



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

Facultad de  
**MEDICINA**

“FACTORES DE RIESGO MATERNOS ASOCIADOS A CARDIOPATIA  
CONGENITA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON SINDROME DE DOWN  
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA,  
2020-2022”

“MATERNAL RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART  
DISEASE IN PATIENTS WITH DOWN SYNDROME AT HOSPITAL  
NACIONAL CAYETANO HEREDIA, 2020-2022”

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL EN PEDIATRÍA

AUTOR

ANALIDA PALACIOS DULANTO

ASESOR

CARLOS ANTONIO PERALTA PONCE

LIMA – PERÚ  
2023

# FACTORES DE RIESGO MATERNOS ASOCIADOS A CARDIOPATIA CONGENITA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON SINDROME DE DOWN ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA, 2020-2022

## INFORME DE ORIGINALIDAD

<b>16%</b> INDICE DE SIMILITUD	<b>11%</b> FUENTES DE INTERNET	<b>9%</b> PUBLICACIONES	<b>3%</b> TRABAJOS DEL ESTUDIANTE
-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------------	--------------------------------------

## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.upch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>3%</b>
<b>2</b>	<b>Martínez Carballo Erika Matilde. "Síndrome de Down y cardiopatías congénitas : experiencia quirúrgica en el Hospital Infantil del Estado de Sonora de 1992 a 2010", TESIUNAM, 2011</b> Publicación	<b>2%</b>
<b>3</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>Reyes Ortiz Diana Sarahí. "Prevalencia de hipotiroidismo primario en pacientes pediátricos con síndrome de Down en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos", TESIUNAM, 2022</b> Publicación	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>"POSTER SESSION 1 Thursday, 27 May 2010 11.30 a.m–03.00 p.m.", The Journal of</b>	<b>1%</b>

## Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2010

Publicación

---

<b>6</b>	<b>Submitted to Universidad Andina del Cusco</b> Trabajo del estudiante	<b>1 %</b>
<b>7</b>	<b>Martinez Mendoza Mariflor José. "Frecuencia de disfuncion tiroidea en pacientes pediatricos con Syndrome de Down", TESIUNAM, 2002</b> Publicación	<b>1 %</b>
<b>8</b>	<b>Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia</b> Trabajo del estudiante	<b>&lt;1 %</b>
<b>9</b>	<b>www.sap.org.ar</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>10</b>	<b>www.jove.com</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>11</b>	<b>repositorio.udch.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>12</b>	<b>www.grafiati.com</b> Fuente de Internet	<b>&lt;1 %</b>
<b>13</b>	<b>Miguel A. Ruz-Montes, Eliana M. Cañas-Arenas, María A. Lugo-Posada, María A. Mejía-Carmona et al. "Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down", Revista Colombiana de Cardiología, 2017</b> Publicación	<b>&lt;1 %</b>

---

14	<a href="http://repositorio.unasam.edu.pe">repositorio.unasam.edu.pe</a> Fuente de Internet	<1 %
15	Martinez Peñafiel Liliana,Palacio del Carmen Leonel. "Factores de riesgo que determinanla sobrevida en el recién nacido con cardiopatía congénita", TESIUNAM, 2001 Publicación	<1 %
16	<a href="http://doaj.org">doaj.org</a> Fuente de Internet	<1 %
17	<a href="http://edusalud.galeon.com">edusalud.galeon.com</a> Fuente de Internet	<1 %
18	<a href="http://iris.paho.org">iris.paho.org</a> Fuente de Internet	<1 %
19	<a href="http://pesquisa.bvsalud.org">pesquisa.bvsalud.org</a> Fuente de Internet	<1 %
20	<a href="http://repositorio.unan.edu.ni">repositorio.unan.edu.ni</a> Fuente de Internet	<1 %
21	Amador Urbano Fernando. "Frecuencia de cardiopatías congénitas en pacientes con síndrome de Down", TESIUNAM, 2008 Publicación	<1 %
22	<a href="http://issuu.com">issuu.com</a> Fuente de Internet	<1 %
23	<a href="http://www.lalecheleague.net">www.lalecheleague.net</a> Fuente de Internet	<1 %

## **2. RESUMEN**

El presente tiene como objetivo determinar los factores de riesgo asociados a cardiopatía congénita en pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2020-2022

Así mismo, los objetivos específicos son identificar la asociación de: edad materna, consumo de tabaco y alcohol, ingesta de ácido fólico durante la gestación, obesidad materna pregestacional, enfermedades crónicas maternas prenatales como Diabetes mellitus, Hipertensión arterial e Hipotiroidismo; y describir los tipos de cardiopatía congénita que se presentan en este grupo.

Es un estudio de casos y controles que comparará el grupo de casos, incluidos pacientes con síndrome de Down con cardiopatía congénita junto a controles que incluyan pacientes con síndrome de Down sin cardiopatía congénita, y está diseñado para analizar los factores de riesgo maternos para la ocurrencia de cardiopatía congénita en pacientes pediátricos con síndrome de Down.

Las características clínicas del estudio y los diferentes factores de riesgo considerados se registrarán por medio del llenado de una ficha estructurada, posteriormente los datos serán analizados usando el programa Microsoft Excel 2019 y serán procesados con el paquete estadístico SPSS 26.0, lo cual resultará en la generación de tablas y figuras para desarrollar un análisis específico de cada uno, con la finalidad de presentar conclusiones relevantes.

**Palabras claves:** Cardiopatía congénita, síndrome de Down, factores maternos.

### 3. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente que se da principalmente por una falta de disyunción materna del cromosoma 21, cuya prevalencia global se estima que es de 10 en cada 10 000 recién nacidos vivos, según la OMS, aunque es importante mencionar que dichas cifras están influenciadas por factores como el aborto y el diagnóstico prenatal precoz. El porcentaje de la ocurrencia de una cardiopatía congénita (CC) en aquellos pacientes que presentan síndrome de Down es alrededor de un 50%, teniendo mayor mortalidad en menores de 2 años, razón por la cual se justifica que se realicen mayores investigaciones para así disminuir la tasa de mortalidad en este grupo y junto a ello disminuir las complicaciones cardiovasculares.<sup>1</sup>

En referencia a las CC presentes en los pacientes con SD, **Animasahun BA y cols.** (2016), muestra una prevalencia de CC en pacientes con SD de 83.1% siendo el defecto del tabique auriculoventricular el más común con una prevalencia de 24.1%.<sup>2</sup> **Corona -Rivera JR y cols.** (2019), evidencia la presencia de CC en el 43.3% de los pacientes, siendo el más común el defecto de tabique interauricular (46.9%).<sup>3</sup> Mientras que **Pumacchua Huamán, A.** (2022), menciona una prevalencia de CC de 1,9 por cada 1000 pacientes con SD con una mayor prevalencia en el sexo femenino (14,2%) siendo el defecto de tabique interventricular el de mayor prevalencia (11,42%), seguido del defecto de tabique interauricular (10.47%).<sup>4</sup>

Otro estudio nacional fue el de **Ramírez Vásquez, V.L.** (2014), que menciona la frecuencia de malformaciones congénitas cardiovasculares en un 54.17% en aquellos pacientes con SD y dentro de ellas la más frecuente fue el defecto de tabique interauricular (20,83%).<sup>5</sup> Al igual que el estudio nacional de **Araníbar Araníbar, G. S.** (2018), donde se encontró una incidencia de pacientes con SD de 2.32 por cada 1000 nacidos vivos, con una prevalencia de CC en 51.1% siendo la más frecuente el defecto de tabique interauricular (80.4%).<sup>6</sup>

Hasta el momento se ha encontrado evidencia que existe una relación entre la edad materna y la presencia de SD, como la que nos presenta **Cruz Ticona, E. y cols.** (2015), quien evaluó 44 pacientes cuyas madres presentaban una edad mayor de 35 años evidenciándose que dicho factor es estadísticamente significativo para el desarrollo de SD por presentar un OR 8 (IC 95%: 2,8-23,2).<sup>7</sup>

Dicho esto, se han propuesto múltiples factores que predisponen al desarrollo de CC en pacientes con SD, entre ellos, se observa un aumento de la frecuencia en aquellos pacientes cuyas madres presentaban una edad mayor de 35 años. **Ambreen Asim y cols.** (2022), evidenció un aumento de la frecuencia de CC en aquellos pacientes con SD que tenían madres con edad mayor o igual a 35 años (65%).<sup>8</sup> De igual manera, **Somasundaram A. y cols.** (2018), demostró que dentro del grupo de madres mayores de 31 años las probabilidades de presentar una CC en pacientes con SD aumenta a 71.4%, lo cual resultó estadísticamente significativo (valor p de 0.02).<sup>9</sup>

Sin embargo, contamos con otros estudios como es el caso del estudio de **Animasahun BA y cols**, donde la edad materna no tiene una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de CC en pacientes con SD ( $p < 0.211$ ).<sup>2</sup> A nivel nacional, **Pumacchua Huamán, A.**, evidenció que sólo el 45% de las madres de niños con SD y CC tenían edad mayor o igual a 35 años.<sup>4</sup>

Los pacientes con SD tienen un metabolismo anormal del ácido fólico por lo que dentro de las hipótesis establecidas sobre los diferentes factores posiblemente asociados a CC en SD, se ha encontrado una asociación probable entre mayor incidencia de CC y la falta de consumo de suplementos de ácido fólico previo a la gestación como también durante el primer trimestre de gestación.

**Corona -Rivera JR y cols**, mostró la relación entre la no ingesta de ácido fólico antes del embarazo con la presencia de CC en SD siendo estadísticamente significativa al presentar un OR en 2.9 (IC 95%; 1,0-8,6).<sup>3</sup> **Ambreen Asim y cols**, analizó la relación de riesgo de tener CC en aquellos con SD de madres con genotipos MTHFR y MTRR donde se evidenció que aquellas madres que tenían genotipos MTHFR junto con el consumo de ácido fólico durante la gestación, tenían un OR en 1.909 (valor  $p = 0,253$ ; IC del 95% =  $0,628 \pm 5,79$ ) a diferencia de aquellas madres que no tomaban ácido fólico durante la gestación las cuales tenían un mayor OR de 6.909. Del mismo modo las madres con genotipo MTRR junto con el consumo de ácido fólico durante la gestación tenían un OR en 2.90 (valor  $p = 0,07$ ; IC del 95 %  $0,90 \pm 9,29$ ) a diferencia de aquellas madres que no tomaban el suplemento las cuales tuvieron un mayor OR 4.75., lo que indica una relación entre el consumo de ácido fólico durante la gestación y la probabilidad de desarrollar CC en pacientes con SD.<sup>8</sup>

**Lora J. H. Bean y cols** (2011), investigó a 1011 madres de pacientes con SD y la relación entre el uso materno de suplementos que contienen ácido fólico con la presencia de CC en dichos pacientes ajustado tanto para raza, etnia y sexo. La asociación de la falta de suplementación materna con ácido fólico fue significativa entre los pacientes masculinos (OR=2.32; IC del 95 % 1,28–4,20;  $P=0,010$ ) pero no entre los femeninos. Además, se evidenció una relación entre la falta de consumo de ácido fólico con la presencia del defecto de tabique auriculoventricular la cual alcanzó importancia solo entre las madres hispanas con una significancia estadística (OR=3,45; IC del 95 %, 1,36-8,71;  $P=0,014$ ).<sup>10</sup>

Otro estudio fue el de **Coppedè F.** (2015), reveló que el consumo de ácido fólico en gestantes presenta relación con menor probabilidad de desarrollo de CC la cual fue estadísticamente significativa (OR 0,72, IC 95%: 0,63-0,82)<sup>11</sup>; sin embargo, existen estudios de asociación que han informado resultados contradictorios siendo el estudio de **Willemijn M. Meijer y cols.** (2006), uno de ellos donde no se reveló ningún efecto protector del ácido fólico para la frecuencia de CC (OR 0,95, IC 95%: 0,61-1,47).<sup>12</sup>

Así como se evidencia un efecto de malformaciones congénitas en aquellas madres fumadoras dentro de la población general, también se evaluó por medio de varios

estudios el efecto del tabaquismo materno dentro del primer trimestre de gestación en aquellos pacientes con SD.

**Bergstrom S. y cols.** (2016), observaron que las madres fumadoras de aquellos pacientes con SD presentaron una asociación positiva con el desarrollo de CC, más aún, con el defecto de tabique interventricular (RR ajustado 1.57 (1.18-2.09)).<sup>13</sup> De igual forma, **El-Gilany AH. y cols.** (2017), concluyó que hubo una relación entre el tabaquismo materno pasivo (OR 2,1) y no haber consumido ácido fólico (OR 2) con la probabilidad de desarrollar una CC <sup>14</sup>. No obstante, existen estudios como el de **Corona -Rivera JR y cols.** donde no hubo asociación entre el tabaquismo materno y la presencia de CC en SD <sup>3</sup>, pero esto puede estar relacionado al tamaño muestral presentado en dicho estudio o posiblemente por la diferencia étnica o sociodemográfica que se presenta en México a diferencia de los demás estudios que fueron realizados en EEUU y Egipto.

Al igual que el tabaco, otro factor estudiado fue el consumo de alcohol el cual se ha visto que durante en el primer trimestre del embarazo aumenta la probabilidad de desarrollar cardiopatías congénitas, demostrado en el estudio de **Bermeo X.** (2018), donde se evidencia una relación del consumo de alcohol durante la gestación con la probabilidad de desarrollar alguna cardiopatía congénita (OR 2,78).<sup>15</sup>

Cabe recalcar que los estudios sobre exposición a este tipo de factores son especialmente difíciles debido al notorio problema de obtener estimaciones confiables de la exposición al alcohol en el periodo de la gestación, además de otras formas de sesgo de memoria, lo que justifica la diferencia con los estudios de **Corona -Rivera JR y cols, y Lora J. H. Bean y cols,** donde no se encontraron asociación de dicho factor con la presencia de CC en SD.<sup>3,10</sup>

También se ha estudiado la presencia de obesidad materna, definida como IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, asociado a un aumento de riesgo para CC en SD en aproximadamente entre 16 a 34% comparado con aquellas madres que presentan peso adecuado previo a la gestación. **Corona -Rivera JR y cols.**, mostró asociación estadística entre un IMC anteparto más alto en las madres de niños con SD y CC (p = 0.045).<sup>3</sup> **El-Gilany AH. y cols.**, concluyó que la obesidad materna presentó relación con la probabilidad de desarrollar una CC (OR 2,5).<sup>14</sup>

La diabetes pregestacional materna parece inducir malformaciones congénitas antes de la séptima semana de gestación debido al vínculo entre la glicemia y las alteraciones durante la organogénesis. Entre los tipos específicos de malformaciones cardiovasculares asociadas se encuentran canal auriculoventricular, comunicación interventricular, hipoplasia izquierda, transposición de grandes vasos, entre otras.

**El-Gilany AH. y cols,** demostró relación entre la diabetes mellitus y la probabilidad de desarrollar una CC (OR 1,5).<sup>14</sup>; no obstante, se ha evidenciado en otros estudios como el de **Bergstrom S. y cols,** donde se ha evaluado factores maternos como enfermedades crónicas pregestacionales (Diabetes mellitus e Hipertensión arterial), sin encontrar asociación significativa alguna con el desarrollo de cardiopatía congénita.<sup>13</sup>

Se han encontrado alguna evidencia de que un estado de hipotiroidismo materno puede causar alteración en proteínas clave que contribuyen a la morfogénesis cardíaca, este concepto se ve reflejado por **Ruz-Montes M.A., y cols.** (2016), el cual encontró que la CC más prevalente fue el defecto de tabique interventricular peri membranoso (61,62%) en aquellas madres con presencia de algún antecedente de enfermedad crónica como la diabetes mellitus gestacional (8,1%), la hipertensión arterial (4%) e hipotiroidismo (2%).<sup>16</sup>

El SD constituye una de las enfermedades genéticas más frecuentes con una mayor prevalencia en el desarrollo de CC y en nuestro medio no se cuenta con estudios que tomen en cuenta los factores maternos ya descritos por lo que el presente estudio tiene relevancia científica ya que busca conocer las características de nuestra población y así ser punto de comparación con otros estudios existentes a nivel nacional e internacional.

Desde la perspectiva social, el estudio tiene un impacto positivo en los pacientes que acuden al Hospital Nacional Cayetano Heredia, ya que la cardiopatía congénita puede alcanzar una mayor tasa de mortalidad en menores de 2 años, por ende, se puede contribuir al mejor conocimiento para la detección precoz y así influir no sólo en la supervivencia de dichos pacientes si no también generar un impacto en la mejora de su calidad de vida.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **a) Objetivo general:**

- Determinar los factores de riesgo maternos asociados a cardiopatía congénita en pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2020-2022.

##### **b) Objetivos específicos:**

- Determinar si edad materna es un factor de riesgo para cardiopatía congénita en pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2020-2022.
- Determinar si las enfermedades crónicas maternas pre-gestacionales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad materna e hipotiroidismo, son factor de riesgo para cardiopatía congénita en pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2020-2022.
- Determinar si la falta de ingesta de ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo es un factor de riesgo para cardiopatía congénita en pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2020-2022.

- Determinar si el consumo del tabaco o el consumo de alcohol durante el primer trimestre de la gestación es un factor de riesgo para cardiopatía congénita en pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2020-2022.
- Describir los tipos de cardiopatías congénitas presentes en pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, 2020-2022.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

### a) **Diseño del estudio:**

Se trata de un estudio de casos y controles de tipo observacional retrospectivo, diseñado para analizar los factores de riesgo maternos para la ocurrencia de cardiopatía congénita en pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Nacional Cayetano Heredia desde enero del 2020 a diciembre del 2022.

### b) **Población:**

La población por estudiar son las historias clínicas de todos los pacientes pediátricos, menores de 18 años de edad, con diagnóstico establecido genéticamente de síndrome de Down atendidos en el servicio de neonatología y pediatría del Hospital Nacional Cayetano Heredia en el periodo del 2020-2022.

- Grupo de casos: pacientes pediátricos con síndrome de Down confirmado por estudio genético con presencia de cardiopatía congénita confirmado por ecocardiografía.

- Grupo control: pacientes pediátricos con síndrome de Down confirmado por estudio genético sin presencia de cardiopatía congénita confirmado por ecocardiografía.

**Criterio de inclusión:** se tomará en cuenta aquellos pacientes pediátricos menores de 18 años, con síndrome de Down definido por estudio de cariotipo (trisomía 21 o mosaico), y que cuenten con estudios de ecocardiografía transtorácica realizada por un cardiólogo pediatra para documentar y confirmar los hallazgos cardiacos definitivos.

- En el grupo de casos se tomará en cuenta los pacientes con CC como defectos de cojinetes endocárdicos (auriculoventricular), defecto tipo CIA, tipo CIV, tetralogía de Fallot, ductus arterioso persistente (definido como ductus permeable evidente en pacientes mayores de 3 meses de vida postnatal), coartación de aorta, estenosis valvular pulmonar, D-transposición de grandes vasos),

- En el grupo de control se tomará en cuenta los pacientes sin alteración estructural cardiaca (incluidos aquellos que presenten foramen oval permeable y/o ductus arterioso permeable sin evidencia de su persistencia posterior a los 3 meses de vida).

**Criterios de exclusión:** no se tomará en cuenta aquellos pacientes con antecedente de prematuridad, neonato producto de embarazo múltiple, evidencia por cariotipo de otra alteración genética o cromosomopatía, neonato que haya sido diagnosticado serológicamente y/o clínicamente de citomegalovirus, toxoplasmosis, rubeola, herpes (TORCH) al nacimiento. Así como historias clínicas maternas o neonatales incompletas en su llenado o registro de datos, o que no puedan localizarse en su archivo institucional correspondiente.

Al mismo tiempo, los detalles clínicos del estudio, como la edad materna, el consumo de ácido fólico durante los tres primeros meses de gestación, la presencia o no de obesidad materna pregestacional, el antecedente de Diabetes Mellitus pregestacional, antecedente de Hipertensión arterial pregestacional, antecedente de Hipotiroidismo pregestacional, el consumo de tabaco y alcohol durante los tres primeros meses de gestación, se registrarán por medio del llenado de una ficha estructurada.

**c) Muestra:**

El estudio incluirá pacientes pediátricos con síndrome de Down, confirmados por cariotipo, atendidos en el Hospital Cayetano Heredia desde el 2020 al 2022, según criterios de inclusión y exclusión. La muestra se calculará con un nivel de confianza 95% ( $Z_{\alpha/2}$  1.96), poder estadístico 80% ( $Z_{\beta}$  0.84), OR 3.45 obtenido de los datos publicados del estudio de su subgrupo de población hispana (10) (Bean LJ et al, 2011), una frecuencia de falta de suplemento de ácido fólico en las madres de los pacientes con síndrome de Down sin cardiopatía congénita (grupo control) de 66.6% (10) (Bean LJ et al, 2011) y una frecuencia de exposición a falta de suplemento de ácido fólico en Down con cardiopatías congénitas (grupo caso) estimada en 87.35%, considerando una relación casos/control de 1:1 ( $c=1$ ).

$$n = \frac{(Z_{\alpha/2} \sqrt{(c+1)pq} + Z_{\beta} \sqrt{cp_1q_1 + p_2q_2})^2}{c(p_1 - p_2)^2}$$

Aplicando la fórmula, la muestra (n) será 64 casos y 64 controles, que se obtendrán por un muestreo por conveniencia no probabilístico. Siendo factible alcanzar dicha muestra, considerando que se brinda atención institucional mensualmente en 5 a 8 niños con síndrome de Down, alcanzando 60 a 96 atenciones anuales; así como se realiza 1 a 2 estudios de ecocardiograma transtorácico, en cada uno de dichos niños.

d) **Definición operacional de variables:**

Variable	Definición Operacional	Indicadores	Valores	Escala de medición	Instrumento
Factores de riesgo maternos	Rasgo, característica o exposición de la madre que aumente la probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión.	Edad materna	< 35 años ≥ 35 años	Razón	Ficha de recolección de datos
		Ingesta de ácido fólico	Si No	Nominal	
		Obesidad materna pregestacional	Si No	Nominal	
		Exposición a tabaco	Si No	Nominal	
		Exposición a alcohol	Si No	Nominal	
		Diabetes Mellitus pregestacional	Si No	Nominal	
		Hipertensión Arterial pregestacional	Si No	Nominal	
		Hipotiroidismo pregestacional	Si No	Nominal	
Cardiopatía Congénita	Presencia de alteraciones estructurales del corazón definida por ecocardiografía desde el nacimiento.	Defecto de cojinetes endocárdicos (auriculoventricular) Defecto tipo CIA Defecto tipo CIV Tetralogía de Fallot Ductus arterioso persistente Coartación Aortica D – Trasposición de Grandes vasos Estenosis Valvular Pulmonar Otros	1 2 3 4 5 6 7 8 9	Politémica Nominal	

- Obesidad materna pregestacional: índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo categorizado como  $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ .<sup>13</sup>

- Ingesta de ácido fólico: considerado como suplemento mínimo una dosis de 0.4mg de ácido fólico al día en los primeros 3 meses de gestación.<sup>10</sup>
- Exposición a tabaco: consumo al menos 1 cigarro al día en los primeros 3 meses de gestación.<sup>17</sup>
- Exposición a alcohol: consumo al menos 1 bebida alcohólica a la semana en los primeros 3 meses de gestación.<sup>10</sup>
- Hipertensión Arterial: PAS  $\geq$  130 mmHg o PAD  $\geq$  80 mmHg, previa a la gestación.<sup>18</sup>
- Diabetes Mellitus pregestacional: pacientes que presentan cifras de glicemias en ayunas  $\geq$  126 mg/dl o test de tolerancia a la glucosa  $\geq$  200 mg/dl a las 2 horas, diagnosticada previa a la gestación.<sup>19</sup>
- Hipotiroidismo: definido por TSH elevada (usualmente  $>$  10mUI/L) con T4L baja, previa a la gestación.<sup>20</sup>

**e) Procedimientos y técnicas:**

Se revisarán historias clínicas de los pacientes pediátricos atendidos en el servicio de neonatología y pediatría, con síndrome de Down atendidos entre el 2020 y 2022, para recabar datos acordes con el objetivo de investigación, para ello, se solicitará el permiso correspondiente al Hospital Cayetano Heredia. Se llevará a cabo el llenado de una ficha estructurada basada según la información teórica expuesta donde se consignarán datos generales y específicos tanto de la madre como de los pacientes pediátricos con síndrome de Down.

**f) Aspectos éticos del estudio:**

El proyecto será sometido al Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. En esta investigación se respetará la confidencialidad al manejar los datos recolectados de las historias clínicas, así como el anonimato individual de todos los participantes ya que se asignará un código por cada uno de ellos. Además, es necesario recalcar que no ameritará el consentimiento informado de los participantes/tutores ya que el estudio solamente se enfoca en recolectar información de fechas pasadas, la cual será analizada grupalmente.

**g) Plan de análisis:**

Se aplicará análisis de chi cuadrado para las variables cualitativas para así obtener la relación de probabilidades (OR) y calcular los intervalos de confianza (IC) del 95% para determinar la asociación entre la presencia de cardiopatía congénita y los diversos factores de riesgos maternos a los que estuvieron expuestos los pacientes pediátricos con síndrome de Down atendidos en el Hospital Cayetano Heredia. Los factores significativamente asociados con la cardiopatía congénita se introducirán en un análisis de regresión logística multivariable para obtener predictores independientes de la cardiopatía congénita y valorar potenciales variables confusoras. Se considerará significancia estadística si los IC no incluye a la unidad.

Todos los datos de la información se analizarán usando el programa Microsoft Excel 2019 y serán procesados con el paquete estadístico SPSS 26.0.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castillo Lam JE, Elías Adatao OE, Human Benancio GP. Cardiopatías congénitas asociadas a los síndromes cromosómicos más prevalentes: revisión de la literatura. *Arch Perú Cardiol Cir Cardiovasc*. 2021;2(3):187- 195. doi: 10.47487/apcyccv.v2i3.155.
2. Animasahun, Barakat & OA, Oladimeji & HO, Gbelee & Njokanma, Fidelis. Occurrence of Congenital Heart Disease among Children with Down syndrome: ¿What is the Influence of Maternal Age? *La Prensa Medica*. 2017; 103.10.4172/lpma.1000241.
3. Corona-Rivera JR, Nieto-García R, Gutiérrez-Chávez AS, et al. Maternal risk factors for congenital heart defects in infants with Down syndrome from Western México. *Am J Med Genet Part A*. 2019;1–9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61300>
4. Pumacchua Huamán, A. Incidencia y prevalencia de cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down en el Hospital Hipólito Unanue de Tacna, 2010-2021[Internet]. Universidad Nacional Jorge Basadre Grohmann. Facultad de Medicina; 2022.
5. Ramírez Vásquez, V.L. Incidencia y factores de riesgo maternos asociados a malformaciones congénitas en recién nacidos con síndrome de Down en el Hospital Regional Honorio Delgado 2009-2013 [Internet]. Universidad Católica de Santa María de Arequipa. Facultad de Medicina; 2014.
6. Aranibar Aranibar, G. S. Patología cardiovascular en recién nacidos con síndrome de Down del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza, 2012-2017 [Internet]. Universidad Nacional de San Agustín. Facultad de Medicina; 2018. de Arequipa. Facultad de Medicina; 2014.
7. Cruz Ticona, E., Liñan Torres, A., Prötzel Pinedo, A., Mayorga Ricalde, G., Ota Nakasone, A., Gamarra Díaz, N., & Dueñas Roque, M. (2019). Incidencia y patologías asociadas del síndrome Down en recién nacidos del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. noviembre 2012 – octubre 2013. *Revista Médica Basadrina*, 9(1), 15–19. <https://doi.org/10.33326/26176068.2015.1.572>
8. Asim A, Agarwal S, Dean DD. Maternal Risk Factors Triggering Congenital Heart Defects in Down Syndrome: A Case-Control Study. *Pediatr Rep*. 2022 Feb 28;14(1):99-105. doi: 10.3390/pediatric14010015.
9. Somasundaram, A.; Ramkumar, P. Study on Congenital Cardiac Defects of Down Syndrome Children. *J. Pediatr. Infants* **2018**, 1, 7–10.
10. Bean LJ, Allen EG, Tinker SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary L, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Freeman SB, Sherman SL. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Oct;91(10):885-93. doi: 10.1002/bdra.22848.
11. Coppedè F. The genetics of folate metabolism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome and associated congenital heart defects. *Front Genet*. 2015 Jun 25;6:223. doi: 10.3389/fgene.2015.00223.

12. Meijer WM, Werler MM, Louik C, Hernandez-Diaz S, de Jong-van den Berg LT, Mitchell AA. Can folic acid protect against congenital heart defects in Down syndrome? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006 Oct;76(10):714-7. doi: 10.1002/bdra.20312.
13. Sofie Bergström, Hanna Carr, Gunnar Petersson, Olof Stephansson, Anna-Karin Edstedt Bonamy, Anders Dahlström, Cecilia Pegelow Halvorsen, Stefan Johansson; Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. *Pediatrics* July 2016; 138 (1): e20160123. 10.1542/peds.2016-0123
14. El-Gilany AH, Yahia S, Wahba Y. Prevalence of congenital heart diseases in children with Down syndrome in Mansoura, Egypt: a retrospective descriptive study. *Ann Saudi Med.* 2017 Sep-Oct;37(5):386-392. doi: 10.5144/0256-4947.2017.386.
15. Bermeo X. Cardiopatías congénitas y factores asociados en menores de 5 años hospitalizados en el departamento de pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso, Marzo 2016 a Febrero 2017 [Internet]. Universidad de Cuenca, Ecuador. Tesis de Magister, 2018.
16. Ruz-Montes, M. A., Cañas-Arenas, E. M., Lugo-Posada, M. A., Mejía-Carmona, M. A., Zapata-Arismendy, M., Ortiz-Suárez, L., & Henao-Montaño, M. I. (2017). Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. *Revista Colombiana de Cardiología*, 24(1), 66–70. doi:10.1016/j.rccar.2016.06.014
17. Malik S, Cleves MA, Honein MA, Romitti PA, Botto LD, Yang S, Hobbs CA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal smoking and congenital heart defects. *Pediatrics.* 2008 Apr;121(4):e810-6. doi: 10.1542/peds.2007-1519.
18. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
19. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1):S14-S31. doi: 10.2337/dc20-S002
20. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315-389. <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.

## 7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

### a) Presupuesto:

<b>MATERIALES DE ESCRITORIO</b>			
<b>Detalle</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Valor</b>	<b>Total</b>
Lapicero	05	s/. 3.00	s/. 15.00
Impresora	01	s/. 500.00	s/. 500.00
Millar de hoja Bond A4 80gr	01	s/. 40.00	s/. 40.00
Portaminas	01	s/. 2.00	s/. 2.00
Tinta para imprimir	01	s/. 140.00	s/. 140.00
USB	02	s/. 30.00	s/. 60.00
Laptop	01	s/. 2000.00	s/. 2000.00
Sobres manila	20	s/. 1.00	s/. 20.00
<b>Sub Total</b>			<b>s/. 2777.00</b>
<b>SERVICIOS</b>			
Investigador	02	s/. 1000.00	s/. 2000.00
Fotocopias	400	s/. 0.20	s/. 80.00
Internet			s/. 100.00
Transporte			s/. 500.00
Alimentación			s/. 300.00
<b>Sub Total</b>			<b>s/. 2980.00</b>
<b>Total</b>			<b>s/. 5757.00</b>

**b) Cronograma:**

<b>Actividades</b>		<b>Mes</b>							
		<b>Oct 202 2</b>	<b>Nov 202 2</b>	<b>Dic 202 2</b>	<b>Ene 202 3</b>	<b>Feb 202 3</b>	<b>Mar 202 3</b>	<b>Abr 2023</b>	<b>Mayo 2023</b>
<b>1</b>	Revisión bibliográfica	X							
<b>2</b>	Elaboración del proyecto		X						
<b>3</b>	Revisión del proyecto y aprobación por la oficina de investigación y comité de ética		X	X	X				
<b>4</b>	Selección de muestra				X				
<b>5</b>	Recolección de datos				X	X	X		
<b>6</b>	Análisis e interpretación estadística						X		

7	Redacción del informe final						X	X	X
8	Presentación del informe final								X

## 8. ANEXOS

### a) Anexo I:

<b>“FACTORES DE RIESGO MATERNOS ASOCIADOS A CARDIOPATIA CONGENITA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINDROME DE DOWN ATENDIDOS EN EL HOSPITAL NACIONAL CAYETANO HEREDIA, 2020-2022”</b>			
<b>FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS</b>			
Instrucciones: Rellenar los espacios en blancos con la información específica requerida. En caso de las preguntas con opciones múltiples, marcar con una “X” en donde corresponda. NOTA: Excluir en el llenado a aquellos pacientes con antecedente de prematuridad, alteración genética adicional informada en el estudio de cariotipo diferente de Trisomía 21 o mosaico.			
# FICHA		# HC	
<b>DATOS DEL PACIENTE</b>			
Edad paciente		Sexo	
Resultado de Cariotipo			
<b>FACTORES MATERNOS*</b>			
Edad materna	< 35 años	≥ 35 años	
Detalle	Si	No	
Ingesta de ácido fólico durante 1er trimestre de gestación			
Obesidad materna			
Exposición a tabaco durante 1er trimestre de gestación			
Exposición a alcohol durante 1er trimestre de gestación			
Antecedente de Hipertensión Arterial pregestacional			
Antecedente de Diabetes Mellitus pregestacional			

Antecedente de Hipotiroidismo pregestacional		
<b>CARDIOPATÍA CONGÉNITA POR ECOCARDIOGRAFÍA</b>		
Instrucciones: se asignará un valor numérico a cada cardiopatía congénita y se deberá marcar con una "X" el tipo de cardiopatía que se identificó durante la ecocardiografía: Nota: no se incluirá la presencia de foramen oval permeable y/o ductus arterioso permeable sin evidencia de su persistencia posterior a los 3 meses de vida.		
Defecto de cojinetes endocárdicos (auriculoventricular)	1	( )
Defecto tipo CIA	2	( )
Defecto tipo CIV	3	( )
Tetralogía de Fallot	4	( )
Ductus arterioso persistente	5	( )
Coartación de Aorta	6	( )
D-Trasposición de grandes vasos	7	( )
Estenosis valvular pulmonar	8	( )
Otros: especificar.....	9	( )

\*Nota: tomar en cuenta las siguientes definiciones operacionales para el llenado correspondiente:

- Obesidad materna pregestacional: índice de masa corporal (IMC) antes del embarazo categorizado como  $IMC \geq 30$  kg /m<sup>2</sup>.
- Ingesta de ácido fólico: considerado como suplemento mínimo una dosis de 0.4mg de ácido fólico al día en los primeros 3 meses de gestación.
- Exposición a tabaco: consumo al menos 1 cigarro al día en los primeros 3 meses de gestación.
- Exposición a alcohol: consumo al menos 1 bebida alcohólica a la semana en los primeros 3 meses de gestación.
- Hipertensión Arterial: PAS  $\geq 130$  mmHg o PAD  $\geq 80$  mmHg, previa a la gestación.
- Diabetes Mellitus pregestacional: pacientes que presentan cifras de glicemias en ayunas  $\geq 126$  mg/dl o test de tolerancia a la glucosa  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas, diagnosticada previa a la gestación.
- Hipotiroidismo: definido por TSH elevada (usualmente  $> 10$ mUI/L) con T4L baja, previa a la gestación.