



**Universidad  
Zaragoza**



# **ESTUDIO DESCRIPTIVO DE NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN DIAGNOSTICADOS EN UN HOSPITAL TERCIARIO EN UN PERIODO DE 11 AÑOS**

**MÁSTER EN CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES  
Y AMBIENTALES DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO**

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA**

**AUTOR: Aída María Gutiérrez Sánchez.** DNI: 05447087C.  
Médico residente de Pediatría Hospital Universitario Miguel Servet.

**TUTOR: Dr. Antonio de Arriba Muñoz.** DNI: 04210627V  
Servicio de Pediatría Hospital Universitario Miguel Servet.

**COTUTOR: Dra. Gloria Bueno Lozano.** DNI: 17711384G  
Servicio de Pediatría Hospital Universitario Lozano Blesa.

**Curso académico 2017-2018**

**Convocatoria Septiembre**

Estudio descriptivo de niños con Síndrome de Down diagnosticados en un hospital terciario en un periodo de 11 años

## **RESUMEN**

**Introducción.** Los niños con Síndrome de Down (SD) tienen patrones de crecimiento diferentes y presentan un riesgo incrementado de determinadas patologías. En los últimos años la incidencia de este síndrome ha descendido debido al diagnóstico prenatal y la interrupción voluntaria del embarazo.

**Objetivos.** Describir la incidencia de nacimientos de niños con SD en un hospital terciario entre 2007 y 2017. Describir las comorbilidades asociadas durante la infancia. Estudiar los patrones de crecimiento.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de 52 niños con SD diagnosticados por estudio genético en el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) entre 2007 y 2017.

**Resultados.** El 100% de la muestra presentó  $\geq 1$  comorbilidades: cardiopatía congénita 65,4%, alteraciones tiroideas 34,6%, anomalías gastrointestinales 15,4%, epilepsia 9,6%, enfermedad celíaca 5,8% y enfermedades clonales 3,8%, entre otras. La incidencia de nacimientos con SD fue de 7,6/10.000 nacidos vivos (8,4 en 2007-2011 vs 6,9 en 2012-2017). La ganancia ponderal en los niños con SD se vio afectada resultando en una desviación estándar del peso entre los 2 y 12 meses de entre -1,5 y -2,5 (estándar español) que aumentó hasta situarse entre -0,5 y -1 entre los 4 y 8 años. En cuanto a la longitud/talla, se objetivó un distanciamiento progresivo de los valores de referencia desde el nacimiento hasta los 2-3 años.

**Conclusiones.** La incidencia de nacimientos con SD en el HUMS descendió ligeramente durante el periodo estudiado. Se observó un alto porcentaje de comorbilidades asociadas así como un menor crecimiento respecto a la población de referencia.

**Palabras claves:** Síndrome de Down, incidencia, comorbilidades, malformaciones congénitas, crecimiento.

## **ABSTRACT**

**Background.** Children with Down Syndrome (DS) have different growth patterns and present an increased risk of certain pathologies. In recent years, the incidence of this syndrome has decreased due to prenatal diagnosis and elective termination of pregnancy.

**Objectives.** To describe the incidence of births of children with DS in a tertiary hospital between 2007 and 2017. To describe the associated comorbidities during childhood. To study the growth patterns.

**Material and methods.** A retrospective, observational, descriptive study of 52 children with DS diagnosed by genetic study at the Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) between 2007 and 2017.

**Results.** 100% of the sample presented  $\geq 1$  comorbidities: congenital heart disease 65.4%, thyroid disorders 34.6%, gastrointestinal anomalies 15.4%, epilepsy 9.6%, celiac disease 5.8% and clonal diseases 3.8%, among others. The incidence of births with DS during the period 2007-2017 was 7.6/10.000 live births (8.4 within 2007-2011 vs 6.9 within 2012-2017). The weight gain in children with DS was affected, resulting in a weight standard deviation between 2 and 12 months of -1.5 to -2.5 (spanish standard), increasing to a range from -0.5 to -1 between 4 and 8 years. Regarding the length/height, a progressive distancing of the reference values from birth to 2-3 years was observed.

**Conclusions.** The incidence of births with DS at the HUMS decreased slightly during the period studied. A high percentage of associated comorbidities was observed, as well as a slower growth compared to the reference population.

**Keywords:** Down Syndrome, incidence, comorbidities, congenital malformations, growth.

## **ABREVIATURAS EMPLEADAS**

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>SD</b>	Síndrome de Down
<b>EDAD</b>	Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia
<b>IVE</b>	Interrupción voluntaria del embarazo
<b>SEGO</b>	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
<b>hCG</b>	Gonadotropina coriónica humana
<b>PAPP-A</b>	Proteína plasmática A asociada al embarazo
<b>HUMS</b>	Hospital Universitario Miguel Servet
<b>FISH</b>	Hibridación in situ por fluorescencia
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal
<b>SAOS</b>	Síndrome de apnea obstructiva del sueño
<b>DM1</b>	Diabetes mellitus tipo 1
<b>CC</b>	Cardiopatía congénita
<b>CIA-OP</b>	Comunicación interauricular tipo ostium primum
<b>CAV</b>	Canal auriculoventricular común
<b>CIV</b>	Comunicación interventricular
<b>CIA-OS</b>	Comunicación interauricular tipo ostium secundum
<b>DAP</b>	Ductus arterioso persistente
<b>TF</b>	Tetralogía de Fallot
<b>SMPT</b>	Síndrome mieloproliferativo transitorio
<b>TSH</b>	Hormona estimulante del tiroides
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>CEICA</b>	Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón
<b>HTP</b>	Hipertensión pulmonar
<b>PCR</b>	Parada cardiorrespiratoria
<b>HOMA</b>	Homeostatic model assessment
<b>EG</b>	Edad gestacional
<b>RN</b>	Recien nacido
<b>ECEMC</b>	Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas
<b>IGF-1</b>	Insulin-like growth factor-1
<b>PAPPS</b>	Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud

## **ÍNDICE**

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN .....	1
1.1 Genética.....	1
1.2 Prevalencia e incidencia .....	1
1.3 Diagnóstico prenatal .....	2
1.4 Interrupción voluntaria del embarazo.....	3
1.5 Diagnóstico postnatal .....	4
1.6 Rasgos físicos característicos.....	4
1.7 Desarrollo psicomotor y ponderoestatural .....	5
1.8 Comorbilidad asociada .....	5
1.9 Necesidad de actividades preventivas .....	8
2. OBJETIVOS.....	9
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
3.1 Tipo de estudio .....	10
3.2 Protocolo de estudio .....	10
3.3 Variables recogidas .....	10
3.4 Tamaño muestral y selección de pacientes .....	12
3.5 Métodos estadísticos .....	13
3.6 Aspectos éticos.....	13
4. RESULTADOS .....	14
4.1 Generales .....	14
4.2 Incidencia de nacimientos con Síndrome de Down.....	16
4.3 Comorbilidad.....	17
4.4 Crecimiento.....	20
5. DISCUSIÓN.....	28
6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	37
7. REFLEXIONES.....	38
8. CONCLUSIONES .....	39
9. BIBLIOGRAFÍA.....	41

## **1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN**

### **1.1 Genética**

El Síndrome de Down (SD) es la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual<sup>(1)</sup>. Este trastorno es originado por la presentación de una copia extra del cromosoma 21, o una parte del mismo, en lugar de las 2 habituales. Debe su nombre a John Langdon Haydon Down que fue el primero en describir en 1866 las características clínicas que tenían en común un grupo de personas con discapacidad intelectual, sin poder determinar su causa. En Julio de 1958 el genetista francés Jérôme Lejeune descubrió que el síndrome se debía a una alteración en el mencionado par de cromosomas. Puede producirse por trisomía simple, translocación o mosaicismo.

La trisomía simple ocurre en aproximadamente el 95% de los casos de SD<sup>(1-3)</sup>. En esta alteración encontramos 3 copias del cromosoma 21 en todas las células del organismo debido a que el proceso de disyunción en la meiosis no se produce, por lo que no hay separación de cromosomas en las células germinales.

El 3-4% de los casos se deben a una translocación desbalanceada entre el cromosoma 21 y otro cromosoma acrocéntrico (generalmente el 14)<sup>(1-4)</sup>. Las tres cuartas partes de estas translocaciones desbalanceadas son “de novo” y el resto son heredadas. Cuando hay una translocación en uno de los progenitores, es necesario realizar estudios familiares adicionales y proporcionar asesoramiento genético.

En el 1-2% restante, existe una combinación de 2 líneas celulares: una normal en la que las células poseen 46 cromosomas y otra con la trisomía 21<sup>(1-3)</sup>. Esta condición recibe el nombre de mosaicismo y las personas que la poseen tienden a presentar un fenotipo más leve, con menor grado de discapacidad intelectual y menor riesgo de comorbilidades asociadas, aunque no siempre sucede así.

### **1.2 Prevalencia e incidencia**

La prevalencia de personas con SD en España según datos de la EDAD (Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia) 2008 se sitúa en 34.000 personas de 6 o más años, de las cuales un 41% son mujeres<sup>(5)</sup>. A falta de datos que nos permitan conocer el número de casos en la población de 0 a 5 años, se estima que el número total de personas con SD en España es de aproximadamente 35.000<sup>(5)</sup>.

La incidencia a nivel mundial de nacidos vivos con SD es de alrededor de uno de cada 700 (15/10.000), siendo la incidencia en la concepción superior al doble de dicha cifra debido a los abortos precoces<sup>(1)</sup>. En España la incidencia ha descendido en los últimos años desde los 15 nacimientos con SD por cada 10.000 nacidos vivos entre 1976-1980, a los 5,51 por cada 10.000 entre 2011-2012<sup>(5)</sup>. Parece que la tendencia en la incidencia es a continuar disminuyendo en los próximos años.

Esta tendencia se atribuye al aumento de interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) tras el diagnóstico prenatal, el cual está enfocado a los grupos de mayor riesgo, mujeres de más de 34 años.

### **1.3 Diagnóstico prenatal**

El diagnóstico prenatal hace referencia al conjunto de pruebas que se llevan a cabo durante la gestación con el objetivo de detectar de forma precoz defectos congénitos que puedan aparecer en el feto. Existen dos tipos de pruebas: las pruebas de cribado (no invasivas, presuntivas, calculan el riesgo pero no diagnostican) y las pruebas diagnósticas o de confirmación (invasivas, presentan cierto riesgo de aborto).

Durante los años 70, el cribado prenatal de cromosopatías dependía principalmente de la edad materna. El incremento de la edad en el momento del parto, el alto número de pruebas invasivas necesarias (amniocentesis, biopsia corial) y el riesgo de pérdida fetal asociado a las mismas, hizo desarrollar un método de cribado que disminuyera el número de procedimientos invasivos. En los años 80 se desarrollaron métodos bioquímicos aplicados inicialmente en el segundo trimestre, que asociados a la edad materna, mejoraron las tasas de detección, y en los años 90 se incorporaron los marcadores ecográficos para obtener tasas de detección cercanas al 90%<sup>(6)</sup>.

En 2005 la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) propuso la realización del screening combinado del primer trimestre para todas las gestantes entre las semanas 11ª y 14ª, integrado por la edad materna, la medida de la translucencia nucal y los marcadores bioquímicos beta-hCG (gonadotropina coriónica humana) libre y PAPP-A (proteína plasmática A asociada al embarazo). Las principales ventajas eran su buena sensibilidad y su carácter precoz<sup>(6,7)</sup>.

Actualmente el cribado combinado del primer trimestre está ampliamente extendido en todo el territorio español. En el Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), se



instauró en Noviembre de 2009, consiguiendo en poco tiempo una disminución significativa del número de procedimientos invasivos.

La detección en el segundo trimestre del embarazo, también denominada detección cuádruple, incluye la edad de la madre, la medición de los niveles de beta-hCG libre, PAPP-A, estriol no conjugado e inhibina A. El índice de detección del SD con las pruebas del primer trimestre es del 82-87%, con las del segundo trimestre del 80% y si se combinan las pruebas del primer y segundo trimestre (cribado integrado) es de aproximadamente el 95%<sup>(2)</sup>. Ambas pruebas tienen una tasa del 5% de falsos positivos<sup>(1,2,8)</sup>.

En los últimos años se ha incorporado a la práctica clínica la detección, no invasiva, de ADN libre fetal en sangre materna, lo cual ha supuesto un importante avance en el diagnóstico prenatal del SD. Requiere una sola muestra de sangre, que puede realizarse en cualquier momento a partir de la 10ª semana de gestación. Este procedimiento presenta una precisión y aplicabilidad elevadas, con tasas de detección del 99%, si bien no es definitivo<sup>(9,10)</sup>. Por lo tanto, se sigue manteniendo la necesidad de confirmar los resultados positivos para alteraciones cromosómicas mediante pruebas invasivas. Como prueba de cribado de aneuploidías, si bien en la sanidad privada española ya está más afianzada, en la sanidad pública está comenzando a implantarse en los últimos años.

En el sistema de salud público de Aragón, se dispone desde Julio de 2016 de esta prueba de cribado de tal forma que entre la semana 11 y 14 se realiza a todas las embarazadas el cribado combinado del primer trimestre y si el riesgo es calificado de intermedio se ofrece la detección de ADN fetal en sangre materna. Cuando el resultado arroja un riesgo alto se ofrece a la embarazada la posibilidad de realizar una técnica invasiva (biopsia corial o amniocentesis) para confirmar el diagnóstico.

#### **1.4 Interrupción voluntaria del embarazo**

En marzo de 2010 entró en vigor la nueva ley orgánica de salud sexual y reproductiva y de la IVE en España, según la cual se permite el aborto voluntario hasta la semana 14 de gestación y hasta la semana 22 en determinados supuestos ("riesgo de graves anomalías en el feto").

Existen hoy en día dos fuerzas contrapuestas que afectan al futuro de la población con SD. Por una parte, se han demostrado importantes mejoras en la salud, la esperanza de vida y el grado de autonomía personal e integración en la comunidad. Por

otra parte, las medidas de detección precoz y aborto voluntario contribuyen a una reducción en la incidencia de nacimientos. Según datos de diversas encuestas, el 99% de las gestantes quiere conocer si su feto tiene el riesgo de presentar SD y más del 90% de las embarazadas con un diagnóstico prenatal de SD decide interrumpir el embarazo de forma voluntaria.

### **1.5 Diagnóstico postnatal**

La confirmación postnatal de SD se realiza mediante estudios genéticos: cariotipo o técnica de hibridación in situ por fluorescencia (FISH). Esta última permite hacer un diagnóstico rápido, pudiendo obtener el resultado en unas pocas horas<sup>(3)</sup>. Sin embargo, el estudio FISH únicamente puede indicar la presencia de una copia adicional del cromosoma 21. Para identificar posibles translocaciones que puedan tener implicaciones en el asesoramiento genético reproductivo de los progenitores y familiares es necesario realizar un análisis completo de cromosomas.

### **1.6 Rasgos físicos característicos**

Los niños con SD presentan una gran hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa, braquicefalia con occipucio aplanado, cuello corto y piel redundante en la región cervical (sobre todo en periodo fetal y neonatal).

Los ojos son “almendrados”, si el iris es azul suele observarse una pigmentación moteada (manchas de Brushfield), las hendiduras palpebrales siguen una dirección oblicua hacia arriba y presentan un pliegue de piel que cubre el ángulo interno y la carúncula del ojo (epicantus). Tienen una nariz pequeña con puente nasal aplanado, orejas pequeñas con hélix muy plegado, paladar ojival y una protrusión lingual característica.

Puede observarse un surco palmar transversal único (pliegue simiesco), manos cortas y anchas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia) y clinodactilia por hipoplasia de la falange media del quinto dedo. En el pie existe una separación entre el primer y segundo dedo (signo de la sandalia). Respecto a los genitales, suelen presentar un pene algo más pequeño y un volumen testicular menor que el de los niños de su misma edad. Pueden presentar cutis marmorata de predominio en miembros inferiores y con el tiempo, piel seca e hiperqueratósica.

En casi todos los casos, existe un grado variable de discapacidad intelectual, sin encontrarse una correlación fenotipo/genotipo<sup>(3)</sup>.

## 1.7 Desarrollo psicomotor y ponderoestatural

Los niños con SD presentan un desarrollo físico más lento que los grupos poblacionales por edad y sexo de niños no afectados por este síndrome. Por ello, las medidas ponderoestaturales deben ser referidas a estándares específicos para niños con SD<sup>(11,12)</sup>.

En nuestro medio, disponemos de tablas de crecimiento de referencia de niños españoles con SD, elaboradas por La Fundació Catalana Síndrome de Down<sup>(13)</sup>. Se pueden consultar en el Programa Español de Salud para las Personas con Síndrome de Down editado por la Federación Española de Instituciones para el Síndrome de Down<sup>(14)</sup>.

Los niños con SD alcanzan en la etapa final del crecimiento una talla menor en relación a su talla genética o talla diana, encontrándose la mayoría de los casos en el percentil más bajo de las curvas de crecimiento de la población general. Se ha observado también que suelen tardar un mes en recuperar el peso del nacimiento, probablemente por todas las dificultades que se plantean con su alimentación durante los primeros días de vida, debido en parte a la hipotonía de la estructura orofacial que no les permite prenderse al pecho y tener una succión eficiente<sup>(3)</sup>.

El estirón puberal es menos vigoroso y suele ocurrir antes y la prevalencia de sobrepeso y obesidad es mayor que en la población general. El IMC (índice de masa corporal) tiende a aumentar a partir del primer año de vida.

Respecto a la función cognitiva, varía ampliamente de un niño a otro de tal forma que el cociente intelectual va de rango bajo a moderado o severo, siendo este último raro. En general, tienen mayor capacidad de procesamiento y recuerdo de la información visual, que de la verbal. Los hitos iniciales del desarrollo psicomotor en la etapa de 0 a 30 meses siguen una secuencia un poco más tardía que la de la población general, siendo el progreso motor y el área del lenguaje los más comprometidos<sup>(15)</sup>. Sin embargo, avanzan más deprisa en otras áreas como el desarrollo social.

## 1.8 Comorbilidad asociada

Los niños con SD presentan un riesgo incrementado de asociar anomalías congénitas y otras afecciones médicas como consecuencia de la presencia de material genético adicional del cromosoma 21<sup>(16,17)</sup>. Son más propensos que la población general a presentar defectos cardíacos congénitos, alteraciones en la audición, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), estenosis subglótica, laringotraqueomalacia, patología ocular, problemas odontológicos (retraso en la erupción dental, hipodoncia,

maloclusión), atresias gastrointestinales, enfermedad de Hirschsprung, enfermedad tiroidea, diabetes mellitus tipo 1 (DM1), celiaquía, sobrepeso, problemas emocionales y de conducta, epilepsia, problemas ortopédicos, trastorno mieloproliferativo transitorio y leucemia, entre otros.

Las cardiopatías congénitas (CC) se presentan en un 35-60% de los niños con SD<sup>(1,18)</sup> y las más frecuentes son aquellas que se derivan de un defecto en el desarrollo de los cojinetes endocárdicos<sup>(19-22)</sup>. Existen dos formas principales: un defecto parcial limitado al tabique interauricular que da lugar a una comunicación interauricular tipo ostium primun (CIA-OP) y un defecto completo que da lugar al canal auriculoventricular común (CAV). El CAV es la CC más característica del SD. El 80% de todos los CAV completos se presentan en niños con SD<sup>(23)</sup>. Esta cardiopatía combina una CIA OP y una comunicación interventricular (CIV) membranosa, quedando un gran defecto y una válvula auriculoventricular única y generalmente incompetente.

Otras cardiopatías que presentan estos pacientes son: comunicación interauricular tipo ostium secundum (CIA-OS), CIV, ductus arterioso persistente (DAP) y tetralogía de Fallot (TF). Otras anomalías como la estenosis o atresia de la válvula pulmonar aislada, la estenosis o atresia de la válvula aórtica y la coartación de aorta son raras<sup>(18)</sup>.

La presencia de anomalías congénitas gastrointestinales tiene una incidencia del 10 - 12% en niños con SD<sup>(24,25)</sup>. Suelen ponerse en evidencia en las primeras semanas tras el nacimiento, si bien hoy en día se perciben generalmente de forma prenatal a través de la ecografía, y requieren abordaje quirúrgico para su resolución: atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica, atresia duodenal, páncreas anular, atresia yeyunoileal, enfermedad de Hirschsprung y ano imperforado. Hay un alto grado de asociación entre las anomalías congénitas del aparato digestivo y las cardíacas, de modo que el 70% de los niños con SD que nacen con anomalías digestivas presentan también CC. Otras alteraciones como el reflujo gastroesofágico, el estreñimiento crónico o la enfermedad celíaca suelen manifestarse más tarde, entre los 2 y los 11 años.

Las principales alteraciones endocrinológicas que observamos en niños con SD, sin tener en cuenta el hipocrecimiento y la tendencia al sobrepeso y obesidad, son las alteraciones tiroideas y la DM1.

Aproximadamente el 45% de las personas con SD presentan disfunción de la glándula tiroidea, siendo el hipotiroidismo la alteración más frecuente, con una prevalencia que aumenta con la edad. Se diagnostica en la mayoría de los casos como hipotiroidismo subclínico y frecuentemente presenta una base autoinmune (tiroiditis autoinmune), sobre todo en niños de mayor edad. La presencia de anticuerpos

antitiroideos predice una mayor probabilidad de progresión del hipotiroidismo subclínico al estadio clínico (35% de casos con anticuerpos positivos según algunas series<sup>(26,27)</sup>). El hipertiroidismo se presenta en < 3% de los casos, aunque es más prevalente que en la población general y suele obedecer a una base autoinmune (enfermedad de Graves-Basedow).

La incidencia de DM1 es aproximadamente 4 veces mayor que en la población general<sup>(28-30)</sup> y tiende a presentarse de forma más precoz.

Las personas con SD presentan una mayor incidencia de enfermedades clonales hematológicas. Es importante destacar una entidad característica de los recién nacidos afectados de SD: el síndrome mieloproliferativo transitorio (SMPT), también conocido como reacción leucemoide. Se presenta en el 10% de los casos y aunque generalmente es de carácter autolimitado resolviéndose de forma espontánea en los primeros meses de vida, en un 10-30% de pacientes evoluciona a leucemia aguda<sup>(31,32)</sup>. En estos pacientes se han descrito mutaciones asociadas del gen GATA-1<sup>(30)</sup>.

En el periodo neonatal son frecuentes las alteraciones inespecíficas de las 3 líneas hematopoyéticas: neutrofilia en el 80% de los casos, trombocitopenia en el 66% y policitemia en el 34%. En general se describen como anormalidades leves, de curso benigno y con resolución espontánea en las primeras semanas de vida<sup>(31,33)</sup>.

Los trastornos auditivos son muy prevalentes en la población con SD (63-90%)<sup>(34)</sup>, especialmente la hipoacusia de conducción o transmisión por otitis serosas de repetición o impactación de cerumen a consecuencia de la presencia de conductos auditivos externos estrechos. También son más frecuentes que en la población general las malformaciones de la cadena osicular y del oído interno, que producen hipoacusia mixta/neurosensorial<sup>(34,35)</sup>.

Como consecuencia de la hipoplasia medifacial, del retraso en la maduración del sistema inmunológico y de la ocasional presencia de disquinesia ciliar, son frecuentes las infecciones de las vías aéreas superiores y la incidencia de sinusitis crónica<sup>(35,36)</sup>.

El SAOS presenta una incidencia variable, pero puede establecerse en alrededor del 50% de los casos de SD<sup>(37)</sup>. Dado que la presencia de SAOS se relaciona con trastornos en el aprendizaje, es importante su detección y tratamiento precoz.

Los problemas oftalmológicos de los niños con SD son similares a los que se presentan en los demás niños, aunque lo hacen con una mayor frecuencia: errores refractivos (50%), estrabismo (44%), nistagmus (35%), estenosis del conducto lagrimal (20%), catarata congénita (5-15%), blefaritis y conjuntivitis<sup>(2,3)</sup>.

Las alteraciones del aparato locomotor en los niños con SD, están condicionadas por la hiperlaxitud cápsulo-ligamentosa y la hipotonia muscular, que dan lugar a un incremento de la movilidad articular. Como consecuencia se observan frecuentemente las siguientes alteraciones: subluxación atlantoaxoidea, luxación congénita de caderas, escoliosis, luxación recidivante de rótula, pies planos-valgos laxos y metatarso varo del primer dedo<sup>(38)</sup>. La inestabilidad o subluxación atlantoaxoidea, definida por la existencia de un espacio  $\geq 5$  mm entre el atlas y la apófisis odontoides del axis, está presente en el 10-20% de las personas menores de 21 años con SD. Aunque en la mayoría de los casos no produce síntomas, las formas sintomáticas pueden alcanzar el 1-2% de todos los niños con SD<sup>(3)</sup>.

El SD se asocia con numerosas complicaciones neurológicas, como la demencia de inicio precoz (5ª-6ª década) y la epilepsia. La prevalencia de epilepsia en individuos con SD es mayor que en la población en general, con tasas que varían entre el 1% y el 13%<sup>(39)</sup>. El síndrome de West es el síndrome epiléptico más común en los niños con SD<sup>(40,41)</sup>.

Además los niños con SD son más propensos a presentar problemas emocionales y conductuales, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, autismo y depresión, entre otros.

### **1.9 Necesidad de actividades preventivas**

Es importante conocer las distintas patologías asociadas al SD para poder aplicar las medidas preventivas oportunas en esta población. De esta forma podremos añadir a las recomendaciones generales de control de salud, una serie de actividades y exploraciones preventivas que permitan evitar, aliviar o corregir los problemas de salud de los niños con SD.

## **2. OBJETIVOS**

- a) Describir la incidencia de los nacimientos de niños con Síndrome de Down en un hospital terciario en un periodo de tiempo de 11 años (2007-2017) y analizar su evolución en este periodo de tiempo.
- b) Describir las comorbilidades asociadas en niños afectados de Síndrome de Down durante la infancia.
- c) Estudiar los patrones de crecimiento (peso, talla e IMC) de los niños afectados de Síndrome de Down.

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 Tipo de estudio**

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de 52 casos de niños con Síndrome de Down diagnosticados a través de estudio genético en el Hospital Universitario Miguel Servet desde Enero de 2007 hasta Diciembre de 2017.

#### **3.2 Protocolo de estudio**

Con objeto de llevar a cabo el presente estudio, se realizó un proyecto de investigación biomédica que incluía los siguientes apartados: antecedentes y justificación, objetivos, metodología y aspectos éticos.

Para la obtención de la muestra se contactó con el Servicio de Genética del hospital, que nos proporcionó los números de las historias clínicas de los 52 casos con diagnóstico genético de Síndrome de Down entre 2007 y 2017.

La revisión de las historias clínicas se realizó mediante una búsqueda en el sistema informático del Servicio Aragonés de Salud y el acceso físico directo a las mismas, para lo cual fue necesario acceder al archivo central de historias clínicas del hospital previa autorización de la Dirección del centro.

#### **3.3 Variables recogidas**

Para llevar a cabo este estudio se recogieron las siguientes variables a partir de datos de las historias clínicas de los 52 sujetos de la muestra:

- Fecha de nacimiento y edad (años) en el momento de realizar el estudio.
- Lugar de nacimiento.
- Sexo.
- Semanas de edad gestacional.
- Edad de la madre en el momento del parto.
- Tipo de anomalía cromosómica: trisomía simple, translocación o mosaicismo
- Datos antropométricos:
  - Peso (kg), longitud (cm) y perímetro cefálico (cm) al nacimiento.
  - Peso (kg), longitud (cm) e IMC (kg/m<sup>2</sup>) a los 2,4,6, 12 y 24 meses.



- Peso (kg), talla (cm) e IMC (kg/m<sup>2</sup>) anual hasta la fecha en que se realiza el estudio.

Para estudiar el perímetro cefálico, peso, longitud/talla e IMC de los niños de la muestra se utilizó el Z-Score de la desviación estándar de los datos de los niños normales (Estudios Españoles de Crecimiento 2010).

- Valor de la hormona estimulante del tiroides (TSH) en el cribado neonatal (mU/L).
- Presencia o ausencia de las siguientes patologías:
  - Cardiopatía. Tipo de cardiopatía (CAV completo, CAV parcial, CIA-OS, CIV, DAP, TF, foramen oval permeable, doble salida del ventrículo derecho, estenosis pulmonar, estenosis aórtica, otras) y si precisa tratamiento (farmacológico, quirúrgico o ambos).
  - Malformaciones y anomalías gastrointestinales congénitas o adquiridas (ano imperforado, estenosis anorrectal, atresia o estenosis duodenal/yeyunal/ileal, atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica, enfermedad de Hirschsprung, páncreas anular, reflujo gastroesofágico, enfermedad celíaca, colestasis neonatal, disfagia, otras) y si precisa tratamiento (quirúrgico, inhibidores de la bomba de protones o procinéticos, dieta exenta de gluten, otros).
  - Problemas otorrinolaringológicos (SAOS, laringotraqueomalacia, estenosis subglótica, otros) y si precisa tratamiento (adenoamigdalectomía, presión positiva continua en la vía aérea, otros).
  - Alteraciones endocrinológicas (hipotiroidismo primario congénito, hipotiroidismo primario subclínico, hipotiroidismo primario clínico, hipertiroidismo, DM1, criptorquidia, otros) y si precisa tratamiento (tiroxina, antitiroideos, insulina, quirúrgico, otros).
  - Trastornos hematológicos (SMPT, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, anemia, ferropenia, otros) y si precisa tratamiento (quimioterapia, hierro, otros)
  - Trastornos neuropsiquiátricos (epilepsia, trastornos del espectro autista, trastorno por déficit de atención con o sin hiperactividad, trastornos conductuales agresivos, trastorno obsesivo-compulsivo, depresión, ansiedad, otros) y si precisa tratamiento (antiepilépticos, metilfenidato, otros).
  - Patología ocular (errores refractivos, catarata, anomalías del conducto lagrimal, queratocono, estrabismo, glaucoma, nistagmo,

otros) y si precisa tratamiento (lentes correctoras, cirugía de catarata, cirugía o cateterismo del conducto lagrimal, cirugía de queratocono, oclusiones, otros).

- Patología auditiva (otitis serosas de repetición, hipoacusia de transmisión, neurosensorial o mixta, otros) y si precisa tratamiento (drenaje transtimpánico, implante coclear, otros).
- Trastornos ortopédicos (subluxación atlantoaxoidea, displasia congénita de cadera, epifisiolisis de la cabeza femoral, necrosis avascular de la cabeza femoral, luxaciones articulares recidivantes, escoliosis, deformidades del pie, otros) y si precisa tratamiento (cirugía de subluxación atlantoaxoidea con fijación vertebral mediante artrodesis de C1 y C2, férulas de abducción o arnés, cirugía de displasia de caderas, cirugía de luxación articular, corsé ortopédico escoliosis, cirugía de escoliosis, férulas o plantillas para el pie, corrección quirúrgica de deformidad del pie, otras).

### 3.4 Tamaño muestral y selección de pacientes

Para el estudio descriptivo de niños con SD se utilizó el tamaño muestral inicial de 52 casos de SD con diagnóstico genético realizado en el HUMS entre 2007 y 2017.

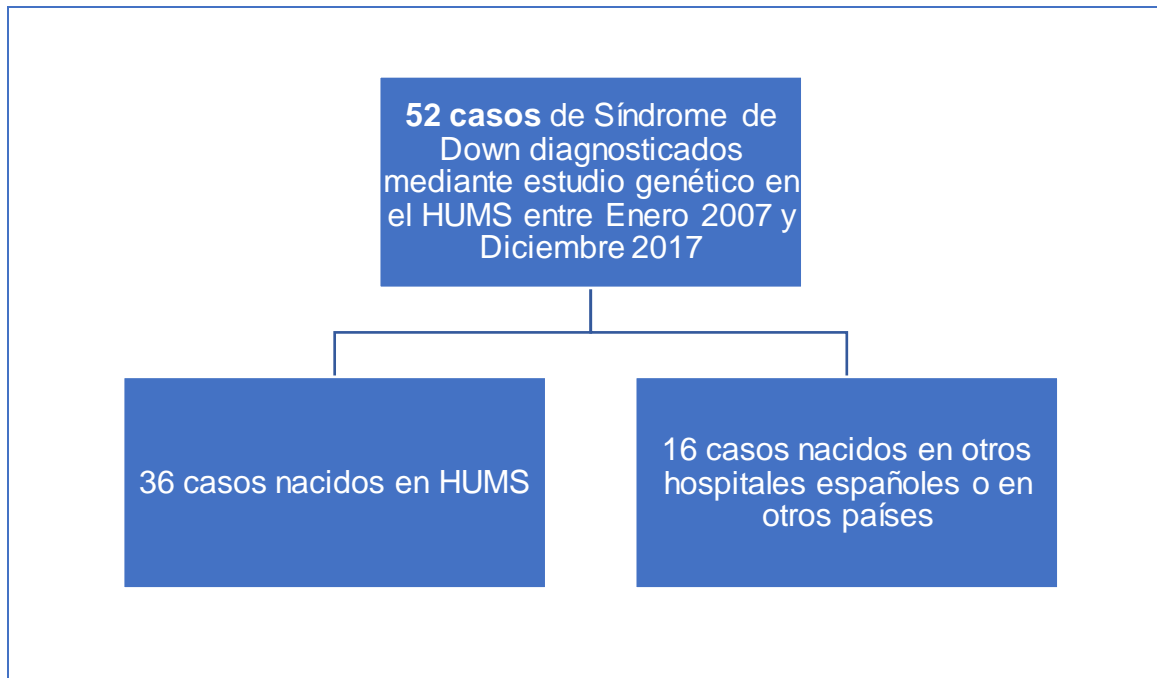
Para calcular la incidencia de nacimientos en el HUMS entre los años 2007 y 2017 se descartaron aquellos sujetos que habían nacido en otros hospitales y centros españoles (Comunidad de Aragón, La Rioja y Soria) o en otros países, de tal forma que el tamaño muestral final para realizar el cálculo de incidencia fue de 36 niños y niñas con SD.

La fórmula utilizada para el cálculo anual de incidencia de nacimientos fue la siguiente:

$$\frac{\text{Nº nacidos vivos con Síndrome de Down}}{\text{Nº total nacidos vivos}} \times 10.000$$

Para estudiar los patrones de crecimiento de la población con SD, se descartaron aquellos niños y niñas de los que no se disponía de datos antropométricos.

En la *Figura 3.4* se expone el diagrama de selección de pacientes y el tamaño muestral.



**Figura 3.4** Tamaño muestral del estudio. Siglas: HUMS (Hospital Universitario Miguel Servet).

### 3.5 Métodos estadísticos

Para el análisis estadístico se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences*<sup>22</sup>. Las variables cuantitativas se expresaron en forma de media,  $\pm$  desviación estándar (DE). Las variables cualitativas se expresaron en forma de porcentajes. Los resultados se mostraron a través de tablas, gráficos y figuras.

### 3.6 Aspectos éticos

Este proyecto de investigación ha sido presentado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Para la elaboración de la base de datos se les asignó a los pacientes un código que no permitía su identificación. Se manejaron datos disociados en todo momento.

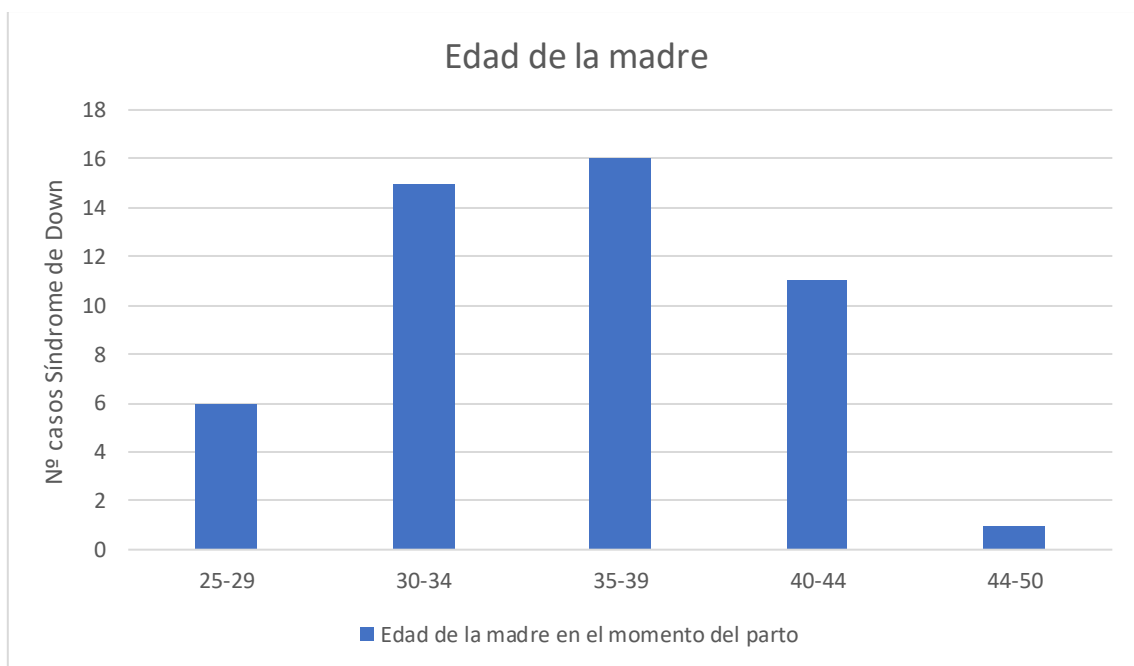
## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Generales**

Se recogieron variables de un total de 52 niños y niñas diagnosticados genéticamente de SD en el HUMS entre Enero de 2007 y Diciembre de 2017.

Del total de la muestra, 26 fueron varones (50%) y 26 mujeres (50%). La media de edad gestacional fue de  $37,88 \pm 1,96$  semanas (intervalo 32,29-41 semanas). El parto fue prematuro (< 37 semanas de edad gestacional) en 14 casos (29,9%), 6 varones (42,9%) y 8 mujeres (57,1%).

La variable “edad de la madre en el momento del parto” se recogió en 49 casos, en los 3 restantes no se encontró dicho dato registrado en las historias clínicas. En estos 49 casos la edad media de la madre fue de  $35,9 \pm 5,12$  años (intervalo 26-47 años). De las 49 madres, 28 (57,1%) tenían una edad  $\geq 35$  años y 21 (42,9%) < 35 años. En la *Figura 4.1.1* se muestra la edad materna en el momento del parto por rangos de edad.



*Figura 4.1.1* Edad materna en el momento del parto.

Respecto al lugar de nacimiento, 36 niños (69,2%) nacieron en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, 13 (25%) en otros hospitales y centros españoles y 3 (5,8%) en otros países tal y como se muestra en la *Figura 4.1.2*.

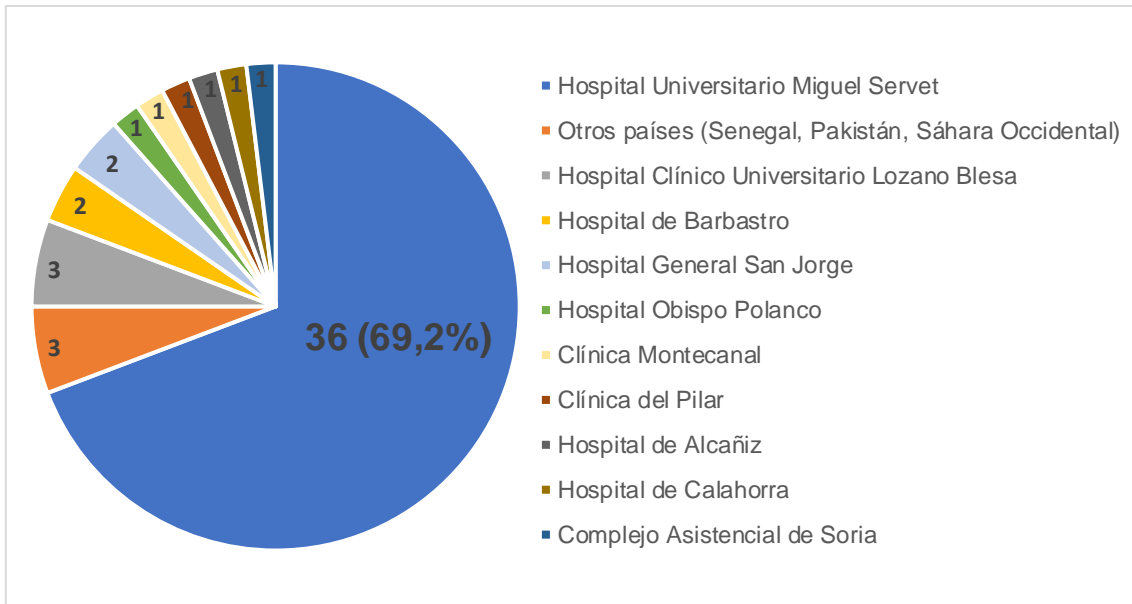


Figura 4.1.2 Lugar de nacimiento de los sujetos de la muestra

Hubo 6 exitus (11,5% de la muestra), 1 varón y 5 mujeres, con una edad media al fallecimiento de  $34,67 \pm 29,42$  meses (intervalo 3-78 meses). Las causas del fallecimiento fueron las siguientes:

- Crisis de hipertensión pulmonar (HTP) en niña de 5 meses con CC (DAP y CAV completo con HTP secundaria), que había sido sometida previamente a intervención quirúrgica para realización de banding de arteria pulmonar y cierre de DAP.
- Fallo de bomba cardíaca en niño de 30 meses durante intervención quirúrgica de CC (CAV completo).
- Parada cardiorrespiratoria (PCR) en niña de 58 meses que presentaba parálisis cerebral e insuficiencia cardiorrespiratoria tras PCR en los meses previos durante inducción anestésica para intervención quirúrgica de lesión en extremidad. Antecedente de TF intervenida con cirugía correctora y portadora de marcapasos definitivo por bloqueo auriculoventricular completo postquirúrgico.
- Limitación del esfuerzo terapéutico en niña de 3 meses con HTP suprasistémica de probable origen pulmonar.
- Limitación del esfuerzo terapéutico en niña de 34 meses con encefalopatía epiléptica y mala situación neurológica.
- En un caso se desconoce la causa del fallecimiento debido a que no ha sido posible encontrar información al respecto en su historia clínica.

La edad media de los sujetos en el momento del estudio (descartando los 6 casos que fueron exitus) fue de  $6,72 \pm 3,46$  años (intervalo 0,91-16,88 años).

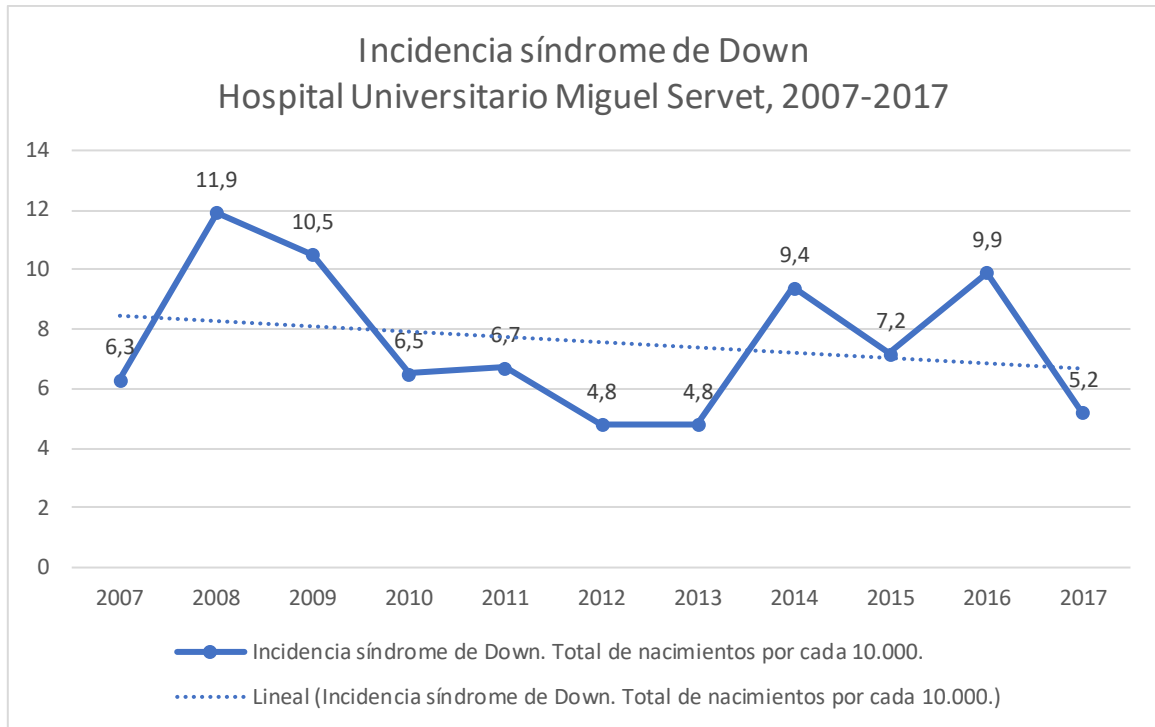
En cuanto al tipo de anomalía cromosómica registrada en el diagnóstico postnatal, del total de la muestra, 50 casos (96,2%) presentaron trisomía 21 simple (47 XY + 21 ó 47 XX + 21) y 2 casos (3,8%) una translocación robertsoniana t(21;21).

#### 4.2 Incidencia de nacimientos con Síndrome de Down

En la *Tabla 4.2* se muestra el número anual de nacimientos, el número anual de casos de SD así como la incidencia de nacimientos con SD por cada 10.000 nacidos vivos en el HUMS en el periodo 2007-2017. En la *Figura 4.2* puede observarse la tendencia en la incidencia en dicho periodo.

Año	Nacidos vivos	Casos Síndrome Down	Incidencia x 10.000
2007	4758	3	6,3
2008	5042	6	11,9
2009	4752	5	10,5
2010	4630	3	6,5
2011	4499	3	6,7
2012	4205	2	4,8
2013	4143	2	4,8
2014	4268	4	9,4
2015	4183	3	7,2
2016	4041	4	9,9
2017	3883	2	5,2

*Tabla 4.2* Número anual de nacidos vivos, número anual de nacidos con SD e incidencia de nacimientos con SD en Hospital Universitario Miguel Servet, 2007-2017.



**Figura 1.2** Incidencia de nacimientos con SD por cada 10.000 nacidos vivos en Hospital Universitario Miguel Servet en el periodo 2007-2017.

### 4.3 Comorbilidad

El 100% de la muestra presentó 1 ó más comorbilidades asociadas. En 6 casos se encontró 1 comorbilidad, en 8 casos 2, en 13 casos 3, en 11 casos 4 y en 14 casos 5 o más comorbilidades, tal y como se representa en la *Figura 4.3*.

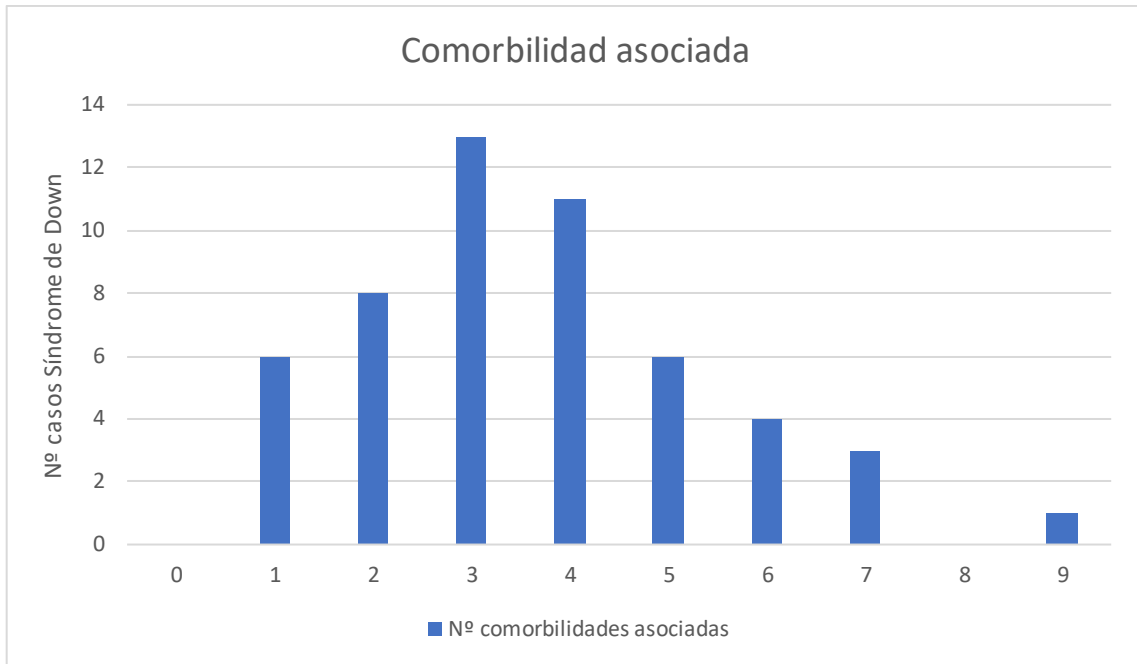


Figura 4.3 Número de comorbilidades asociadas en los casos de Síndrome de Down.

### Cardiopatías congénitas

De los 52 casos con SD, 34 (65,4%) presentaron algún tipo de CC asociada, de los cuales 15 fueron varones (44,1%) y 19 mujeres (55,9). De estos 34 casos, en 13 (38,2%) se produjo HTP secundaria a la CC y 22 (64,7%) requirieron tratamiento con cirugía correctora. No se consideró CC el foramen oval permeable ni el DAP cerrado de forma espontánea los primeros días de vida, que se objetivaron en 21 y 12 sujetos del total de la muestra, respectivamente.

La CC más frecuente fue el CAV, que se registró en 15 casos (44,1%), 13 en su forma completa y 2 en su forma parcial. Otras CC objetivas (aisladas o en combinación) fueron: CIV en 12 pacientes (35,3%), CIA-OS en 11 (32,4%), DAP con necesidad de cierre quirúrgico/percutáneo en 4 (11,8%), estenosis de la arteria pulmonar o ramas pulmonares en 2 (5,9%) y TF en 1 (2,9%). La combinación más frecuente fue CIA-OS + CIV, encontrada en 7 casos (20,6%).

### Alteraciones gastrointestinales congénitas y adquiridas

Presentaron anomalías congénitas gastrointestinales 8 sujetos (15,4% de la muestra), 3 varones y 5 mujeres. Todos ellos requirieron intervención quirúrgica los primeros días de vida tras el nacimiento. La malformación más frecuente fue la atresia duodenal, presente en 4 casos y asociada en 3 de ellos a la presencia de páncreas anular. Otros defectos gastrointestinales fueron: 2 casos de atresia esofágica (tipo I y



tipo III con fístula traqueoesofágica), 1 caso de atresia yeyunal y 1 caso de ano imperforado.

Se diagnosticó enfermedad celíaca en 3 sujetos, 2 varones y 1 mujer, a la edad de 1,2 y 6 años. El reflujo gastroesofágico se evidenció en 4 casos, 2 de los cuales habían sido intervenidos de atresia esofágica. Todos los casos de reflujo gastroesofágico precisaron tratamiento, 3 únicamente con inhibidores de la bomba de protones y 1 con cirugía antirreflujo mediante funduplicatura Nissen. En 6 casos se derivó al paciente a Gastroenterología Infantil por disfagia para sólidos.

#### Alteraciones otorrinolaringológicas

El SAOS se objetivó en 4 casos (7,7%), 3 varones y 1 mujer, precisando todos ellos tratamiento quirúrgico (adenoamigdalectomía). El diagnóstico se realizó a edades comprendidas en 1 y 7 años. Un paciente fue diagnosticado de laringotraqueomalacia y otro de estenosis de coanas.

#### Alteraciones endocrinológicas

Se encontró alteración de la función tiroidea en 18 casos (34,6%), 10 varones y 8 mujeres, de los cuales 2 presentaron hipotiroidismo congénito y 16 hipertirotrópinemia. De los casos con hipertirotrópinemia, en 3 (18,75%) se registraron anticuerpos antitiroideos positivos. Precisaron tratamiento con tiroxina los 2 casos de hipotiroidismo congénito y 11 de los 16 casos de hipertirotrópinemia. La TSH del screening neonatal en los 2 casos de hipotiroidismo congénito fue de 21,06 y 12,2 mU/L.

Ningún paciente presentó diabetes mellitus aunque hubo un caso de resistencia a insulina con índice de HOMA (homeostatic model assessment) de 5,22.

En 2 casos se objetivó criptorquidia unilateral que precisó tratamiento quirúrgico y en 1 caso micropene que precisó tratamiento con gonadotropinas.

#### Alteraciones hematológicas

Se registró un caso de SMPT al nacimiento, que precisó tratamiento con exanguinotransusión y citarabina, presentando buena evolución, y un caso de leucemia mieloide aguda megacarioblástica a los 17 meses de vida, que recibió tratamiento quimioterápico con remisión completa de la enfermedad.

En 6 casos se objetivó anemia ferropénica y en un caso ferropenia aislada, precisando todos ellos tratamiento con hierro oral. Un paciente recibió además tratamiento con eritropoyetina.

### Trastornos neuropsiquiátricos

Se evidenciaron trastornos neuropsiquiátricos en 10 casos (19,2%), 7 varones y 3 mujeres. De estos 10 casos, 5 presentaron epilepsia, 2 varones y 3 mujeres: 3 casos de síndrome de West en época de lactante y 2 casos de ecefalopatía epiléptica (una niña con encefalomalacia prerrolándica y otra niña con disgenesia del cuerpo calloso). Todos recibieron tratamiento antiepiléptico menos un caso de encefalopatía epiléptica en la que se habían objetivado crisis eléctricas pero no había presentando claras crisis clínicas. Otros trastornos neuropsiquiátricos fueron: 2 casos de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (uno tratado con metilfenidato), 2 casos de trastorno conductual agresivo (tratados ambos con risperidona) y un caso de tics.

### Alteraciones oftalmológicas

Se registró patología ocular en 29 sujetos (55,8%): 25 casos presentaron errores refractivos (21 portadores de lentes correctoras), 12 nistagmo, 7 anomalías del conducto lagrimal (de los cuales 6 precisaron cirugía o cateterismo del conducto lagrimal), 6 estrabismo (tratado con oclusiones en 4 casos), 1 catarata parcial unilateral paracentral y 1 atrofia del nervio óptico con importante déficit visual.

### Alteraciones auditivas

Se encontraron alteraciones auditivas en 9 pacientes (17,3%): otitis serosas de repetición en 6 casos (de los cuales 4 requirieron colocación de drenaje transtimpánico bilateral), hipoacusia en 5 casos (de transmisión y/o neurosensorial, precisando 1 caso colocación de implante coclear).

### Trastornos ortopédicos

En 15 casos (28,8%) se registró algún tipo de trastorno ortopédico, siendo los más frecuentes las deformidades de extremidades inferiores y pies (genu valgo, pies planos-valgos laxos, metatarso varo del primer dedo, pie talo-valgo) presentes en 13 sujetos (de los cuales 5 precisaron uso de plantillas o férulas ortopédicas) seguido de la luxación congénita de cadera en 2 sujetos (tratada en ambos con férula de abducción), subluxación atlanto-axoidea leve en 1 caso, raquisquisis en columna cervical con hemivértebra C3 en 1 caso y escoliosis lumbar en 1 caso.

## **4.4 Crecimiento**

En la *Tabla 4.4.1* se exponen los datos relativos a edad gestacional, peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento, y en las *Tablas 4.4.2 y 4.4.3* los datos de peso,

longitud/talla e IMC en época de lactante (2-36 meses) y en periodo preescolar/escolar (4-8 años). En todas las tablas se expone además el Z-Score de la DE de los datos de niños españoles normales, utilizando como referencia los Estudios Españoles de Crecimiento 2010. En las Figuras 4.4.1-6 se puede observar la evolución de las medias de los Z-Score de peso, longitud/talla e IMC a diferentes edades.

	N	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DE	Z-SCORE
<b>EG (semanas)</b>	52	32,29	41	37,88	1,96	-
<b>Peso RN (kg)</b>	48	1	3,99	2,78	0,59	<b>-0,5 ± 1,07</b>
<b>Longitud RN (cm)</b>	44	37	53	47,66	3,11	<b>-0,53 ± 1,25</b>
<b>Perímetro cefálico RN (cm)</b>	43	25,3	36,5	32,56	1,91	<b>-0,78 ± 0,98</b>

**Tabla 4.4.1** Descripción de semanas de edad gestacional, peso, longitud y perímetro cefálico al nacimiento. Siglas: EG (edad gestacional), RN (recién nacido), DE (desviación estándar de la media).

	N	MÍNIMO	MÁXIMO	MEDIA	DE	Z-SCORE
<b>Peso 2m (kg)</b>	45	1,97	5,7	3,93	0,78	<b>-1,6 ± 1,02</b>
<b>Longitud 2m (cm)</b>	40	47,3	59,5	53,62	2,88	<b>-1,19 ± 1,09</b>
<b>IMC 2m (kg/m<sup>2</sup>)</b>	40	11,4	17,24	13,99	1,45	<b>-0,99 ± 1,05</b>
<b>Peso 4m (kg)</b>	42	2,56	8	5,08	1,14	<b>-1,72 ± 1,17</b>
<b>Longitud 4m (cm)</b>	39	52,5	66	58,83	3,42	<b>-1,32 ± 1,17</b>
<b>IMC 4m (kg/m<sup>2</sup>)</b>	39	10,8	18,67	14,79	2,01	<b>-1,32 ± 1,35</b>
<b>Peso 6m (kg)</b>	43	3,6	9,7	6,13	1,26	<b>-1,69 ± 1,16</b>
<b>Longitud 6m (cm)</b>	42	58	72,5	63,15	3,1	<b>-1,41 ± 1,13</b>
<b>IMC 6m (kg/m<sup>2</sup>)</b>	42	10,52	18,71	15,18	1,95	<b>-1,41 ± 1,2</b>
<b>Peso 12m (kg)</b>	44	5,9	10,5	8,02	1,17	<b>-1,9 ± 1</b>

<b>Longitud 12m (cm)</b>	42	66,3	79,5	71,32	3,12	<b>-1,52 ± 1,12</b>
<b>IMC 12m (kg/m<sup>2</sup>)</b>	42	12,23	18,71	15,8	1,59	<b>-1,32 ± 1</b>
<b>Peso 24m (kg)</b>	34	8,12	16,7	10,55	1,81	<b>-1,57 ± 1,28</b>
<b>Longitud 24m (cm)</b>	34	75,4	90,6	81,83	3,72	<b>-2,04 ± 1,26</b>
<b>IMC 24m (kg/m<sup>2</sup>)</b>	33	12,69	20,35	15,62	1,64	<b>-0,69 ± 1,21</b>
<b>Peso 36m (kg)</b>	27	10,1	19,4	13,02	2,12	<b>-1,1 ± 1,18</b>
<b>Talla 36m (cm)</b>	25	83	101,6	89,82	4,95	<b>-1,99 ± 1,48</b>
<b>IMC 36m (kg/m<sup>2</sup>)</b>	24	13,27	18,88	16,03	1,5	<b>-0,08 ± 1,02</b>

**Tabla 4.4.2** Descripción de peso, longitud/talla e índice de masa corporal en periodo lactante (2, 4, 6, 12, 24 y 36 meses). Siglas: IMC (índice de masa corporal), m (meses), DE (desviación estándar de la media).

	<b>N</b>	<b>MÍNIMO</b>	<b>MÁXIMO</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DE</b>	<b>Z-SCORE</b>
<b>Peso 4a (kg)</b>	24	11,9	22,4	14,92	2,35	<b>-0,89 ± 0,99</b>
<b>Talla 4a (cm)</b>	20	89	105,7	95,47	4,65	<b>-1,99 ± 1,13</b>
<b>IMC 4a (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20	13,19	20,05	16,11	1,64	<b>0,14 ± 1</b>
<b>Peso 5a (kg)</b>	16	13,2	31,7	18,21	4,33	<b>-0,31 ± 1,48</b>
<b>Talla 5a (cm)</b>	14	93,2	113,6	101,74	5,48	<b>-1,86 ± 1,26</b>
<b>IMC 5a (kg/m<sup>2</sup>)</b>	13	14,03	24,56	17,05	2,59	<b>0,67 ± 1,45</b>
<b>Peso 6a (kg)</b>	15	14,6	25,6	18,84	2	<b>-0,84 ± 0,77</b>
<b>Talla 6a (cm)</b>	13	101	111,3	105,28	2,72	<b>-2,41 ± 0,6</b>
<b>IMC 6a (kg/m<sup>2</sup>)</b>	13	13,76	19,05	16,21	1,732	<b>0,07 ± 0,8</b>
<b>Peso 7a (kg)</b>	12	15,6	28	21,87	3,51	<b>-0,7 ± 0,71</b>
<b>Talla 7a (cm)</b>	12	102,3	122,5	113,31	5,97	<b>-1,98 ± 1,22</b>

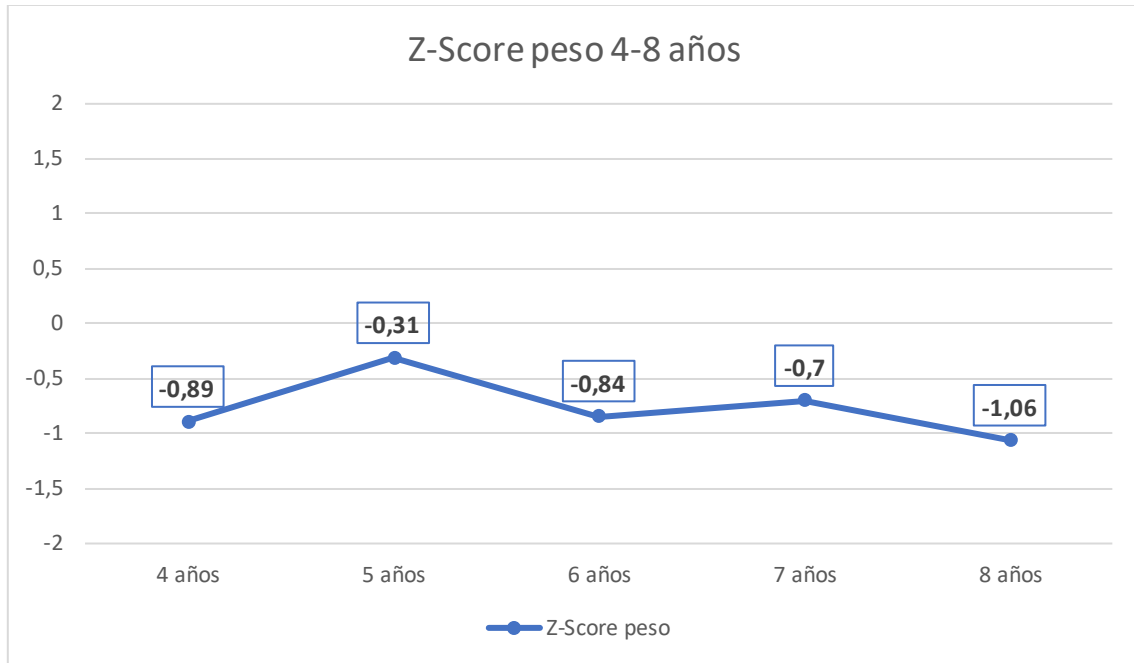
<b>IMC 7a (kg/m<sup>2</sup>)</b>	12	14,91	18,89	16,93	1,508	<b>0,2 ± 0,63</b>
<b>Peso 8a (peso)</b>	11	17	26,3	22,51	3,08	<b>-1,06 ± 0,53</b>
<b>Talla 8a (cm)</b>	10	106,4	127,3	116,05	6,65	<b>-2,46 ± 1,27</b>
<b>IMC 8a (kg/m<sup>2</sup>)</b>	10	14,1	19,6	16,57	1,75	<b>-0,17 ± 0,64</b>
<b>Peso 9a (kg)</b>	6	18,5	30,3	25,78	4,13	<b>-0,89 ± 0,53</b>
<b>Talla 9a (cm)</b>	6	109,5	132,5	122,73	8,62	<b>-1,98 ± 1,42</b>
<b>IMC 9a (kg/m<sup>2</sup>)</b>	6	15,42	19,77	17,045	1,62	<b>-0,25 ± 0,51</b>
<b>Peso 10a (kg)</b>	3	27,3	33,3	29,77	3,14	<b>-0,75 ± 0,38</b>
<b>Talla 10a (cm)</b>	3	126,3	137,7	133	5,96	<b>-1,02 ± 0,91</b>
<b>IMC 10a (kg/m<sup>2</sup>)</b>	3	15,75	17,56	16,81	0,94	<b>-0,48 ± 0,27</b>

**Tabla 1.4.3** Descripción de peso, talla e índice de masa corporal en periodo preescolar y escolar (4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10 años). Siglas: IMC (índice de masa corporal), m (meses), DE (desviación estándar de la media).



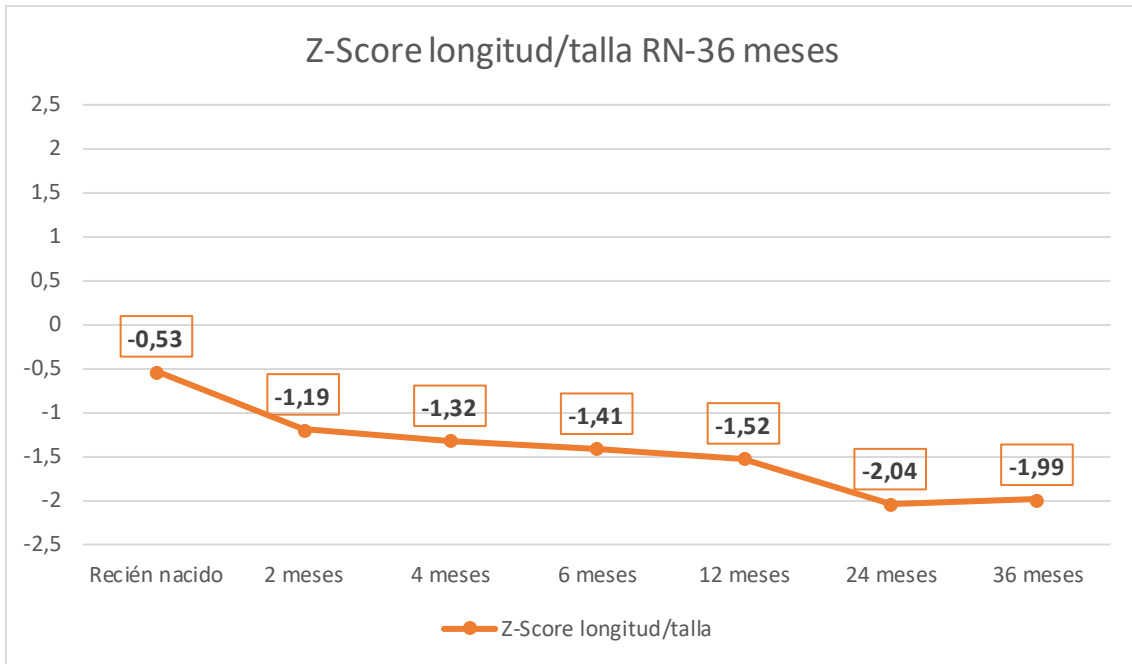
**Figura 4.4.1** Evolución de los Z-Scores medios de peso en lactantes con Síndrome de Down respecto a la población común (Estudios Españoles de Crecimiento 2010). Siglas: RN (recién nacido).

Respecto a la evolución de los Z-Scores medios de peso en lactantes con SD, en la *Figura 4.4.1* observamos una tendencia descendente durante el primer año de vida, con valores medios de Z-Score que se sitúan entre -1,5 y -2 DE respecto a la población común. De los 12 a los 36 meses observamos como se reduce dicha desviación.



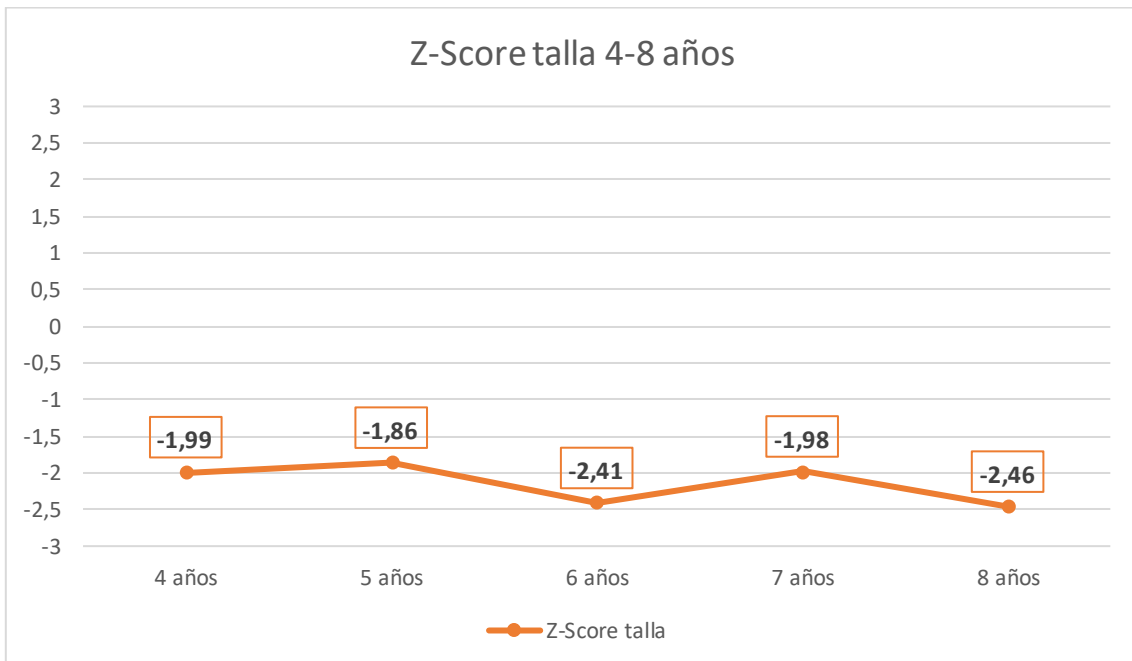
**Figura 4.4.2** Evolución de los Z-Scores medios de peso en preescolares y escolares con Síndrome de Down respecto a la población común (Estudios Españoles de Crecimiento 2010).

En la *Figura 4.4.2* contemplamos la evolución de los Z-Scores medios de peso en preescolares y escolares, observando que entre los 4 y los 8 años la DE se sitúa entre -0,5 y -1 DE respecto a los valores de referencia.



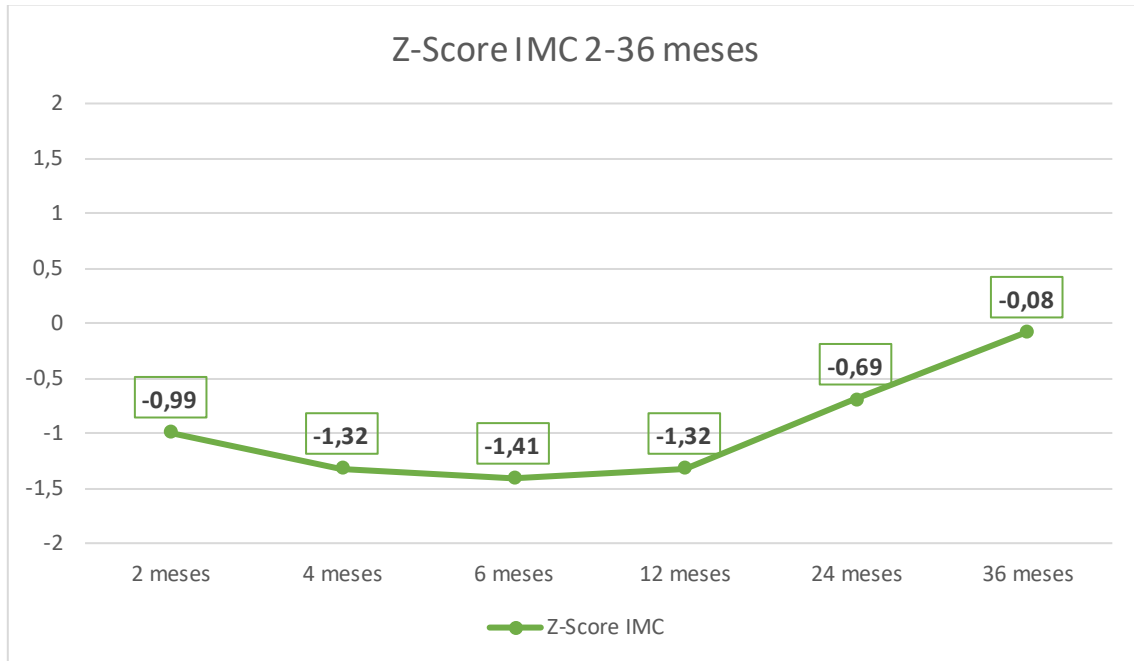
**Figura 4.4.3** Evolución de los Z-Scores medios de longitud/talla en lactantes con Síndrome de Down respecto a la población común (Estudios Españoles de Crecimiento 2010). Siglas: RN (recién nacido).

En cuanto a la evolución de los Z-Score medios de longitud/talla en lactantes con SD, en la *Figura 4.4.3* advertimos una tendencia descendente con distanciamiento progresivo de los valores de referencia desde el nacimiento hasta los 2 años, situándose la media del Z-Score de longitud/talla a los 24-36 meses en torno a -2 DE.



**Figura 4.4.4** Evolución de los Z-Scores medios de talla en prescolares y escolares con Síndrome de Down respecto a la población común (Estudios Españoles de Crecimiento 2010).

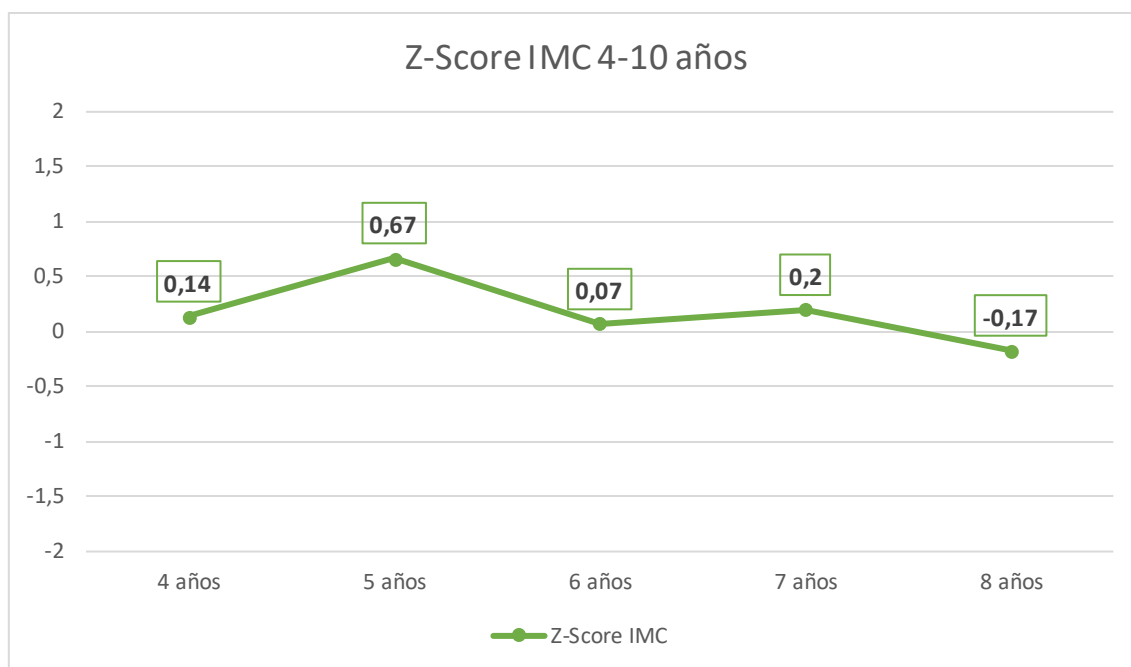
Entre los 4 y los 8 años la media de los Z-Scores de talla se sitúa aproximadamente entre -2 y -2,5 DE respecto a la población común (*Figura 4.4.4*).



**Figura 4.4.5** Evolución de los Z-Scores medios de índice de masa corporal en lactantes con Síndrome de Down respecto a la población común (*Estudios Españoles de Crecimiento 2010*). Siglas: IMC (*índice de masa corporal*).

En la *Figura 4.4.5* observamos como durante el primer año de vida la media de los Z-scores del IMC en lactantes tiende a mantenerse entre -1 y -1,5 DE respecto a la población común. Sin embargo, entre los 12 y los 36 meses la tendencia es ascendente, aproximándose a la media de los valores de referencia.





**Figura 4.4.6** Evolución de los Z-Scores medios de índice de masa corporal en preescolares y escolares con Síndrome de Down respecto a la población común (Estudios Españoles de Crecimiento 2010). Siglas: IMC (índice de masa corporal).

Entre los 4 y los 8 años la media de los Z-Scores de IMC se sitúa aproximadamente entre 0 y 0,5 DE respecto a la población común (Figura 4.4.6).

## **5. DISCUSIÓN**

El SD es la aneuploidía autosómica más frecuente. La edad materna ha sido vinculada con las anomalías cromosómicas de número de forma casi inequívoca hasta el momento, de tal forma que son numerosos los estudios que avalan que la incidencia de SD aumenta con la edad materna<sup>(42-45)</sup>. Las no-disyunciones cromosómicas que dependen de la edad materna afectan al conjunto de los cromosomas, siendo las más representativas las trisomías de los cromosomas 13, 15, 16, 18 y 21, para las cuales predomina el origen materno del cromosoma supernumerario (93% en la trisomía 18 y trisomía 21; 100% en la trisomía 16)<sup>(46)</sup>.

Por otra parte, la edad media a la maternidad de las mujeres españolas se ha ido incrementando en los últimos años situándose actualmente en 32 años según datos del Instituto Nacional de Estadística. En nuestro estudio la media de edad a la maternidad de los casos con SD fue superior, constantándose en el 57,1% de los casos una edad materna igual o superior a 35 años, por lo que se puede estimar que constituye un importante factor de riesgo.

Respecto al lugar de nacimiento de los sujetos de la muestra, observamos que un 25% proceden de hospitales y centros españoles diferentes al HUMS, aunque el estudio genético se realiza en dicho hospital. Esto puede ser debido a la presencia al nacimiento de algún tipo de anomalía congénita o patología grave que requiera traslado a los pocos días de vida a un hospital de referencia y tercer nivel como el HUMS para valoración por parte del especialista, intervención quirúrgica o vigilancia estrecha en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

En cuanto al estudio genético, las posibles alteraciones que pueden originar el SD son la trisomía simple (95%), la translocación (3-4%) y el mosaicismo (1-2%). En este estudio la anomalía cromosómica más frecuente fue la trisomía simple 21, como era de esperar, presente en el 96,2% de la muestra. En 2 casos (3,8%) se constató translocación robertsoniana t(21;21), si bien la translocación más frecuentemente encontrada en la literatura es con el cromosoma 14<sup>(1-3)</sup>, mientras que la translocación entre dos cromosomas 21 se observa ocasionalmente. No se constató ningún caso de mosaicismo.

La incidencia de nacidos vivos con SD ha experimentado un descenso acusado en los últimos años. De acuerdo con la información recogida por el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), durante el periodo 1980-2007 se diagnosticó SD en aproximadamente 11 de cada 10.000 nacidos vivos. Sin embargo, se

comprobó una disminución progresiva de la incidencia al comparar diferentes periodos de tiempo. Mientras que en el periodo 1980-1985, la incidencia fue de 14,78 nacidos con SD por cada 10.000, en el año 2007 la tasa descendió significativamente hasta los 8,09. Este descenso a razón de una media de 4 nacidos menos con SD por cada 100.000 nacimientos se atribuyó a los planes de diagnóstico prenatal para la detección del SD, enfocados a los grupos de mayor riesgo, es decir, las madres de mayor edad, grupo en el cual el descenso en la incidencia de nacimientos de SD es más acusado.

En el periodo 2011 y 2012 la incidencia de nacimientos de SD en España fue de 5,51 por cada 10.000. Entre 2012 y 2015 se ha observado una disminución progresiva del número de nacimientos anuales. Según los últimos datos disponibles del ECEMC en el boletín de 2017, la incidencia de SD en el año 2015 fue 5,15 por cada 10.000 nacidos vivos. Parece que la tendencia en la incidencia es a continuar disminuyendo en los próximos años debido al diagnóstico prenatal y la IVF. En un estudio realizado en Asturias sobre frecuencia del SD y tendencia temporal en un periodo de 15 años (1990-2004), la proporción de aborto inducido tras un diagnóstico prenatal positivo fue de un 95,7% (89 abortos de un total de 93 casos diagnosticados antes de la semana 22)<sup>(47)</sup>.

En nuestro estudio la incidencia de nacimientos con SD en el HUMS durante el periodo 2007-2017 fue de una media de 7,6 por cada 10.000 nacidos vivos. Si bien no se observan grandes cambios en la incidencia, sí que parece haber una ligera tendencia descendente, desde los 8,4 nacidos vivos entre 2007-2011 hasta los 6,9 en el periodo 2012-2017. En los años 2014 y 2016 parece haber un repunte de nacimientos con SD. Sin embargo, es probable que la incidencia de SD en el HUMS en los últimos años esté sesgada, debido a que aquellas mujeres que reciben un diagnóstico prenatal de SD procedentes de otras localidades o provincias decidan dar a luz en un hospital de referencia como el HUMS, especialmente si el feto presenta algún defecto congénito (CC, malformación gastrointestinal) que requiera valoración por el especialista o intervención quirúrgica al nacimiento.

Como ya se ha comentado previamente, el SD tiene una alta prevalencia de CC en comparación con la población general, llegando a afectar al 35-60% de los pacientes. Además, es una de las principales causas de morbimortalidad, especialmente durante los dos primeros años de vida<sup>(19,48-50)</sup>. Se ha sugerido que el perfil y el tipo de CC presente en esta población varía ampliamente en todo el mundo, lo cual podría deberse a factores sociodemográficos, genéticos y geográficos<sup>(19,51)</sup>. Conocer el perfil y las características de las CC en niños con SD es de gran importancia, tanto para mejorar la supervivencia mediante el tratamiento oportuno de estos defectos cardíacos como para aplicar las medidas preventivas apropiadas.

En Europa y Estados Unidos, la CC más frecuente en el SD es el CAV, que supone aproximadamente el 45% de todas las cardiopatías observadas en este síndrome, mientras que la CIV se aprecia en el 30%, la CIA-OS en el 10%, la TF en el 6% y el DAP en el 4%<sup>(48,52)</sup>. En cambio, en Asia la CIV es la más frecuentemente observada (40%)<sup>(53)</sup>. En México, el defecto del tabique interauricular se presenta en alrededor del 40% mientras que el CAV se aprecia solo en el 9%<sup>(19)</sup>. En España, según un estudio de Casaldáliga y Bendayan<sup>(54)</sup> realizado con 265 niños con SD, la incidencia de CC fue: 53% formas con defecto de cojinetes endocárdicos, 24,7% CIV, 7,4% DAP, 5,9% CIA, 4,9% TF y 3,4% otros tipos de cardiopatía.

En nuestro trabajo, la incidencia de las diferentes CC fue similar a la de otros estudios. Se encontró CC en el 65,4% de la muestra, siendo el defecto cardíaco más frecuente el CAV presente en el 44,1% de los sujetos con CC, seguido de la CIV (35,3%), la CIA-OS (32,4%), el DAP (11,8%) y otras cardiopatías (8,8%). En el 64,7% de la muestra se realizó cirugía correctora y se produjo el fallecimiento en 1 paciente durante la intervención quirúrgica (7,7%) y en otros 2 (15,4%), posteriormente. En el estudio de Casaldáliga y Bendayan<sup>(54)</sup> el 74% de los pacientes requirieron cirugía y la mortalidad evolutiva de los niños intervenidos fue del 25%.

Los pacientes con SD presentan además mayor riesgo de desarrollar HTP comparado con los niños sin SD<sup>(22)</sup>. El 38,2% de los niños con CC de nuestra muestra presentaron HTP secundaria, datos que concuerdan con algunos estudios previos<sup>(54)</sup> si bien en algunas series se han registrado porcentajes inferiores<sup>(18)</sup> y en otras investigaciones llegan a superar el 50%<sup>(19,48,49)</sup>. Es de gran importancia la realización de un despistaje ecocardiográfico al nacimiento ya que un alto porcentaje de niños con SD y CC no presenta clínica de origen cardíaco en periodo neonatal y pueden desarrollar precozmente HTP.

La patología tiroidea ocupa también un lugar destacado en la comorbilidad del SD. Tanto el hipertiroidismo como el hipotiroidismo, fundamentalmente de origen autoinmunitario, ocurren más a menudo en el SD, siendo el segundo trastorno seis veces más frecuente que el primero<sup>(55)</sup>. La prevalencia de hipotiroidismo en la población con SD se estima entre un 30 y un 40%<sup>(27)</sup>. En los primeros meses de vida observamos principalmente 2 problemas tiroideos: el hipotiroidismo congénito (que puede detectarse mediante el screening neonatal) y, más frecuentemente, la elevación aislada de tirotrópina, alteración que en muchas ocasiones es transitoria, con dos factores predictivos principales de remisión espontánea: la ausencia de bocio y la ausencia de anticuerpos antitiroideos<sup>(55)</sup>.

En las etapas de crecimiento del niño, la falta de hormona tiroidea puede conducir a un daño irreparable, produciendo un retraso en el crecimiento y el desarrollo psicomotor, aumentando la discapacidad intelectual de los niños con SD. La ausencia de manifestaciones clínicas en estos niños complica su detección por lo que es necesario realizar pruebas diagnósticas. En nuestro trabajo presentó alteración tiroidea el 34,6% de la muestra, en la mayor parte de los casos (88,9%) por hipertirotrópinemia, con anticuerpos antitiroideos positivos en 3 pacientes (18,7%), aunque es posible que esta cifra sea mayor debido a la falta de acceso a suficiente información en algunos casos. Recibió tratamiento con tiroxina un alto porcentaje de casos de hipertirotrópinemia (68,7%). Los 2 casos de hipotiroidismo congénito se detectaron en el screening neonatal, lo que nos hace recalcar la importancia de la prueba del talón en la detección y abordaje precoz de esta patología.

La frecuencia de defectos congénitos gastrointestinales en nuestro estudio, 15,4%, parece algo superior a la encontrada en otras series e investigaciones (3-13%)<sup>(56-59)</sup>. Entre los casos con SD y malformaciones gastrointestinales de nuestra muestra, la anomalía notificada con mayor frecuencia fue la atresia duodenal con un porcentaje del 50%, asociada en las  $\frac{3}{4}$  partes de los casos (75%) a páncreas anular. En otros estudios la atresia duodenal es también la más documentada, con porcentajes que varían del 39<sup>(60)</sup> al 67%<sup>(59)</sup>, si bien no es tan frecuente la presencia de páncreas anular, registrada en el 12% de niños con SD y atresia duodenal en el estudio de Freeman et al<sup>(57)</sup> y en el 23,8% en la investigación de Fabia y Drolette<sup>(61)</sup>. La atresia esofágica con o sin fístula traqueoesofágica se documentó en 2 pacientes de nuestro estudio (el 25% de los casos de malformaciones gastrointestinales), tipo I y tipo III, presentando el primero mala evolución, por complicación postquirúrgica con estenosis esofágica requiriendo tratamiento con múltiples dilataciones con balón. En un sujeto se objetivó ano imperforado y en otro atresia yeyunal. Si embargo, no se encontró ningún caso de enfermedad de Hirschsprung en nuestra muestra, mientras que en otros trabajos se ha objetivado esta patología con mayor frecuencia que otras anomalías gastrointestinales<sup>(57,59)</sup>.

La incidencia global de leucemia es superior en los niños con SD respecto a la población infantil general, aunque sólo aparece en el 1% de los casos<sup>(2)</sup>. De entre ellas, la leucemia aguda megacarioblástica presenta características especiales en este grupo poblacional y suele tener buen pronóstico. Las leucemias de estirpe linfoblástica, sin embargo, pueden tener un pronóstico peor que el de los niños sin alteración cromosómica constitucional<sup>(32,33)</sup>. En nuestra muestra se registró un caso (1,9%) de

leucemia aguda mieloide megacarioblástica, que presentó una evolución favorable con remisión completa de la enfermedad tras el tratamiento con quimioterapia.

El SMPT, entidad característica del SD, se produce como consecuencia de un defecto en la regulación de la multiplicación y maduración de la línea celular mieloide (fundamentalmente megacariocítica y eritroide). Aunque puede presentarse durante la vida fetal, lo más frecuente es que se manifieste durante la primera semana de vida. En el neonato, el cuadro puede resultar asintomático, o producir infiltración tisular (piel, miocardio, hígado, bazo), exudados (derrame pleural, pericárdico, ascitis), distrés respiratorio e incluso complicaciones graves como fibrosis hepática masiva secundaria a infiltración a ese nivel, fallo respiratorio o insuficiencia cardíaca. A nivel de laboratorio este síndrome se caracteriza por presentar leucocitosis a expensas de linfocitos y presencia de células mieloides inmaduras de aspecto blástico en sangre periférica y en médula ósea, frecuentemente megacarioblásticas.

Aunque el SMPT generalmente se resuelve de forma espontánea durante los primeros 3 meses de vida, aproximadamente el 20% de los casos fallece de forma prematura y otro 20-30% desarrolla una leucemia mieloide aguda durante los primeros 4 años<sup>(62-65)</sup>. Por ello estos pacientes requieren un seguimiento estrecho por parte del servicio de Oncohematología Pediátrica tras la resolución del proceso. La decisión de iniciar tratamiento en los casos de SMPT debe individualizarse teniendo en cuenta la gravedad clínica del paciente. El tratamiento de elección es el arabinósido de citosina a dosis bajas durante 7 días, ya que las células blásticas de los niños con SD y SMPT son muy sensibles a dicho fármaco<sup>(66,67)</sup>. En nuestro estudio hubo un caso de SMPT en una recién nacida, que precisó tratamiento con citarabina con resolución del cuadro y evolución favorable. Sin embargo, debemos tener en cuenta que en el momento de realizar el estudio, esta paciente presentaba una edad de 10 meses, por lo que será necesario realizar controles rutinarios en el seguimiento dada la posibilidad de evolución a leucemia mieloide aguda durante los primeros 4 años de vida.

Los pacientes con SD tienen una mayor predisposición a la epilepsia y esta puede tener repercusiones negativas en el neurodesarrollo. Existen muchas anomalías en el electroencefalograma asociadas con el SD pero sin que se haya establecido un patrón específico. En adultos con SD se han descrito convulsiones focales, crisis reflejas y epilepsia mioclónica de inicio tardío asociada a demencia<sup>(39)</sup>. En niños con SD, el síndrome de West es el trastorno epiléptico más frecuente. Del total de nuestra muestra, un 9,6% presentó algún tipo de trastorno epiléptico; en el 60% de los casos debido a síndrome de West en época de lactante. La mayor propensión de estos pacientes a desarrollar epilepsia está relacionada con anomalías estructurales y moleculares del

cerebro y con complicaciones secundarias<sup>(39)</sup>. Es importante que los pediatras sean conscientes de la asociación entre SD y epilepsia con el fin de detectar y abordar precozmente esta complicación para optimizar el desarrollo y la calidad de vida de estos pacientes.

Otras comorbilidades frecuentes del SD que se constataron en nuestra muestra fueron las deformidades del pie, presentes en el 59,1% de los pacientes y los errores refractivos en el 48%. Se encontró otitis serosa de repetición en el 11,5% de los sujetos, de los cuales 66,7% requirieron colocación de drenajes transtimpánicos y SAOS en el 7,7% de la muestra, siendo tratados todos ellos con adenoamigdalectomía.

En cuanto al crecimiento en los niños con SD, este sigue un patrón diferente respecto a los grupos poblacionales por edad y sexo no afectados de SD. El crecimiento más lento que presentan estos niños, no es atribuible, de forma generalizada, a déficit de hormona de crecimiento y, actualmente, se especula sobre el papel del IGF-1 (insulin-like growth factor-1)<sup>(3)</sup>. Otros factores que intervienen son los problemas en la nutrición durante los primeros años de vida (por alteración en la incorporación de alimentos, mala masticación o trastornos deglutorios) y la presencia de patologías asociadas (CC, hipotiroidismo, enfermedad celíaca o SAOS, entre otras).

Al final del crecimiento los niños con SD alcanzan una talla menor para sexo y edad, incluso en relación a su talla objetivo genética, calculada a partir de la talla de los padres. Respecto al peso, se ha observado que los niños con SD tardan más tiempo en recuperar el peso al nacimiento, debido en parte a las dificultades que presentan durante las primeras semanas con la succión. Tras el primer mes de vida, la ganancia de peso es generalmente adecuada para sus características, pero a partir de los 12 meses pueden presentar una tendencia al sobrepeso u obesidad por lo que es importante vigilar el IMC y aplicar las medidas preventivas oportunas. Respecto al perímetro cefálico de la población con SD, este es ligeramente inferior al de la población común. La microcefalia con braquicefalia es un rasgo fenotípico característico de los niños con SD.

Si analizamos los resultados obtenidos en nuestro estudio referentes a los patrones de crecimiento de los niños con SD, observamos que estos se asemejan a los descritos anteriormente en la literatura. Para estudiar los diferentes datos antropométricos (perímetro cefálico, peso, longitud/talla e IMC) de los niños de la muestra se utilizó el Z-Score de la desviación estándar de los datos de los niños normales según los Estudios Españoles de Crecimiento 2010.

Respecto al perímetro cefálico al nacimiento, la media del Z-Score fue de  $-0,78 \pm 0,98$  DE. En lo referente al peso, si bien al nacimiento la media de los Z-Scores de los sujetos

de la muestra se sitúa en  $-0,5 \pm 1,07$  DE, observamos como a partir de los 2 meses y durante todo el primer año de vida, se distancia aún más de los valores de referencia en la población común, situándose entre  $-1,5$  y  $-2,5$  DE. A partir de entonces se produce en esta población una mayor ganancia ponderal, de tal forma que entre los 4 y los 8 años la media de los Z-Scores se sitúa entre  $-0,5$  y  $-1$ . Respecto a la longitud/talla, se objetiva un distanciamiento progresivo de los valores de referencia desde el nacimiento (media de Z-Score  $-0,53 \pm 1,25$  DE) hasta los 2 años ( $-2,04 \pm 1,26$  DE), manteniéndose a partir de este momento y hasta los 8 años entre  $-2$  y  $-2,5$  DE. El IMC, que tiende a mantenerse entre  $-1$  y  $-1,5$  DE los primeros meses de vida, a partir de los 12 meses experimenta un gran cambio debido al aumento de peso que se produce en estos niños a partir del año de vida con un incremento del riesgo de sobrepeso y obesidad. Entre los 4 y los 8 años observamos que la media de los Z-Scores del IMC se mantiene entre 0 y  $0,5$  DE.

Como hemos podido ver en nuestro estudio y como está descrito en la literatura, los niños con SD presentan un crecimiento distinto a las personas no afectas de este síndrome. Por ello, las medidas ponderoestaturales deben ser referidas a estándares específicos para niños con SD. Las primeras curvas y tablas de crecimiento de niños con SD publicadas fueron las de Cronk<sup>(68)</sup> en 1978 y Cronk et al<sup>(11)</sup> en 1988, obtenidas en la población de Estados Unidos, que durante muchos años sirvieron como datos de referencia mundial. Posteriormente, dadas las influencias étnicas y ambientales que tanto influyen en el crecimiento fueron apareciendo curvas de crecimiento de niños con SD correspondientes a distintos países y poblaciones como la italiana (Piro et al<sup>(69)</sup>, 1990), holandesa (Cremer et al<sup>(70)</sup>, 1996) o sueca (Myrelid et al<sup>(12)</sup>, 2002). En España, La Fundació Catalana Síndrome de Down publicó en 1998 las primeras curvas de crecimiento de niños y adolescentes con SD en España, actualizadas en 2004 por Pastor et al<sup>(13)</sup>.

Las personas con SD presentan ciertos riesgos y problemas de salud asociados a este síndrome. El grupo PrevInfad/PAPPS (Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud) Infancia y Adolescencia recomienda aplicar un programa específico de actividades preventivas en los niños con SD con la finalidad de lograr una mejora en la calidad y esperanza de vida de estos individuos así como el pleno desarrollo y aprovechamiento de sus capacidades. Dicho programa incluye las siguientes actuaciones<sup>(71)</sup>:

- Iniciar programas de intervención temprana de la conducta alimentaria y el desarrollo psicomotor prestando especial atención al área del lenguaje. Diversos estudios con casos y controles han observado que estos programas de intervención temprana mejoran el desarrollo global, los trastornos del



comportamiento alimentario, el lenguaje, la integración social y la adaptación entre padres e hijos<sup>(72)</sup>.

- Tutelar el crecimiento físico con tablas estándar para niños con SD. En caso de encontrar una disminución del crecimiento en referencia a las tablas estándares del SD, se precisará investigar causas como la presencia de CC, hipotiroidismo, enfermedad celíaca, ausencia de soporte nutricional, etc. A partir del primer año de vida será además importante prestar atención al peso para la talla y al IMC, dada la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad en este grupo. La intervención frente al sobrepeso y obesidad debe combinar una dieta equilibrada sin restricción energética y aumento de la actividad física.
- Determinar la TSH al nacer y en los controles de salud. En caso de disfunción tiroidea compensada (elevación aislada de TSH), realizar controles anuales hasta que se normalice la función o se diagnostique de hipotiroidismo franco. En la edad escolar determinar anticuerpos antitiroideos al menos en una ocasión (entre los 9 y los 12 años). Sobre la oportunidad de tratar con levotiroxina a niños con SD en los que se ha identificado elevación aislada de TSH, se ha documentado que no existe evidencia sobre el beneficio del tratamiento sustitutivo<sup>(73,74)</sup>.
- En el periodo neonatal realizar una ecografía cardiaca a los niños con SD. En los adolescentes y adultos jóvenes realizar ecografía cardiaca para descartar disfunción de alguna de las válvulas del corazón. Debemos prestar especial atención a las CC en los recién nacidos con SD dada su elevada prevalencia en este grupo. En la etapa neonatal la mitad de los niños con cardiopatía no presenta síntomas por lo que un examen clínico normal no excluye la presencia de CC. La ecocardiografía es la prueba diagnóstica más adecuada para detectar las anomalías del corazón en la etapa neonatal en un niño con SD<sup>(23,75)</sup>.
- Realizar control, limpieza de placa bacteriana y sellado de fisuras a partir de los seis años y cada seis meses. A partir de los 8 años realizar un estudio de maloclusión dentaria al menos bienalmente. Las pautas preventivas de higiene bucodental tendientes a mejorar la técnica del cepillado, el uso de pastas dentífricas fluoradas y enjuague con colutorios con flúor, la utilización de la seda dental, el control de la dieta y los hábitos perniciosos y el control de la placa bacteriana junto a los sellados de fisuras han demostrado que conducen a una disminución de los problemas bucodentales en este grupo<sup>(76)</sup>.
- En ausencia de clínica sugestiva de enfermedad celíaca determinar a la edad de

2-4 años los anticuerpos antitransglutaminasa y la IgA y repetir la determinación de anticuerpos antitransglutaminasa cada 2-3 años. La enfermedad celíaca se presenta en el 4-7% de las personas con SD, mientras que la prevalencia en la población general se estima en 1 de cada 2.000 nacidos vivos. En España la prevalencia de enfermedad celíaca en personas con SD es de 6,3% según el estudio de Carnicer et al<sup>(77)</sup>. Es frecuente que esta entidad se presente de forma silente o atípica, pasando desapercibida en niños con SD. Por esta razón, en ausencia de síntomas sugestivos de enfermedad celíaca, se recomienda el cribado sistemático mediante la determinación de marcadores serológicos.

- Realizar cribado de hipoacusia en los primeros seis meses de vida y en los sucesivos controles de salud. La búsqueda diagnóstica de trastornos que cursan con hipoacusia y la aplicación de tratamientos médicos y quirúrgicos tempranos pueden resultar en que un 98% de los niños consigan niveles normales de audición<sup>(78)</sup>.
- Realizar exploración oftalmológica en los controles de salud habituales. Aproximadamente el 60% de individuos con SD tienen a lo largo de su vida alguna alteración ocular susceptible de intervención. La prevención de la ambliopía en estos niños (estimada en un 10%) es un reto importante para disminuir sus desventajas. Se recomienda realizar una exploración oftalmológica al nacer, a los seis y doce meses y al menos en los controles de salud habituales.
- Realizar radiografía lateral cervical en posición neutra, flexión y extensión, entre los 3 y 5 años de edad. Los individuos que no tengan realizado el cribado necesitarán ser evaluados con anterioridad a procesos quirúrgicos o anestésicos que precisen de la manipulación del cuello. Los niños que hayan obtenido un cribado negativo para la inestabilidad atlantoaxoidea deben ser controlados clínicamente para reconocer síntomas de compresión medular.
- Inmunizar a los niños con SD según el calendario vacunal vigente en cada comunidad autónoma. Las diferencias en el calendario vacunal de los niños con SD respecto a la población general, según el Comité Asesor de Vacunas consisten en la inclusión de las vacunas de la hepatitis A, la gripe anual y la vacuna antineumocócica polisacáridica de 23 valencias.

## **6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una limitación importante de este estudio fue la dificultad para recabar información dentro de las historias clínicas por falta de datos que pudieran ser relevantes para el análisis (datos antropométricos, comorbilidades), por diversas razones: niños pertenecientes a otros hospitales de Aragón, La Rioja y Soria, niños controlados por pediatras u otros especialistas de centros privados, niños trasladados a otras localidades o provincias en un determinado momento a partir del cual se deja de obtener información sobre su seguimiento o falta de cumplimentación de la información necesaria por los profesionales sanitarios.

Otra limitación del estudio fue el escaso tamaño muestral del que se disponía para describir los patrones de crecimiento, especialmente entre los 5 y los 10 años. Hubo que descartar las edades de 9 y 10 años al representar en los gráficos la evolución de las medias de Z-Score de peso, talla e IMC, por disponer de un escaso tamaño muestral (6 y 3 sujetos respectivamente).

Las comorbilidades que se presentan durante los primeros 12 meses de vida están recogidas en la mayor parte de los sujetos de la muestra y la frecuencia de las mismas podría compararse con la de otros estudios. Sin embargo, es probable que la incidencia de patologías asociadas al SD que debutan a partir del primer año de vida, sea inferior a la real ya que el seguimiento de muchos niños de la muestra es corto y no llegan a alcanzar edades más avanzadas en las que serían susceptibles de padecer otras comorbilidades.

Serían necesarios estudios con un seguimiento más prolongado de los niños con SD para poder describir adecuadamente los patrones de crecimiento, aquellas comorbilidades de aparición más tardía así como la evolución de otras patologías abordadas en los primeros años de vida.

Por último, otra limitación del estudio a tener en cuenta es el posible sesgo en la incidencia real de nacimientos con SD en el HUMS debido a la posibilidad de que aquellas mujeres embarazadas de fetos con SD y procedentes de otros hospitales, acudieran al HUMS a dar a luz por ser un hospital de tercer nivel, especialmente si el feto había sido diagnosticado de algún defecto congénito.

## **7. REFLEXIONES**

Existen multitud de comorbilidades asociadas al SD, tal y como hemos podido comprobar en este estudio. El mayor conocimiento de los riesgos y problemas asociados en esta población nos permite conocer que patologías pueden aparecer y en qué momento de su vida. Por ello es importante añadir a las recomendaciones generales de control de salud de la población infantil una serie de actividades preventivas que permitan abordar de forma apropiada los problemas de salud en los niños con SD.

Desde hace varios años, diversas instituciones se han preocupado de promover una serie de intervenciones sanitarias para las personas con SD con la finalidad de mejorar la calidad y esperanza de vida de estos individuos, alcanzando un mejor estado de salud, mayor grado de autonomía personal e integración en la comunidad. De esta forma, existen algunas intervenciones importantes que se deberían realizar en los niños con SD como la inclusión en programas de atención temprana y estimulación precoz, la valoración del crecimiento utilizando estándares de referencia de niños con SD, el despistaje ecocardiográfico en la etapa neonatal, el cribado sistemático de hipotiroidismo, las pautas preventivas de higiene bucodental, el cribado de enfermedad celíaca silente mediante la determinación de marcadores serológicos, el cribado auditivo en periodo neonatal y el seguimiento adecuado de las infecciones del oído durante toda la infancia, las exploraciones oftalmológicas en los controles habituales de salud, la realización de radiografía lateral cervical para descartar inestabilidad atlantoaxoidea o la aplicación del calendario vacunal específico de niños con SD.

Se ha puesto de manifiesto que en los últimos años ha mejorado la calidad de vida y el grado de inclusión social de las personas con SD, debido en parte a las mejoras en salud y la aplicación de las medidas preventivas comentadas anteriormente. A pesar de ello, parece que el diagnóstico prenatal precoz y la interrupción voluntaria del embarazo contribuyen a disminuir la incidencia de nacimientos de niños afectados de SD.

## **8. CONCLUSIONES**

- 1) La incidencia de nacimientos en el Hospital Universitario Miguel Servet entre los años 2007-2017, aunque no ha experimentado grandes cambios, sí que parece haber disminuido ligeramente desde una media de 8,4 nacidos vivos con SD por cada 10.000 entre 2007 y 2011 hasta los 6,9 en el periodo 2012-2017.
- 2) En más de la mitad de los casos la edad materna de la muestra fue igual o superior a 35 años, por lo que se puede estimar que constituye un importante factor de riesgo en lo que a posibles alteraciones cromosómicas durante el embarazo se refiere.
- 3) El 100% de los sujetos del estudio presentó 1 ó más comorbilidades, encontrándose en el 50% de los casos 4 ó más patologías asociadas al SD.
- 4) En un alto porcentaje de individuos (65,4%) se objetivó cardiopatía congénita. De estos casos, el 38,2% presentó HTP secundaria y el 64,7% requirió cirugía.
- 5) Se registró alteración tiroidea en el 34,6% de la muestra, en la mayor parte de los casos (88,9%) por hipertirotoxinemia (con anticuerpos antitiroideos positivos en el 18,7%) y en el 11,1% por hipotiroidismo congénito.
- 6) La frecuencia de anomalías y malformaciones gastrointestinales en nuestro estudio fue ligeramente superior a la encontrada en otras series. El defecto gastrointestinal más frecuente fue la atresia duodenal asociada a páncreas anular.
- 7) En la evolución clínica se observó exitus en seis casos (11,5%), de los cuales 3 presentaban como antecedente cardiopatía congénita (1 falleció durante la cirugía correctora y otros dos posteriormente).
- 8) En cuanto a la evolución del peso, longitud/talla e IMC de los niños con SD de nuestro estudio, se observaron unos patrones de crecimiento similares a los descritos en otras investigaciones (crecimiento más lento con menor talla para edad y sexo e incremento de peso a partir del año de vida con tendencia al

sobrepeso). La media de los Z-Scores del perímetro cefálico al nacimiento se situó en  $-0,78 \pm 0,98$  DE respecto a la población común.

## **9. BIBLIOGRAFÍA**

1. Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF. Nelson. Tratado de Pediatría. 20ª ed. Barcelona (España): Elsevier; 2016. p. 640-4.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2001;107(2):442–9.
3. Lirio J, García J. Protocolo de seguimiento del síndrome de Down. *Pediatr Integral* 2014;18(8): 539-49.
4. Kusre G, Sarma M, Nirmolia T, Shankarishan P. Robertsonian translocation T (21; 21) in a female born to normal parents: a case report. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(1):GD01-2.
5. Huete A. Demografía e inclusión social de las personas con síndrome de Down. *Rev Síndr Down*. 2016; 33(129): 38-50.
6. Manzanares S, Pineda A, Durán MD, López MS, Gallo JL. Cribado de cromosopatías fetales en España. Cambios hospitalarios en el periodo 2006–2011. *Diagn Prenat*. 2013;24(1):3-10.
7. Nicolaidis KH. First-Trimester Screening for Chromosomal Abnormalities. *Semin Perinatol*. 2005;29(4):190–4.
8. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2001–11.
9. Rodríguez M, Bustamante-Aragonés A, Perlado S, Trujillo-Tiebas MJ, Díaz-Recasens J, Plaza-Arranz J, et al. Diagnóstico prenatal no invasivo: presente y futuro de mano de las nuevas tecnologías. *Diagn Prenat*. 2012;23(2):67–75.
11. Cronk C, Crocker AC, Pueschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics*. 1988;81(1):102–10.
12. Myrelid A, Gustafsson J, Ollars B, Annerén G. Growth charts for Down's syndrome from birth to 18 years of age. *Arch Dis Child*. 2002;87(2):97–103.
13. Pastor X, Quintó L, Corretger M, Gassió R, Hernández M, Serés A. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con Síndrome de Down. *Rev Med Int Síndr Down*. 2004;8(3):34–46.

14. Borrel JM, Flórez J, Serés A, Fernández R, Albert J, Prieto C, et al. Programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down. Madrid: FEISD (Federación Española del Síndrome de Down);2011.
15. Riquelme I, Manzanal B. Factores que influyen en el desarrollo motor de los niños con síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down*. 2006;10(2):18–24.
16. Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. *Pediatrics*. 2009;123(2):253-60.
17. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003;361(9365):1281–9.
18. Núñez F, López-Prats J. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* 2012;68(6):415-20.
19. De Rubens J, del Pozzo B, Pablos JL, Calderón C, Castrejón R. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(9):894-9.
20. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child*. 2012;97(4):326–30.
21. Freeman SB, Bean LH, Allen EG, Tinker SW, Locke AE, Druschel C, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008;10(3):173–80.
22. Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169(10):1195–9.
23. Wren C, Richmond S, Donaldson L. Presentation of congenital heart disease in infancy: implications for routine examination. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;80(1):49-53.
24. Moreno-Vivot E. El recién nacido con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr*. 2011;68(6):404–8.
25. Artigas M. Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la AEP: Síndrome de Down (Trisomía 21). Asociación Española de Pediatría. 2005. Disponible en: <http://www.spao.es/documentos/biblioteca/entradabiblioteca-fichero-60.pdf>
26. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkielstain G,



- Heinrich JJ. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(9):1543–8.
27. Chillarón JJ, Goday A, Carrera MJ, Flores JA, Puig J, Cano JF. Trastornos tiroideos en el síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down.* 2005;9(3):34–9.
  28. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. *Diabetologia.* 2006;49(6):1179–82.
  29. Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J. Alteraciones endocrinológicas en 1.105 niños y adolescentes con síndrome de Down. *Med Clin.* 2011;136(9):376–81.
  30. Alpera R, Morata J, López M. Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr.* 2012;68(6):440–4.
  31. Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142(3):149–57.
  32. Avellón H, Mata C, Pescador I, Menárquez J. Anomalías hematológicas asociadas al síndrome de Down: síndrome mieloproliferativo transitorio neonatal y leucemia mieloblástica congénita. *Acta Pediatr Esp.* 2008;66(9):459–63.
  33. Andrés M, Fernández B, Fernández-Delgado R. Alteraciones hematológicas en las personas con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr.* 2012;68(6):421–3.
  34. Morales-Angulo C, Obeso-Agüera S, González R. Manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr.* 2012;68(6): 429-33.
  35. Chin CJ, Khami MM, Husein M. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(6):899–904.
  36. Kovesi T, Sinclair B, MacCormick J, Matzinger MA, Carpenter B. Primary ciliary dyskinesia associated with a novel microtubule defect in a child with Down's syndrome. *Chest.* 2000;117(4):1207–9.
  37. Merrell J, Shott S. OSAS in Down syndrome: T&A versus T&A plus lateral pharyngoplasty. *Int J Pediatr Otorhinolaryngology.* 2007;71(8):1197–203.
  38. Alarcón A, Salcedo C. Trastornos ortopédicos en niños con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr.* 2012;68(6):424–8.

39. Ulate-Campos A, Nascimento A, Ortez C. Síndrome de Down y epilepsia. *Rev Med Int Sindr Down* 2014;18(1):3–8.
40. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord.* 2011;13(1):1–7.
41. Verrotti A, Cusmai R, Nicita F, Pizzolorusso A, Elia M, Zamponi N, et al. Electroclinical features and long-term outcome of cryptogenic epilepsy in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2013;163(6):1754–8.
42. Nazer HJ, Cifuentes OL, Águila RA, Ureta LP, Bello MP, Correa CF, et al. Edad materna y malformaciones congénitas: Un registro de 35 años. 1970-2005. *Rev Méd Chile.* 2007;135(11):1463–9.
43. Allen EG, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA, O’Leary LA, Romitti PA, et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet.* 2009;125(1):41–52.
44. Yoon PW, Freeman SB, Sherman SL, Taft LF, Gu Y, Pettay D, et al. Advanced maternal age and the risk of Down syndrome characterized by the meiotic stage of chromosomal error: a population-based study. *Am J Hum Genet.* 1996;58(3):628–33.
45. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016;90(12):2917–29.
46. Pellestor F. Maternal age and chromosomal abnormalities in human oocytes. *Med Sci.* 2004;20(6–7):691–6.
47. Mosquera C, Ariza F, Rodríguez C, Fernández J, García E, Riaño I. Frecuencia del síndrome de Down en Asturias y tendencia temporal, 1990–2004. *Med Clin* 2009;132:580-4.
48. Benhaourech S, Drighil A, Hammiri AE. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(5):287–90.
49. Ruz-Montes MA, Cañas-Arenas EM, Lugo-Posada MA, Mejía-Carmona MA, Zapata-Arismendy M, Ortiz-Suárez L, et al. Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con síndrome de Down. *Rev Colomb Cardiol.* 2017;24(1):66–70.
50. Levenson D. Talking about Down syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 2009;149(4):7-8.

51. Narayanan DL, Yesodharan D, Kappanayil M, Kuthirolly S, Thampi MV, Hamza Z, et al. Cardiac Spectrum, Cytogenetic Analysis and Thyroid Profile of 418 Children with Down Syndrome from South India: A Cross-sectional Study. *Indian J Pediatr.* 2014;81(6):547–51.
52. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;80(3):213–7.
53. Jacobs EG, Leung MP, Karlberg J. Distribution of Symptomatic Congenital Heart Disease in Hong Kong. *Pediatr Cardiol.* 2000;21(2):148–57.
54. Bendayán I, Casaldàliga J, Fuster M, Sánchez C, Girona J, Gonçalves A. Evolución de un grupo de 265 niños con Síndrome de Down, la mayoría afectados de cardiopatía congénita. *Rev Med Int Sindr Down.* 2001(3);5:34–40.
55. Claret C, Corretger JM, Goday A. Hipotiroidismo y síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down.* 2013;17(2):18-24.
56. Cleves MA, Hobbs CA, Cleves PA, Tilford JM, Bird TM, Robbins JM. Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol.* 2007;79(9):657–63.
57. Freeman S, Torfs C, Romitti P, Royle M, Druschel C, Hobbs C, et al. Congenital gastrointestinal defects in Down syndrome: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Clin Genet.* 2009;75(2):180–4.
58. Morris JK, Garne E, Wellesley D, Addor M-C, Arriola L, Barisic I, et al. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: A EUROCAT population-based registry study. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(12):2979–86.
59. Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth M-P. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur J Med Genet.* 2015;58(12):674–80.
60. Torfs CP, Christianson RE. Anomalies in Down syndrome individuals in a large population-based registry. *Am J Med Genet.* 1998;77(5):431–8.
61. Fabia J, Drolette M. Malformations and leukemia in children with Down's syndrome. *Pediatrics.* 1970;45(1):60–70.
62. Klusmann J-H, Creutzig U, Zimmermann M, Dworzak M, Jorch N, Langebrake C, et al. Treatment and prognostic impact of transient leukemia in neonates with Down syndrome. *Blood.* 2008;111(6):2991–8.
63. Muramatsu H, Kato K, Watanabe N, Matsumoto K, Nakamura T, Horikoshi Y, et

- al. Risk factors for early death in neonates with Down syndrome and transient leukaemia. *Br J Haematol.* 2008;142(4):610–5.
64. Gamis AS, Alonzo TA, Gerbing RB, Hilden JM, Sorrell AD, Sharma M, et al. Natural history of transient myeloproliferative disorder clinically diagnosed in Down syndrome neonates: a report from the Children's Oncology Group Study A2971. *Blood.* 2011;118(26):6752–9.
65. Tunstall O, Bhatnagar N, James B, Norton A, O'Marcaigh AS, Watts T, et al. Guidelines for the investigation and management of Transient Leukaemia of Down Syndrome. *Br J Haematol.* 2018;182(2):200–11.
66. Taub JW, Huang X, Matherly LH, Stout ML, Buck SA, Massey GV, et al. Expression of chromosome 21-localized genes in acute myeloid leukemia: differences between Down syndrome and non-Down syndrome blast cells and relationship to in vitro sensitivity to cytosine arabinoside and daunorubicin. *Blood.* 1999;94(4):1393–400.
67. Zwaan CM, Kaspers GJ, Pieters R, Hähnen K, Janka-Schaub GE, van Zantwijk CH, et al. Different drug sensitivity profiles of acute myeloid and lymphoblastic leukemia and normal peripheral blood mononuclear cells in children with and without Down syndrome. *Blood.* 2002;99(1):245–51.
68. Cronk CE. Growth of children with Down's syndrome: birth to age 3 years. *Pediatrics.* 1978;61(4):564–8.
69. Piro E, Pennino C, Cammarata M, Corsello G, Greci A, Lo Giudice C, et al. Growth charts of Down syndrome in Sicily: evaluation of 382 children 0-14 years of age. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:66–70.
70. Cremers MJ, van der Tweel I, Boersma B, Wit JM, Zonderland M. Growth curves of Dutch children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1996;40(5):412–20.
71. Soriano J, Merino M, Pallás CR, Colomer J, Galbe J, Martínez A, et al. Actividades preventivas en niños con síndrome de Down. *Form Med Contin Aten Prim.* 2007;14(6):313–22.
72. Hines S, Bennett F. Effectiveness of early intervention for children with Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 1996;2(2):96–101.
73. Tirosh E, Taub Y, Scher A, Jaffe M, Hochberg Z. Short-term efficacy of thyroid hormone supplementation for patients with Down syndrome and low-borderline thyroid function. *Am J Ment Retard.* 1989;93(6):652–6.

74. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child.* 2005;90(6):574–8.
75. McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, Zackai EH. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2002;113(3):238–41.
76. Shapira J, Stabholz A. A comprehensive 30-month preventive dental health program in a pre-adolescent population with Down's syndrome: a longitudinal study. *Spec Care Dentist.* 1996;16(1):33–7.
77. Carnicer J, Farré C, Varea V, Vilar P, Moreno J, Artigas J. Prevalence of coeliac disease in Down's syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13(3):263–7.
78. Shott SR, Joseph A, Heithaus D. Hearing loss in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2001;61(3):199–205.