

## GUÍA CLÍNICA: SÍNDROME DE DOWN: EVALUACIÓN DESDE EL NACIMIENTO AL PRIMER AÑO

CLINICAL GUIDE: DOWN SYNDROME: EVALUATION FROM BIRTH TO THE FIRST YEAR

Aguilar-Mercado Ximena<sup>1</sup>, Soria-Saucedo Rene<sup>2</sup>, Montañó-Arrieta Rafael E.<sup>3</sup>, Melean-Gumiel Germán<sup>3</sup>, López-Valeria Aillón<sup>4</sup>

1. Médico Genetista.
2. Doctor en Investigación de Servicios de Salud.
3. Médico Genetista.
4. Médico Master en Genética.

**Autor para correspondencia:** MSc. Aguilar Mercado Ximena, Instituto de Genética, Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Univesidad Mayor de San Andrés, Av. Saavedra N° 2246 Zona Miraflores, La Paz-Bolivia, xaaguilar@umsa.bo.

DOI: <https://doi.org/10.53287/btah6586cz60o>

### PREGUNTA

¿Cuáles son los pasos ordenados para evaluar a un recién nacido con síndrome de Down, desde el punto de vista del personal de salud?

### Práctica actual

La prevalencia e incidencia en países en desarrollo de personas con síndrome de Down se ha incrementado en las últimas décadas. Estas personas requieren una cantidad de servicios de salud superior a aquellas personas sin síndrome de Down. Tanto médicos generales como pediatras no necesariamente cuentan con el tiempo en consulta externa para orientar y ofrecer los servicios requeridos. Esta guía pretende facilitar el uso de información en base a evidencia para consulta de médicos generales y especialistas, con el fin de incrementar la probabilidad de que todas las personas con síndrome de Down reciban una evaluación integral<sup>1</sup>.

### METODOLOGÍA

Se lleva cabo una revisión de la literatura sistemática de las bases de datos PUBMED y Google Scholar, y repositorios prepublicación (medRxiv y bioRxiv), y los registros de clinicaltrials.gov. Se utilizaron los términos combinados de “síndrome de Down”, “seguimiento primer año”, “anomalías”, “guías clínicas”, con sinónimos.

Las revisiones rápidas proporcionan un marco sistemático para recopilar y evaluar la bibliografía disponible sobre un tema de práctica médica o política en salud en un plazo de tiempo acelerado.<sup>9</sup> Para satisfacer el criterio del plazo de tiempo, el revisor construye una pregunta de investigación muy específica, introduce una variedad de limitaciones en la estrategia de búsqueda (p. ej., fechas, ubicación geográfica y motores de búsqueda) y realiza una evaluación crítica “simple”.<sup>10</sup> La pregunta de investigación y el tema de práctica evolucionaron a partir de la necesidad de contar con una guía corta, sucinta y dirigida al personal de salud del primer nivel, e incrementar la aplicación de medicina basada en evidencia para el manejo temprano del síndrome de down.

### Criterios de inclusión/exclusión

Se aplicaron los siguientes criterios de inclusión: 1) artículos científicos publicados a partir del año 2005, 2) estudios de investigación primarios, 3) estudios observacionales y experimentales, 4) revisiones sistemáticas, 5) metanálisis y revisiones paraguas. Se aplicaron los siguientes criterios de exclusión: 1) estudios de casos, revisiones, estudios cualitativos e informes gubernamentales, 2) bibliografía en lengua no inglesa o española, 3) guías clínicas desarrolladas por sociedades científicas sin referencias bibliográficas, 4) reportes técnicos y 5) literatura gris.

### Estrategia de búsqueda

Se realizaron búsquedas en dos bases de datos electrónicas (Medline y Google Scholar) en marzo de 2023. Se consensuó la estrategia de búsqueda y revisó las palabras/frases clave y los subtítulos médicos, además de proporcionar recomendaciones sobre la ampliación de la búsqueda mediante truncamiento. Las palabras/frases clave y los subtítulos médicos utilizados incluyeron: “síndrome de Down”, “seguimiento primer año”, “anomalías”, “guías clínicas”, con sinónimos. Además, se aplicaron variaciones de estos términos, como truncamiento y expansión, para abarcar una gama más amplia de artículos que trataban estos temas. También se aplicó la técnica de cascada, buscando artículos relevantes adicionales de las referencias de los artículos identificados. Los artículos relevantes en los que se realizó una búsqueda manual en la lista de referencias incluían: artículos que se retuvieron para el análisis final y artículos que trataban sobre intervenciones terapéuticas administradas a personas con enfermedades genéticas. El segundo autor comprobó las listas de referencias de los artículos pertinentes además de las búsquedas en las bases de datos. Además, el primer autor revisó aproximadamente el 10% de los artículos recuperados de las bases de datos para garantizar la coherencia de los criterios de inclusión/exclusión aplicados.

### Evaluación de la calidad de los estudios

La calidad de cada estudio incluido en la revisión se evaluó mediante la metodología de Rob 1 (herramienta de evaluación de sesgos para ensayos clínicos)<sup>11</sup> y Robins -1 (riesgo de sesgos en estudios observacionales)<sup>12</sup> desarrollada por COCHRANE<sup>13</sup>. Estas herramientas también pueden utilizarse para evaluar la calidad de los estudios en otras formas de revisión o en entornos menos formales para el aprendizaje y el desarrollo de la valoración crítica. El tercer autor evaluó la calidad de cada estudio y el cuarto autor revisó estas evaluaciones junto con los estudios para apoyar la inclusión de artículos.

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS AL NACIMIENTO

La persona con síndrome de Down presenta varias características particulares<sup>2</sup>, que se detallan en el cuadro N° 1 y 2.

**Cuadro N° 1. Características clínicas del síndrome de Down**

<p>General</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotonía</li> <li>- Alimentación deficiente por disminución en la fuerza de succión</li> <li>- Fisura palpebral oblicua hacia arriba</li> <li>- Lengua protuyente</li> <li>- Occipucio plano</li> <li>- Manos cortas y anchas</li> <li>- Pliegue palmar transversal único</li> <li>- Manchas en el iris (poco frecuentes, solo en ojos claros)</li> </ul>	<p>Facial / Ojo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pliegues epicánticos</li> <li>- Puente nasal plano</li> <li>- Cuello corto</li> <li>- Movimiento lateralizado de ojos (Nistagmus)</li> <li>- Catarata congénita</li> <li>- Presión intraocular aumentada (Glaucoma)</li> </ul>
<p>Extremidades</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dedos meñiques cortos y curvados (clinodactilia)</li> <li>- Separación entre el primer y el segundo dedo del pie</li> <li>- Luxación de rodilla (poco frecuente)</li> </ul>	<p>Abdomen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diastasis de los rectos y hernia umbilical - - -</li> <li>- Atresia / estenosis duodenal</li> <li>- Enfermedad de Hirschsprungs</li> <li>- Hipoplasia biliar intrahepática</li> </ul>
<p>Corazón</p> <p>Las cardiopatías congénitas se presentan en un 40% aproximadamente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Persistencia de Conducto Arterioso (PCA)</li> <li>- Defectos septales auriculares y ventriculares</li> <li>- Canal auriculoventricular</li> </ul>	<p>Otros problemas asociados más raros</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ano imperforado</li> <li>- Aumento de leucocitos (mielodisplasia)</li> <li>- Leucemia congénita (más frecuentemente LMA y leucemia megacarioblástica aguda)</li> <li>- Pancitopenia leve</li> <li>- Neutropenia</li> <li>- Policitemia</li> </ul>

**Cuadro N° 2. CRITERIOS DE HALL**

CARACTERÍSTICA	%
Perfil facial plano	90
Reflejo de moro disminuido	85
Hipotonía	80
Hiperlaxitud	80
Piel redundante en nuca	80
Fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba	80
Displasia de cadera	70
Clinodactilia del quinto dedo	60
Pabellones auriculares displásicos	60
Pliegue palmar transversal	45

## **AFECCIONES MÁS FRECUENTES EN PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN**

### **Cardíaca**

- Malformación congénita
- Disfunción valvular adquirida
- Los niños sin cardiopatías congénitas pueden desarrollar problemas cardíacos a una edad más avanzada
- Debe considerarse la derivación a cardiología en la edad adulta temprana

### **Columna cervical**

- Ya no se recomiendan las radiografías para diagnosticar la inestabilidad cervical, porque no son informativas. En otras palabras, no tienen valor predictivo si son normales.
- No deben restringirse las actividades deportivas en personas sin signos clínicos (inestabilidad cervical, otros).
- Los síntomas neurológicos normalmente preceden a los traumatismos graves.
- Se debe tener especial cuidado al manipular la cabeza de un niño inconsciente y se debe alertar a los anestesiistas y al personal de ambulancias respecto a la maniobra de hiperextensión del cuello.
- Todos los cuidadores y médicos deben ser conscientes de los signos de alarma:
  - Postura anormal de la cabeza o tortícolis
  - Movimiento restringido del cuello / dolor detrás de la oreja
  - Dolor de cuello
  - Alteración de la marcha
  - Deterioro de la motricidad fina
  - Deterioro del control de esfínteres
- Los síntomas clínicos, que a menudo son leves, son actualmente los indicadores más útiles de riesgo futuro y merecen ser remitidos urgentemente a un especialista.

### **Dermatológicos**

- Piel seca
- Foliculitis

- Vitíligo
- Alopecia

### **Endocrino**

- La obesidad es evitable, y siempre debe evaluarse a fondo.
- Disfunción tiroidea: la prevalencia aumenta con la edad (hipotiroidismo no compensado en aproximadamente el 10% de la población en edad escolar).
- Diabetes tipo 1 probablemente unas 10 veces más frecuente que en otros niños.

### **Otorrinolaringología**

- Más del 50% tienen pérdida auditiva, ya sea conductiva y/o neurosensorial.
- Obstrucción de las vías respiratorias superiores
- Sinusitis crónica

### **Gastrointestinal**

- Malformaciones congénitas
- Dificultades de alimentación
- Reflujo gastroesofágico
- Enfermedad de Hirshprung
- Enfermedad celíaca - bajo umbral de sospecha clínica
- Realice las siguientes pruebas a todas las personas con síntomas graves o leves:
  - Trastornos de la función intestinal con tendencia a estreñimiento, y menos frecuentemente diarrea.
  - Retraso del crecimiento, según las tablas de referencia específicas para el síndrome de Down.
  - Distensión abdominal.
  - Depresión y distimia.
  - Artritis
  - Erupción cutánea que sugiera dermatitis herpetiforme
  - Diabetes tipo 1 existente, enfermedad tiroidea o anemia
- Si la detección de anticuerpos es positiva,

o negativa pero con síntomas significativos, derivar para biopsia de intestino delgado.

### **Crecimiento**

- Las dificultades de alimentación a menudo hacen que no se recupere el peso al nacer hasta el mes de edad.
- Los niños con síndrome de Down corren un mayor riesgo de padecer enfermedades que pueden provocar un crecimiento deficiente, como cardiopatías congénitas, obstrucción de las vías respiratorias superiores relacionada con el sueño, enfermedad celíaca, insuficiencia nutricional debida a problemas de alimentación y deficiencia de la hormona tiroidea.
- El aumento rápido de peso debe motivar la comprobación de la función tiroidea.
- Los niños <2º centil que no tienen una explicación clínica conocida deben ser evaluados.

### **Inmunológico**

- Inmunodeficiencia \* Los niños con síndrome de Down deben poder vacunarse anualmente contra la gripe y COVID-19.
- Enfermedades autoinmunes (artropatía, vitíligo, alopecia, otros)

### **Hematológicas**

- Mielodisplasias
- La policitemia neonatal ocurre en >60% de los neonatos
- Trombocitopenia neonatal
- VCM aumentado a todas las edades
  - Aproximadamente el 25% de los niños con TAM pueden desarrollar leucemia mieloide aguda (LMA) más adelante en la infancia

### **Leucemia**

- 20 veces más frecuente que en otros niños.
- Riesgo aproximado de 1/100
- Edad máxima de aparición <4 años

### **Musculoquelético**

- La hipotonía, la laxitud ligamentosa y las displasias esqueléticas pueden predisponer a otros problemas ortopédicos

- Puede ser necesaria la intervención si hay dolor, función limitada o riesgo de daño estructural

### **Neuropsiquiátrico**

- Espasmos infantiles y otras epilepsias mioclónicas

### **Oftalmología**

- Obstrucción nasolagrimal
- Cataratas
- Glaucoma
- Estrabismo
- Nistagmo
- Blefaritis

### **Ortopedia**

- Inestabilidad de la columna cervical
- Subluxación/dislocación de cadera
- Metatarso varo
- Inestabilidad rotuliana
- Pie plano
- Escoliosis

### **Respiratorio**

- IRAS a repetición.
- Problemas de las vías respiratorias inferiores y superiores
  - El 65-80% de los niños presentan hipoventilación nocturna y/o disminución de la saturación de oxígeno
- Apnea obstructiva del sueño
  - 60% de los niños
  - Alteraciones del sueño, ronquidos, recesión de la pared torácica, posturas anormales durante el sueño y despertares nocturnos frecuentes.
  - Puede provocar episodios obstructivos agudos potencialmente mortales, especialmente si se administra sedación por cualquier motivo.
- Congestión nasal
- Dificultades para tragar

## Visión

Existe una elevada prevalencia de trastornos oculares entre las personas con síndrome de Down.

- El estrabismo pueden estar presentes desde una edad temprana y persistir en la infancia.
- Las cataratas congénitas se multiplican por diez
- Puede producirse glaucoma infantil
- El nistagmo está presente en al menos el 10%
- Las cataratas y el queratocono pueden desarrollarse en la adolescencia o más tarde, y los estudios sugieren que son aproximadamente 4 veces más frecuentes que en la población general adulta.
- La blefaritis puede aparecer hasta en un 30% de los niños.
- La obstrucción del conducto nasolagrimal también es frecuente y puede requerir la derivación a un especialista.

## EVIDENCIA

*Plan de seguimiento para el primer año:* A menos que clínicamente se indique lo contrario, las revisiones rutinarias deben concertarse en las siguientes fechas posteriores al nacimiento, poniendo especial énfasis en problemas médicos asociados al síndrome de Down.<sup>3</sup>

### Al nacimiento

- Aplicar la lista de cotejo (Cuadro N° 3), para una evaluación integral de la persona menor de 1 año con síndrome de Down<sup>4</sup>.
- Valoración por genética médica (cariotipo y asesoramiento genético)

### Revisión a las 4 semanas:

Evaluar anemia y/o deficiencia de hierro. Solicitar una de estas opciones: a) ferritina y proteína C reactiva b) hierro en suero y capacidad total de anclaje de hierro.<sup>5</sup>

- Segunda prueba de TSH para descartar hipotiroidismo<sup>6</sup>.

### Revisión a las 6 semanas:

- Evaluación del desarrollo
- Principalmente concentrarse en cardiopatías congénitas relacionadas con defectos septales ya sean ventriculares o atrioventriculares, o derivaciones cardíacas de izquierda a derecha, que producen signo-sintomatología relacionada con insuficiencia cardíaca congestiva debido a resistencia vascular pulmonar.<sup>7</sup> and to describe the incidence of congenital heart disease (CHD).

En raras ocasiones, la ecocardiografía, sobre todo en los primeros días tras el nacimiento, puede no diagnosticar defectos y otras lesiones importantes de la derivación. Por lo tanto, debe haber un umbral bajo para repetir esta investigación si se detectan síntomas o signos de enfermedad cardíaca a cualquier edad, incluso en presencia de un ecocardiograma precoz "normal".<sup>8</sup>

- Signos de hipertensión arterial pulmonar, signo-sintomatología consistente con mielodisplasia.
- Trazar crecimiento en la Tabla de Crecimiento del síndrome de Down (Cuadro N° 3), si es bajo considerar otra patología si es que no se detectan otras preocupaciones cardíacas.

**Cuadro N° 3. LISTA DE COTEJO PARA APLICAR AL MOMENTO DEL NACIMIENTO**

N	PASOS	REALIZADO (SI/NO)
1	Defectos cardiacos (probabilidad del 50%). Realizar un ecocardiograma, interpretado por cardiólogo pediátrico.	
2	Problemas de alimentación: investigar por reflujo gastroesofágico <sup>7</sup> disfagia (probabilidad entre 31-80%) <sup>14</sup> . Se ofrecerá una consulta con especialista en nutrición en caso de presentarse uno o más de los siguientes síntomas: (1) presentan hipotonía marcada a juicio del pediatra, (2) bajo peso, (3) alimentación lenta, (4) se atragantan con la alimentación, (5) presentan síntomas respiratorios o persistentes, o (6) se desaturan con la alimentación <sup>15</sup>	
3	Cataratas al nacimiento mediante el uso de luz roja. La detección precoz relacionada con buen desenlace quirúrgico <sup>16</sup>	
4	Medición de audición: Verificar la pérdida de audición congénita. Referir a especialista a las 48 horas máximo después del diagnóstico <sup>17</sup>	
5	Evaluar por atresia duodenal, anorrectal, y ano imperforado.	
6	Evaluar por apnea, bradicardia, o desaturación de oxígeno. Todas las personas con síndrome de Down tienen un riesgo incrementado de hipotonía <sup>18</sup>	
7	Evaluar por estreñimiento	
8	Evaluar por reflujo gastroesofágico.	
9	Evaluar por alteraciones respiratorias: estridor, silbidos, o respiración ruidosa.	
10	Evaluar por anomalías hematológicas: mielodisplasias, policitemia, leucocitosis (incidencia de 9%) <sup>19</sup> a preleukemic disorder unique to neonates with Down syndrome (DS, otras.	
11	Evaluar por hipotiroidismo (1 prueba de TSH) <sup>20</sup> y screening neonatal máximo hasta el tercer día de nacimiento <sup>21</sup>	

**Revisión a los 3 meses:**

- Revisión rutinaria pediátrica
- Discutir problemas de sueño
- Primera evaluación neurológica

**Revisión a los 5 meses**

- Consulta con otorrinolaringología, en caso de que no se haya detectado pérdida auditiva congénita previamente.
- Consulta con oftalmología, para descartar: estrabismo, cataratas, obstrucción de ducto naso lagrimal, errores refractarios, glaucoma, nistagmos.

**Revisión a los 6 meses**

- Revisión rutinaria pediátrica
- Evaluar que la mielodisplasia haya remitido

- Tercera prueba de TSH para descartar hipotiroidismo

**Revisión a los 12 meses**

- Revisión rutinaria pediátrica
- Programar cirugía en caso de presentar conducto lagrimal bloqueado
- Cuarta prueba de TSH
- Si es posible, realizar potenciales evocados auditivos para evaluar capacidad auditiva

Entregar el Cuadro N° 4 a los padres de la persona con síndrome de Down, con el fin de que ellos puedan dar seguimiento a los servicios de salud requeridos.

Este calendario podrá modificarse dependiendo de los hallazgos clínicos, y estrategias de tratamiento.

**Cuadro Nº 4. CALENDARIO ANUAL CON LAS RECOMENDACIONES DE SEGUIMIENTO DE UNA PERSONA CON SÍNDROME DE DOWN (NACIMIENTO – PRIMER AÑO)**

Días del mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31		
<b>PRIMER MES</b>	Nacimiento: detección de anomalías cardíacas, primera prueba TSH	Anormalidades hematológicas: mielodisplasia, policitemia, 2 prueba TSH (hipotiroidismo)																														Solicitar un conteo completo de células para descartar anemia y/o deficiencia de hierro. Solicitar una de estas opciones: a) ferritina y proteína C reactiva b) hierro en suero y capacidad total de anclaje de hierro	
<b>SEGUNDO MES</b>																																	
<b>TERCER MES</b>	Revisión rutinaria 1: verificar signos y síntomas de leucemia aguda, verificar presión pulmonar																																
<b>CUARTO MES</b>	Revisión rutinaria 2: discutir problemas de sueño (apnea, ronquidos, otros), y primera evaluación neurológica																																
<b>QUINTO MES</b>	Primera cita con otorrinolaringología, hasta que la membrana timpánica sea visible, realizar controles cada tres meses																																
<b>SEXTO MES</b>	Si se detectó mielodisplasia al nacimiento, evaluar que haya remitido																																
<b>SEPTIMO MES</b>																																	
<b>OCTAVO MES</b>																																	
<b>NOVENO MES</b>																																	
<b>DECIMO MES</b>																																	
<b>ONCEAVO MES</b>																																	
<b>DOCEAVO MES</b>	Programar cirugía en caso de continuar el conducto lagrimal bloqueado																																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	Realizar potenciales evocados auditivos con otorrinolaringología	

## RECOMENDACIONES

El seguimiento basado en evidencia de las personas con síndrome de Down requiere una planificación que incluye:

- Asesoramiento genético a los padres
- Especialidades médicas
- Pruebas de laboratorio
- Pruebas de gabinete
- Intervenciones quirúrgicas (de ser necesarias)

- Apoyo psicológico (Familiar)
- Apoyo nutricional.

Sin una íntima comprensión de los guardianes de la persona con síndrome de Down, y los profesionales de la salud. Resulta esencial que las recomendaciones basadas en evidencia descritas en esta guía son tomadas en cuenta para incrementar la probabilidad de que el desarrollo de la persona con síndrome de Down es adecuado, y con alta y duradera calidad de vida.

## REFERENCIAS

1. Chen L, Wang L, Wang Y, et al. Global, Regional, and National Burden and Trends of Down Syndrome From 1990 to 2019. *Front Genet.* 2022;13. Accessed January 4, 2023. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fgene.2022.908482>
2. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with Down syndrome: Part I. *J Pediatr Health Care Off Publ Natl Assoc Pediatr Nurse Assoc Pract.* 2014;28(1):105-110. doi:10.1016/j.pedhc.2013.05.002
3. Health Supervision for Children and Adolescents With Down Syndrome | Pediatrics | American Academy of Pediatrics. Accessed August 15, 2023. <https://publications.aap.org/pediatrics/article/149/5/e2022057010/186778/Health-Supervision-for-Children-and-Adolescents?autologincheck=redirected>
4. Down Syndrome: Assessment and Intervention for Young Children (Age 0-3 Years). Report of the Recommendations. New York State Department of Health; 2006.
5. Dixon NE, Crissman BG, Smith PB, Zimmerman SA, Worley G, Kishnani PS. Prevalence of iron deficiency in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2010;157(6):967-971.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.06.011
6. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2017;87(3):170-178. doi:10.1159/000457952
7. Martin T, Smith A, Breatnach CR, et al. Infants Born with Down Syndrome: Burden of Disease in the Early Neonatal Period. *J Pediatr.* 2018;193:21-26. doi:10.1016/j.jpeds.2017.09.046
8. Al-Biltagi MA. Echocardiography in children with Down syndrome. *World J Clin Pediatr.* 2013;2(4):36-45. doi:10.5409/wjcp.v2.i4.36
9. Onwuegbuzie: Seven steps to a comprehensive literature... - Google Scholar. Accessed August 11, 2023. [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=7+steps+to+a+comprehensive+literature+review%3A+a+multimodal+%26+cultural+approach&author=AJ+Onwuegbuzie&author=R+Frels&publication\\_year=2016&pages=26-27](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=7+steps+to+a+comprehensive+literature+review%3A+a+multimodal+%26+cultural+approach&author=AJ+Onwuegbuzie&author=R+Frels&publication_year=2016&pages=26-27)
10. Grant MJ, Booth A. A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies: A typology of reviews, Maria J. Grant & Andrew Booth. *Health Inf Libr J.* 2009;26(2):91-108. doi:10.1111/j.1471-1842.2009.00848.x
11. Sterne JAC, Savovi J, Page MJ, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* Published online August 28, 2019:l4898. doi:10.1136/bmj.l4898
12. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* Published online October 12, 2016:i4919. doi:10.1136/bmj.i4919
13. Glossary | Cochrane Bias. Accessed August 15, 2023. <https://methods.cochrane.org/bias/glossary>
14. Jackson A, Maybee J, Moran MK, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. Clinical Characteristics of Dysphagia in Children with Down Syndrome. *Dysphagia.* 2016;31(5):663-671. doi:10.1007/s00455-016-9725-7
15. Stanley MA, Shepherd N, Duvall N, et al. Clinical identification of feeding and swallowing disorders in 0-6 month old infants with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179(2):177-182. doi:10.1002/ajmg.a.11

16. Santoro SL, Atoum D, Hufnagel RB, Motley WW. Surgical, medical and developmental outcomes in patients with Down syndrome and cataracts. *SAGE Open Med.* 2017;5:2050312117715583. doi:10.1177/2050312117715583
17. Park AH, Wilson MA, Stevens PT, Harward R, Hohler N. Identification of hearing loss in pediatric patients with Down syndrome. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg.* 2012;146(1):135-140. doi:10.1177/0194599811425156
18. Bull MJ, Engle WA, Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention and Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Safe transportation of preterm and low birth weight infants at hospital discharge. *Pediatrics.* 2009;123(5):1424-1429. doi:10.1542/peds.2009-0559
19. Roberts I, Alford K, Hall G, et al. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood.* 2013;122(24):3908-3917. doi:10.1182/blood-2013-07-515148
20. Rose SR, Wassner AJ, Wintergerst KA, et al. Congenital Hypothyroidism: Screening and Management. *Pediatrics.* 2022;151(1):e2022060419. doi:10.1542/peds.2022-060419
21. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, et al. Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):113-121. doi:10.1159/000362450