

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“ALTERACIONES HEMOGRAMA Y LÁMINA PERIFÉRICA EN
NEONATOS CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE DOWN
HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL
HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA SEPTIEMBRE
2016 – DICIEMBRE 2018”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:
MÉDICO CIRUJANO**

**PRESENTADO POR EL BACHILLER:
LOZANO JARA CARLOS ALBERTO**

**ASESOR:
M. C. PEDRO EDUARDO LOVATO RÍOS.
CAJAMARCA – PERÚ**

2020

DEDICATORIA

A mis queridos padres Demetrio y Petronila, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este. Me formaron con reglas y algunas libertades, pero al final de cuentas, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos.

Gracias padre y madre

AGRADECIMIENTO

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto.

Gracias a mi universidad, por haberme permitido formarme y en ella, gracias a todas las personas que fueron participes de este proceso, que ahora se ve reflejado en la culminación de mi paso por la universidad.

Gracias al personal de laboratorio del Hospital Regional Docente de Cajamarca por su apoyo en procesamiento de muestras para este estudio. Gracias a las enfermeras y médicos del servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca por el apoyo brindado en la recolección de datos.

Gracias al Dr. Pedro Eduardo Lovato Ríos en su apoyo brindado en la lectura de lámina periférica, orientación y asesoría para la realización de este estudio.

Indice

I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. OBJETIVOS	3
3.1. General	3
3.2. Específicos	4
IV. MARCO TEÓRICO.....	4
4.1. Síndrome de Down.....	4
4.2. Lámina periférica	6
4.3. Hemograma.....	6
4.4. Alteraciones en el hemograma y lámina periférica en neonatos con síndrome de Down	7
V. HIPÓTESIS Y VARIABLES	8
5.1. Hipótesis de investigación	8
5.2. Hipótesis nula.....	8
5.3. Hipótesis alternativas.....	9
5.4. Variables.....	9
VI. MATERIAL Y MÉTODOS	10
6.1. Tipo de estudio	10
6.2. Población	10
6.3. Muestra.....	10
6.4. Definición y operacionalización de las variables e indicadores.....	10
6.5. Técnicas de recolección de datos.....	11
6.6. Procesamiento de Datos	12
6.7. Aspectos éticos	13
VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	14
7.1. Resultados.....	14
7.2. Discusión	22
VIII. CONCLUSIONES.....	24
IX. RECOMENDACIONES.....	25
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26
XI. ANEXOS	28

I. RESUMEN

Objetivo: Determinar las alteraciones en el hemograma y lámina periférica en neonatos con diagnóstico de síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 -Diciembre 2018.

Métodos: Este estudio es del tipo observacional, descriptivo, longitudinal retrospectivo. La población estudiada pacientes neonatos con diagnóstico de Síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo Septiembre del 2016 al Diciembre 2018 se recolectó datos de hemograma completo y lámina periférica, mediante la ficha de recolección de datos, estos se ordenaron y se procesaron el programa estadístico informático “Excel 2016”.

Resultados: Se identificaron 24 pacientes. Las madres de los niños fueron más propensas a tener edad avanzada (>35 años) en un 60%, con una media de 34.7 años (IC 95% 30.4 a 39.1). Ningún neonato con SD tuvo anemia, el 42% presentaban policitemia. El (8%) presentaban leucocitosis. Plaquetopenia fue el principal hallazgo con un 73%, el 33% de los pacientes presentaron neutropenia, 43% presentaron neutrofilia, el 13% presentaron linfocitosis. Se identificó 11 pacientes que contaban con estudio de constantes corpusculares, encontrando Macrocitosis 73% e hipercromía en el 82% de los casos. 23 pacientes que contaban con estudio de lámina periférica, en el 30% de los pacientes se hallaron blastos, de los cuales en 2 se pudo corroborar la presencia del síndrome mieloproliferativo transitorio.

Conclusión: las principales alteraciones en el hemograma y lámina periférica incluyen policitemia, macrocitosis, hipercromía, trombocitopenia, leucocitosis, neutropenia y neutrofilia. La principal alteración en el hemograma que se encontró fue trombocitopenia. El 30% de los pacientes se encontraron blastos en sangre periférica. Se identificaron 2 casos de síndrome mieloproliferativo transitorio. No se determinaron casos de leucemia mieloide aguda y leucemia linfática aguda.

Palabras clave: Neonatos, recién nacidos, Síndrome de Down, Hemograma, Lámina periférica

Abstract

Objective: To determine the alterations in the hemogram and peripheral lamina in neonates diagnosed with Down syndrome hospitalized in the neonatology service of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca September 2016-December 2018.

Methods: This study is of the observational, descriptive, longitudinal retrospective type. The population studied neonatal patients diagnosed with Down Syndrome hospitalized in the neonatology service of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca in the period September 2016 to December 2018, data on complete blood count and peripheral lamina were collected, using the data collection sheet, these were ordered and the statistical software program "Excel 2016" was processed.

Results: 24 patients were identified. The mothers of the children were more likely to have advanced age (> 35 years) by 60%, with an average of 34.7 years (95% CI 30.4 to 39.1). No neonate with DS had anemia, 42% had polycythemia. (8%) had leukocytosis. Plaquetopenia was the main finding with 73%, 33% of patients had neutropenia, 43% had neutrophilia, 13% had lymphocytosis. We identified 11 patients who had a study of corpuscular constants, finding Macrocytosis 73% and hyperchromia in 82% of cases. 23 patients who had a peripheral lamina study, in 30% of the patients blasts were found, of which in 2 the presence of the transient myeloproliferative syndrome could be corroborated.

Conclusion: the main alterations in the hemogram and peripheral lamina include polycythemia, macrocytosis, hyperchromia, thrombocytopenia, leukocytosis, neutropenia and neutrophilia. The main alteration in the blood count found was thrombocytopenia. 30% of patients found blasts in peripheral blood. Two cases of transient myeloproliferative syndrome were identified. No cases of acute myeloid leukemia and acute lymphatic leukemia were determined.

Keywords: Neonates, newborns, Down syndrome, Blood count, Peripheral lamina

II. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down es una ocurrencia genética causada por la existencia de material genético extra en el cromosoma 21. En neonatos con síndrome de Down se encuentran condiciones hematológicas neutrofilia, trombocitopenia y policitemia, síndrome mieloproliferativo transitorio, leucemia mieloide aguda y leucemia linfoblástica aguda. Por otro lado trombocitosis, anemia y neutropenia rara vez se ve en neonatos con Síndrome de Down ⁽¹⁾.

Es por ello que se recomienda la obtención de muestras para la evaluación de células sanguíneas en el periodo postnatal de neonatos con diagnóstico de Síndrome de Down. En estudios anteriores se ha observado alteraciones en al menos una o más de las líneas celulares hematopoyéticas

La utilidad del hemograma y lámina periférica en la primera semana de vida en bebés con síndrome de Down ha sido reconocido, sin embargo los estudios son limitados y evalúan sólo algunos parámetros; además la ausencia de estudios del hemograma y lámina periférica en neonatos con diagnóstico de síndrome de Down en el país, sobretodo en la región de Cajamarca, zona de altura ubicada a 2750 msnm, no permite reconocer sus síntomas o condiciones. Es por ello que la presente investigación describirá las principales alteraciones que se presentan en el hemograma y lámina periférica en neonatos con diagnóstico de síndrome de Down hospitalizados en el servicio de servicio de Neonatología del Hospital Regional de Cajamarca.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las alteraciones en el hemograma y lámina periférica en neonatos con diagnóstico de síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018?

III. OBJETIVOS

3.1.General

Determinar las alteraciones en el hemograma y lámina periférica en neonatos con diagnóstico de síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 -Diciembre 2018.

3.2.Específicos

- 1) Describir cual es la principal alteración en el hemograma en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- 2) Describir cual es la principal alteración en la Lámina Periférica en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca
- 3) Determinar la presencia de blastos en estudio de lámina periférica en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- 4) Determinar el grado de neutrofilia, policitemia y trombocitopenia en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- 5) Determinar la incidencia del síndrome mieloproliferativo transitorio en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- 6) Determinar sexo, edad gestacional al nacer, grupo sanguíneo en neonatos con Síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca
- 7) Determinar edad materna
- 8) Difundir la información obtenida del proyecto de investigación para un mayor conocimiento de la población.

IV. MARCO TEÓRICO

4.1.Síndrome de Down

a) Etiología

Síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más frecuente y es la forma más frecuente de discapacidad intelectual causada por una alteración cromosómica en el mundo. En la mayoría de los casos su causa es una copia extra del cromosoma 21 (human chromosome 21 - Hsa21) ⁽³⁾.

SD se debe a una trisomía completa Hsa21 o una trisomía parcial que incluye la región crítica 21q22.3. El 95% de los casos se debe a una trisomía completa o regular; alrededor de 3% se debe a mosaicismo (alteración en la que los pacientes tienen conjuntamente células normales y células con un Hsa21 extra); menos de 2% se origina por una traslocación no equilibrada (cariotipo con 46 cromosomas, pero uno de ellos, usualmente el cromosoma 14, contiene material cromosómico extra del Hsa21.)⁽³⁾.

Este síndrome abarca un conjunto complejo de patologías que involucran prácticamente todos los órganos y sistemas⁽³⁾.

b) Cuadro clínico

Entre otras características clínicas del SD están: Retardo del crecimiento, retardo mental de diversos grados con un coeficiente intelectual que oscila entre 25- 50, hiperlaxitud ligamentosa, hipotonía, estreñimiento, infecciones, disfunción tiroidea y envejecimiento prematuro y generalmente la aparición de signos de Alzheimer después de los 35 a 40 años⁽⁴⁾.

Dentro de las alteraciones hematológicas los pacientes con SD tienen mayor riesgo de padecer leucemia (riesgo relativo de 18) y de forma particular leucemia megacarioblástica tiene un riesgo relativo mucho mayor (de 500)^{(3), (5)}.

c) Diagnóstico

En cuanto al diagnóstico del SD a menudo se realiza mediante detección prenatal, haciendo uso de la ecografía del feto que puede orientar, pero no asegura el diagnóstico. La amniocentesis consiste en extraer líquido amniótico (por punción transabdominal) en la semana 15 del embarazo, y confirma el diagnóstico con seguridad.⁽⁶⁾

Cuando el niño se encuentra en los primeros años de vida, la observación de las características clínicas del SD serán evidentes, por lo que también se utiliza en el diagnóstico de esta patología⁽⁷⁾.

El diagnóstico debe confirmarse con una prueba genética (cariotipo realizado en una muestra de sangre)⁽⁸⁾.

d) Tratamiento

No existe tratamiento para el Síndrome de Down, sin embargo, se realizan una serie de medidas de carácter rehabilitador, que les permita una inserción a la sociedad, introduciéndolos a la individualidad y autocuidado, ofreciendo consiguientemente una mejor calidad de vida ⁽⁷⁾.

Ningún fármaco es una panacea para toda persona con síndrome de Down, y como tal, el diseño “en el mismo sujeto” (carácter individualizado) proporciona un beneficio añadido porque intercambia factores desconocidos que no pueden ser controlados por factores que son reconocidos y abiertos a una corrección sistemática para una mejor calidad de vida ⁽⁹⁾.

4.2.Lámina periférica

La lámina periférica o también llamado frotis de sangre periférica es un examen auxiliar que al igual que el hemograma analiza las variaciones cuantitativas y morfológicas a través de la inspección visual con ayuda del microscopio. Es útil como complemento de la biimetría hemática que es de utilidad para establecer diagnóstico de gran parte de las enfermedades hematológicas ⁽¹⁰⁾.

4.3.Hemograma

El hemograma es una de las pruebas más solicitadas para ayudar al diagnóstico médico. El término fue introducido por V. Shilling en 1931. El hemograma es un examen que analiza las variaciones cuantitativas y morfológicas de los diferentes elementos que constituyen la sangre. El hemograma es utilizado como un procedimiento de cribado, con el propósito de obtener una visión general del estado de salud del paciente ⁽¹¹⁾.

- Refleja el funcionamiento de la médula ósea en el momento de analizarlo.
- Ayuda para el diagnóstico de ciertas patologías, sobre todo hematológicas.
- Refleja la capacidad del organismo para reaccionar frente a la enfermedad.
- Sirve de indicador de los progresos del paciente en algunos estados patológicos, como la infección la anemia.

a) **Estudio de las alteraciones de la serie roja:** En un primer lugar se debe tener en cuenta las peculiaridades de los pacientes pediátricos. Los valores de referencia son distintos a los de los adultos y además varían con la edad del niño ⁽¹¹⁾.

Tras el nacimiento se produce una rápida reducción en el número de hematíes. Esta reducción es máxima entre el 2 o 3 mes de vida. Posteriormente se recuperan progresivamente hasta la adolescencia, donde sus valores se igualan a los adultos ⁽¹¹⁾.

- b) Estudio de las alteraciones de la serie blanca:** Según morfología, distinguimos diversos tipos, con funciones relativamente diferenciadas: neutrófilos, linfocitos, monocitos, eosinófilos y basófilos. La fórmula leucocitaria es distribución porcentual de los leucocitos en sangre Periférica. ⁽¹¹⁾.

Dentro de la edad pediátrica existen unas series de peculiaridades:

- El número de leucocitos es alto al nacimiento con un aumento en las primeras 12 horas de vida.
- Sigue de un descenso rápido hacia el final de la primera semana de vida.
- Se mantienen estables durante el 1º año de vida para luego seguir un descenso paulatino a lo largo de la infancia hasta llegar a las cifras del adulto
- Los neutrófilos representan el 50 % de los leucocitos al nacimiento y hay un aumento transitorio en las primeras horas de vida.
- Los linfocitos aumentan rápidamente durante el 1º mes de vida y se mantienen entre el 60 y 70% del total de leucocitos hasta los 2 años.

- c) Estudio de las alteraciones de la serie plaquetar:** La cifra normal de plaquetas es similar a la de los adultos ⁽¹¹⁾.

- d) Alteraciones simultáneas de varias series:** Ante la afectación de más de una serie normalmente requerirá estudio por hematología. Lo más frecuente es que estén descendidas. Se llama Pancitopenia es la afectación simultánea de las 3 series sanguíneas, y bicitopenia si están afectadas dos. Lo primero que hay que determinar es si la afectación es de origen central (Aplasia, invasión tumoral) o periférico (síndrome de Evans, Hiperesplenismo, síndrome hemolítico-urémico) ⁽¹¹⁾.

4.4.Alteraciones en el hemograma y lámina periférica en neonatos con síndrome de Down

En el hemograma de recién nacidos con SD resalta la neutrofilia, trombocitopenia y policitemia en el 80%, 66% y 34%, respectivamente, de los recién nacidos con síndrome

de Down. El aumento del volumen corpuscular medio eritrocitario (VCM) o macrocitosis es un fenómeno clásicamente descrito en niños y adultos con síndrome de Down, que aparece de forma independiente a la patología cardíaca ⁽¹⁾.

Cabe mencionar que 10 a 20% de los pacientes con síndrome de Down desarrollan una llamada leucemia transitoria, también conocida como trastorno mieloproliferativo transitorio o mielopoyesis anormal transitoria. Ésta es una forma de leucemia casi exclusiva de los recién nacidos con síndrome de Down, la cual suele acompañarse de mutaciones en el gen del factor de transcripción hematopoyético GATA1 (Xp11.23) y aunque suele resolverse espontáneamente a los 3 meses de edad 20% de los pacientes recuperados de una leucemia transitoria desarrollan leucemia megacarioblástica en los primeros 4 años de vida y ésta siempre se acompaña de mutaciones somáticas en GATA1, lo cual indica que las mutaciones en este gen podrían ser un evento in utero y que los blastos de leucemia megacarioblástica podrían derivar de subclonas persistentes de células de leucemia transitoria como resultado de mutaciones adicionales. ⁽³⁾.

Se debe obtener un conteo sanguíneo completo y diferencial al nacer de estos pacientes para evaluar los trastornos mieloproliferativos y la policitemia. Los bebés con trastornos mieloproliferativos transitorios deben ser seguidos con un conteo sanguíneo completo y diferencial cada tres meses hasta los tres años y luego cada seis meses hasta los seis años. Los niños con SD tienen un mayor riesgo de leucemia. Por lo tanto, debe haber vigilancia para detectar signos de leucemia, como anemia, aumento de infecciones y hematomas excesivos. ⁽¹²⁾.

V. HIPÓTESIS Y VARIABLES

5.1. Hipótesis de investigación

- Existen alteraciones en el hemograma y lámina periférica en neonatos con diagnóstico de síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 a Diciembre 2018.

5.2. Hipótesis nula

- No existen alteraciones en el hemograma y lámina periférica en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018

5.3.Hipótesis alternativas

- La principal alteración en el hemograma que se registra en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018 es la policitemia.
- La principal alteración en Lámina Periférica que se registra en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018 es la presencia de blastos
- Se registran pocos casos de síndrome mieloproliferativo transitorio en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018.
- No se determinan casos de leucemia mieloide aguda y leucemia linfática aguda en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018.
- En su mayoría varones y el grupo sanguíneo más frecuente que se registra es el O positivo en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018 es la presencia de blastos
- La edad materna más frecuente de neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018 es mayor a 35 años

5.4.Variables

- **Variable independiente:** Neonatos con Síndrome de Down.
- **Variables dependientes:**
 - Hemograma.
 - Lámina periférica

VI. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Tipo de estudio

En cuanto al tipo de investigación, la realizada en el presente estudio es una investigación observacional, ya que el investigador no forma parte activa del estudio; es descriptivo porque describe e interpreta sistemáticamente el fenómeno a estudiar; es longitudinal porque existen varias mediciones en el tiempo de la variable dependiente y retrospectivo ⁽¹³⁾.

6.2. Población

La población es conformada por todos los neonatos con Síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo Septiembre del 2016 al Diciembre 2018. Para lo cual se toma como criterio de inclusión: neonatos hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca y que tengan el diagnóstico clínico del fenotipo compatible con el Síndrome de Down. Criterio de Exclusión: Neonatos con diagnóstico de Síndrome de Down que hayan recibido algún tipo de transfusión previamente a la toma de muestra sanguínea para hemograma y lámina periférica.

6.3. Muestra

La muestra estuvo conformada por la población de neonatos con Síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo Septiembre 2016 a Diciembre 2018.

6.4. Definición y operacionalización de las variables e indicadores

Variable 1: Neonatos con Síndrome de Down

Se define como una enfermedad genética caracterizada por la existencia de trisomía del cromosoma 21, resultado de la falta de disyunción en la meiosis ^{(4), (7)}.

Tipo de variable: Cualitativa dicotómica nominal. Porque está caracterizada por 2 eventos mutuamente excluyentes ⁽¹³⁾.

Sus dimensiones o categorías y sus definiciones operacionales e indicadores están consideradas en el cuadro N° 1 (ANEXOS).

Variable 2: Hemograma

El hemograma es un examen auxiliar de laboratorio que analiza las variaciones cuantitativas y morfológicas de los diferentes elementos que constituyen la sangre ⁽¹¹⁾.

Tipo de variable: Cuantitativa continua medible en escala de razón. Cuantitativa por la naturaleza numérica que tiene, continua porque puede asumir valores de los reales y medible en escala de razón ya que la variable puede asumir en valor del cero absoluto ⁽¹³⁾.

Sus dimensiones o categorías y sus definiciones operacionales e indicadores están consideradas en el cuadro N2 (ANEXOS).

Variable 3: Lámina periférica

La lámina periférica o también llamado frotis de sangre periférica es un examen auxiliar que al igual que el hemograma analiza las variaciones cuantitativas y morfológicas a través de la inspección visual con ayuda del microscopio. Es útil como complemento de la biometría hemática que es de utilidad para establecer diagnóstico de gran parte de las enfermedades hematológicas ⁽¹¹⁾.

Tipo de variable: Cuantitativa continua medible en escala de razón. Cuantitativa por la naturaleza numérica que tiene, continua porque puede asumir valores de los reales y medible en escala de razón ya que la variable puede asumir en valor del cero absoluto ⁽¹³⁾.

Sus dimensiones o categorías y sus definiciones operacionales e indicadores están consideradas en el cuadro N3 (ANEXOS).

6.5. Técnicas de recolección de datos

Para determinar las alteraciones en el hemograma en neonatos con Síndrome de Down, se hizo uso de 1 ficha elaborada especialmente para la investigación, en la cual el

investigador se recogen datos de las historias clínicas de los pacientes hospitalizados dentro de la semana de haber nacido. En caso de que los neonatos con Síndrome de Down se hayan hospitalizado durante un largo periodo se recogen los datos a las 2 semanas, 3 semanas y 4 semanas de haber nacido.

6.6. Procesamiento de Datos

Se hizo la revisión de todas las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico clínico de SD que durante su periodo neonatal estuvieron hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional docente de Cajamarca en el periodo Septiembre 2016 – Diciembre 2018.

Ninguno de los neonatos con diagnóstico de SD habían recibido algún tipo de transfusión antes de la obtención de muestras de sangre para el hemograma, las muestras obtenidas fueron por venopunción venosa superficial. Todas las muestras se recogieron en tubos con EDTA como anticoagulante. En caso de las muestras de lámina periférica, todas habían sido leídas por médico hematólogo.

Los parámetros no hematológicos estudiados fueron: edad materna, edad gestacional, sexo de neonatos con SD.

Los parámetros hematológicos estudiados en el hemograma fueron: grupo sanguíneo, hemoglobina (g/dl), hematocrito (%), volumen corpuscular medio (MCV, fl), hemoglobina corpuscular media (MCH, pg), recuento de plaquetas (10^3 / ml), y los niveles absolutos de neutrófilos (10^3 / ml), eosinófilos (10^3 / ml), monocitos (10^3 / ml), y linfocitos (10^3 / ml), cayados (%). Estos fueron interpretados de acuerdo con sus intervalos de referencia apropiados.

Considerando anormalidades: : policitemia: hematocrito $> 65\%$; anemia: hemoglobina baja (<16 g/dL) y/o hematocrito ($<45\%$); macrocitosis (VCM >100 fl); microcitosis (MCV <80 fl); recuento trombocitopenia-plaquetas ($<150 \times 10^3$ células/mL) dividido en leve ($100-149 \times 10^3$ células/mL), moderado (50 a $<100 \times 10^3$ células/mL), y severa ($<50 \times 10^3$ células/mL); trombocitosis: recuento de plaquetas alta ($>500 \times 10^3$ células/mL), y recuento elevado de glóbulos blancos (30×10^3 células/mL), recuento de neutrófilos entorno a valores de 7 a 12×10^3 células/mL, valores de linfocitos de 2 a 7×10^3 células/mL, monocitos valores .de 0 a 0.6×10^3 células/mL, eosinófilos valores de 0

a 0.1×10^3 células/mL, basófilos, normalmente son indetectables o tienen valores de 0 a 0.1×10^3 células/mL; ⁽²⁾.

Para evaluar la presencia de síndrome mieloproliferativo transitorio en los pacientes con presencia de blastos, se evaluó con frotis de lámina periférica para la vigilancia de la reducción paulatina de estos.

Los datos recogidos mediante la ficha elaborada especialmente para el estudio (ver ANEXOS) se almacenaron en el programa estadístico informático “Excel 2016” para su posterior procesamiento con las medidas de tendencia central, en el cuál se hallarán cuáles son las alteraciones en el hemograma de mayor frecuencia en los neonatos con Síndrome de Down hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

6.7. Aspectos éticos

Entre los aspectos éticos basados para esta investigación se basa en la reforma de la declaración de Helsinki: Principios éticos para la investigación médica sobre sujetos humanos, realizada en la 64° Asamblea General, Fortaleza, Brasil, Octubre 2013⁽¹⁴⁾:

- El deber del médico es promover y velar por la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.
- En investigación médica en seres humanos, la preocupación por el bienestar de los seres humanos debe tener siempre primacía sobre los intereses de la ciencia y de la sociedad.
- El ser humano tiene completa autonomía, intimidad y acceso a toda la información sobre la investigación.
- Estricta privacidad, anonimato y confidencialidad en el manejo de la información

VII. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

7.1.Resultados

Se identificaron 24 pacientes con diagnóstico clínico de SD que durante su periodo neonatal estuvieron hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional docente de Cajamarca en el periodo Septiembre 2016 – Diciembre 2018, todos contaban con estudio de hemograma completo de su primera semana de vida, leído en el laboratorio central del Hospital Regional Docente de Cajamarca y 23 contaban con estudio de lámina periférica leída por médico hematólogo.

Las madres de los niños fueron más propensas a tener edad avanzada (>35 años) en un 60%, como se aprecia en la gráfica Tabla N° 1 y Gráfica N° 1, con una media de 34.7 años (IC 95% 30.4 a 39.1). Entre los neonatos, prevaleció el sexo masculino en 71%, la edad gestacional en su mayoría fueron a término, con una media de 36.8 semanas (IC 95% 35.6 a 38). En su mayoría los pacientes tuvieron grupo sanguíneo O positivo (83%) como se observa en la Tabla N° 1 y Gráfica N° 1.

Ningún neonato con SD tuvo anemia como se observa en la Tabla N° 2, en cuanto al hematocrito se observó que el 42% de los pacientes tenían valores de hematocrito mayores a 65% y un 29% presentaban hematocritos mayores a 70% (IC 95% 60 a 68).

El nivel de leucocitos como se muestra en la gráfica Tabla N° 2 y Gráfica N° 2 tuvo como valores mínimo: 5×10^3 células/mL y un máximo de 46×10^3 células/mL, con una media de 17.2×10^3 células/mL (CI 95% 12.5 a 21.8×10^3 células/mL). Sólo 2 pacientes (8%) presentaban valores mayores a 30×10^3 células/mL.

Se obtuvo el recuento de plaquetas como se muestra Tabla N° 2 y Gráfica N° 2 cuyos valor mínimo fue 18×10^3 células/mL y máximo de 400×10^3 células/mL; con una media de 87.2×10^3 células/mL (CI 95% 46.7 a 127.8×10^3 células/mL) observándose plaquetopenia en el 73% de los pacientes, con un 18%, 41%, 14% de los pacientes presentaban trombocitopenia leve, moderada y severa respectivamente.

El porcentaje de cayados como se muestra en la Tabla N° 2 Gráfica N° 2 sólo 2 pacientes (8%) presentaban valores >10% que guarda concordancia con los niveles de leucocitos anormalmente elevados encontrados en el estudio.

En el recuento de neutrófilos como se muestra en la Tabla N° 2 y Gráfica N° 2 el 33% de los pacientes presentaron neutropenia ($<7 \times 10^3$ células/mL) y el 43% presentaron

neutrofilia ($>12 \times 10^3$ células/mL), con una media de 11.6×10^3 células/mL. (IC 95% 8.7 a 14.6×10^3 células/mL)

En el recuento de linfocitos como se muestra en la Tabla N° 2 y Gráfica N° 2 el 21% de los pacientes presentaron linfopenia ($<2 \times 10^3$ células/mL) y el 13% presentaron linfocitosis ($>7 \times 10^3$ células/mL), con una media de 4.1×10^3 células/mL. (IC 95% 3 a 5.2×10^3 células/mL)

En el recuento de monocitos como se muestra Tabla N° 2 y Gráfica N° 2 el 58% presentaron valores elevados de monocitos ($>0.6 \times 10^3$ células/mL), con una media de 0.9×10^3 células/mL (IC 95% 0.5 a 1.3×10^3 células/mL).

En el recuento de eosinófilos como se muestra en la Tabla N° 2 y Gráfica N° 2 el 58% presento eosinofilia ($>0.1 \times 10^3$ células/mL), con una media de 0.1×10^3 células/mL (IC 95% 0.02 a 0.19×10^3 células/mL).

En el recuento de basófilos como se muestra en la Tabla N° 2 y Gráfica N° 2 el 58% presento basofilia ($>0.1 \times 10^3$ células/mL), con una media de 0.04×10^3 células/mL (IC 95% -0.005 a 0.091×10^3 células/mL).

Sólo de 11 pacientes se obtuvieron las constantes corpusculares, donde se encontró Macrocitosis (VCM >100 fL) en 8 pacientes (73%) como se observa en la Tabla N° 2 y Gráfica N° 2.

Hipocromía (HCM <28 pg/dL) en 1 paciente (8%) e hipercromía (HCM >32 pg/dL) en 9 pacientes (82%) como se observa en la Tabla N° 2 y Gráfica N° 2.

De los 23 pacientes que contaban con estudio de lámina periférica se encontró que 7 pacientes (30%) se hallaron blastos como se muestra en la Tabla N° 3 y Gráfica N° 3, de los cuales en 2 se pudo corroborar la presencia del síndrome mieloproliferativo transitorio por la disminución gradual de blastos así como se presenta en la Tabla N° 4. Además se encontró en 7 pacientes (30%) presencia de metamielocitos como se muestra en la Tabla N° 3 y en mayor medida 12 pacientes (52%) presencia de normoblastos como se muestra en la Tabla N° 3 Gráfica N° 3.

Tabla N° 1. Características de los neonatos con Síndrome de Down

	Número de casos	%	Media	Intervalo Confianza al 95%
Edad materna (años)	24		34.7	30.4 – 39.1
<35 años	10	40		
>35 años	14	60		
Edad Gestacional			36.8	35.6 - 38
<37 semanas	10	40		
37-40 semanas	14	60		
>40 semanas	0	0		
Sexo				
Masculino	17	71		
Femenino	7	29		
Grupo Sanguíneo				
O positivo	20	83		
O negativo	1	4		
A positivo	2	9		
B positivo	1	4		

Gráfica N° 1. Características de los Neonatos con Síndrome de Down

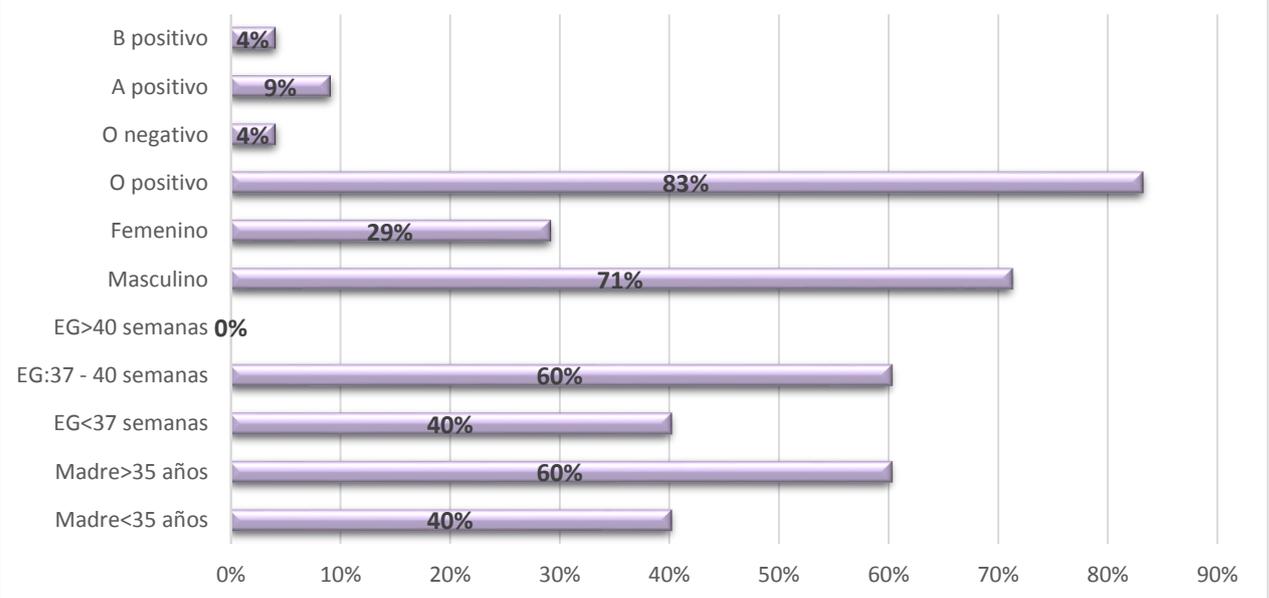


Tabla N°2. Características del Hemograma en neonatos con Síndrome de Down

	Número de casos	%	Media	Intervalo Confianza al 95%
Hemoglobina (g/dL)			21.5	20.1 – 23
16-20	6	26		
>20	18	74		
Hematocrito (%)			64.1	60 - 68
49-65	14	59		
65-70	3	13		
>70	7	29		
Leucocitos (x10³/mL)			17 209	12588 - 21830
5-30	22	92		
>30	2	8		
Plaquetas (x10³/mL)			87 278	46744 - 127811
0-50	4	18		
50-100	9	41		
100-150	3	14		
>150	8	27		
Cayados (%)			6.4	4.8 – 8.1
<10	22	92		
>10	2	8		
Neutrófilos(x10³/mL)			11 699	8709 – 14688
0-7	8	33		
7-12	6	25		
>12	10	43		
Linfocitos (x10³/mL)			4 131	3007 – 5256
0-2	5	21		
2-7	16	67		
>7	3	13		
Monocitos (x10³/mL)			950	574 - 1326
0-0.6	10	42		
>0.6	14	58		

Eosinófilos (x10³/mL)			109	23 - 184
0-0.1	16	67		
>0.1	8	33		
Basófilos (x10³/mL)			42	-5 - 91
0 - 0.1	20	83		
>0.1	4	17		
VCM (fL)			108.7	
80-100	3	27		
>100	8	73		
HCM			36.7	
24-28	1	9		
28-32	1	9		
>32	9	82		

Gráfica N° 2. Características del Hemograma en Neonatos con Síndrome de Down

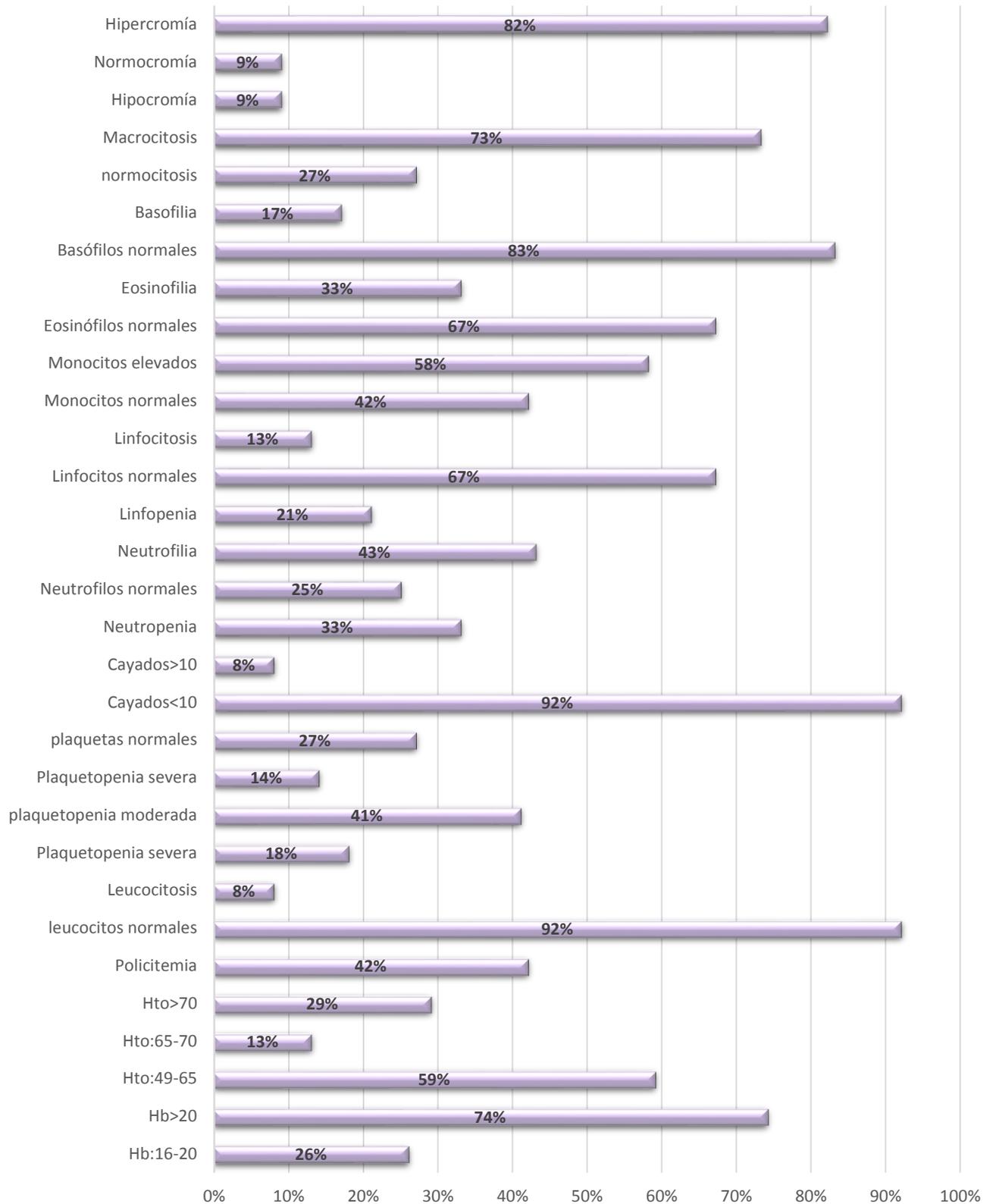


Tabla N° 3. Características en la Lámina Periférica en Neonatos con Síndrome de Down

	Número de casos	%
Blastos (%)	7	30
Metamielocitos	7	30
Normoblastos	12	52

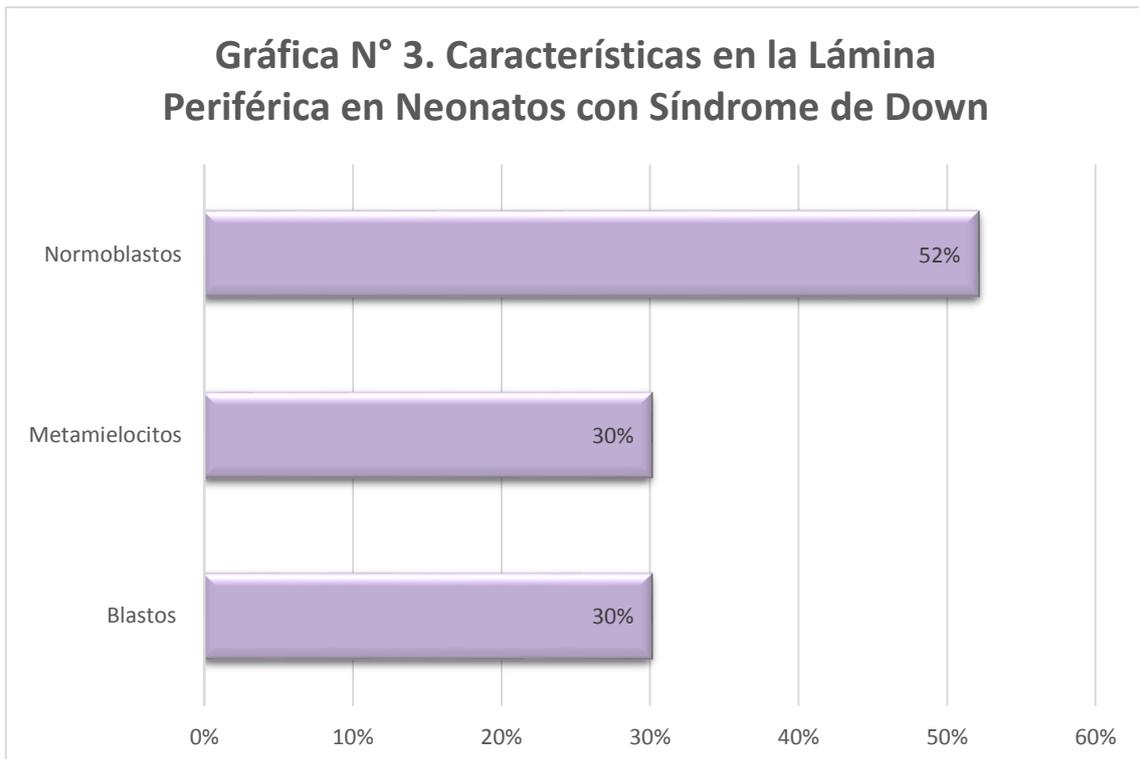


Tabla N° 4 Evaluación seriada de casos de Síndrome Mieloproliferativo Transitorio en neonatos con Síndrome de Down

Edad (semanas)	1ra Semana	2da Semana	3era Semana
Primer caso	79% Blastos	8% Blastos	
Segundo Caso		8% Blastos	2% Blastos

Tabla N°5 Hallazgos el hemograma en estudios actuales y anteriores en neonatos con síndrome de Down

Estudio	Miller and Cosgriff [1983] ⁽¹⁶⁾ (n=61) (%)	Henry et al. [2007] ⁽¹⁷⁾ (n=158) (%)	Kim et al. [2011] ⁽¹⁸⁾ (n=37) (%)	Jackson et al. [2012] ⁽¹⁹⁾ (n=232) (%)	Martines et al [2016] ⁽²⁾ (n=135) (%)	Presente estudio [2020] (n=24) (%)
País	USA ^a	USA ^a	Korea del Sur	USA ^b	México	Perú
Edad cuando la muestra de sangre era obtenida (días)	<7	<7	<28	<10	<7	<7
Policitemia	21/61 (34.4)	52 (33)	4 (10.8)		32 (23.7)	10 (42)
Hematocrito >65%		52 (33)		77 (33.2)	11 (8.2)	10 (42)
Hematocrito >70%		22 (14)		30 (12.9)	2 (1.5)	7 (29)
Anemia	1/61 (1.6)	<1%	0		6(4.4)	0
Trombocitopenia	7/51 (13,7)	104 (66)	13 (35.1)		54 (40)	16 (73)
100-150x10³/mL		52 (33)	13 (35.1)	136 (60.2)		4 (18)
50-100x10³/mL		43 (27)	7 (18.9)	80 (35.4)		9 (41)
<50x10³/mL		9 (6)	5 (13.5)			3 (14)
Trombocitosis	1/51 (1.9)	<1%	1 (2.7)		3 (2.2)	0
Leucocitos >30 x10³/mL	2/51 (3.9)			38 (16.4)	15 (11.1)	2 (8)
Neutrofilia		126 (80)	1 (2.7)		5 (3.7)	10 (43)
Neutropenia		<1%	6 (16.2)		32 (23.7)	8 (33)

^a Etnia no definida

^b 88% Hispanos

Martinez–Macias Et Al. Descriptive Study of the Complete Blood Count in Newborn Infants With Down Syndrome. American Journal of medical genetics. 2016 Abril.

7.2. Discusión

En general, el 73% de los neonatos con diagnóstico de SD en nuestro estudio tenían al menos uno de los siguientes hallazgos de relevancia clínica en el hemograma: hematocrito >65%, plaquetas $<150 \times 10^3$ células/mL, leucocitos $>30 \times 10^3$ células/mL, linfopenia, linfopenia, en cuanto a la lámina periférica se hallaron 30% de blastos. Esto confirma la importancia de obtener un hemograma completo y estudio de lámina periférica en los primeros días de vida de todos los neonatos con diagnóstico de SD, según lo recomendado por la American Academy of Pediatrics Committee on Genetics ⁽¹⁵⁾.

Los hallazgos hematológicos en los recién nacidos con SD en estudios previos (Miller y Cosgriff, 1983; Henry y col. 2007; Kim et al., 2011; Jackson et al., 2012, Martines et al 2016), se comparan con nuestros resultados se resumen en la Tabla 5

La frecuencia de policitemia en nuestro estudio fue de 42%, siendo superior a la encontrada en otros estudios, factores de riesgo que podría explicar este resultado probablemente sería la altitud de la localidad donde se realizó este estudio, no se evaluó en este estudio la presencia de diabetes materna, hipertensión o tabaquismo, ni la relación con cardiopatía congénita cianótica. La policitemia suele tener curso benigno y transitorio, sólo en pacientes sintomáticos o con hematocrito >70% debe considerarse exanguino transfusión parcial. ⁽²⁰⁾.

En cuanto a las constantes corpusculares en nuestro estudio se evidenció macrocitosis con prevalencia de hiper Cromía. Aunque estos hallazgos ya han sido reportados en estudios de personas con SD, la frecuencia de macrocitosis en nuestro estudio fue alta (73%) en comparación a los descritos en el estudio descriptivo completo de la sangre en recién nacidos con SD de martines et Al, cuyo valor de macrocitosis encontrado fue de 5.2%, este hallazgo podría deberse a la poca cantidad de pacientes que contaban con este estudio, por lo que podría estar elevado falsamente. Las causas de macrocitosis en SD no está claro, las posibles causas incluyen la deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, anomalías enzimáticas y alteraciones en la membrana del eritrocito ^{(2), (16), (17)}.

En nuestro estudio no se encontró anemia, hallazgo semejante encontrado en los estudios como se compara en la tabla N° 5.

El hallazgo más frecuente que se encontró en este estudio fue la trombocitopenia en un 73% de los pacientes hallazgo concordante con estudios previos mostrados en la tabla N° 5. su causa puede implicar desregulación de la médula ósea o un aumento en la destrucción o consumo periférico. Martines et al [2016] menciona en su estudio que la cardiopatía congénita cianótica en recién nacidos con SD no aumenta la frecuencia de trombocitopenia ⁽²⁾, el grado de trombocitopenia también se ha relacionado con la gravedad de la policitemia en un estudio (Henry et al., 2007) ⁽¹⁷⁾, pero ningún estudio lo confirma. La trombocitopenia en neonatos con SD es transitoria por lo que requieren una evaluación extensa de la trombocitopenia si es grave o sintomático ⁽²⁾. Trombocitosis no se observó en nuestro estudio en comparación a los demás como se muestra en la tabla N° 5.

El recuento de leucocitos $>30 \times 10^3$ células/mL, en nuestro estudio fue de 8% dicho hallazgo guarda concordancia a los encontrados en otros estudios como se muestra en la tabla N° 5.

Neutrofilia y neutropenia fueron equiparables pero difiere de los hallazgos en otros estudios como muestra en la tabla N° 5.

En cuanto a los valores de cayados elevados ($>10\%$), en nuestro estudio fue de 8%, mismo valor de leucocitosis, debida probablemente a algún tipo de infección neonatal.

La principal alteración en la Lámina periférica fue la presencia de normoblastos indica el pasaje a la circulación de elementos progenitores del glóbulo rojo los que, en condiciones normales, sólo se encuentran en la médula ósea. Traduce la existencia de un proceso de compensación ante exigencias derivadas de la reducción del número de glóbulos rojos; lo más probable es que se deba a una a un exceso de producción. ⁽¹⁴⁾.

La presencia de blastos en la lámina periférica de 30% difiere de lo que la literatura menciona (10-20%). En cuanto al síndrome mieloproliferativo transitorio se logró determinar con certeza en 2 pacientes de los cuales se evaluó la disminución seriada de blastos en lámina periférica; el síndrome mieloproliferativo transitorio ha sido previamente reportado, aproximadamente el 20% de los casos se manifiesta con acúmulo de líquido o insuficiencia hepática o de falla multiorgánica que produce la muerte,

aquellos con remisión espontánea tienen un 10 a 20 veces riesgo de desarrollar leucemia, particularmente la leucemia megacariocítica aguda relacionada a mutaciones del gen GATA1 ^{(2), (21), (22)}.

El 60% de los neonatos con Síndrome de Down tuvieron edades maternas mayores de 35 años, es sabido que a partir de los 35 años de edad materna aumenta el riesgo de anomalías cromosómicas de 1/400 a 1/300 ⁽³⁾.

VIII. CONCLUSIONES

En conclusión existen alteraciones en el hemograma en neonatos con diagnóstico de síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 a Diciembre 2018 que incluyen policitemia, macrocitosis, hipercromía, trombocitopenia, neutropenia y neutrofilia

La principal alteración en el hemograma que se registra en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018 es la trombocitopenia.

La principal alteración en la Lámina Periférica que se registra en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018 es la presencia de normoblastos.

En el 30% de los pacientes se encontraron blastos en estudio de Lámina Periférica por lo que se debería tener en cuenta la vigilancia de los neonatos con diagnóstico de Síndrome de Down.

Se identificaron 2 casos de síndrome mieloproliferativo transitorio en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018.

No se determinaron casos de leucemia mieloide aguda y leucemia linfática aguda en recién nacidos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018.

En su mayoría fueron varones y el grupo sanguíneo más frecuente que se registró es el O positivo en neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018 es la presencia de blastos.

La edad materna más frecuente que se registró de neonatos con síndrome de Down hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca Septiembre 2016 - Diciembre 2018 fue mayor a 35 años.

IX. RECOMENDACIONES

Se recomienda ampliar con más estudios, de mayor tiempo de seguimiento sobre las alteraciones en el hemograma y lámina periférica en neonatos con diagnóstico de Síndrome de Down ya que nuestra población estudiada fue de 24 pacientes.

A partir de nuestra investigación se podría realizar estudios donde se puedan establecer factores de riesgo asociados para las alteraciones en el hemograma y lámina periférica en recién nacidos con Síndrome de Down.

Realizar seguimiento a los pacientes cuyo hallazgo fue síndrome mieloproliferativo transitorio por la probabilidad de desarrollar leucemia.

Obtener un hemograma completo y estudio de lámina periférica en los primeros días de vida de todos los neonatos con diagnóstico de Síndrome de Down para el reconocimiento de sus alteraciones y tener un enfoque terapéutico adecuado.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. M. Andrés, B. Fernández, R. Fernández-Delgado. Alteraciones hematológicas en las personas con síndrome de Down. *Revista Española de Pediatría*. 2012 Septiembre; 68(6): 421-423
2. 2. Martinez –Macías Et Al. Descriptive Study of the Complete Blood Count in Newborn Infants With Down Syndrome . *American Journal of medical genetics*. 2016 Abril.
3. Díaz-Cuéllar Et Al. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex*. 2016 sep; 37(5):289-296.
4. Sadler TW. Lagman: Embriología Médica. Decimo Segunda ed. Vidal JG, editor. Barcelona: Philadelphia; 2012. p. 13-16
5. Hasle, H., Clemmensen, I. H. and Mikkelsen, M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 355, 165-169.)
6. Wald NJ, Bestwick JP. Prenatal reflex DNA screening for Down syndrome: enhancing the screening performance of the initial first trimester test. *Prenat Diagn* 2016; 36:328.
7. Alberto PCD. Síndrome de Down. *Revista de Actualización Clínica Volumen*. 2014; 45(1): 2357-2361
8. Malan V, Bussières L, Winer N, et al. Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320:557
9. Fabián Fernández RHR. La práctica del ensayo. *Revista Síndrome de Down*. 2015 Septiembre; 32(3): 106-110.
10. O. Cantú, J. Cuevas, A. Gonzales. Hematología. La Sangre y sus Enfermedades. 4 Ed: www.accessmedicina.com. MC GRAW-HILL,INTERAMERICANA EDITORES 2015.
11. Castro JM Gd. Interpretación del Hemograma en Pediatría. Primera ed. R. S, editor. Barcelona: ELSEVIER; Agosto 2018. p.1-13
12. Massey GV, Zipursky A, Chang MN, et al. A prospective study of the natural history of transient leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children's Oncology Group (COG) study POG-9481. *Blood* 2006; 107:4606.

13. Salinero JG. Estudios descriptivos. Nure investigación. 2018 Junio; I(7): 2-5
World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical principles for
medical research involving human subjects. JAMA (serial online). October
2013:E1-E4 [consultado Agosto 2018]. Disponible en:
<http://jama.jamanetwork.com>
14. Huerta Aragonés J, Cela de Julián E. Hematología práctica: interpretación del
hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap (ed.). Curso de
Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. Madrid: Lúa
Ediciones 3.0; 2018. p. 507-526
15. Bull MJ, Committee on Genetics. 2011. Clinical report—Health supervision for
children with Down syndrome. *Pediatrics* 128:393–406.
16. Miller M, Cosgriff JM. 1983. Hematological abnormalities in newborn infants
with Down syndrome. *Am J Med Genet* 16:173–177.
17. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. 2007. Hematological
abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome:
Data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet Part A* 143A:42–
50.
18. Kim DW, Kim HR, Shin MG, Baek HJ, Kook H, Hwang TJ, Shin JH, Suh SP,
Ryang DW. 2011. Distinctive hematological abnormalities in East Asian neonates
and children with Down syndrome. *Int J Lab
Hematol* 33:369–377.
19. Jackson GL, Sendelbach DM, Rambally B, Manning MD, Engle WD. 2012.
Circulating blasts and associated hematologic disorders in neonates with Down
syndrome. *Am J Perinatol* 29:259–266.
20. Joseph et Al. Neonatal Polycythemia. UpToDate, Nov 2019
21. Gita V. Massey Et Al. Aprospective study of the natural history of transient
leukemia (TL) in neonates with Down syndrome (DS): Children’s Oncology
Group (COG) study POG-9481. CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS.
BLOOD, 2018. 107(12)
22. Sofia Gialesaki Et Al. GATA1s exerts developmental stage-specific effects in
human hematopoiesis. *Haematologica* 2018. 103:30.

XI. ANEXOS

FICHA

FICHA					
1. Nombre					
2. Edad Gestacional al nacer					
3. Sexo					
4. Fecha de Nacimiento					
5. Edad Materna					
6. Diagnóstico					
7. Grupo sanguíneo					
8. Resultados del hemograma		1° SEMANA	2° SEMANA	3° SEMANA	4° SEMANA
Hemoglobina (g/dL)					
Hematocrito (%)					
Leucocitos (células/mm ³)					
Neutrófilos	Cayados (%)				
	Segmentados (%)				
Linfocitos (%)					
Monocitos (%)					
Eosinófilos (%)					
Basófilos (%)					
Plaquetas (células/mm ³)					
Reticulocitos (%)					
VCM (fL)					
HCM (pg/célula)					
CMHG (g/dL)					
9. Observaciones en lámina periférica					
% de Blastos					
Descripción de otras células					
10. Nombre del Apoderado					
11. Teléfono o celular de referencia					
12. Dirección					

Cuadro N° 1. Operacionalización de la variable Neonatos con Síndrome de Down

Dimensiones	Definición operacional	Indicadores
Diagnóstico	<p>El diagnóstico de neonatos (recién nacido que tiene 28 días o menos) con síndrome de Down, utilizado para este estudio es clínico. Basado en las siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Propias del recién nacido: Anomalías craneofaciales propias de la fascies Down, entre ellas ojos rasgados, epicanto, cara plana y orejas pequeñas; defectos cardiovasculares, hipotonía, pliegue palmar transversal (simiano), exceso de piel en la nuca, displasia de pelvis⁽⁴⁾⁽⁵⁾. ➤ Propias de la madre: Edad materna mayor a 35 años como principal factor de riesgo⁽⁴⁾⁽⁵⁾. 	<p>Propias del recién nacido: Información obtenida en el ítem 6 de la ficha elaborada especialmente para la investigación.</p> <p>Propias de la madre: Información obtenida en el ítem 5 de la ficha elaborada especialmente para la investigación.</p>
Incidencia de Recién nacidos con síndrome de Down	Número de casos hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca	Información brindada por historias clínicas de los pacientes hospitalizados en el servicio de Neonatología del Hospital Regional docente de Cajamarca

Cuadro N° 2. Operacionalización de la variable Hemograma

Dimensiones	Definición operacional	Indicadores
Medición y obtención de Datos	Conjunto de variaciones de las células hemáticas recogidas por lectora automatizada.	Información obtenida en el ítem 8 del cuestionario elaborado especialmente para la investigación.
Componentes	<p>Se estudia cada grupo de células hemáticas por separado, al nacer y semana a semana hasta el alta del paciente.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina (g/dL) • Hematocrito (%) • Lucocitos (cel/mm³) • Neutrófilos inmaduros o cayados (%) • Neutrófilos maduros (%) • Linfocitos (%) • Monocitos (%) • Eosinófilos (%) • Basófilos (%) • Plaquetas (cel/mm³) • Reticulocitos (%) • VCM (fL) • HCM (pg/célula) • CMHG (g/dL) 	<p>Información obtenida en los ítems 8 del cuestionario elaborado especialmente para la investigación.</p> <p>Valores a tomar en cuenta figuras 1,2,3,4,5, 6 de Anexos</p>

Cuadro N° 3. Operacionalización de la variable Lámina Periférica

Dimensiones	Definición operacional	Indicadores
Medición y obtención de Datos	Conjunto de variaciones de las células hemáticas en frotis de sangre periférica leída en microscópio por especialista hematólogo.	Información obtenida en el ítem 8 del cuestionario elaborado especialmente para la investigación.
Componentes	Se estudia cada grupo de células hemáticas por separado, al nacer y semana a semana hasta el alta del paciente. Observaciones en lámina periférica (%blastos, descripción de otras células)	Información obtenida en los ítems 9 del cuestionario elaborado especialmente para la investigación. Valores a tomar en cuenta figura 7 de Anexos

Figura N°1. Fuente: Jorge Huerta, Elena Cela. Hematología práctica: Interpretación del Hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 507-526

Valores normales de la serie roja en función de la edad y el sexo

Edad	Hemoglobina		Hematocrito		Hematíes		VCM		HCM		CHCM		Reticulocitos	
	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE	Media	-2 DE
Parto	16,5	13,5	51	42	4,7	3,9	108	98	34	31	33	30	3,2	1,8
1-3 d	18,5	14,5	55	45	5,3	4,0	108	95	34	31	33	29	3,0	1,5
1 sem	17,5	13,5	54	42	5,1	3,9	107	88	34	28	33	28	0,5	0,1
2 sem	16,5	12,5	51	39	4,9	3,6	105	86	34	28	33	28	0,5	0,2
1 mes	14,0	10,0	43	31	4,2	3,0	104	85	34	28	33	29	0,8	0,4
2 mes	11,5	9,0	35	28	3,8	2,7	96	77	30	26	33	29	1,6	0,9
3-6 m	11,5	9,5	35	29	3,8	3,1	91	74	30	25	33	30	0,7	0,4
0,5-2 a	12,0	10,5	36	33	4,5	3,7	78	70	27	23	33	30	1,0	0,2
2-6 a	12,5	11,5	37	34	4,6	3,9	81	75	27	24	34	31	1,0	0,2
6-12 a	13,5	11,5	40	35	4,6	4,0	86	77	29	25	34	31	1,0	0,2
12-18 a mujer	14,0	12,0	41	36	4,6	4,1	90	78	30	25	34	31	1,0	0,2
12-18 a varón	14,5	13,0	43	37	4,9	4,5	88	78	30	25	34	31	1,0	0,2
18-49 a mujer	14,0	12,0	41	36	4,6	4,0	90	80	30	26	34	31	1,0	0,2
18-49 a varón	15,5	13,5	47	41	5,2	4,5	90	80	30	26	34	31	1,0	0,2

Fuente: Dallman PR. Anemia of prematurity. Annu Rev Med. 1981;32:143-60.

Figura N°2. Fuente: GUINEA CASTRO, José María. Interpretación del Hemograma en Pediatría. Rev. Act. Clin. Hospital Universitario de Álava.

EDAD	Hb (gr/dl)	Hematocrito(%)	VCM
RN	16,5 ± 3	51 ± 9	108 ± 10
1 semana	17,5 ± 4	54 ± 8	107 ± 19
2 semanas	16,5 ± 4	51 ± 9	105 ± 19
2 meses	11,5 ± 2,5	35 ± 5	96 ± 19
6 meses a 2 años	12,5 ± 1,5	37 ± 4	77 ± 7
2 a 4 años	12,5 ± 1,5	38 ± 4	79 ± 6
5 a 7 años	13 ± 1,5	39 ± 4	81 ± 6
8 a 11 años	13,5 ± 1,5	40 ± 4	83 ± 7
12 a 14 años			
mujeres	13,5 ± 1,5	41 ± 5	85 ± 7
hombres	14 ± 1,5	43 ± 6	84 ± 7

Figura N°3. Fuente: GUINEA CASTRO, José María. Interpretación del Hemograma en Pediatría. Rev. Act. Clin. Hospital Universitario de Álava.

FORMA	CAUSA	SINDROMES
Esferocitos	Perdidas de Membrana	Esferocitosis Congénita Anemia Hemolítica Autoinmune.
Dianocitos	Aumento del cociente Superficie /Volumen	Hemoglobinopatias, Hepatopatias.
Falciformes	Polimerización Hb S	Drepanocitosis
Acantocitos	Lípidos de membrana Anormales	Hepatopatias Graves
Hematías Aglutinados	Presencia Ac IgM	Enf. Por Crioaglutininas
C de Heinz	Hb. Precipitada	Hb Inestables. Acción Oxidante (G 6 PD)
Esquisocitos	Rotura Traumática	Microangiopáticos, Prótesis IV.

Figura N° 4. Fuente: Jorge Huerta, Elena Cela. Hematología práctica: Interpretación del Hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 507-526

Valores normales de leucocitos en función de la edad (valores absolutos en $\times 10^3/\mu\text{l}$)

Edad	Total		Neutrófilos			Linfocitos			Monocitos		Eosinófilos	
	Media	Rango	Media	Rango	%	Media	Rango	%	Media	%	Media	%
RN	-	9-30	-	6-26	41-81	-	2-11	26-36	-	-	-	-
12 h	-	-	11	7,8-14,5	-	4,2	2,0-7,3	-	0,6	-	0,1	-
24 h	-	-	9	7,0-12,0	-	4,2	2,0-7,3	-	0,6	-	0,1	-
4-7 días	-	5-21	-	1,5-15	30-60	-	2-17	31-51	-	-	-	-
1-2 sem	-	5-20	-	1,0-10	22-55	-	2-17	33-63	-	-	-	-
4-8 sem	-	6-18	-	1,2-7,5	20-50	-	3,0-13,5	41-71	-	-	-	-
2-6 meses	-	5,5-18	-	1,0-8,5	20-50	-	4,0-10,5	44-74	-	-	-	-
6-12 meses	11,9	6,0-17,5	3,8	1,0-8,5	15-45	7,3	4,0-13,5	47-77	0,6	5	0,3	3
1 año	11,4	6,0-17,5	3,5	1,5-8,5	15-45	7,0	4,0-10,5	44-74	0,6	5	0,3	3
2 años	10,6	6,0-17,0	3,5	1,5-8,5	15-45	6,3	3,0-9,5	44-74	0,5	5	0,3	3
4 años	9,1	5,5-15,5	3,8	1,5-8,5	25-57	4,5	2,0-8,0	35-65	0,5	5	0,3	3
6 años	8,5	5,0-14,5	4,3	1,5-8,0	38-68	3,5	1,5-7,0	25-54	0,4	5	0,2	3
8 años	8,3	4,5-13,5	4,4	1,5-8,0	38-68	3,3	1,5-6,8	25-54	0,4	4	0,2	2
10 años	8,1	4,5-13,5	4,4	1,8-8,0	40-70	3,1	1,5-6,5	28-48	0,4	4	0,2	2
11-15 años	7,8	4,5-13,0	4,4	1,8-8,0	40-70	2,8	1,5-5,2	28-48	0,4	5	0,2	3
15-20 años	7,4	4,5-11	4,4	1,8-7,7	42-72	2,5	1,5-4,8	25-45	0,3	4	0,2	3

Figura N° 5. Fuente: Jorge Huerta, Elena Cela. Hematología práctica: Interpretación del Hemograma y de las pruebas de coagulación. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2018. p. 507-526

Valores normales de plaquetas en función de la edad

	Neonatos	Primer mes	Lactantes	Niños mayores
Plaquetas ($n.^{\circ}/\mu\text{l}$)	100 000-470 000	200 000-450 000	200 000-400 000	150 000-400 000

Figura N° 6. Fuente: Adaptado de Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on haematopoietic activities. Archives of Internal Medicine, 1945, 75(5):284-323. / Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WHO – 2001. / CDC Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States MMWR June 03, 1998/47(3); MMWR June 09,1989/38(22);400-404. CENAN-INS, 2011.

AJUSTE DE HEMOGLOBINA SEGÚN LA ALTURA¹⁹

Altitud	Ajuste por altitud	Para hallar hemoglobina ajustada	Para hallar hemoglobina observada:	Altitud	Ajuste por altitud	Para hallar hemoglobina ajustada	Para hallar hemoglobina observada:
1000	0,1	= Hb observada - 0,1	= Hb ajustada + 0,1	3100	2,0	= Hb observada - 2,0	= Hb ajustada + 2,0
1100	0,2	= Hb observada - 0,2	= Hb ajustada + 0,2	3200	2,1	= Hb observada - 2,1	= Hb ajustada + 2,1
1200	0,2	= Hb observada - 0,2	= Hb ajustada + 0,2	3300	2,3	= Hb observada - 2,3	= Hb ajustada + 2,3
1300	0,3	= Hb observada - 0,3	= Hb ajustada + 0,3	3400	2,4	= Hb observada - 2,4	= Hb ajustada + 2,4
1400	0,3	= Hb observada - 0,3	= Hb ajustada + 0,3	3500	2,6	= Hb observada - 2,6	= Hb ajustada + 2,6
1500	0,4	= Hb observada - 0,4	= Hb ajustada + 0,4	3600	2,7	= Hb observada - 2,7	= Hb ajustada + 2,7
1600	0,4	= Hb observada - 0,4	= Hb ajustada + 0,4	3700	2,9	= Hb observada - 2,9	= Hb ajustada + 2,9
1700	0,5	= Hb observada - 0,5	= Hb ajustada + 0,5	3800	3,1	= Hb observada - 3,1	= Hb ajustada + 3,1
1800	0,6	= Hb observada - 0,6	= Hb ajustada + 0,6	3900	3,2	= Hb observada - 3,2	= Hb ajustada + 3,2
1900	0,7	= Hb observada - 0,7	= Hb ajustada + 0,7	4000	3,4	= Hb observada - 3,4	= Hb ajustada + 3,4
2000	0,7	= Hb observada - 0,7	= Hb ajustada + 0,7	4100	3,6	= Hb observada - 3,6	= Hb ajustada + 3,6
2100	0,8	= Hb observada - 0,8	= Hb ajustada + 0,8	4200	3,8	= Hb observada - 3,8	= Hb ajustada + 3,8
2200	0,9	= Hb observada - 0,9	= Hb ajustada + 0,9	4300	4,0	= Hb observada - 4,0	= Hb ajustada + 4,0
2300	1,0	= Hb observada - 1,0	= Hb ajustada + 1,0	4400	4,2	= Hb observada - 4,2	= Hb ajustada + 4,2
2400	1,1	= Hb observada - 1,1	= Hb ajustada + 1,1	4500	4,4	= Hb observada - 4,4	= Hb ajustada + 4,4
2500	1,2	= Hb observada - 1,2	= Hb ajustada + 1,2	4600	4,6	= Hb observada - 4,6	= Hb ajustada + 4,6
2600	1,3	= Hb observada - 1,3	= Hb ajustada + 1,3	4700	4,8	= Hb observada - 4,8	= Hb ajustada + 4,8
2700	1,5	= Hb observada - 1,5	= Hb ajustada + 1,5	4800	5,0	= Hb observada - 5,0	= Hb ajustada + 5,0
2800	1,6	= Hb observada - 1,6	= Hb ajustada + 1,6	4900	5,2	= Hb observada - 5,2	= Hb ajustada + 5,2
2900	1,7	= Hb observada - 1,7	= Hb ajustada + 1,7	5000	5,5	= Hb observada - 5,5	= Hb ajustada + 5,5
3000	1,8	= Hb observada - 1,8	= Hb ajustada + 1,8				

Figura N° 7. Estudio del frotis de sangre periférica, alteraciones citomorfológicas y su interpretación. Fuente: Adaptado de Hurtado A, Merino C, Delgado E. Influence of anoxemia on haematopoietic activities. Archives of Internal Medicine, 1945, 75(5):284-323. / Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control. A guide for programme managers. WHO – 2001. / CDC Recommendations to Prevent and Control Iron Deficiency in the United States MMWR June 03,

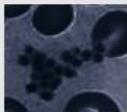
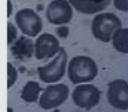
Estudio de la serie roja (eritrocitos)			
Normoblasto		Forma inmadura nucleada. Hemólisis grave. Metástasis medulares. Eritroblastosis fetal o neonatal. Mieloptisis. Mielofibrosis. Talasemia. Postesplenectomía. Tuberculosis miliar	
Reticulocito		Forma inmadura. Anemias regenerativas (p. ej. anemia hemolítica o hemorragia aguda/crónica). Hipoxia	
Esferocito (microesferocito)		Esférico. Esferocitosis hereditaria. Anemia hemolítica autoinmune. Postransfusión. Quemaduras. Hidrocitosis. Septicemia por <i>Clostridium welchii</i> . Hipofosfatemia.	
Eliptocito (ovalocito)		Elíptico u oval. Eliptocitosis hereditaria. Anemia hemolítica. Anemia megaloblástica. Anemia ferropénica. Mieloptisis. Talasemia. Mielofibrosis. Anemia sideroblástica	
Dianocito (codocito, leptocito o célula en diana)		Plano, en forma de campana. Talasemia. Déficit lecitina-colesterol-acil-transferasa. Postesplenectomía. Ictericia obstructiva. Hepatopatía. Hemoglobinopatía S o C. Anemia ferropénica grave	
Estomatocito		Hendidura central en forma de boca. Disco unicóncavo. Estomatocitosis hereditaria. Alcoholismo. Cirrosis. Enfermedad hepática obstructiva. Anemia hemolítica	
Dacriocito (hematíe en lágrima)		Hematíe con prolongación alargada (forma de pera). Metaplasia mieloide agnógena. Mielofibrosis. Mieloptisis. Ferropenia. Talasemia. Enfermedad renal	
Equinocito (burr cell)		Espiculado, proyecciones cortas y regulares. Uremia. Insuficiencia renal. Déficit de PK. Hipokalemia eritrocitaria. Hepatopatía neonatal. Deshidrataciones graves	
Estudio de la serie blanca (leucocitos)			
Linf. atípicos (reactivos, activados)		Están transformados por estimulación antigénica. Es sugestivo de infección viral aguda (VEB, CMV...)	
Formas inmaduras		La presencia de blastos (linfoides o mieloides) en sangre periférica es característica de las leucemias agudas	
Desviación a la izquierda		Aparecen formas jóvenes de los granulocitos circulando en sangre periférica (metamielocitos y cayados)	
Granulación tóxica		Lisosomas agrandados y activos de polimorfonucleares (gránulos negruzcos). Se dan en infecciones agudas	
Cuerpos de Döhle		Infecciones agudas. Procesos inflamatorios. Fármacos (antibióticos). Mielodisplasia. Quemaduras. Leucemias	
Hipersegmentación nuclear		La presencia de ≥5 segmentos nucleares en un neutrófilo es anormal. Característico del déficit de fólico o de B ₁₂	
Bastones de Auer		Inclusiones citoplasmáticas típicas de mieloblastos de la LMA (especialmente tipo M1, M2, M3 y M4).	
Anomalía de Pelger-Hüet		Puede ser congénita o adquirida (pseudo-Pelger) por agentes citotóxicos, infecciones (VEB), hemopatías malignas (LMA, SMD), A. Fanconi	
Células peludas		Tricoleucemia	
Estudio de la serie plaquetaria			
			
Agregados plaquetarios	Plaquetas gigantes (Bernard-Soulier)	Trombopenia	Trombocitosis

Figura N° 8. *Presencia de Blasto en Frotis de Lámina Periférica de un paciente recién nacido con diagnóstico de Síndrome de Down hospitalizado en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca – Septiembre 2016*

