1 mielógena. Estudios recientes reportan un incremento de LMA en estos niños, haciendo que la proporción de LMA a LLA sea alrededor de uno a uno. Es improbable un incremento en la incidencia de LMA en niños con esta alteración genética en las décadas pasadas, por lo que se cree que este incremento es debido a un mayor reconocimiento de la leucemia megacarioblástica, la inclusión del TMD, más registros de niños con síndrome de Down en los estudios, así como a una distinción mejor de la leucemia megacarioblástica de la leucemia linfoide (23).

El concepto de una pobre supervivencia total en personas con síndrome de Down con leucemia atribuido a una excesiva toxicidad relacionada a la quimioterapia o a un incremento en la susceptibilidad a la infección, ha sido revisado. Se ha establecido que no existe justificación para la negativa de instaurar la quimioterapia convencional o trasplante de médula ósea en niños con esta alteración genética. (25)

2.5.1. Manifestaciones clínicas.

La LLA y LMA comparten muchas características clínicas. Pueden empezar con pancitopenia sin blastos circulantes, con un recuento leucocitario normal o con leucocitosis marcada. Se pueden presentar manifestaciones con anemia como palidez, fatigabilidad fácil y disnea de pequeños esfuerzos.

Son frecuentes las hemorragias, con petequias y hematomas fáciles. Pueden producirse hemorragias espontáneas que afectan al SNC, a los pulmones o a otras vísceras. Presentan a menudo coagulación intravascular diseminada (CID) con tiempos elevados de protrombina y parcial de tromboplastina, niveles bajos de fibrinógeno y productos de degradación en plasma.

La infección es frecuente en encías, piel, tejidos perirectales, pulmón y vías urinarias. A menudo se presentan septicemias sin motivo aparente.

Existe hepatomegalia y esplenomegalia debidas a infiltración leucémica. La afectación visceral puede producir síntomas de náusea, plenitud abdominal o saciedad precoz.

Pueden aparecer masas de tejido blando de células leucémicas (cloromas) en cualquier localización. Se producen síntomas relacionados con la expansión de la masa de células malignas, tales como dolor óseo o hiperestesia esternal, las lesiones osteolíticas son raras.

Por infiltración de células leucémicas en el espacio subaracnoideo se produce meningitis leucémica. Los síntomas pueden ser cefalea, náuseas o parálisis de los nervios craneales, cuando avanza la enfermedad aparecen papiledema, convulsiones y alteraciones cognitivas.

Puede haber alteraciones metabólicas como hiponatremia, hipopotasemia o hiperuricemia.

2.5.2. Diagnóstico.

El diagnóstico de la leucemia aguda requiere la demostración de células leucémicas en médula ósea, sangre periférica o tejidos extramedulares.

El diagnóstico del tipo de leucemia (linfoide o mielógena) se basa actualmente en una combinación de características morfológicas, inmunofenotípicas y citoquímicas, así como la evidencia de translocaciones genéticas específicas cuando éstas están presentes.

2.5.3. Tratamiento no farmacológico.

- Radiaciones.
- Transplante de médula ósea. Alogénico o autólogo.
- Inmunoterapia. Actualmente se está investigando la utilización de anticuerpos monoclonales que reaccionan con los antígenos celulares de superficie de los blastos de la leucemia, la activación de citocinas de la inmunidad celular, y agentes inmunoestimulantes inespecíficos. Su eficacia está aún por demostrarse (16).

2.5.4. Tratamiento farmacológico.

El tratamiento de la leucemia aguda se divide en :

Tratamiento de inducción de la remisión. Implica una intensa quimioterapia sistémica con el fin de reducir la masa de células leucémicas por debajo del nivel de detección clínica

Tratamiento de consolidación o de refuerzo precoz. Consiste en quimioterapia sistémica adicional para reducir aún más la masa de células leucémicas y, en el caso ideal, erradicarlas.

Tratamiento de mantenimiento. Consiste en quimioterapia a dosis bajas durante varios años.

Tratamiento de sostén. Comprende la administración de productos sanguíneos para contrarrestar la mielosupresión inducida y el tratamiento de las infecciones. Los enfoques más recientes implican el uso de factores de crecimiento hematopoyéticos y soporte de células progenitoras hematopoyéticas.

a) Tratamiento de LLA.

La combinación de vincristina y prednisona con L-asparaginasa o daunorrubicina induce remisiones completas en más del 90 % de los niños con LLA. El fracaso en la remisión puede atribuirse a la aparición de resistencia a los fármacos, infecciones graves o leucemia en el SNC.

En los pacientes que logran la remisión es necesario el tratamiento profiláctico del SNC para impedir la meningitis leucémica ya que es un factor de recidiva. Se utiliza la radiación cerebral total en combinación con metotrexato intratecal.

Posteriormente se debe continuar con el tratamiento de mantenimiento. La forma óptima consiste en administrar quimioterapia combinada en dosis próximas a la tolerancia máxima, utilizando 6-tioguanina, mercaptopurina, citarabina, metotrexato, ciclofosfamida, doxorubicina o etopósido. La combinación de 6-mercaptopurina y metotrexato es la pauta de mantenimiento más utilizada, pero en adultos y niños con mal pronóstico se utilizan antraciclinas y citarabina.

* Para mayor información sobre los fármacos utilizados consultar el punto 2.5.4.1.

Los niños con síndrome de Down con LLA tienen una proporción de respuesta semejante a la terapia convencional comparados con niños sin síndrome de Down, aunque comúnmente tienen una toxicidad pronunciada asociada con el metotrexato (24) (consultar inciso "b" del punto 2.5.4.1.).

b) Tratamiento de LMA.

La combinación de citarabina con antraciclinas (daunorrubicina o mitoxantrona) da lugar a un 60 a 80 % de remisión en pacientes menores de 60 años.

Los pacientes en remisión requieren tratamiento ulterior. Los mejores resultados se han obtenido en pacientes que recibieron 2 a 3 ciclos intensivos de quimioterapia de consolidación, similar al régimen de inducción.

Puede producirse afectación del SNC que, en este caso, rara vez constituye una localización aislada de recidiva y suele producirse en el contexto de una recidiva sistémica. Se trata con radiación craneal y quimioterapia intratecal con citarabina, metotrexato o ambos. El tratamiento profiláctico del SNC no ha mejorado ni la duración de la remisión, ni la supervivencia.

* Para mayor información sobre los fármacos utilizados consúltese el punto 2.5.4.1.

Estudios recientes han reportado que los niños con síndrome de Down con LMA tienen la más alta proporción de supervivencia que cualquier otro grupo de personas con LMA. Estos resultados sugieren que no es necesaria una mayor intensificación de la terapia para el tratamiento de niños con síndrome de Down con LMA, y que la disminución de la intensidad de ésta podría reducir la toxicidad relacionada al tratamiento, manteniendo una buena proporción de supervivencia (23).

Un componente común a todos estos protocolos de tratamiento de LMA es la citarabina. Se ha observado una alteración del metabolismo de ésta en mieloblastos de personas con síndrome de Down, que podría explicar la mejor respuesta al tratamiento en éstas personas (consultar inciso “c” del punto 2.5.4.1.)

2.5.4.1. Fármacos antineoplásicos.

a) Mostazas nitrogenadas. Ciclofosfamida

Mecanismo de acción.

Los agentes alquilantes se transforman en compuestos electrófilos potentes muy reactivos que tienen la propiedad de unir grupos alquilo a las proteínas y a los ácidos nucleicos.

El átomo N 7 de la guanina es más susceptible a la formación de enlaces covalentes con los agentes de alquilación mono y bifuncionales. Esta alquilación puede traer como consecuencia el que la guanina no se acople al ADN durante la síntesis de éste, a una despurinación o a formación de enlaces cruzados entre dos cadenas de ác. nucleico o la unión de un ác. nucleico a una proteína. Todo lo anterior interfiere en la proliferación celular, en particular en la síntesis de ADN y la división celular.

Reacciones adversas.

Producen mielosupresión aguda, suprimen la inmunidad celular y humoral. Se producen úlceras en las mucosas de la boca y pérdida del epitelio intestinal, predisponiendo con ello a sepsis bacteriana.

Otros efectos menos comunes pero irreversibles y mortales son la fibrosis pulmonar y enfermedad venocluyente del hígado.

La ciclofosfamida libera un metabolito nefrotóxico y urotóxico: la acroleína. Esta ocasiona cistitis hemorrágica grave. Con la ciclofosfamida no existen manifestaciones agudas e intensas o tardías en el SNC, pero puede haber náusea y vómito.

Causa alopecia reversible, amenorrea permanente, ante todo en perimenopáusicas, y azoospermia irreversible en varones. Pueden ser teratogénicos.

Interacciones.

- La ciclofosfamida disminuye el nivel plasmático de la pseudocolinesterasa, la cual metaboliza a la succinilcolina, con el aumento de la acción de ésta última que puede producir apnea prolongada.

- El alopurinol aumenta la depresión de la médula ósea producida por la ciclofosfamida.

- El cloranfenicol es capaz de deprimir el metabolismo de la ciclofosfamida, disminuyendo su acción.

Recomendaciones.

* Debe emplearse con precaución y bajo estricta vigilancia médica, ya que su margen de seguridad es estrecho.

* Deben efectuarse frecuentes exámenes hematológicos, una vez por semana o por lo menos antes de cada serie de tratamiento.

* La administración conjunta de 2-mercaptoetanosulfonato (MESNA) evita la toxicidad de la acroleína, ya que libera sulfhidrilos y se conjuga con los metabolitos tóxicos en la orina.

* Para la cistitis hemorrágica, lo mejor es la administración de líquido abundante, 3 litros por día.

* La administración debe suspenderse ante el primer signo de disuria o hematuria.

* Como regla general para la ciclofosfamida y demás fármacos antineoplásicos que se describirán, no deben administrarse a mujeres embarazadas en general.

b) Análogos del ácido fólico. Metotrexato.

Mecanismo de acción.

Inhíbe a la enzima dehidrofoloreductasa (DHFR) evitando la formación de tetrahidrofolato, con lo que hay deficiencia intracelular de coenzimas de folato y acumulación del poliglutamato de dihidrofolato, que es un sustrato inhibidor tóxico. Lo anterior conduce a una inhibición de la síntesis de nucleótidos purínicos y timidilato, con la posterior inhibición de la síntesis de ADN y ARN y muerte celular.

Reacciones adversas.

Se manifiestan en médula ósea y en epitelio intestinal, con peligro de hemorragia espontánea o infección mortal.

Alopecia, dermatitis, neumonitis intersticial, nefrotoxicosis, deficiencia de la oogénesis o la espermatogénesis, aborto espontáneo, es teratogénico. La disfunción hepática suele ser reversible, pero a veces culmina en cirrosis.

La administración intrarraquídea de metotrexato suele causar meningismo y respuesta inflamatoria en líquido cefalorraquídeo. En raras ocasiones se advierten convulsiones, coma y muerte.

Interacciones.

- El alcohol es capaz de aumentar la hepatotoxicidad del metotrexato.
- El probenecid es capaz de inhibir la excreción renal del metotrexato, con aumento de su nivel plasmático y posible intoxicación.
- Los salicilatos y fenilbutazona pueden desplazar al metotrexato de su combinación con las proteínas plasmáticas y disminuir la excreción renal del mismo, aumentando sus niveles plasmáticos.
- Los aminoglucósidos por vía oral (neomicina) pueden disminuir la absorción gastrointestinal del metotrexato.
- Las sulfonamidas (sulfisoxazol) pueden desplazar al metotrexato de su combinación con las proteínas plasmáticas.

Recomendaciones.

* El leucovorin puede contrarrestar los efectos tóxicos del metotrexate, ya que es una coenzima de folato reducida, que es convertida en otros cofactores de folato activos.

* Para evitar la precipitación urinaria del metotrexato a dosis elevadas, se recomendará la ingestión abundante de líquido y la administración de alcalinizantes.

* No se administre en depresión funcional de la médula ósea o en insuficiencia renal.

Garré y cols. (26) reportaron hace ya varios años niveles plasmáticos más altos del metotrexato, así como una mayor toxicidad a éste, en personas con síndrome de Down.

Peeters y cols. (27) realizaron estudios "in vitro" en cultivos de linfocitos de personas con síndrome de Down para evaluar la toxicidad del metotrexato cuando dichas personas ingieren suplementos de ácido fólico. Obtuvieron que los linfocitos de las personas con síndrome de Down que recibieron estos suplementos exhiben una menor toxicidad al metotrexato en comparación con los linfocitos de las personas con esta alteración genética que no recibieron dichos suplementos. Estos resultados sugieren que la toxicidad "in vitro" del metotrexato, característica en estas personas, puede ser disminuída por la administración "in vivo" de altas dosis de ácido fólico.

Los autores mencionados en el párrafo anterior sostienen la hipótesis de que la toxicidad aumentada del metotrexato en personas con síndrome de Down es debida a un efecto de dosis génica de enzimas, cuyos genes se encuentran en el cromosoma 21, que intervienen en el metabolismo de las purinas. Es posible, por tanto, que el ácido fólico sea benéfico debido a una regulación inhibitoria del exceso de la síntesis de purinas. Sin embargo, son necesarias más investigaciones para explicar la excesiva toxicidad del metotrexato en personas con síndrome de Down y el beneficio aparente de la terapia con ácido fólico.

c) Análogos de pirimidina. Citarabina.

La citarabina (arabinósido de citosina o AraC) es análogo del nucleósido de citidina.

Mecanismo de acción.

Es reconocida enzimáticamente como una 2'-desoxirribosa y fosforilada hasta dar trifosfato de nucleósido (AraCTP) que compite con dCTP para su incorporación en el ADN, sitio en el cual bloquea la elongación del filamento de ADN y su función de plantilla para sintetizar ácido ribonucleico (ARN).

Reacciones adversas.

Es un agente mielosupresor potente, puede inducir leucopenia intensa, trombocitopenia y anemia, con notables cambios megaloblásticos. Otras manifestaciones consisten en trastornos gastrointestinales, estomatitis, conjuntivitis y disfunción hepática leve y reversible, neumonitis, fiebre y dermatitis.

Interacciones.

De acuerdo a la bibliografía no son de importancia (20).

Recomendaciones.

- Es el antimetabolito más importante que se utiliza en el tratamiento de la leucemia mielógena aguda.

Taub y cols. (24) realizaron un estudio "in vitro" donde compararon la respuesta a la citarabina de mieloblastos de personas con síndrome de Down respecto a los mieloblastos de personas sin este síndrome, y de igual manera con líneas celulares.

Los mieloblastos de personas con síndrome de Down fueron más sensibles a ara-C comparados con mieloblastos no trisómicos, siendo los niveles medios de ara-CTP (metabolito farmacológicamente activo) más altos. Las líneas celulares con trisomía 21 también generaron niveles más altos de ara-CTP comparados con líneas celulares con número diploide de cromosomas.

Estos resultados sugieren que el aumento del metabolismo de ara-C en células de estas personas, es un factor contribuyente a la mayor proporción de supervivencia de niños con esta alteración genética con LMA, apoyando además la hipótesis de que genes localizados en el cromosoma 21 contribuyen al aumento del metabolismo de ara-C, por un efecto de dosis génica.

El metabolismo aumentado de ara-C podría contribuir además a una excesiva toxicidad mediada por ésta. Sin embargo, Lang y cols. (23) no encontraron elevada toxicidad a altas dosis de ara-C en terapia de postremisión entre los niños con síndrome de Down. Se requieren, por tanto, más investigaciones para determinar las causas del metabolismo aumentado de ara-C.

Por otra parte, se está investigando la utilización de dosis más bajas de ara-C en el tratamiento de LMA en estas personas, al parecer con buenos resultados (25).

d) Análogos de purina.

- Mercaptopurina.

Es un análogo de la base púrica hipoxantina.

Mecanismo de acción.

La mercaptopurina entra en competición con la hipoxantina por la enzima hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa (HGPRT) y se transforma en el ribonucleótido 6-tioinosina-5'-fosfato (T-IMP). Este último es sustrato inadecuado para la guanilcincasa (enzima que transforma GMP y GDP) por lo que hay acumulación de T-IMP, el cual puede inhibir algunas reacciones metabólicas vitales para la biosíntesis de nucleótidos de purina. Asimismo esta acumulación puede ocasionar "seudoinhibición retroalimentaria" de la primera fase "comprometida" de la vía de novo de dicha biosíntesis. Se ha demostrado que la mercaptopurina puede incorporarse en el ADN celular en forma de tioguanina desoxirribonucleótido. Todo lo anterior en su conjunto inhibe la síntesis de ADN y de ARN que contiene poliadenilato, sin embargo no se conoce con exactitud la forma en que influye su incorporación al ADN y su intervención en la génesis de sus efectos terapéuticos o tóxicos.

Reacciones adversas.

Produce depresión de la médula ósea, aunque con mayor lentitud que con los antagonistas del ácido fólico.

Puede haber anorexia, náusea y vómito; la estomatitis y la diarrea son raras. Su aparición se ha relacionado con estasis biliar y necrosis hepática. Se ha informado de manifestaciones dermatológicas.

Puede provocar aborto espontáneo en mujeres embarazadas en general y es teratogénico.

Interacciones.

- El alopurinol inhibe la enzima xantina oxidasa, la cual metaboliza a la mercaptopurina, disminuyendo la biotransformación de ésta última e incrementando su toxicidad.

- La mercaptopurina aumenta la síntesis de protrombina, con disminución de la acción de los anticoagulantes sintéticos.

Recomendaciones.

* No debe utilizarse si existe daño hepático previo.

- Tioguanina.

Es un análogo de la base púrica guanina.

Mecanismo de acción.

La tioguanina es sustrato de la HGPRT y se transforma en el ribonucleótido 6-tioguanina-5'-fosfato (6-tioGMP), que es un sustrato ineficiente, pero definido para que actúe la guanililcinasa, por lo que se acumula. Hay conversión lenta a 6-tioGDP y 6-tioGTP y penetración de los nucleótidos de tioguanina en los ácidos nucleicos de las células. La acumulación de 6-tioGMP, puede causar "pseudoinhibición retroalimentaria" de la biosíntesis de los nucleótidos de purina.

Reacciones adversas.

Incluyen depresión de la médula ósea y efectos gastrointestinales, éstos últimos menos intensos que con la mercaptopurina.

Interacciones.

De acuerdo a la bibliografía no son de importancia (20).

Recomendaciones.

* Tiene utilidad particular en el tratamiento de leucemia granulocítica aguda cuando se administra junto con la citarabina.

e) Alcaloides de la vinca. Vincristina.

Mecanismo de acción.

La vincristina se une específicamente a la tubulina impidiendo así la capacidad de esta proteína de polimerizarse y formar microtúbulos. Al verse

afectada la síntesis de huso acromático (formado por microtúbulos de tubulina), la división celular se detiene en metafase, culminando en muerte celular.

Reacciones adversas.

Insensibilidad, hormigueo de las extremidades, pérdida de reflejos tendinosos y debilidad de músculos de las extremidades, pudiendo llegar a la pérdida de función motora. En raras ocasiones ocurre parálisis de cuerdas vocales o pérdida de la función de los músculos extraoculares. Tiene efectos acumulativos sobre el SNC.

A dosis altas, ocasiona estreñimiento o constipación intensos. La aplicación intrarraquídea inadvertida de vincristina causa neurotoxicosis central devastadora y mortal, con convulsiones y coma irreversible.

Puede causar alopecia reversible, se ha indicado aparición de toxicidad isquémica del corazón.

Interacciones.

De acuerdo a la bibliografía no son de importancia (20).

Recomendaciones.

* La pérdida de la función motora obliga a interrumpir el uso de vincristina.

* La constipación se trata con fármacos laxantes.

* Las dosis altas son mejor toleradas por niños que por adultos, éstos últimos sufren efectos tóxicos intensos en el SNC.

f) Epidodofilotoxinas. Etopósido.

Mecanismo de acción.

Forma un complejo ternario con una topoisomerasa II y ADN, lo que interfiere con la función de la topoisomerasa de manera que ésta enzima queda unida al extremo libre de la cadena o filamento roto de ADN, de modo que se acumulan roturas en el ADN y la célula muere.

Reacciones adversas.

Leucopenia y en ocasiones trombocitopenia aunque no tan intensa. Puede causar náusea, vómito, estomatitis y diarrea. La alopecia es común pero reversible.

Se ha observado fiebre, flebitis, dermatitis, y reacciones alérgicas que incluyen anafilaxia.

Interacciones.

De acuerdo a la bibliografía no son de importancia (20).

Recomendaciones.

* No administrarse si existe leucopenia acentuada.

g) Antibióticos antraciclínicos. Daunorrubicina y doxorrubicina.

Mecanismo de acción.

Se intercalan en la doble hélice del ADN, se producen roturas en filamentos solos o dobles. De esta forma el ADN no puede actuar como molde para formar el ácido ribonucleico, inhibiendo además su duplicación.

Reacciones adversas.

Depresión de la médula ósea, estomatitis, alopecia, trastornos gastrointestinales y manifestaciones dermatológicas. La toxicidad del corazón es peculiar, se caracteriza por taquicardias, arritmias, disnea, hipotensión, derrame pericárdico e insuficiencia congestiva que casi no reacciona a los digitálicos.

Pueden producir trastornos locales por extravasación que da lugar a necrosis y ulceraciones pudiendo afectar estructuras profundas y requerir extirpación quirúrgica e injertos.

Interacciones.

Segun la bibliografía no son de importancia (20).

Recomendaciones.

* Sólo se administra por vía intravenosa, por lo que debe hacerse con mucho cuidado para evitar su extravasación.

* Avisar al paciente que con su uso, la orina puede adquirir un tono rojizo.

* La mielosupresión y la leucopenia limitan la dosis.

* La administración concomitante con dexrazoxano (quelador de hierro) o de la amifostina o su metabolito activo, puede disminuir la lesión al corazón.

* La combinación de daunorrubicina con citarabina o idarrubicina constituye la terapia más indicada en el tratamiento de leucemia no linfoblástica aguda.

h) Análogo de la doxorubicina. Mitoxantrona.

Ejerce su acción antitumoral al estimular la formación de roturas en los filamentos de ADN, acción mediada por la topoisomerasa, también se intercala con el ADN.

Produce mielosupresión aguda y mucositis como efectos tóxicos principales, causa menos toxicidad al corazón, menos náusea, vómito y alopecia que la doxorubicina.

Se ha probado para el tratamiento de leucemias no linfocíticas agudas como componente de un régimen que incluye la citarabina.

i) Enzimas. L-Asparaginasa.

Mecanismo de acción.

La L-Asparaginasa, al catalizar la hidrólisis de la L-asparagina y transformarla en ácido aspártico y amoníaco, priva a las células leucémicas susceptibles (dependientes del aporte exógeno de este aminoácido, ya que no pueden sintetizarlo) de la asparagina necesaria para la síntesis de proteínas, lo cual provoca su muerte.

Reacciones adversas.

Ocasiona efectos mínimos en la médula ósea y la mucosa gastrointestinal. Los efectos tóxicos más intensos son consecuencia de su antigenicidad, observándose reacciones de hipersensibilidad que pueden ser mortales.

Otros efectos son consecuencia de la inhibición de la síntesis proteica en tejidos normales. Incluyen hiperglucemia por deficiencia de insulina, anomalías de la coagulación por deficiencia de factores o hipoalbuminemia. Los problemas de coagulación pueden asumir la forma de trombosis o episodios hemorrágicos. Una complicación rara pero devastadora es la hemorragia intracraneal.

En ciertos casos se produce coma, que se ha atribuido a la toxicidad del amoníaco producido por la hidrólisis de la L-asparagina. Se ha observado pancreatitis, pero se desconoce su causa.

Interacciones.

De acuerdo a la bibliografía no son de importancia (20).

Recomendaciones.

* En pacientes hipersensibles, puede utilizarse la PEG-asparaginasa (una forma de la enzima de *E. Coli* modificada por conjugación a polietilenglicol) o la enzima de *Erwinia chrysanthemi*.

* Los trastornos de hipersensibilidad se tratan con corticosteroides, antihistamínicos y adrenalina en casos agudos.

* No utilizarse en personas alérgicas, con trastornos pancreáticos o hepáticos.

j) Corticosteroides suprarrenales. Prednisona.

Las reacciones adversas, interacciones y recomendaciones de los corticosteroides se exponen en el tema de epilepsia (consultar el inciso "a" del punto 2.6.2.3).

La prednisona se utiliza en quimioterapia combinada en la leucemia linfocítica aguda debido a sus efectos antilinfocíticos. La terapéutica con glucocorticosteroides destruye algunas células malignas linfoides.

La leucemia en el adulto en general rara vez mejora con los corticosteroides, pero éstos permiten controlar eficazmente muchos síntomas de la enfermedad, incluso las manifestaciones hemorrágicas de la trombocitopenia, aunque de manera temporal, sin cambios demostrables en el número de plaquetas.

La leucemia no debe ser un motivo que impida a los padres realizar las actividades necesarias para llevar a los niños con síndrome de Down a la edad adulta en las mejores condiciones posibles.

2.6. EPILEPSIA. (12, 13, 16, 18, 19, 20, 28)

Las epilepsias constituyen un grupo de trastornos que se caracterizan por la presencia de alteraciones crónicas, recidivantes y paroxísticas de la función neurológica, secundarias a un trastorno de la actividad eléctrica de cerebro (16).

La frecuencia de desórdenes convulsivos en personas con síndrome de Down (5 - 10 %) es más grande que en la población general, pero más bajo que en personas con deficiencia mental debido a otras etiologías.

Parecen existir dos periodos en que los ataques de epilepsia son más comunes en personas con síndrome de Down. El primero ocurre en los primeros dos años de vida, siendo los más comunes : espasmos infantiles y convulsiones tónico-clónicas (gran mal). El segundo periodo puede ubicarse entre los 15-25 años, y es caracterizado por convulsiones tónico-clónicas. (28)

La elevada incidencia de convulsiones en personas con síndrome de Down es resultado no sólo de un desarrollo anormal del cerebro, sino también de defectos cardiacos, infecciones e irregularidades de uno o más neurotransmisores.

2.6.1. Crisis tónico-clónicas (gran mal).

2.6.1.1. Manifestaciones clínicas.

El inicio se caracteriza por una pérdida súbita de la conciencia, contracción tónica de los músculos, con pérdida del control postural. El enfermo cae al suelo en postura de opistótonos, sufriendo un traumatismo y permaneciendo rígido durante muchos segundos. Puede producirse cianosis cuando se inhibe la respiración. Al poco tiempo se producen una serie de contracciones rítmicas de los cuatro miembros (fase clónica) que puede durar un periodo variable de tiempo y finaliza cuando se relajan los músculos. El individuo permanece inconsciente y sin posibilidad de ser despertado durante un periodo de minutos o más. Se produce un retorno gradual al estado de conciencia. Durante la crisis se puede

producir incontinencia urinaria o fecal, o bien mordedura de la lengua. En la fase posictal existe amnesia relacionada con la crisis y en ocasiones amnesia retrógrada. Son secuelas frecuentes la cefalea y la somnolencia, y el paciente puede no volver a sus niveles de funcionamiento previos hasta el transcurso de unos cuantos días.

2.6.1.2. Diagnóstico.

Basado en la historia clínica, exploración física, análisis de sangre y electroencefalograma (EEG).

Cuando el EEG es anormal se realizan estudios de resonancia magnética y de tomografía computarizada en el cerebro, para detectar anomalías estructurales. Cuando una convulsión es acompañada de fiebre u otros signos de infección, se realiza una punción lumbar para detectar infección en líquido cefalorraquídeo.

2.6.1.3. Tratamiento no farmacológico.

La extirpación quirúrgica de una lesión estructural (tumor, quiste, absceso, etc) que causa las convulsiones, así como del parénquima cerebral adyacente suele interrumpir la crisis o permitir un control más fácil de las mismas.

2.6.1.4. Tratamiento farmacológico.

Para reducir la toxicidad de los anticonvulsivos suele buscarse el tratamiento con un sólo fármaco. La medición de las concentraciones plasmáticas de los fármacos es aconsejable para lograr una medicación óptima, sobre todo cuando se inicia el tratamiento, en caso de fracaso de la terapéutica, cuando se manifiestan efectos tóxicos, o cuando se instituye tratamiento con muchos medicamentos. Aunque es sólo una guía terapéutica.

Las personas con síndrome de Down responden bien a los anticonvulsivos, en la mayoría de los casos. Cinco medicamentos han demostrado su utilidad en este tipo de crisis, los cuales se exponen a continuación.

a) Hidantoínas. Fenilhidantoína.

Mecanismo de acción.

Produce un retraso en la velocidad de recuperación de los canales de Na⁺ activados por voltaje a partir de la inactivación. Como consecuencia, la fenilhidantoína limita la activación repetitiva de los potenciales de acción evocados por la despolarización sostenida en la neuronas.

Reacciones adversas.

Por acción directa al SNC se pueden producir mareos, excitación psíquica, visión borrosa, a veces somnolencia, apatía y cefalea, en rara ocasiones ilusiones y alucinaciones hasta llegar a una franca psicosis. Son frecuentes los trastornos cerebelosos como: nistagmo, temblores, ataxia.

Gingivitis hiperplásica (tumefacción de las encías que se vuelven esponjosas, sangrantes, ocultando parte o la totalidad de los dientes).

La alcalinidad de la fenilhidantoína puede causar náusea, vómitos y aún hematemesis.

Puede producir alergia, consistente en erupciones morbiliformes, escarlatiniformes, eritema multiforme que se acompaña a veces de fiebre, hasta llegar al síndrome de Stevens-Johnson.

Existe neutropenia y leucopenia, se han registrado casos de aplasia eritrocítica, agranulocitosis y trombocitosis leve.

Puede producir malformaciones congénitas.

Interacciones.

- La administración concomitante con cloranfenicol, dicumarol, disulfiram, isoniazida, cimetidina o algunas sulfonamidas pueden incrementar la concentración de fenilhidantoína en el plasma, al disminuir su tasa metabólica.

- El sulfisoxazol, salicilatos y tolbutamida pueden competir por los sitios de fijación en las proteínas plasmáticas.

- El valproato y fenilbutazona reducen tanto la tasa metabólica de la fenilhidantoína como su fijación a proteínas plasmáticas, pudiendo incrementarse la fracción libre de fármaco.

- La carbamazepina puede intensificar el metabolismo de la fenilhidantoína produciendo su disminución en su concentración y viceversa.

- El fenobarbital puede incrementar la biotransformación de la fenilhidantoína por inducción enzimática, pero puede también disminuir su inactivación al parecer por inhibición competitiva. Además, disminuye la absorción oral de ésta.

- El alcohol por inducción enzimática es capaz de acelerar el metabolismo de la fenilhidantoína y disminuir su acción antiepiléptica.

- La fenilhidantoína intensifica el metabolismo de los corticosteroides, y puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos orales.

Recomendaciones.

* Cuando se administra por vía intravenosa debe ser en suero sin glucosa ya que precipita en presencia de ésta.

* Es posible reducir los trastornos gastrointestinales mediante la ingestión del medicamento con los alimentos o divididos en dosis más frecuentes.

* No administraría en pacientes con afección hepática.

b) Barbitúricos anticonvulsivos. Fenobarbital.

Mecanismo de acción.

Potencia la inhibición sináptica por una acción en el receptor GABA, incrementando la entrada de cloruro por reacción al GABA.

Reacciones adversas.

La más frecuente es la sedación aunque se desarrolla tolerancia durante la medicación prolongada. En dosis excesivas se desarrolla nistagmo y ataxia. En ocasiones produce irritabilidad e hiperactividad en niños y agitación y confusión en adultos de edad avanzada.

Puede dar lugar a erupción escarlatiniforme o morbiliforme, quizá con otras manifestaciones de alergia.

Se ha observado hipoprotrombinemia con hemorragia en neonatos cuyas madres recibieron fenobarbital en el embarazo.

Puede generar farmacodependencia, la supresión brusca es capaz de provocar un síndrome de abstinencia.

Interacciones.

- Por inducción enzimática el fenobarbital es capaz de acelerar la desaparición de corticosteroides, anticoagulantes orales, digitoxina, antagonistas beta-adrenérgicos, doxiciclina, anticonceptivos orales, griseofulvina, quinidina, sulfadimetoxina, testosterona, antidepresivos tricíclicos y zoxazolamina.

- La absorción del dicumarol y griseofulvina disminuye con el fenobarbital.

- En combinación con alcohol, isoniazida, metilfenidato y los inhibidores de la MAO aumentan los efectos depresivos sobre el SNC.

Recomendaciones.

* El fenobarbital tiene toxicidad relativamente baja, es barato y es uno de los fármacos más eficaces y de mayor uso como anticonvulsivo.

c) Desoxibarbítúricos. Primidona.

La primidona es un barbitúrico que se metaboliza hacia fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA).

Mecanismo de acción.

Similar al del fenobarbital, aunque menos potente. Sus efectos se atribuyen tanto al fármaco como a sus metabolitos activos.

Reacciones adversas.

Sedación, vértigos, mareos, náusea, vómito, ataxia y nistagmo. Son infrecuentes los efectos adversos graves, pero se ha notificado erupción morbiliforme, leucopenia, trombocitopenia, lupus eritematoso y linfadenopatía.

Interacciones.

- La administración conjunta con fenobarbital puede provocar niveles plasmáticos excesivos de fenobarbital.

- La administración concomitante con clorazepato dipotásico produjo trastornos psíquicos como irritabilidad y conducta agresiva..

- La fenilhidantoína por inducción enzimática incrementa la conversión de primidona en fenobarbital y el agregado de ác. valproico puede aumentar su nivel plasmático.

- La isoniazida es capaz de inhibir la biotransformación de la primidona a sus metabolitos.

- Otras interacciones están relacionadas con el fenobarbital.

d) Iminoestilbenos. Carbamazepina.

Mecanismo de acción.

Similar al de la fenilhidantoína. Su metabolito 10,11-epoxicarbamazepina puede contribuir a su eficacia anticonvulsiva.

Reacciones adversas.

Somnolencia, vértigo, ataxia y visión borrosa. Náusea, vómito, toxicosis hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis) y reacciones de hipersensibilidad (dermatitis, eosinofilia, linfadenopatía y esplenomegalia).

Se ha informado sobre diversas anomalías hepáticas (incremento transitorio de enzimas hepáticas en plasma) o pancreáticas.

Se ha comprobado teratogénesis en animales. La intoxicación aguda puede culminar en estupor, coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria.

Interacciones.

- El fenobarbital, fenilhidantoína y valproato aumentan el metabolismo de la carbamazepina.

- Incrementa la biotransformación de la fenilhidantoína, así como la conversión de primidona en fenobarbital. Disminuye las concentraciones del valproato.

- Puede acelerar por inducción enzimática el metabolismo de los anticoagulantes y de las tetraciclinas (doxiciclina) disminuyendo su acción.

Recomendaciones.

* Antes de empezar la administración, se debe realizar un recuento hemático completo y un estudio con pruebas de función hepática, repitiendo estos análisis a intervalos de 2 semanas hasta que se establezca la seguridad del fármaco.

* Debe evitarse el uso de la carbamazepina durante el embarazo en general.

e) **Acido valproico.**

Mecanismo de acción.

Similar al de la fenilhidantoína y carbamazepina.

Reacciones adversas.

Síntomas gastrointestinales transitorios, como anorexia, náusea y vómito. Sedación, ataxia y temblor.

Puede haber aumento de las enzimas hepáticas en plasma, una complicación infrecuente es la hepatitis fulminante, en muchos casos mortal. La administración conjunta con otros anticonvulsivos puede aumentar la formación de intermediarios tóxicos del metabolismo del valproato, y ejercer efectos hepatotóxicos independientes o ambos.

Interacciones.

- Puede incrementar las concentraciones plasmáticas del fenobarbital, por inhibición de su metabolismo.

- Puede bloquear el metabolismo de la fenilhidantoína, con posible incremento de la concentración del fármaco libre.

- El ác. valproico aumenta los niveles plasmáticos de la primidona.

Recomendaciones.

* De forma similar a la carbamazepina debe realizarse un recuento hemático completo antes de iniciar el tratamiento.

* La presencia de hepatitis fulminante no es precedida por pruebas anormales de la función hepática, lo que hace difícil la identificación anticipada.

2.6.2. Espasmos infantiles.

2.6.2.1. Manifestaciones clínicas.

Consisten en diferentes tipos de contracciones breves y sincrónicas de los músculos del cuello, el torso y ambos brazos (habitualmente en flexión), con duración de unos pocos segundos y algunas veces no afectan el estado de conciencia del infante. Pueden observarse como un rápido descenso de la cabeza y/o hombros del bebé si está parado o sentado.

2.6.2.2. Diagnóstico.

Basado en las mismas pruebas mencionadas en la crisis tónico-clónicas.

2.6.2.3. Tratamiento farmacológico.

Usualmente los espasmos son bien controlados en niños con síndrome de Down quienes tienen un mejor resultado comparado con la población general.

Los fármacos más adecuados son corticotropina (ACTH) o corticosteroides. Se han obtenido buenos resultados con el ácido valproico. El clonazepam es un auxiliar útil, aunque suele generar tolerancia.

a) Corticotropina o corticosteroides.

Puesto que los efectos de la corticotropina dependen de su acción para incrementar la secreción de corticosteroides, ha quedado reemplazada por éstos en sus aplicaciones clínicas.

Mecanismo de acción.

Se desconoce el mecanismo por el cual los corticosteroides son eficaces en el tratamiento de los espasmos infantiles.

Reacciones adversas.

Por supresión del tratamiento: insuficiencia suprarrenal aguda. Puede presentarse además el síndrome característico de la supresión caracterizado por fiebre, mialgias, artralgias y malestar general.

Por tratamiento continuo con dosis suprafsiológicas: Hipopotasemia, edema e hipertensión, hiperglucemia con glucosuria. Existe incremento de la sensibilidad a la infección. Posible riesgo de producir úlceras pépticas. Miopatía,

caracterizada por debilidad de músculos en la parte proximal de las extremidades, puede ser grave como para alterar la ambulación. Nerviosismo, insomnio, cambios de estado de ánimo y psicosis manifiesta, se observan tendencias suicidas. Cataratas. Osteoporosis y osteonecrosis. Retraso del crecimiento que puede sobrevenir por administración de dosis relativamente pequeñas en niños en general.

Puede tener efectos teratogénicos.

Interacciones.

- Los barbitúricos, fenilhidantoína, rifampicina por inducción enzimática incrementan el metabolismo de los corticosteroides con la disminución de su acción.

- La furosemina, tiazidas y clortalidona producen excreción aumentada de potasio, exagerando la pérdida debida a corticosteroides.

- Los hipoglucemiantes y los anticoagulantes orales son antagonizados por los corticosteroides.

- Los estrógenos pueden inducir un aumento de la transcortina en el plasma, de forma que puede retardarse el metabolismo de los corticosteroides.

- Los corticosteroides pueden acrecentar la tendencia ulcerogénica gastroduodenal de la indometacina y la aspirina.

- Los corticosteroides pueden exagerar la depleción de potasio producida por la anfotericina B.

Recomendaciones.

* Si se quiere utilizar la ACTH, es preferible administrar la cosintropina que es menos alérgica.

* Para impedir el síndrome de supresión adrenal de corticosteroides, debe realizarse la supresión del mismo lentamente, a manera de suspenderlo en un lapso de 15 a 20 días.

* En presencia de infecciones, deben administrarse sólo si es absolutamente necesario, en adición a tratamiento antimicrobiano o antimicótico.

* Es prudente ejercer vigilancia en cuanto a la formación de úlcera péptica en quienes reciben además antiinflamatorios no esteroideos.

* Es posible restituir el crecimiento lineal por medio de tratamiento con hormona del crecimiento, sin embargo se requieren más estudios para comprobar su eficacia.

* Realizar un examen periódico para detectar cataratas.

* La miopatía y la osteoporosis son indicaciones para suspender el tratamiento.

* Los corticosteroides están contraindicados o utilizarse con mucho cuidado en : tuberculosis activa, insuficiencia cardiaca congestiva grave, úlcera péptica presente o previa, psicosis, tromboembolismo reciente, osteoporosis, diabetes, glaucoma.

* Por lo mencionado, es muy importante una administración cuidadosa de corticosteroides en niños con síndrome de Down, ya que puede provocar retraso en el desarrollo, cataratas o agravar la situación en insuficiencia cardiaca.

b) Benzodiacepinas. Clonazepam.

Mecanismo de acción.

Potencia los efectos inhibitorios producidos por la estimulación de diversas vías GABAérgicas e incrementan los cambios inducidos por el GABA en el potencial de membrana, que podría deberse a un incremento de la frecuencia de descargas de apertura de los canales del Cl⁻ activados por el GABA.

Reacciones adversas.

Pueden ocurrir depresión cardiovascular y respiratoria cuando se administra por vía intravenosa, particularmente si ha habido tratamiento anterior con otros anticonvulsivantes o depresores centrales.

Por vía oral puede provocar somnolencia y letargo que tienden a desaparecer con la administración continua. Son menos infrecuentes la incoordinación muscular y ataxia.

Pueden provocar hipotonía, disartia y mareos, así como trastornos de la conducta, sobre todo en niños en general, como agresividad, hiperactividad, irritabilidad y dificultad para concentrarse. Se ha informado de anorexia e hiperfagia. El incremento de las secreciones salivales y bronquiales genera alteración en los niños.

Si se interrumpe su administración repentinamente pueden exacerbarse las convulsiones y desencadenarse un estado epiléptico.

Son capaces de generar farmacodependencia, que da lugar a cierta compulsión, dependencia psíquica, física y tolerancia.

Interacciones.

- Hay sinergismo de suma de las benzodiacepinas con el alcohol y barbitúricos.

- Las benzodiazepinas inhiben el metabolismo de la fenilhidantoína, por lo que su administración conjunta puede elevar los niveles sanguíneos de ésta última.

- Los antiácidos (hidróxido de aluminio o magnesio) pueden interferir con la absorción del clonazepam.

Recomendaciones.

* Suele desarrollarse tolerancia a los efectos anticonvulsivos del clonazepam después de 1 a 6 meses de administración.

2.7. PROBLEMAS VISUALES. (2, 12, 13, 14)

Los niños con síndrome de Down presentan con mucha frecuencia trastornos de los ojos, se desconocen las causas de lo anterior.

2.7.1. Cataratas.

Las cataratas se refieren a una opacificación del cristalino, que normalmente es claro y transparente.

Las cataratas congénitas se pueden presentar en el 3 % de los niños con síndrome de Down, y constituyen un problema serio, ya que pueden conducir a la pérdida de la visión si no son detectadas y corregidas quirúrgicamente a tiempo.

También pueden presentarse en la infancia y frecuentemente en la edad adulta. La sintomatología consiste en visión borrosa, deslumbramiento y alteración de la percepción del color. En personas con síndrome de Down, no se altera en forma importante la visión debido a que usualmente las cataratas son externas al eje visual, requiriéndose en forma ocasional la intervención quirúrgica para corregirlas.

La corrección quirúrgica de la catarata se realiza extirpando el núcleo y la corteza del cristalino y separándolo de la cápsula del mismo. En la mayoría de los adultos, se implanta posteriormente una lente de plástico en el interior de la cápsula del cristalino. Posteriormente se tendrá que asegurar la visión adecuada con gafas o lentes de contacto.

2.7.2. Miopía.

Consiste en vista corta y se presenta en alrededor del 50 % de niños con síndrome de Down. Este problema se corrige con el uso de gafas o lentes de contacto adecuados, indicados por el oftalmólogo.

2.7.3. Estrabismo.

En esta situación, los ojos son desviados o “bizcos”. Cuando se presenta durante el primer año de vida, en la mayoría de los casos desaparece en forma espontánea. Sin embargo, si persiste después de esa edad, el niño con síndrome de Down debe ser valorado por un oftalmólogo, ya que existe el riesgo de perder la visión en uno de los dos ojos si no se realizan medidas específicas de tratamiento.

2.7.4. Queratocono.

Es un problema raro en personas con síndrome de Down (2 al 7 %), pero cuando se presenta constituye un problema importante.

Consiste en un adelgazamiento y abultamiento de la córnea. Habitualmente aparece durante la pubertad o adolescencia y su manifestación más frecuente es la reducción rápida y progresiva de la agudeza visual. Otros síntomas son dolor en el ojo, enrojecimiento, lagrimeo constante y opacificación de la cornea que incluso puede llevar a la ceguera.

Se recomienda realizar evaluaciones oftalmológicas rutinarias a personas con síndrome de Down de los 6 a los 12 meses de edad, y posteriormente cada 1 ó 2 años (12).

La visión normal es importante para todo niño, máxime cuando éste presenta deficiencia mental, en este caso un daño adicional que menoscabe la vista puede limitar aún más el funcionamiento general del niño e impedirle participar en importantes procesos de aprendizaje.

2.8. DEFICIENCIA AUDITIVA. (2, 12, 13, 14, 16)

Alrededor del 60 al 80 % de las personas con síndrome de Down tienen deficiencia auditiva de débil a moderada.

Puede ser debido a una pérdida de la conducción de la audición, por aumento de cerumen en el canal auditivo, frecuentes infecciones del oído, acumulación de líquido en el oído medio, funcionamiento deficiente de la trompa de Eustaquio o configuración anormal de los huesos del oído medio, y menos frecuentemente por pérdida auditiva neurosensorial (alteraciones en el oído medio o del nervio auditivo).

2.8.1. Diagnóstico.

Exploración física (del conducto auditivo, membrana timpánica, nariz, nasofaringe y aparato respiratorio alto).

Un método de amplio uso es la medición de las respuestas auditivas evocadas del tronco encefálico (ABR), que es útil en situaciones en que la persona no puede o no quieren cooperar.

La prueba de las emisiones otoacústicas evocadas se puede efectuar rápidamente en los recién nacidos ya que se requiere poca experiencia, posiblemente se convierta en el método más adecuado para descartar la sordera en los recién nacidos.

Para niños de 6 a 8 años, puede realizarse la audiometría de fonación, aunque ésta técnica requiere de la colaboración de la persona y que entienda al menos órdenes sencillas.

Todos los niños con síndrome de Down deben ser evaluados audiológicamente dentro de los primeros 6 meses de vida, en los primeros 12 meses, anualmente hasta los tres años de edad y cada año de allí en adelante (12).

2.8.2. Tratamiento.

Las pérdidas auditivas de conducción pueden prevenirse mediante la administración de antibióticos en forma rápida y con duración correcta en casos de otitis media aguda (consúltase el punto 2.3.3 para mayor información), y mediante la reventilación del oído medio con sondas de timpanostomía en casos de derrame en el oído medio de seis semanas o más de duración. La vacunación de los lactantes contra la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo B permitirá prevenir una de las causas principales de sordera adquirida, como ha ocurrido con la vacunación contra el sarampión, parotiditis y rubéola.

En la pérdida de la audición ya establecida, puede recurrirse a la timpanoplastia, las sondas de timpanostomía, colocación de audifonos e implantes cocleares.

La pérdida de la audición en niños pequeños puede afectar su desarrollo psicológico y emocional. Por lo que es muy importante la vigilancia adecuada del oído del niño y un rápido tratamiento si se descubre una deficiencia del mismo. Se ha observado que en los niños con síndrome de Down una pérdida incluso ligera de la audición, puede significar una reducción en la capacidad de desarrollo de su expresión verbal

2.9. PROBLEMAS DENTALES. (14, 16)

En los niños con síndrome de Down existe un retraso en el brote de los dientes, a consecuencia quizá de tener una cavidad bucal más pequeña o menos desarrollada, pudiendo completarse la erupción de los dientes de leche hasta los 4 ó 5 años de edad. Asimismo, el orden en que lo hacen es frecuentemente desordenado, en ocasiones pueden brotar las muelas antes que los dientes.

La erupción de los dientes permanentes también es lento, es común que presenten anomalías de tamaño, forma y alineación, con apariencia irregular, incompletos o fusionados entre sí. La raíz de los dientes puede estar formada de manera irregular y las cúspides de las muelas tienden a ser planas. Tienden a caerse tempranamente como a los 8 ó 10 años de edad.

2.9.1. Enfermedad periodontal.

Los niños con síndrome de Down tienden a padecerla con relativa frecuencia. La forma más común de la enfermedad periodontal comienza con la inflamación de los bordes de las encías (gingivitis), la cual es indolora, aunque las encías pueden sangrar con el cepillado. Posteriormente, hay formación de bolsas o cavidades rodeando al diente o muela y no es raro que se inicie en épocas tempranas, como cuando están los dientes de leche.

La enfermedad avanza destruyendo el tejido normal que está alrededor de los dientes, lo que dificulta aún más la higiene bucal, de tal forma que la encía se encuentra casi permanentemente inflamada, facilitando con ello que se presenten

infecciones agudas (abscesos) pudiendo producirse una enfermedad periodontal grave en personas con síndrome de Down.

La enfermedad periodontal puede prevenirse con una buena higiene bucal, por medio de un programa educativo a largo plazo con el asesoramiento de un dentista, en donde la participación de los padres del niño con síndrome de Down es fundamental.

El tratamiento estará dirigido a la microflora causal y consiste en la eliminación de la placa y de los cálculos, el desbridamiento de la superficie de las bolsas y del cemento superficial infectado, y eliminación de otros factores coadyuvantes.

La salud bucal es importante para la masticación adecuada, la digestión, el aspecto y el habla. Es recomendable, por tanto, que las personas con síndrome de Down tengan reconocimientos dentales regulares.

2.10. APNEA DEL SUEÑO OBSTRUCTIVA. (12, 13, 29, 30)

La apnea del sueño obstructiva (OSA) se caracteriza porque la persona deja de respirar por periodos cortos durante el sueño (de 10 a 20 segundos) continuando los esfuerzos respiratorios (observándose movimientos del pecho).

En niños con síndrome de Down aproximadamente el 45 % de ellos pueden tener OSA, influyendo en ello factores como : cara aplanada, área nasofaríngea estrecha, bajo tono de los músculos de las vías respiratorias superiores y unas adenoides y/o amígdalas agrandadas.

La OSA es importante debido a que durante ésta, la oxigenación de la sangre disminuye, lo que en niños con síndrome de Down con cardiopatía puede causar un incremento en la presión sanguínea en los pulmones. Esta hipertensión pulmonar, a su vez, puede causar agrandamiento del lado derecho del corazón y otras complicaciones pueden seguir, como insuficiencia cardiaca. Por otra parte, pueden generarse problemas de conducta en el niño ya que no duerme adecuadamente, así como disminución del crecimiento, reflujo y aspiración pulmonar crónica con infecciones pulmonares frecuentes.

2.10.1. Manifestaciones clínicas.

Presentan ronquido, sueño inquieto o perturbado con despertares frecuentes parciales o totales, en el día respiran por la boca. Algunos niños con OSA tienen posiciones extrañas de sueño, a menudo con el cuello doblado hacia atrás o en una posición de sentado. Algunos pueden sudar profusamente durante el sueño y tener una deglución ruidosa. Durante el día pueden estar malhumorados o somnolientos y presentar fatigabilidad.

2.10.2 Diagnóstico.

Basado en la historia clínica, examen físico y, principalmente, en la polisomnografía (prueba que se realiza durante la noche en un hospital y consiste en monitorear continuamente el oxígeno en la sangre, los movimientos de la pared del pecho y la corriente del aire a través de la nariz). Esta última prueba es realizada usualmente por un otorrinolaringólogo.

2.10.3. Tratamiento.

Consiste en remover quirúrgicamente las adenoides y/o amígdalas. En casos severos puede estar indicada la “uvulopalatofaringoplastia”, que se realiza básicamente en niños con síndrome de Down con paladares largos y flojos. En algunos niños con OSA severa que tienen una área laringotraqueal estrecha, lo que explica fallos después de la cirugía, pueden realizarse otras cirugías que agranden el área de la cara (consultar la referencia número 30 de la bibliografía para mayor información).

En adultos y niños en quienes ha fallado el tratamiento quirúrgico o no está indicado, se puede aplicar la terapia llamada “presión parcial continua de vías aéreas” (CPAP). Consiste en colocar una máscara nasal o tubo durante el sueño, que administra aire a una presión diseñada para mantener abiertas las vías respiratorias.

Algunos estudios han mostrado que después de la intervención, algunos niños con síndrome de Down, tienen síntomas residuales notables como periodos más largos de disminución de oxígeno en sangre y un tiempo de recuperación más lento (30).

Jacobs y cols. (30) mencionan que los síntomas residuales en personas con síndrome de Down son comunes después de la mayoría de los procedimientos

quirúrgicos agresivos, a causa de la naturaleza multifactorial de la obstrucción. Siendo más comunes en personas con grado más severo de obstrucción inherentes a la estructura craneofacial, difícil de corregir. Además, muchas personas con esta alteración genética tienen problemas de difícil control como secreciones incrementadas, infecciones, hipotonía y obesidad, que influyen negativamente en la recuperación quirúrgica. Por lo que los autores recomiendan una evaluación detallada e individualizada para el manejo adecuado de la obstrucción de las vías aéreas en estas personas.

2.11. INESTABILIDAD ATLANTOAXIAL. (2, 12, 31)

La inestabilidad atlantoaxial consiste en la movilidad incrementada en la articulación de la primera y segunda vertebras cervicales (articulación atlantoaxial). Las causas no son bien conocidas pero podrían incluir anomalías de los ligamentos que mantienen la integridad de esta articulación y/o anomalías como delgadez de la vértebra cervical.

Es encontrada entre el 10 y el 15 % de las personas con síndrome de Down, la mayoría son asintomáticas, pero aproximadamente el 10 % de estas personas (que representan el 1-2 % del total de estas personas) tiene síntomas que ocurren cuando la médula espinal es comprimida por la excesiva movilidad de esta articulación, o por dislocación de ésta.

2.11.1. Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones neurológicas de la inestabilidad atlantoaxial sintomática incluyen fatigabilidad fácil, dificultades al caminar, paso anormal, dolor de cuello, limitada movilidad del cuello, torticollis (ladear la cabeza), incoordinación, déficits sensoriales, espasticidad, hiperreflexia, cambios en el funcionamiento del intestino y vejiga ; las cuales pueden permanecer estables por meses a años. Raramente, estas pueden progresar a paraplejía, hemiplejía, cuadriplejía o muerte.

2.11.2. Diagnóstico.

Basado en la radiografía lateral del cuello en posiciones de extensión, flexión y neutra, en la que se medirá la distancia que existe entre la odontoides y el arco anterior del atlas (primera vértebra cervical) y que normalmente no debe ser mayor de 5 mm, mediciones de menos de 5 a 7 mm indican inestabilidad y

más grandes de 7 mm són enormemente anormales. Aquellas personas con síndrome de Down con radiografía anormal, deberán ser evaluadas con un examen neurológico cuidadoso para excluir la compresión de la médula espinal, pudiendo incluir la resonancia magnética y la tomografía computarizada.

Se recomienda que de los 3 a los 5 años se realicen radiografías del cuello a personas con síndrome de Down para detectar la inestabilidad. Las personas con evaluación normal deben reevaluarse a los 12, 18 años y una vez en la edad adulta. Aquellos niños con esta alteración genética con evaluación anormal deberán ser reevaluados en un año (12).

La evaluación radiográfica rutinaria es controversial ya que no ha sido probado su valor para detectar pacientes en riesgo de desarrollar lesión de médula espinal. Además, la inestabilidad atlantoaxial asintomática no ha sido probado a ser un factor de riesgo significativo para la aparición de inestabilidad atlantoaxial sintomática, así como tampoco los traumas deportivos. Sin embargo, estos estudios radiográficos son requeridos para las personas con síndrome de Down que deseen participar en las Olimpiadas Especiales y en programas comunitarios como montar a caballo, gimnasios, etc.

2.11.3. Tratamiento.

Puede estar indicada la cirugía en personas con inestabilidad atlantoaxial sintomática con la finalidad de fijar la columna.

A los niños con síndrome de Down con inestabilidad atlantoaxial asintomática (con mediciones de 5 a 7 mm) se les puede restringir sólo aquellas actividades que poseen un riesgo para lesionar la espina cervical, como deportes de contacto (fútbol, rugby, boxeo, entre otros) y actividades recreativas tales como trampolín, gimnasia, clavados, etc.; los cuales requieren de una flexión significativa del cuello. Lo anterior no significa que deba recluírse al niño con síndrome de Down en su casa, ni suprimir otras actividades deportivas y ejercicios que no representen un riesgo incrementado de sufrir lesiones en el cuello, incluyendo la participación de sus hermanos y amigos.

La inestabilidad atlantoaxial debe diagnosticarse cuanto antes, por ser relativamente frecuente y porque su corrección resulta asequible. Si se retrasa el hacerlo, podría ocasionarse una lesión irreversible de la médula espinal.

A continuación se mencionan algunas recomendaciones del Comité de Medicina del Deporte de la Academia Americana de Pediatría (14):

- Todos los niños con síndrome de Down que deseen participar en actividades deportivas que tengan el riesgo de afectar el cuello o la cabeza, se considera prudente tomarles una radiografía lateral del cuello para evaluar la columna vertebral cervical.

- Cuando la radiografía del cuello muestra una distancia mayor de 5 mm se restringirán aquellos deportes que comprendan movilidad importante del cuello y la cabeza, y el niño deberá ser vigilado por el médico a intervalos regulares.

- En casos de inestabilidad atlantoaxial sintomática, deberán restringirse o evitarse al niño todas las actividades deportivas y plantearse la posibilidad de una intervención quirúrgica.

- Las personas con síndrome de Down sin evidencia de inestabilidad atlantoaxial pueden participar en todas las actividades deportivas.

2.12. DEPRESIÓN. (12, 13, 16, 19, 20)

Algunos jóvenes con síndrome de Down tienen reacciones de intensa depresión a la muerte de un miembro familiar, cambio de un compañero de cuarto, retiro de un cuidador en una casa hogar. Cuando no es capaz de reponerse, puede surgir un problema de adaptación.

Se ha observado que ocurre con más frecuencia de lo presumido anteriormente.

2.12.1. Manifestaciones clínicas.

La depresión mayor en personas con síndrome de Down es más común a presentarse como una pérdida de habilidades y memoria, a una significativa reducción de la actividad, presencia de alucinaciones como hablar consigo mismo y en casos extremos al alejamiento. En general las manifestaciones tienden a ser más extremas.

2.12.2. Diagnóstico.

Hasta el momento no existen pruebas de laboratorio que permitan diagnosticar la depresión. Por lo que éste se realiza en base a las manifestaciones clínicas.

Existen limitaciones potenciales en el diagnóstico de depresión en personas con síndrome de Down, ya que en deficiencia mental moderada a grave, no son hábiles para describir exactamente sus pensamientos y percepciones. Además debe diferenciarse de la enfermedad de Alzheimer, ya que los síntomas son parecidos.

Los individuos al cuidado de personas con síndrome de Down al observar cambios en el comportamiento y en la declinación de capacidades intelectuales y funcionales pueden considerar la posibilidad de la existencia de un problema psiquiátrico como la depresión mayor.

2.12.3. Tratamiento no farmacológico.

Consiste en psicoterapias específicas llevadas a cabo por personal especializado.

2.12.4. Tratamiento farmacológico.

a) Antidepresores tricíclicos.

Imipramina, clomipramina, trimipramina, amoxaprima, protriptilina, nortriptilina.

Mecanismo de acción.

No se ha identificado el mecanismo central preciso por el cual actúan, pero aumentan las concentraciones sinápticas en el sistema nervioso central de los neurotransmisores monoaminérgicos, principalmente de noradrenalina, mediante el bloqueo de su recaptación por las neuronas monoaminérgicas presinápticas.

Reacciones adversas.

Excitación, insomnio, ansiedad, pudiendo originarse alucinaciones, ilusiones y síndrome maniaco o de confusión mental. Fatiga, sedación y somnolencia. Temblor fino de los dedos, visión borrosa, impotencia genital,

retención de orina, cefalea y cierta rigidez muscular, se ha observado polineuritis hasta llegar a un síndrome parkinsoniano leve.

A dosis elevadas pueden producirse convulsiones epileptiformes, estado confusional, disnea, coma e incluso la muerte por parálisis respiratoria o paro cardíaco.

Sequedad de la boca, constipación, molestias epigástricas, náusea y vómito.

Hipotensión postural, taquicardia, pueden inducir arritmias y se descrito fibrilación ventricular con muerte súbita.

Puede haber erupciones cutáneas de tipo urticario, edema angioneurótico. Algunas veces se ha observado leucopenia, agranulocitosis y excepcionalmente ictericia colestásica.

Interacciones.

- Su fijación a la albúmina plasmática puede reducirse por competencia con fenilhidantoína, fenilbutazona, ácido acetilsalicílico, aminopirina, escopolamina y fenotiazinas.

- Fármacos neurolépticos, metilfenidato y algunos esteroides como los anticonceptivos orales potencian sus efectos al interferir con su metabolismo.

- Los barbitúricos y otros anticonvulsivantes, así como el tabaquismo por inducción enzimática incrementan el metabolismo de éstos antidepresivos.

- Los hipnoanalgésicos pueden aumentar la depresión respiratoria producida por la meridipina.

- La administración conjunta con inhibidores de la monoaminoxidasa es muy peligrosa ya que puede llevar a un cuadro con gran excitación, convulsiones e hiperexia que puede ser fatal.

- Los antidepresivos tricíclicos exageran la acción presora y cardíaca de la adrenalina, noradrenalina y anfetamina.

- Existe sinergismo con los anticolinérgicos, puede exagerarse la sequedad de la boca, constipación, retención urinaria, siendo peligroso en caso de glaucoma.

- Disminuyen la acción de la guanetidina, debrisoquina, hetanidina por disminución de la captación en las terminaciones adrenérgicas.

Recomendaciones.

* Antes de prescribirlos se debe evaluar el estado de salud del paciente mediante exploración física, hemograma, análisis de orina, exámen de función hepática y electrocardiograma, los cuales deben estar normales.

* Se requiere mantener el tratamiento entre 7 a 28 días para obtener una completa respuesta terapéutica.

* Los antidepresivos tricíclicos son una de las principales causas de muerte por sobredosis farmacológica, por lo que debe evitarse la sobredosificación en personas con síndrome de Down.

* Deben emplearse con cuidado en glaucoma e hipertrofia de la próstata. También en afecciones coronarias, arritmias, individuos excitados y en epilépticos.

* Nunca deben administrarse los antidepresivos tricíclicos junto con los inhibidores de la monoaminoxidasa, debiendo transcurrir por lo menos 15 días después de suprimidos éstos últimos para suministrar los antidepresivos tricíclicos.

b) Inhibidores de la monoaminoxidasa.

Fenelzina, tranilcipromina, selegilina.

Mecanismo de acción.

Inhiben en forma irreversible a la enzima monoaminoxidasa (MAO), la cual metaboliza por desaminación oxidativa a las aminas biógenas tales como serotonina y noradrenalina.

La inhibición de la MAO en el sistema nervioso central lleva a un aumento de la concentración de noradrenalina y serotonina en el cerebro, lo que podría explicar la acción antidepresiva. Sin embargo aún no se conoce la forma en que lo hace.

Reacciones adversas.

Son graves, las más peligrosas son las que afectan a hígado, cerebro y aparato cardiovascular.

Excitación psíquica, insomnio, temblores, cefalea, visión borrosa, mareos, dolores neurálgicos, ansiedad, sudores. A dosis elevadas pueden presentarse alucinaciones, confusión mental, excitación maniaca.

Sequedad de la boca, dolor epigástrico, vómitos, constipación o diarrea, a veces exceso de apetito.

Transtornos hepáticos : Ictericia con hiperbilirrubinemia, bilirrubinuria y alteración funcional (aumento de transaminasas). Se trata de una ictericia hepatocelular que puede llegar a la necrosis masiva y muerte del paciente.

Manifestaciones cardiovasculares : Hipertensión ortostática peligrosa en individuos con lesiones cerebrovasculares. Hipertensión paroxística aguda en personas que ingieren queso, vino, cerveza, yogourt, capaz de provocar cefalea intensa, taquicardia, palpitaciones, disnea y aún cuadros de insuficiencia cardiaca aguda o de accidentes cerebrovasculares (hemorragia cerebral) que pueden ser mortales. La tranilcipromina es capaz de provocar el cuadro hipertensivo directamente por su acción simpaticomimética propia.

Disuria, impotencia sexual, y transtornos de la eyaculación.

Anemia hemolítica, leucopenia y aún agranulocitosis.

Interacciones.

- Pueden interactuar con los alimentos que contienen tiramina (cerveza, conservas de higos, algunos quesos, hígado de pollo, chocolate, arenque, carnes procesadas, vino tinto y levaduras). Como consecuencia de la inhibición de la MAO, la tiramina (que es una amina simpaticomimética exógena) escapa a la desaminación oxidativa y actúa en las terminaciones nerviosas y la médula suprarrenal, pudiendo dar lugar a crisis hipertensivas que pueden provocar la muerte.

- Los inhibidores de la MAO interfieren en los mecanismos de desintoxicación de otros fármacos. Prolongan e intensifican los efectos de depresores centrales (anestésicos generales, sedantes, antihistamínicos, alcohol y analgésicos potentes), de los fármacos anticolinérgicos (en particular los utilizados para tratar el parkinsonismo) ; las consecuencias en la mayoría de los casos podrían ser mortales.

- La administración conjunta con antidepresivos tricíclicos es muy peligrosa ya que puede llevar a un cuadro con gran excitación, convulsiones e hiperexia que puede ser fatal.

- Pueden interactuar con neurolépticos, inhibidores de la recaptación de serotonina e indolaminoácidos (triptófano) u otros compuestos con propiedades potenciadoras de la serotonina, dando lugar al "síndrome de serotonina" que guarda gran similitud con las reacciones cerebrotóxicas de la combinación de estos inhibidores de la MAO con los antidepresivos tricíclicos, que puede ser mortal.

- Puede disminuir la acción de la pseudocolinesterasa, enzima que inactiva a la succinilcolina, por lo que la acción de esta última puede ser reforzada provocando apnea prolongada.

- La reserpina administrada después de los inhibidores de la MAO puede provocar excitación nerviosa e hipertensión arterial.

- La tranilcipromina es capaz de exagerar y prolongar la respuesta hipoglucemiante a la insulina y a las sulfonilureas, debido a que aquel fármaco estimula la secreción de insulina.

Recomendaciones.

* Al paciente tratado y a sus familiares se les debe dar una lista de los alimentos que aquél debe evitar y hacer la advertencia general de que no debe tomar ninguna medicación sin previa autorización del médico.

* Cuando se somete a un tratamiento continuo, el paciente debe estar bajo vigilancia médica y se realizarán pruebas funcionales hepáticas seriadas, sobre todo determinación de transaminasas sanguíneas, dada la hepatotoxicidad de estos fármacos.

* No deben emplearse o hacerlo con cuidado en pacientes con insuficiencia cardiaca, trastornos cerebrovasculares o enfermedad hepática. Con cuidado especial a personas con síndrome de Down con cardiopatía.

* No ingerir bebidas alcohólicas.

c) Inhibidores de la recaptación de serotonina.

Fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina.

Tienen ventajas significativas respecto a los otros fármacos antidepresivos ya que no tienen efectos anticolinérgicos, ni efectos sobre la conducción cardiaca, lo que los ha convertido en los antidepresivos prescritos con mayor frecuencia.

Mecanismo de acción.

Los inhibidores de la recaptación de serotonina tiene acciones análogas a las de los antidepresores tricíclicos, sólo que a nivel de las neuronas que contienen serotonina.

Reacciones adversas.

Riesgo alto de inducir náusea y vómito, cefalalgia y disfunción sexual, incluye trastornos de la eyaculación. La fluoxetina se ha relacionado con agitación e inquietud que dan la impresión de acatisia.

Puede haber urticaria y erupción. Las manifestaciones de intoxicación son agitación, convulsiones y vómitos, no se han descrito casos de muerte. Se muestran pocos signos de efectos cardíacos.

Interacciones.

- Pueden interactuar peligrosamente con los inhibidores de la MAO, dando lugar al “síndrome de serotonina”, el cual puede incluir inquietud de tipo acatsia, fasciculaciones musculares y mioclonía, hiperreflexia, sudación, erección del pene, escalofríos y temblor, convulsiones y coma. Suele corregirse sola.

- Cuando se administra con L-5-hidroxitriptófano se desencadena una activación profunda de las reacciones serotoninérgicas.

Recomendaciones.

* La acatsia puede tratarse con dosis bajas de benzodiazepinas o con propanolol.

La evaluación y diagnóstico de la depresión en personas con síndrome de Down debe ser realizada por un especialista capacitado para evaluar desórdenes psiquiátricos en personas con deficiencia mental, para lograr un diagnóstico y tratamiento eficaz y así evitar problemas de adaptación que disminuyan la calidad de vida de éstas personas.

2.13. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. (2, 12, 13, 15, 16)

Del 15 al 25 % de personas con síndrome de Down de edad avanzada desarrollan la enfermedad de Alzheimer, una enfermedad degenerativa caracterizada por muerte neuronal de evolución gradual y progresiva, con pérdida de la capacidad intelectual (demencia).

La enfermedad de Alzheimer se presenta generalmente en la séptima década de vida o más tarde en la población general, mientras que en la mayoría de las personas con síndrome de Down se manifiesta después de los 40 años de edad.

Las alteraciones observadas en las personas con síndrome de Down son casi idénticas a las de la enfermedad de Alzheimer e incluyen: acúmulo de material neurofibrilar, placas neuríticas y alteraciones bioquímicas (disminución de la colina acetiltransferasa necesaria para la síntesis de acetilcolina, de noradrenalina y serotonina entre otros neurotransmisores, disminución de la utilización de la glucosa por el cerebro).

La enfermedad de Alzheimer es un padecimiento de heterogeneidad genética, puede resultar de defectos génicos en el cromosoma 21, de defectos monogénicos poligénicos, de agentes no genéticos, o de una combinación de factores genéticos y ambientales. Los cromosomas 1, 14, 19 y 21 pueden estar involucrados en la aparición de la enfermedad. (15)

En cuanto al cromosoma 21, la enfermedad familiar de Alzheimer de inicio temprano ha sido ligada a mutaciones del gen de la proteína precursora del beta-amiloide (APP) localizado en este cromosoma (15). Esta proteína es anormalmente cortada dando como resultado la formación de la proteína beta-amiloide, la cual se une a los axones de las neuronas provocando su destrucción.

En consecuencia, el que las personas con síndrome de Down tengan mayor posibilidad de desarrollar los cambios neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer, podría deberse a un efecto de dosis génica. Se ha comprobado que en personas con síndrome de Down al tener triplicado el cromosoma 21 y tener tres genes para la proteína APP, se produce un exceso de ésta la cual probablemente es cortada incorrectamente, con la formación del segmento beta-amiloide, con el consiguiente daño neurológico.

Actualmente se sabe que el gen de APP se encuentra fuera de la región crítica para el síndrome de Down (consúltase el punto 1.2.4.4). Prasher y cols. (32) reportan el caso de una mujer de 78 años de edad con síndrome de Down, con trisomía 21 parcial y con sólo dos copias del gen para APP, la evaluación clínica no demostró evidencia de enfermedad de Alzheimer. Estos resultados sugieren la existencia de una contribución significativa de genes externos a la región crítica del síndrome de Down, en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Además, apoyan la hipótesis del papel del gen de APP en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer en la trisomía 21 regular. Sin embargo, también podría estar involucrado el gen de la enfermedad familiar de Alzheimer (ADF1) que está cerca del gen de APP.

Se ha observado que la "alzheimerización" del cerebro de la persona con síndrome de Down empieza poco antes de los 20 años. Sin embargo, aunque en

casi todas las personas con síndrome de Down se encuentran las alteraciones características de la enfermedad de Alzheimer, no todos presentan deterioro de sus funciones intelectuales, pero las que llegan a manifestarla tienen una mayor intensidad de estas alteraciones a lo largo de todo su cerebro. El conocimiento es aún limitado para poder explicar estos fenómenos observados.

2.13.1. Manifestaciones clínicas.

El inicio de la demencia se caracteriza por una pérdida gradual de la memoria de los eventos recientes. Conforme progresa hay trastornos en los eventos de la vida diaria, condicionados por fallas en el área del conocimiento, por mayor pérdida de la memoria y por cambios en la personalidad, se pueden producir crisis convulsivas aunque son relativamente raras. En fases terminales, la persona puede presentar un estado próximo a la decorticación, con pérdida de la capacidad para percibir, pensar, hablar o moverse, muriendo la persona por infecciones interrecurrentes en un estado de desamparo total.

En personas con síndrome de Down las manifestaciones clínicas varían por la severidad de la deficiencia mental. Entre más funcionales sean los adultos con esta alteración genética se observan frecuentemente alteraciones de la memoria, desorientación temporal y rendimiento verbal reducido, mientras que la apatía, disminución de la interacción social y disminución de la atención son las más comunes en deficiencia mental más severa. Las consecuencias funcionales de la demencia en personas con síndrome de Down incluyen cambios en el ánimo, pérdida de la habilidad comunicativa, empeoramiento de las habilidades del cuidado personal y disturbios del sueño.

2.13.2. Diagnóstico.

Las determinaciones en sangre y líquido cefalorraquídeo, así como tomografía computarizada y resonancia magnética, no son lo suficientemente específicos para establecer el diagnóstico, pero pueden ser útiles para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de otros tipos de enfermedades progresivas del sistema nervioso central. Asimismo deben descartarse cuadros patológicos potencialmente curables que pueden simular la enfermedad como: tumores, infecciones, trastornos metabólicos (hepatopatía), déficit de vitamina B₁₂, intoxicación medicamentosa crónica, entre otras.

Se ha observado que con el examen clínico puede alcanzarse una seguridad diagnóstica del 80 %, si se agregan los exámenes de laboratorio y gabinete, la confiabilidad aumenta a 90 %, el diagnóstico definitivo de la enfermedad de

Alzheimer requiere del estudio histopatológico obtenido por la biopsia cerebral o autopsia (15).

El diagnóstico en personas con síndrome de Down es difícil por una parte por la deficiencia mental presente, así como la posibilidad de que complicaciones médicas frecuentes en éstas personas puedan simular las manifestaciones de la enfermedad como : presencia de cataratas, hipotiroidismo, disminución de la agudeza visual, depresión. La mayor dificultad consiste en distinguir la demencia de la depresión, por acentuarse la coincidencia de síntomas entre estas complicaciones en personas con esta alteración genética, es común que ambos depresión y demencia contribuyan a la declinación funcional en algunos individuos.

Es importante, por tanto, que el diagnóstico sea establecido por un médico con capacidad para evaluar trastornos psiquiátricos en personas con deficiencia mental.

2.13.3. Tratamiento.

La enfermedad de Alzheimer no tiene curación y ningún medicamento probado hasta la fecha ha alterado el progreso de la enfermedad.

La tacrina (tetrahidroaminoacridina) que tiene un efecto central de inhibición de la colinesterasa, se ha encontrado que produce una mejoría limitada, cuando menos para actividades de la vida diaria de personas con Alzheimer, sin embargo tiene el inconveniente de producir toxicidad hepática.

Geldmacher y cols. (33) han utilizado los inhibidores de la recaptación de la serotonina (consúltese el inciso "c" del punto 2.12.4) para tratar los síntomas de declinación funcional en personas con síndrome de Down (agresión, apatía, carácter compulsivo, entre otros). En los seis casos que reportan, las personas con esta alteración genética tuvieron desde una mediana hasta una remarcable mejoría en su comportamiento (al menos transitorio), con el concomitante mejor desempeño de sus actividades diarias. Mencionan que si bien no todas las personas con trisomía 21 con declinación funcional tratadas con estos medicamentos podrían tener un mejoramiento sostenido, en algunos casos podrían ser útiles.

Un entrenamiento intensivo puede rehabilitar, pero sólo un poco a los personas con esta enfermedad. En personas con síndrome de Down podría establecerse un tratamiento similar por personal capacitado para ello de acuerdo a las características de estas personas.

CAPÍTULO III. TERAPIAS ALTERNATIVAS.

A lo largo del tiempo, han sido propuestas terapias controversiales para personas con síndrome de Down, a menudo llamadas terapias "alternativas" ya que son externas a la corriente principal de la Medicina. Todas estas terapias concuerdan en postular que su aplicación mejora la función intelectual, altera la apariencia física o facial, disminuye las infecciones y mejora en general la existencia del niño con síndrome de Down.

A continuación se mencionan algunas de estas terapias :

Suplementos nutricionales. Incluyen vitaminas, aminoácidos, minerales, enzimas y hormonas, en varias combinaciones.

Terapia de Sicca cell o células secas. Consiste en inyectar células procedentes de órganos de fetos animales, con la pretensión de que estimulan el desarrollo y el funcionamiento de los correspondientes tejidos del cuerpo humano.

Piracetam. En 1995, el piracetam, un fármaco en experimentación clasificado como estimulante cerebral, generó mucho interés. Se dice que mejora las habilidades de lectura en niños con dislexia. Sin embargo, el piracetam aún no es un fármaco de elección para alguna enfermedad, no está aprobado por la FDA para su uso en los Estados Unidos y no existen estudios publicados reportando su uso en niños con síndrome de Down (12).

Cuidados quiroprácticos. Incluyen manipulaciones musculoesqueléticas, recomendaciones de suplementos vitamínicos y agentes que pretenden mejorar la función inmunológica. (Las personas con síndrome de Down tienen laxitud de los ligamentos, existiendo un riesgo elevado de daño cuando se manipula la columna vertebral cervical).

Sin embargo, hasta el momento no se ha demostrado que éstas y otras terapias produzcan un efecto positivo importante en el desarrollo motor, social, de expresión oral e intelectual de los niños con síndrome de Down.

Hasta ahora, no existe una terapia eficaz para las personas con esta alteración genética. Sin embargo, los avances recientes en la biología molecular permiten examinar directamente la base genética de este síndrome.

El reto futuro consiste en avanzar en el aislamiento, localización y caracterización en el cromosoma 21 de los genes responsables de las

características físicas y limitaciones intelectuales que se observan en personas con síndrome de Down. Una vez que se identifiquen los genes y los mecanismos por los que éstos interfieren en el desarrollo normal, se podrá conocer el modo de contrarrestar las acciones de dichos genes y se tendrá una base más razonable para abordar en el futuro la terapéutica médica. Se espera que el Proyecto del Genoma Humano tenga un gran impacto en la realización de las metas planteadas.

A nivel molecular, la terapia génica del síndrome de Down podría consistir en medios genéticos (por ejemplo, sondas génicas que inactiven la lectura de los genes, es decir, no se produzca la proteína correspondiente) para eliminar la sobreexpresión de los genes identificados a causar las características observadas en dichas personas.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Para proporcionar un servicio de salud de calidad a las personas con síndrome de Down es necesario que los profesionales de la salud conozcan las características de este síndrome.

El presente trabajo, basado en una revisión bibliográfica, proporciona información acerca del tratamiento farmacológico y no farmacológico de las principales complicaciones médicas en estas personas; mencionando, dentro de las limitaciones existentes, los riesgos de utilización de los medicamentos en algunas complicaciones médicas, de acuerdo a las características observadas en dichas personas. Esta información, por tanto, contribuye a un uso racional de los medicamentos en personas con síndrome de Down y a elevar su calidad de vida. Se cumple así una de las metas del farmacéutico, como lo es la de informar a otros profesionales de la salud respecto a la utilización y uso racional de los medicamentos, en este caso mediante un esquema terapéutico.

Algunos medicamentos empleados en determinadas complicaciones médicas en personas con síndrome de Down, tienen reacciones adversas potencialmente dañinas para estas personas, ya que directa o indirectamente pueden afectar aún más su desarrollo y/o capacidad intelectual (por ejemplo, corticosteroides, aminoglucósidos - ototoxicidad, entre otros) o empeorar alguna complicación ya existente. También pueden desencadenar interacciones farmacológicas importantes entre sí, que pueden disminuir la eficacia terapéutica o ser potencialmente graves. Lo anterior plantea la necesidad de considerar todas las complicaciones médicas que presente la persona con síndrome de Down, y en base a ello seleccionar los fármacos adecuados para una terapia eficaz, sin riesgos importantes para la persona.

Se ha podido observar que las personas con síndrome de Down responden de manera diferente a como lo hace el resto de la población, a la terapéutica con ciertos fármacos, haciéndolo en ocasiones en forma favorable (mejor recuperación comparado con la población general) y en otras en forma perjudicial (reacciones adversas más intensas, por ejemplo).

Es posible que lo anterior sea debido a las características particulares de dichas personas, condicionadas por la presencia de un cromosoma 21 adicional, que pueden influir en la farmacocinética de algunos fármacos. Es conveniente continuar o iniciar estudios a este respecto para determinar las causas de éstas diferencias, y establecer si es necesario adecuar la dosificación de estos fármacos a las características propias de estas personas.

Una limitante a tales estudios podría ser que para dar una explicación satisfactoria a las diferencias observadas, quizá se requiera de un mayor conocimiento de los genes involucrados en el desarrollo del síndrome de Down y el mecanismo por el que lo hacen. Conocimiento que no estará disponible en forma inmediata, dada la complejidad intrínseca de tal tarea.

El caso concreto de las leucemias agudas (diferente respuesta al metotrexato y a la citarabina, en personas con síndrome de Down) que sugiere un tratamiento farmacológico de estas complicaciones acorde a las características de dichas personas, así como la falta de estudios acerca de la respuesta a los medicamentos en estas personas, plantean la necesidad de que el farmacéutico, en colaboración con el equipo de salud, generen este tipo de información. Estableciendo así, científicamente, si el tratamiento farmacológico seguido hasta el momento, de las complicaciones médicas en estas personas es el adecuado o, por el contrario, requieren un manejo especial de acuerdo a las características de dichas personas ; todo ello con un impacto benéfico en la elevación de la calidad de vida de las personas con esta alteración genética.

CONCLUSIONES.

Se proporcionó información sobre el tratamiento farmacológico y no farmacológico, mediante un esquema terapéutico, de las principales complicaciones médicas en personas con síndrome de Down. Cumpliendo, así, la función del farmacéutico de promover un uso racional de los medicamentos y elevar la calidad de vida de las personas.

La utilización de medicamentos en algunas complicaciones médicas en personas con síndrome de Down ha tenido un papel destacado en la elevación de la esperanza y calidad de vida de estas personas, por lo que es importante un uso adecuado de los mismos, basado en la información disponible al respecto.

RECOMENDACIÓN.

Es conveniente no discriminar a la persona con síndrome de Down y brindarle los servicios de salud y servicios educativos, como se haría con una persona que no presente este síndrome. Con ello se asegura que los logros alcanzados hasta la fecha se refuercen, elevando cada vez más la calidad de vida de las personas con síndrome de Down, con el consiguiente incremento de su contribución a la sociedad, en la medida de lo posible.

GLOSARIO (TÉRMINOS GENÉTICOS). (4)

Acrocéntricos. Cromosomas con brazos cortos muy pequeños en cuyo extremo se encuentran los tallos y los satélites. Sirven como organizadores nucleolares.

ADN (ácido desoxirribonucleico). Ácido nucleico que contiene la información genética de un organismo.

ARN (ácido ribonucleico). Ácido nucleico formado sobre un molde de ADN y que interviene en la síntesis de polipéptidos.

Autosómico. Todo cromosoma distinto de los cromosomas sexuales. El hombre posee 22 pares de cromosomas autosómicos.

Bivalentes. Apareamiento de los cromosomas homólogos durante la profase de la primera división meiótica.

Cariotipo. Serie de cromosomas de un individuo. El término se usa a menudo para designar las microfotografías de los cromosomas dispuestos según una clasificación estándar.

Célula germinal. Célula que originan los gametos : espermatogonia en el varón y ovogonia en la mujer.

Célula somática. Todas las células del cuerpo, excepto las que originan los gametos. Tienen una constitución cromosómica diploide.

Centrómero. Pequeña masa de cromatina situada en el interior de un cromosoma y a la que se unen las dos cromátides. Es la última parte del cromosoma que se divide y por medio de la cual se fija al huso acromático.

Cigoteno. Periodo de la profase de la primera división meiótica que se caracteriza por el apareamiento (sinapsis) de cromosomas homólogos.

Cigoto. El óvulo fecundado.

Citogenética. Estudio de la relación existente entre el aspecto microscópico de los cromosomas y el modo de conducirse durante la división celular, con el genotipo y el fenotipo que presenta el individuo.

Cromátide. Durante la profase y la metafase el cromosoma se halla formado por dos cordones unidos por el centrómero. Cada cordón es una cromátide.

Cromosoma. Los cromosomas están constituídos por ADN incluido dentro de una trama proteica ; son los portadores de la información genética. Se hallan en el núcleo de la célula y pueden observarse como estructuras intensamente teñidas en forma de bastón o de J durante la división celular.

Cuadrivalente. Configuración meiótica de los cromosomas involucrados en una translocación recíproca.

Diacinesis. Periodo final de la profase de la primera división meiótica. Durante la diacinesis, los cromosomas se enrollan densamente y se tiñen con más intensidad.

Dictiotene. Fase en la que permanece detenida la meiosis I en la mujer hasta la ovulación.

Diploide. Número de cromosomas de la mayoría de las células somáticas y que es el doble del número de cromosomas de los gametos. En el hombre, el número diploide de cromosomas es 46.

Diploteno. Periodo de la profase de la primera división meiótica durante el cual los centrómeros aparejados empiezan a repelerse y los cromosomas a separarse mostrando quiasmas.

Disyunción. Separación de los cromosomas en la anafase de la división celular.

Efecto de dosis génica. Existencia de una relación directa entre el número de copias de un gen y las cantidades de su producto génico (proteína).

Entrecruzamiento. Intercambio de material genético entre los cromosomas homólogos durante la profase de la primera división meiótica. Produce una gran variabilidad genética en las especies que se reproducen sexualmente.

Euploidía. Número normal de cromosomas o variaciones del número que corresponden a múltiplos exactos del número haploide: triploidía, 69 cromosomas ; tetraploidía, 92, etc.

Fenómeno de entrecruzamiento. Intercambio de material genético entre los miembros de un par de cromosomas. Los quiasmas observados durante el diploteno constituyen la evidencia física de éste fenómeno.

Fenotipo. 1. La totalidad de la naturaleza física, bioquímica y fisiológica de un individuo, tal como viene determinada por su genotipo y el ambiente dentro del cual se desarrolla. 2. En sentido más limitado, la expresión de algún gen o genes en particular, clasificada de acuerdo con una cierta norma.

Fusión céntrica. Mecanismo involucrado en la formación de las translocaciones Robertsonianas.

Gameto. Célula germinativa madura con un número haploide de cromosomas.

Gen. Porción de una molécula de ADN codificada para la síntesis de una determinada cadena de polipéptido.

Genético. Dependiente de los genes.

Genoma. Todos los genes existentes en una serie haploide de cromosomas.

Genotipo. La serie completa de genes que lleva un individuo. El término se usa a veces en un sentido más limitado para indicar los alelos existentes en uno o más loci.

Gónada. Órgano productor de los gametos masculinos y femeninos, el testículo y el ovario.

Haploide. Número de cromosomas de un gameto normal que sólo contiene un miembro de cada par de cromosomas. En el hombre, el número haploide es 23.

Heterogeneidad. Se dice que un determinado carácter muestra heterogeneidad cuando puede ser producido por diferentes mecanismos. Si diferentes mecanismos genéticos pueden producir un mismo fenotipo, hay heterogeneidad genética con respecto a este fenotipo.

Homólogos. Los cromosomas que constituyen cada par y que se asocian en la profase de la primera división meiótica. Cada uno de ellos proviene de un progenitor distinto.

Huso acromático. Estructura formada por microtúbulos que se extiende de un centriolo a otro de la célula y que en su parte media se une a los centrómeros de los cromosomas.

Isocromosoma. Cromosoma anormal con dos brazos de la misma longitud y con los mismos loci dispuestos según una secuencia invertida ; se origina por la división transversal del centrómero.

Leptoteno. Primer periodo de la profase de la primera división meiótica ; en este periodo los cromosomas individuales adoptan la forma de filamentos no aparejados.

Locus. Localización exacta de un gen en un cromosoma. Las diferentes formas del gen (alelos) ocupan siempre la misma posición en el cromosoma.

Loci. Plural de locus.

Mapa cromosómico. Topografía de los genes a lo largo de la estructura cromosómica.

Marcador genético. Gen fácil de identificar, que puede usarse en el estudio de familias y poblaciones.

Meiosis. Tipo especial de división celular que ocurre en las gónadas, en la que apartir de células diploides, se forman gametos que contienen un número haploide de cromosomas. Hay dos divisiones meióticas : la primera y la segunda (meiosis I y meiosis II). La reducción del número de cromosomas ocurre durante la meiosis I. El resultado final de la meiosis son cuatro células, cada una de las cuales tiene la mitad del número de cromosomas existentes en la célula original.

Metafase. Periodo de la mitosis o meiosis, durante el cual los cromosomas se alinean en la placa ecuatorial.

Mitosis. División de células somáticas de la que resulta la formación de dos células hijas ; cada una de las cuales posee el mismo complemento de cromosomas que la célula madre.

Monosomía. Estado en el que falta un cromosoma de un par. Un individuo monosómico tiene un cromosoma menos que el número diploide normal, con un sólo representante de uno de los pares de cromosomas.

Mosaico. Individuo o tejido que, por lo menos, posee dos líneas o tipos de células, las cuales difieren por su genotipo o cariotipo ; estos individuos derivan de un sólo cigoto.

No disyunción. Incapacidad de separarse de miembros de un par de cromosomas durante la anafase de la división celular, por lo que ambos pasan a la misma célula hija.

Paquiteno. Periodo de la profase de la primera división meiótica, durante el cual los bivalentes (cromosomas aparejados) se acortan y engruesan ; en este momento pueden observarse dos cromátides por cada bivalente.

Poligénico. Herencia poligénica es la debida a cierto número de genes en diferentes loci, con pequeños efectos aditivos. También se denomina multifactorial o cuantitativa.

Profase. Primer periodo de la división celular, durante el cual los cromosomas se hacen visibles como estructuras discretas, más tarde sufren un proceso de engrosamiento y acortamiento. La profase de la primera división meiótica se caracteriza además por el apareamiento (sinapsis) de cromosomas homólogos.

Proyecto del Genoma Humano. Es un proyecto de carácter internacional, que tiene la finalidad de mapear el genoma humano. Comprende la secuenciación de los millones de bases que conforman el ADN del genoma humano, y la ubicación precisa de los genes dentro de los cromosomas y su posterior descifrado para conocer la función exacta que realizan.

Quiasma. En sentido literal, quiasma es una cruz o aspa. El término se refiere al cruzamiento de los cordones de las cromátides de cromosomas homólogos, tal como ocurre durante el diploteno de la primera división meiótica. Los quiasmas originan, o revelan, el intercambio de material cromosómico que ocurre entre miembros de un par de cromosomas. Este intercambio se denomina fenómeno de entrecruzamiento.

Recombinación. Formación de nuevas combinaciones de genes ligados por fenómenos de entrecruzamiento entre sus loci.

Satélite cromosómico. Pequeña masa de cromatina condensada y fijada por medio de un tallo poco condensado (constricción secundaria) en el brazo corto de cada cromátide de un cromosoma humano acrocéntrico.

Telofase. Periodo de la división celular cuando los cromosomas de las células hijas alcanzan los polos de la célula.

Tétradas. Estadio de 4 cromátides apareadas en la profase de la primera división meiótica.

Translocación. Intercambio de segmentos cromosómicos entre cromosomas no homólogos.

Translocación Robertsoniana. Translocación que ocurre entre cromosomas acrocéntricos.

Trisomía. Presencia de un cromosoma adicional.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Bonal, Joaquín, et al. Manual de Formación para Farmacéuticos Clínicos. España. Edit. Díaz de Santos. 1989. 291 p.p.
2. Pueschel M., Siegfried. Síndrome de Down. Hacia un futuro mejor. Guía para padres. España. Ed. Salvat. 1991. 286 p.p.
3. Thompson, Margaret, et al. Genética en Medicina. España. Ed. Masson. 4a. ed. 1996, p.p. 191-213, 379-408.
4. Salamanca Gómez, Fabio. Citogenética Humana. Fundamentos y aplicaciones clínicas. México. Ed. Médica Panamericana. 1993, p.p. 83-87, 93-103, 117-127.
5. Nicolaidis P., and Petersen, M. B. (1998) Origin and mechanisms of non-disjunction in human autosomal trisomies. *Human Reproduction*. 13(2), pp 313-319.
6. Dulbecco, Renato. Encyclopedia of Human Biology. Estados Unidos. Ed. Academic Press. Volumen 3. 1991, p.p. 175-189.
7. Shapiro, B. L. (1994) The Environmental Basis of the Down Syndrome Phenotype. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 36, pp 84-90.
8. Wenstrom, K. D., Owen, J., Chu, D.C. and Boots, L. (1997) Elevated second-trimester dimeric inhibin A levels identify Down syndrome pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 177 (5), pp 992-996.
9. Wenstrom, K. D., Owen, J., Chu, D. C., and Boots L. (1997) Alfa-fetoprotein, free Beta-human chorionic gonadotropin, and dimeric inhibin A produce the best results in a three-analyte, multiple-marker screening test for fetal Down syndrome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 177(5), pp 987-991.
10. Márquez Monter, Héctor, et al. Principios de Genética Humana. México. Ed. La Prensa Médica Mexicana. 1992, p.p. 245-254.

11. Gamboa Ojeda, Ivanhoe A. El niño Down. México. Ediciones año 2000. 1994. 168 p.p.
12. <http://www.denison.edu/dsq/health96.html>. Health care guidelines for individuals with down syndrome. Edited by William I. Cohen, M.D. for the Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG). Reimpreso de Down Syndrome Quarterly. Volumen 1. Número 2. Junio 1996.
13. <http://www.nas.com/dowsyn/trumble.html>. How to treat people with Down Syndrome. Some Tips for Family Physicians. Por Dr. Stephen Trumble. 1993.
14. Jasso Gutierrez, Luis. El niño Down. Mitos y realidades. México. Ed. El Manual Moderno. 1991, p.p. 93-124.
15. Guízar Vazquez, J. Genética Clínica. Diagnóstico y manejo de las enfermedades hereditarias. México. Edit. El Manual Moderno. 2a. edi. 1994, p.p. 539-542, 649-661.
16. Harrison. Principios de Medicina Interna. México. Ed. Interamericana - McGraw Hill. Volumen I y II. 13a. ed. 1994. 3029 p.p.
17. Attie, Fauste, et al. Cardiología Pediátrica. Diagnóstico y tratamiento. México. Ed. Médica Panamericana. 1993, p.p. 81-93.
18. Woodley, Michele, et al. Manual de Terapéutica Médica. México. Ed. Salvat. 8a. ed. 1994. 736 p.p.
19. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México. Ed. McGraw Hill-Interamericana. Volumen I y II. 9a. ed. 1996. 1996 p.p.
20. Litter, Manuel. Farmacología Experimental y Clínica. Argentina. Ed. El Ateneo. 7a. ed. 1988. 1870 p.p.
21. Schaffer, Alexander, et al. Enfermedades del recién nacido. España. Salvat Editores. 4a. ed. 1981, p.p. 367-377, 404-405.
22. <http://www.davlin.net/users/lleshin/thyroid.htm>. The Thyroid and Down Syndrome. Por Len Leshin, M.D. 1998.

23. Lange, B. J., Kobrinsky, N., Barnard, D.R., et al. (1998) Distinctive Demography, Biology, and Outcome of Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome in Children With Down Syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. *Blood*. 91(2), pp 608-615.
24. Taub, J. W., Matherly, L. H., Stout, M. L., et al. (1996) Enhanced Metabolism of 1-beta-D-Arabinofuranosylcytosine in Down Syndrome Cells: A Contributing Factor to the Superior Event Free Survival of Down Syndrome Children With Acute Myeloid Leukemia. *Blood*. 87(8), pp 3395-3403.
25. Tchernia, G., Lejeune, F., Boccard, J. F., et al. (1996) Erythroblastic and/or Megakaryoblastic Leukemia in Down Syndrome: Treatment with Low-Dose Arabinosyl Cytosine. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 18 (1), pp 59-62.
26. Garré, M. L., Relling, M. V., Kalwinsky, D., et al. (1987) Pharmacokinetics and toxicity of methotrexate in children with Down syndrome and acute lymphocytic leukemia. *The Journal of Pediatrics*. 111(4), pp 606-612.
27. Peeters, M. A., Rethore M., and Lejeune J. (1995) *In vivo* folic acid supplementation partially corrects *in vitro* methotrexate toxicity in patients with Down syndrome. *British Journal of Haematology*. 89, pp 678-680.
28. <http://www.davlin.net/users/lleshin/epilepsy.htm>. Down Syndrome and Epilepsy. Por Dr. Len Leshin, M.D. 1997.
29. <http://www.davlin.net/users/lleshin/apnea.htm>. Obstructive Sleep Apnea and DS. Por Dr. Len Leshin, M.D. 1997.
30. Jacobs, I. N., Gray, R. F., and Todd, W. (1996) Upper Airway Obstruction in Children With Down Syndrome. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 122, pp 945-950.
31. <http://ptolemy.cecs.berkeley.edu/~pino/DS/health/aai.html>. Atlantoaxial Instability. Por Len Leshin, M.D. y Phil Mattheis, M.D. 1996.

32. Prasher, V. P., Farrer, M. J., Kessling, A. M., et al. (1998) Molecular Mapping of Alzheimer-Type Dementia in Down's Syndrome. *Annals of Neurology*. 43(3), pp 380-383.
33. Geldmacher, D. S., Lerner, A. J., Voci, J. M., et al. (1997) Treatment of Functional Decline in Adults with Down Syndrome Using Selective Serotonin-Reuptake Inhibitor Drugs. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 10, pp 99-104.