



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP

Sistema de  
Estudios de Posgrado

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

PREVALENCIA DE LOS PRINCIPALES DESÓRDENES  
OFTALMOLÓGICOS EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON  
SÍNDROME DE DOWN EN COSTA RICA

Trabajo final sometido a la consideración del Comité del Programa de  
Estudios de Posgrado en Oftalmología para optar al grado y título de  
Especialista en Oftalmología

Dr. Adrián Cruz Barquero  
Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica  
2024

## AGRADECIMIENTOS

*Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a mis profesores por su dedicación, buen trato y apoyo durante esta etapa de formación tan importante. Su guía durante este proceso ha sido invaluable para mi formación como persona y profesional.*

*A mi familia y amigos, gracias por su amor y apoyo incondicional en cada paso de este camino. Sin ustedes, este logro no habría sido posible. Na, tu apoyo y aliento en todo momento me dieron fuerza y me ayudaron a que todo fuera mas fácil y a poder llegar hasta donde estoy y a poder lograr todo lo que he logrado en este tiempo y hasta el día de hoy, por lo cual siempre te estaré agradecido.*

*Gracias a todos por inspirarme y creer en mí. Su guía, apoyo y compañía han sido esenciales para llegar a ser la persona que soy el día de hoy y estoy profundamente agradecido por haber aprendido de y compartido este viaje con ustedes.*

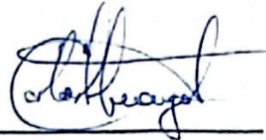
## DEDICATORIA

*Este trabajo está dedicado a todas las personas que me han apoyado incondicionalmente a lo largo de mi formación en Oftalmología.*

*A mis padres y mi tía, por su amor, sacrificio y enseñanzas que me han guiado y son la razón por la cual he logrado llegar hasta aquí.*

*A todos ustedes, con gratitud y cariño, dedico este logro.*

**Este trabajo final de graduación fue aceptado por la comisión de la Especialidad en Oftalmología del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Médico Especialista en Oftalmología.**



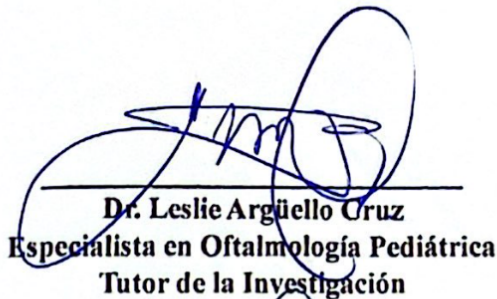
---

**Dr. Carlos Araya Fonseca**  
**Médico Internista**  
**Director de Programa de Posgrado en Especialidades Médicas**  
**Universidad de Costa Rica**



---

**Dr. Jorge Dimas Ramírez Boza**  
**Especialista en Oftalmología**  
**Coordinador de Posgrado de la Especialidad de Oftalmología**  
**y Lector de la Tesis**



---

**Dr. Leslie Argüello Cruz**  
**Especialista en Oftalmología Pediátrica**  
**Tutor de la Investigación**



---

**Dr. Adrián Cruz Barquero**  
**Sustentante**

## CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

### A QUIEN INTERESE

La suscrita, Lic. Jeannette Moya Mora, cédula 104410997 hace constar que recibió del estudiante Adrián Cruz Barquero, céd. 304690201 el trabajo titulado **Prevalencia de los Principales Desórdenes Oftalmológicos en la Población Pediátrica con Síndrome de Down en Costa Rica**. Este proyecto final se somete a consideración del Comité del Programa de Estudios de Posgrado en Oftalmología para optar al grado y título de Especialista en Oftalmología.

Después de revisado el documento, se hicieron las correcciones de errores gramaticales, de puntuación, ortográficos y de estilo. Asimismo, se le manifestó al estudiante dudas de fondo, las cuales quedan bajo la responsabilidad del interesado realizarlas.

Dado en San José, a los 5 días del mes de junio del 2024.

Lic. Jeannette Moya Mora  
Enseñanza del Castellano  
y la Literatura  
Carné 6813  
Colypro

**JEANNETTE  
E MOYA  
MORA  
(FIRMA)** Firmado  
digitalmente por  
JEANNETTE  
MOYA MORA  
(FIRMA)  
Fecha: 2024.06.06  
06:32:11 -06'00'

# INDICE

## RESUMEN

### 1 Síndrome de Down

#### 1.1 Descripción de la Enfermedad

#### 1.2 Epidemiología

##### 1.2.1 Prevalencia Mundial

##### 1.2.2 Prevalencia en Costa Rica

#### 1.3 Genética

##### 1.3.1 Efecto de la Dosis Génica

##### 1.3.2 Disrupción de la Homeostasis por Efectos en la Regulación de la Transcripción

#### 1.4 Factores de Riesgo

##### 1.4.1 Edad Materna Avanzada

##### 1.4.2 Errores de Recombinación

##### 1.4.3 Inestabilidad Genómica en las Madres

##### 1.4.4 Metabolismo del Folato Deteriorado

##### 1.4.5 Peso Materno y Factores de Estilo de Vida

##### 1.4.6 Factores Paternos

##### 1.4.7 Factores Epigenéticos

##### 1.4.8 Efectos Multigeneracionales

#### 1.5 Prevalencia y Principales Manifestaciones Oculares en Pacientes con Síndrome de Down

##### 1.5.1 Estrabismo

##### 1.5.2 Nistagmo

##### 1.5.3 Errores Refractivos

##### 1.5.4 Otras Manifestaciones

### 2. Justificación del Estudio

### 3. Revisión de la Literatura

### 4. Objetivos del Estudio

#### 4.1 Objetivo General

#### 4.2 Objetivos Específicos

## **5. Hipótesis**

## **6. Metodología General**

### **6.1 Descripción del Diseño del Estudio:**

### **6.2 Criterios de Inclusión**

### **6.3 Tamaño de la Muestra**

### **6.4 Método de Selección**

### **6.5 Características Demográficas**

### **6.6 Variables de Estudio**

### **6.7 Descripción de la Población de Estudio**

## **7. Implicaciones del Estudio**

### **7.1 Mejora en la Detección Temprana y Diagnóstico**

### **7.2 Desarrollo de Protocolos de Tratamiento**

### **7.3 Formación y Capacitación**

### **7.4 Políticas de Salud Pública**

### **7.5 Investigación y Desarrollo**

### **7.6 Impacto en la Calidad de Vida**

### **7.7 Equidad en la Atención de Salud**

## **8 Resultados**

### **8.1 Estrabismo**

### **8.2 Nistagmo**

### **8.3 Errores Refractivos**

### **8.4 Cristalino**

### **8.5 Otros hallazgos**

## **9 Adjuntos: Tablas y Figuras**

## **10 Bibliografía**

## **Indice de Tablas**

**Tabla 1. Distribución de Pacientes con Síndrome de Down por Edad**

**Tabla 2. Distribución de Pacientes por Sexo**

**Tabla 3. Distribución por Grupos Etarios**

**Tabla 4. Prevalencia Nistagmo**

**Tabla 5. Prevalencia de Estrabismo**

**Tabla 6. Prevalencia de Errores Refractivos**

**Tabla 7. Clasificación Según Grado de Miopía**

**Tabla 8. Presencia de Cataratas o Pseudofaquia**

**Tabla 9. Prevalencia de Otros Hallazgos**

## **Indice de Figuras**

**Figura 1. Número de Pacientes por Edad**

# Resumen

El síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente a nivel mundial, resultante de la trisomía completa o parcial del cromosoma 21. Con una prevalencia aproximada de 1 por cada 700 nacidos vivos, esta condición genética presenta una amplia gama de manifestaciones clínicas que afectan múltiples sistemas del cuerpo, incluyendo el sistema oftalmológico. Las personas con síndrome de Down a menudo enfrentan diversos desafíos visuales desde una edad temprana, lo que puede impactar significativamente su desarrollo y calidad de vida.

Entre los desórdenes oftalmológicos más comunes en esta población se encuentran el estrabismo, el nistagmo y los errores refractivos. Estas condiciones pueden complicar aún más el panorama de salud de los pacientes con síndrome de Down, quienes ya presentan una serie de complicaciones médicas y necesidades especiales. Por lo tanto, es fundamental entender la prevalencia y características de estos problemas visuales para desarrollar estrategias de detección temprana, diagnóstico preciso y tratamiento adecuado.

En Costa Rica, la prevalencia del síndrome de Down ha mostrado un aumento en los últimos años, similar a las tendencias observadas en otros países. Sin embargo, los estudios específicos sobre la prevalencia de los desórdenes oftalmológicos en esta población pediátrica son limitados. Este trabajo busca llenar ese vacío, proporcionando datos relevantes y actualizados sobre la prevalencia de los principales desórdenes oftalmológicos en niños con síndrome de Down en Costa Rica.

El propósito de esta investigación es doble: por un lado, pretende ofrecer una descripción detallada de los desórdenes oftalmológicos más frecuentes en esta población; por otro lado, busca comparar estos hallazgos con datos internacionales para identificar posibles diferencias regionales o características específicas de la población costarricense. Al hacerlo, se espera contribuir a la mejora de los protocolos de atención y

tratamiento oftalmológico, promoviendo una mejor calidad de vida para los niños afectados y sus familias.

## **1. Síndrome de down**

### **1.1 Descripción de la enfermedad**

El Síndrome de Down es la cromosomopatía más frecuente, con una prevalencia global aproximada de 1 por cada 700 nacidos vivos y se da como resultado de la presencia de un cromosoma 21 adicional <sup>(1)</sup>. La primera descripción de las características fenotípicas de la trisomía 21 fue en 1838 por Esquirol, sin embargo, fue John Langdon Down quien publicó un ensayo en 1866 en el cual describió un grupo de niños con características en común, los cuales llamó “Mongoloides”, que los distinguía de otros niños con retraso mental <sup>(2)</sup>. Dentro de las causas del Síndrome de Down se describen que el 95% de todos los casos es causado por una no disyunción cromosomal antes de la fertilización, un 5% aproximadamente es causado por una translocación y un 2% aproximadamente tiene un mosaicismo <sup>(3)</sup>.

Físicamente, los individuos con síndrome de Down presentan características faciales distintivas como una cara aplanada, ojos inclinados hacia arriba, epicanto, lengua protuberante, comisuras bucales hacia abajo y orejas displásicas. Estas características se acompañan de un cuello corto con piel abundante, hipotonía general, separación entre primer y segundo ortejo, una estatura generalmente más baja y ciertas particularidades en las manos como un único pliegue palmar <sup>(4)</sup>.

Cognitivamente, los niños con síndrome de Down experimentan retrasos en el desarrollo motor y del lenguaje, y tienen un coeficiente intelectual que varía de leve a moderadamente bajo <sup>(3)</sup>. Las dificultades en la memoria a corto plazo y el

aprendizaje son comunes <sup>(5)</sup>, lo que impacta su rendimiento académico y habilidades diarias.

En términos de salud, la enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad, el 50% de los individuos con síndrome de Down asocian enfermedades cardíacas congénitas, entre ellos defectos septales atrioventriculares y ventriculares que componen el 76% de las enfermedades cardíacas congénitas en este grupo <sup>(6)</sup>. Los problemas auditivos y visuales son frecuentes, incluyendo infecciones del oído medio, pérdida auditiva, cataratas congénitas, y estrabismo. Trastornos endocrinos como el hipotiroidismo congénito en 1% y problemas gastrointestinales como la atresia duodenal son más comunes en esta población <sup>(1, 2)</sup>. Además, un sistema inmunológico comprometido aumenta la susceptibilidad a infecciones <sup>(1, 7)</sup>.

Conductualmente, pueden presentar dificultades con la atención y la impulsividad, además de ser propensos a desarrollar trastornos psiquiátricos como la ansiedad y la depresión <sup>(3)</sup>. Sin embargo, suelen tener habilidades sociales fuertes y mostrar altos niveles de empatía y afecto.

## **1.2 Epidemiología**

### **1.2.1 Prevalencia**

La prevalencia del Síndrome de Down en el mundo ha ido en ascenso con el pasar de los años y con el crecimiento de la población global <sup>(3)</sup>. En concreto, en Estados Unidos la población prevalente con Síndrome de Down se duplicó entre los años 1950 y 2013, con una prevalencia de 3.3 personas por cada 10.000 habitantes en 1950 a una prevalencia en el año 2013 de 6.7 por cada 10.000 habitantes <sup>(8)</sup>. Todo esto, debido a que ha habido un aumento en la expectativa de vida de los pacientes con Síndrome de Down, al aumento de embarazos de madres mayores a 35 años y también debido a las mejoras en la supervivencia infantil de las personas con Síndrome de Down.

### **1.2.2 Prevalencia en Costa Rica**

En Costa Rica al igual que en el resto del mundo la prevalencia ha ido en aumento, específicamente un aumento del 26% entre los periodos 1996-2007 y 2008-2016, con prevalencia de 0.91 x 1000 nv (nacidos vivos) y 1.16 x 1000 nv, respectivamente <sup>(9)</sup>.

## **1.3 Genética**

El síndrome de Down (SD) es causado por la trisomía parcial o completa del cromosoma 21. En los casos de no disyunción los cuales componen el 95% de los casos de síndrome de Down los errores se producen en la meiosis materna I

en el 66%, en la meiosis materna II en el 21%, en la meiosis paterna I en el 3%, en la meiosis paterna II en un 5% de los casos o en amitosis post-cigótica también en un 5%.

La translocación representa el 5% de los casos, generalmente t (14;21) o t (21;21), y el mosaicismo por trisomía 21 ocurre en aproximadamente el 2% de los individuos <sup>(3)</sup>. La trisomía parcial del cromosoma 21 es rara y asocia síntomas variables. La secuenciación del cromosoma 21 ha identificado muchos genes, sin embargo, el 48% del HSA21 no ha sido anotado y contiene principalmente elementos repetitivos <sup>(25)</sup>.

Hay dos teorías principales sobre por qué el síndrome de Down causa sus manifestaciones: una es el efecto de dosis génica del cromosoma 21, y la otra es la inestabilidad del desarrollo que causa una expresión génica desbalanceada. Probablemente ambos factores estén involucrados <sup>(3, 20)</sup>.

### **1.3.1 Efecto de la Dosis Génica**

La trisomía 21 tiene efectos directos e indirectos debido a la mayor dosis de genes en este cromosoma. Estudios han demostrado que, aunque la expresión de la mayoría de los genes del HSA21 está aumentada, algunos no lo están, lo que puede deberse a mecanismos como la retroalimentación negativa y alteraciones epigenéticas. Además, la trisomía 21 también altera la expresión de genes que no pertenecen al HSA21, afectando redes de transcripción y señalización <sup>(21)</sup>.

Un metaanálisis encontró que la proporción de expresión de genes entre trisomía 21 y euploides es generalmente de 3:2 para genes desregulados y 1:1 para genes no afectados, aunque hay excepciones con proporciones extremas <sup>(3)</sup>.

### **1.3.2 Disrupción de la Homeostasis por Efectos en la Regulación de la Transcripción**

la trisomía 21 puede afectar la transcripción de dos formas, (1) por alteración directa de la transcripción de un gen o (2) de forma indirecta como un producto del material genético adicional <sup>(22)</sup>.

Algunos estudios sobre la organización del genoma nuclear han mostrado que los cromosomas se localizan preferentemente en regiones dentro del núcleo, denominadas territorios cromosómicos. La homeostasis en células trisómicas puede verse alterada por la modificación de estos territorios cromosómicos. Estudios iniciales han encontrado que un cromosoma 21 adicional no cambia la organización general de los territorios cromosómicos en el núcleo pero desplaza otros territorios cromosómicos de su posición nuclear habitual <sup>(23)</sup> .

La trisomía 21 también altera los patrones de metilación, hay una tendencia general hacia la hipermetilación en células con síndrome de Down en comparación con células euploideas, lo cual también altera la homeostasis de las células trisómicas <sup>(24)</sup>.

## **1.4 Factores de riesgo**

### **1.4.1 Edad Materna Avanzada:**

El factor de riesgo más significativo y bien establecido para el síndrome de Down es la edad materna avanzada <sup>(10, 11)</sup>. La probabilidad de tener un hijo con síndrome de Down aumenta significativamente en las madres mayores de 35 años. Este riesgo continúa creciendo con el aumento de la edad materna debido a los cambios relacionados con la edad en la calidad de los ovocitos y en los procesos meióticos <sup>(10)</sup>.

#### **1.4.2 Errores de Recombinación:**

Los errores durante el proceso de recombinación meiótica pueden llevar a la no disyunción del cromosoma 21. Los errores específicos de recombinación, como la ausencia de recombinación o la recombinación que ocurre cerca del telómero o centrómero del cromosoma 21q, están asociados con un mayor riesgo **(12)**.

#### **1.4.3 Inestabilidad Genómica en las Madres:**

Las madres de niños con síndrome de Down exhiben niveles más altos de inestabilidad genómica, lo cual incluye una mayor frecuencia de micronúcleos binucleados en los linfocitos de sangre periférica lo cual aumenta el riesgo de eventos de no disyunción <sup>(13)</sup>. Además, la presencia de telómeros más cortos y cambios en la metilación del ADN también favorecieron la no disyunción del cromosoma 21 <sup>(10, 14, 15)</sup>. Estos marcadores sugieren que la inestabilidad genómica puede desempeñar un papel en la no disyunción del cromosoma 21.

#### **1.4.4 Metabolismo del Folato Deteriorado:**

Los polimorfismos en los genes involucrados en el metabolismo del folato pueden aumentar el riesgo de síndrome de Down. La deficiencia de folato y el metabolismo del folato deteriorado están vinculados a tasas más altas de anomalías cromosómicas, incluyendo la trisomía 21<sup>(16)</sup>.

#### **1.4.5 Peso Materno y Factores de Estilo de Vida:**

La obesidad materna y ciertos factores de estilo de vida, como el tabaquismo y el bajo estatus socioeconómico, se han asociado con un mayor riesgo de síndrome de Down. Estos factores pueden contribuir a estados metabólicos maternos alterados y a una mayor inestabilidad genómica.

La obesidad, por ejemplo, puede afectar el equilibrio hormonal y metabólico del cuerpo y crea un entorno poco óptimo para la división celular adecuada durante la reproducción. El exceso de tejido adiposo en mujeres obesas puede provocar que los métodos de detección temprana no se puedan realizar de forma adecuada con lo que aumenta la probabilidad de que un embarazo no llegue a término <sup>(17)</sup>.

El tabaquismo, por su parte, introduce en el cuerpo numerosas toxinas que pueden generar cambios epigenéticos que predisponen tanto al desarrollo de síndrome de Down como enfermedades cardíacas congénitas en esta población <sup>(11)</sup>. El riesgo de síndrome de Down aumenta notablemente con el tabaquismo materno en madres más jóvenes, pero solo en un grupo específico de casos derivados de la meiosis. El uso conjunto de cigarrillos y anticonceptivos orales

incrementa aún más el riesgo, aunque el uso de anticonceptivos orales por sí solo no resulta ser un factor de riesgo significativo <sup>(18)</sup>.

Además, el bajo estatus socioeconómico se ha visto en ciertas poblaciones como un factor de riesgo para síndrome de Down. La exposición a condiciones socioeconómicas extremadamente bajas puede aumentar los errores de no disyunción del cromosoma 21 en la meiosis II, lo que está asociado con el nacimiento de niños con síndrome de Down. En esta población, la meiosis sin quiasmas es menos frecuente en la meiosis I materna. Los quiasmas estabilizan los cromosomas homólogos y aseguran una correcta segregación cromosómica; su ausencia aumenta el riesgo de no disyunción <sup>(19)</sup>.

Estos factores pueden exacerbar los riesgos asociados con la salud reproductiva y aumentar la probabilidad de concebir un hijo con síndrome de Down. La combinación de estos factores de estilo de vida no solo influye en la salud inmediata de la madre, sino que también puede tener implicaciones a largo plazo en la calidad de los óvulos y la estabilidad genética durante la reproducción

#### **1.4.6 Factores Paternos:**

Aunque la mayoría de los casos de síndrome de Down son de origen materno, los factores paternos como la edad y el estilo de vida también pueden contribuir al riesgo. La edad paterna y los factores de estilo de vida, incluyendo la dieta y las exposiciones ambientales, pueden influir en la calidad del espermatozoides y la probabilidad de anomalías cromosómicas <sup>(11)</sup>.

#### **1.4.7 Factores Epigenéticos:**

Las modificaciones epigenéticas, como los cambios en la metilación del ADN, juegan un papel crucial en el desarrollo del síndrome de Down **(15)**. Estas modificaciones pueden afectar la expresión génica y la estabilidad cromosómica, contribuyendo al riesgo de no disyunción.

#### **1.4.8 Efectos Multigeneracionales:**

La interacción entre factores genéticos y ambientales a lo largo de múltiples generaciones, incluyendo abuelas maternas, madres y el embrión en desarrollo, puede influir en el riesgo de síndrome de Down. Este escenario complejo destaca la importancia de considerar las historias familiares y ambientales al evaluar el riesgo <sup>(11)</sup>.

### **1.5 Prevalencia y Principales Manifestaciones Oculares en Pacientes con Síndrome de Down**

#### **1.5.1 Estrabismo**

El estrabismo ocurre con mayor frecuencia en niños con síndrome de Down en comparación con la población normal, con una incidencia que varía del 9.5% al 57%. La prevalencia de estrabismo según Akinci et al. fue de 32.5% (25 de 77) <sup>(26)</sup>. Además, un estudio realizado en Malasia investigó la prevalencia de estrabismo en niños con síndrome de Down, la cual fue de 26.7% (16 de 60) en la población estudiada. Todos los casos en este estudio presentaron endotropía <sup>(27)</sup>.

En otro estudio realizado por Ljubic et al. en población de Macedonia y Croacia, se encontró estrabismo en 45 de 170 niños (26.5%) <sup>(28)</sup>. La endodesviación fue el tipo más común, presente en 32 de 45 niños (71.1%). Nueve niños (20%) presentaron exodesviación y cuatro (8.9%) desviación vertical (hipertropía) <sup>(28)</sup>. A pesar de que el principal tipo de estrabismo en los pacientes con síndrome de Down es la endotropía, en un estudio realizado en Corea con una población de 123 niños con síndrome de Down se encontró una mayor incidencia de exotropía (42% del total de estrabismo) que, en el resto de los estudios, lo que indica que también puede haber influencia racial en el tipo de estrabismo que presentan los pacientes con síndrome de Down <sup>(29)</sup>.

El estrabismo en el síndrome de Down es típicamente adquirido y no congénito, y generalmente aparece entre los tres y seis años, a diferencia de aquellos niños sin síndrome de Down quienes generalmente la desarrollan a los dos años. <sup>(30)</sup>

La causa del estrabismo en el síndrome de Down no está completamente clara, pero se ha relacionado con hipermetropía e insuficiencia acomodativa. <sup>(31)</sup> El mayor esfuerzo acomodativo y la disfunción en la capacidad fusional y la convergencia predisponen a estos niños al estrabismo <sup>(32)</sup>. El diagnóstico temprano es importante para prevenir la ambliopía y el desarrollo visual binocular defectuoso.

El pseudoestrabismo, donde los ojos parecen desalineados, pero están rectos, es común en niños con síndrome de Down debido a características faciales como el puente nasal ancho y los pliegues epicánticos prominentes. <sup>(33)</sup>

### 1.5.2 Nistagmo

El nistagmo es un hallazgo común en los niños con síndrome de Down; la prevalencia reportada es de 4-35%. (26, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43) Varios estudios han investigado la prevalencia y el tipo de nistagmo en esta población. En uno de los estudios más grandes en los que se evaluó pacientes con nistagmo, Wagner et al. incluyeron 188 pacientes de los cuales 56 presentaban nistagmo con una prevalencia de 30%. De estos, 29 presentaban nistagmo horizontal rápido y fino, 14 nistagmo disociado con apariencia pendular y 9 nistagmo latente o manifiesto. (44) De manera similar, en un estudio de 50 niños con síndrome de Down para evaluar las anomalías del nervio óptico en estos pacientes, Postolache et al. encontraron que el 30% de los pacientes (15 de 50) tenían nistagmo, todos ellos de tipo horizontal y latente-manifiesto o manifiesto. (45)

El mecanismo subyacente del nistagmo en niños con síndrome de Down sigue siendo desconocido, pero probablemente sea multifactorial. Un estudio de Stirn Kranjc et al. Encontró que el nistagmo se observó en 19 de 65 niños (29.2%), siendo latente/manifiesto o latente en 2 casos, con inicio en la infancia.

En un estudio realizado por Ljubic et al., se encontró que la frecuencia de nistagmo era del 11%, predominando el patrón horizontal. Esta frecuencia se ajusta aproximadamente al rango reportado en otros estudios, que varía del 5% al 30% en individuos con síndrome de Down. (28) Algunos estudios han documentado que el nistagmo en pacientes con síndrome de Down en algunos casos no se encuentra relacionado con otras patologías oculares. (30, 44) sin

embargo, los sujetos con nistagmo en este estudio de Ljubic et al. a menudo presentaban errores refractivos, lo cual coincide con otros estudios que también informan que el nistagmo está asociado con errores refractivos.

El nistagmo puede estar asociado con otras anomalías oculares. Oladiwura et al. reportaron que aproximadamente el 25% de pacientes con síndrome de Down que tenían nistagmo asociaban cataratas.<sup>(46)</sup> También Ljubic et al. encontraron que la mayoría de los pacientes con nistagmo asociaban endotropias y defectos refractivos, específicamente miopía <sup>(28, 34, 47)</sup> y defectos de acomodación. <sup>(30)</sup> Además, se ha asociado a la disminución de agudeza visual en los pacientes con síndrome de Down <sup>(48)</sup>.

En resumen, el nistagmo es común en niños con síndrome de Down, predominando el patrón horizontal y con una fuerte asociación con errores refractivos. A pesar de la variabilidad en la prevalencia reportada, estos estudios destacan la importancia de un diagnóstico y manejo adecuado de los diferentes hallazgos oftalmológicos en esta población para mejorar la calidad de vida visual de los afectados.

### **1.5.3 Errores Refractivos**

Los errores refractivos en los niños normales son especialmente comunes durante el primer año de vida, sin embargo, posterior a este la prevalencia disminuye debido al proceso que se conoce como emetropización. La prevalencia de errores refractivos en niños mundialmente se estima entre un 12-15% <sup>(42)</sup>. En los pacientes con síndrome de Down se ha reportado prevalencia de errores

refractivos de hasta el 97% <sup>(34)</sup>, dependiendo de la definición y parámetros que se utilicen para definir un error refractivo. En algunos estudios en los cuales se definió un error refractivo como un equivalente esférico fuera de -0.50 a +1.00 D, aproximadamente el 80% (29 de 36 según Paudel et al) de los pacientes tenían un error refractivo <sup>(42, 49)</sup>. Paudel et al. encontraron prevalencia de hipermetropía de 55%, mientras que los miopes fue de tan solo 25% y 44% de astigmatismo <sup>(42)</sup>. En un estudio realizado por Kim et al. en el cual se definió la emetropía como un equivalente esférico entre -0.75 y +0.75D, se documentó que 28% (35 de 123 pacientes) eran hipermétropes y 25% (31 de 123 pacientes) eran miopes, mientras que la prevalencia de astigmatismo fue de 31% (38 de 123 pacientes) <sup>(29)</sup>. En este estudio la prevalencia de errores refractivos fue menor (54%), y una de las razones fue probablemente debido a que se clasificaron menos casos como miopía porque se definió como miope aquel paciente que presenta un equivalente esférico como -1.00D. Un estudio realizado por Fimiani et al. en Italia, documentó una prevalencia de hipermetropía de 59% (93 de 157 pacientes), la cual es de las más altas reportadas en la literatura <sup>(35)</sup>. Esto se lo atribuyen a que en su estudio la edad media de la población con síndrome de Down fue de 5.28 años, una de las más bajas entre los reportes en la literatura <sup>(35)</sup>.

De acuerdo con Little et al. todos los errores refractivos fueron más comunes en los pacientes con síndrome de Down en comparación con el grupo control a excepción de la miopía <sup>(50)</sup>.

El astigmatismo en niños con síndrome de Down generalmente es con la regla, sin embargo, se ha observado que el astigmatismo puede cambiar y muchos

pacientes desarrollan un astigmatismo oblicuo con el paso de los años, esto se ha relacionado en algunos estudios a la dirección de la fisura palpebral en pacientes con este síndrome <sup>(51)</sup> .

#### **1.5.4 Cristalino**

Las cataratas congénitas tienen una incidencia reportada muy variable, entre el 1.4% y 50% en niños con síndrome de Down, significativamente más alta que en la población general <sup>(32, 52)</sup>. La mayoría de los estudios reportan una prevalencia entre el 3-20% <sup>(26, 29, 34, 35, 37, 41, 43, 53)</sup>. El diagnóstico y tratamiento temprano en estos pacientes es importante para prevenir la ambliopía y la baja visión, al igual que en la población general.

## **2. Justificación del Estudio**

Explica la relevancia y la prevalencia de los principales desórdenes oftalmológicos en poblaciones vulnerables, específicamente en pacientes con síndrome de Down, en Costa Rica. Hasta el momento, no se cuenta con este tipo de información de la población de Costa Rica, lo que significa que este tipo de información puede ser muy provechosa y enriquecedora para la educación costarricense. La importancia radica en que da herramientas a los profesionales

en el cuidado de los ojos de cómo es el perfil oftalmológico de esta población, lo cual brinda datos de cuáles son los principales hallazgos en estos pacientes, qué es lo más común, cómo se puede enfocar la valoración, cada cuánto se pueden valorar y qué es esperable encontrar en estos pacientes.

En este trabajo se documentará la prevalencia de las principales manifestaciones oculares en pacientes con síndrome de Down y se comparará con las prevalencias en otras poblaciones del mundo para así determinar si hay diferencias entre estas para que dé lugar en el futuro a nuevas investigaciones.

### **3. Revisión de la Literatura**

Para la realización de este trabajo sobre enfermedades oftalmológicas en niños con síndrome de Down, se llevó a cabo una exhaustiva búsqueda de la literatura en diversas bases de datos y repositorios científicos reconocidos. El objetivo de esta búsqueda fue identificar y recopilar estudios relevantes, artículos científicos, revisiones sistemáticas y otros documentos que aportaran información valiosa y actualizada sobre este tema.

Se seleccionaron varias bases de datos y repositorios clave para garantizar una cobertura amplia y representativa de la literatura existente. Las fuentes consultadas incluyeron PubMed, Cochrane Library, Clinical Key, SciELO, Medline, BINASSS e INCIENSA.

Para asegurar la relevancia y calidad de la literatura seleccionada, se incluyeron estudios enfocados en la población pediátrica con síndrome de Down, estudios que abordaran enfermedades oftalmológicas específicas y aquellos que

proporcionaran datos estadísticos o clínicos relevantes, además de artículos históricos importantes para el tema.

Algunas de las palabras clave utilizadas incluyeron "Síndrome de Down", "Enfermedades oftalmológicas", "Errores Refractivos", "Nistagmo", "Trastornos visuales" y "Estrabismo".

Esta metodología sistemática y rigurosa permitió compilar una base sólida de evidencia científica que respalda los hallazgos y conclusiones presentados en esta tesis sobre enfermedades oftalmológicas en niños con síndrome de Down.

## **4. Objetivos del Estudio**

### **4.1 Objetivo General**

Identificar y analizar las enfermedades oftalmológicas más comunes en niños con síndrome de Down, evaluando su prevalencia en Costa Rica.

### **4.2 Objetivos Específicos**

1. Realizar una descripción del síndrome de Down, lo cual incluye la prevalencia de la enfermedad (mundial y en Costa Rica), alteraciones genéticas, factores de riesgo y diferentes desórdenes oftalmológicos.
2. Determinar la prevalencia de problemas refractivos en niños con síndrome de Down en Costa Rica.
3. Determinar la prevalencia de estrabismo en niños con síndrome de Down en Costa Rica.
4. Determinar los diferentes tipos de estrabismo y su prevalencia.
5. Determinar la prevalencia de nistagmo en niños con síndrome de Down en Costa Rica.
6. Reportar la prevalencia de algunos otros trastornos en niños con síndrome de Down (cataratas congénitas, desprendimientos de retina, colobomas).
7. Hacer una comparación entre Costa Rica y los datos internacionales reportados de las prevalencias de estos trastornos.

## 5. Hipótesis

La prevalencia de errores refractivos, nistagmo y estrabismo en pacientes pediátricos con síndrome de Down en Costa Rica es similar a la prevalencia observada en estudios realizados en otros países del mundo.

## 6. Metodología General

### 6.1 Descripción del Diseño del Estudio

Se trata de un estudio descriptivo y retrospectivo en el cual se analizan datos recolectados de la campaña de valoración oftalmológica para pacientes con síndrome de Down en marzo de 2023 para determinar la prevalencia de diferentes trastornos oftalmológicos.

### 6.2 Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico clínico o genético de síndrome de Down entre los 0 y 15 años.

### 6.3 Tamaño de la Muestra

**Tamaño Inicial:** se incluyeron en total 80 pacientes

**Muestra Final:** se definió la muestra final dependiendo de la variable a estudiar

-En el caso de nistagmo la muestra final fue de 79 pacientes, se excluyó 1 paciente para el cual no se tenía información acerca de la variable a estudiar.

-En el caso de estrabismo la muestra final fue de 77 pacientes, se excluyeron 3 paciente para los cuales no se tenía información acerca de la variable a estudiar.

-En el caso de errores refractivos la muestra final fue de 65 pacientes, se excluyeron 15 paciente para los cuales no se tenía información acerca de la variable a estudiar.

-En el caso de cataratas la muestra fue de 80 pacientes.

#### **6.4 Método de Selección**

Se incluyeron todos aquellos pacientes con síndrome de Down que se presentaron a la campaña de valoración oftalmológica para dichos pacientes en marzo de 2023.

#### **6.5 Características Demográficas**

**Edad:** 0-15 años (Tabla 1 y Figura 1).

**Género:** 59% mujeres y 41% hombres (Tabla 2).

**Ubicación Geográfica:** Costa Rica.

#### **6.6 Variables de Estudio**

**Errores Refractivos:** Identificación y clasificación de miopía, hipermetropía y astigmatismo. Se definió como error refractivo aquel paciente con equivalente esférico (equivalente esférico= esfera + Cyl/2) menor o igual a -0.50D para miopía y mayor o igual a +1.00D para hipermetropía, además se clasificó como astigmatismo aquel paciente que presentara 1.00D o más de astigmatismo.

También se determinará la presencia y prevalencia de pacientes con miopía alta, definida como la presencia de un equivalente esférico menor o igual a -5.00D.

**Nistagmo:** Presencia de nistagmo.

**Estrabismo:** Tipo de estrabismo (esotropía, exotropía e hipertropía).

**Cataratas:** presencia o no de cataratas o antecedente de cirugía de catarata.

## 6.7 Descripción de la Población de Estudio

La población de estudio incluyó a pacientes pediátricos con edades comprendidas entre los 0 y 15 años con una edad media de 6.47 años (Tabla 1), diagnosticados con síndrome de Down mediante análisis genético o clínico, y que acudieron a la campaña oftalmológica para niños con Síndrome de Down en el Hospital Nacional de Niños en marzo del 2023.

El tamaño total de la muestra fue de 80 niños, de los cuales se incluyeron para el análisis de datos diferentes números de pacientes de acuerdo con la información disponible para las diferentes variables del estudio. La distribución por rangos de edad fue la siguiente: 0-12 meses (3,8%), 1-4 años (28.8%) y >4 años (67.5%) (Tabla 3). La muestra incluyó un 41% de niños y un 59% de niñas. La evaluación oftalmológica identificó y clasificó errores refractivos como miopía, hipermetropía y astigmatismo, además de documentar la presencia de nistagmo y los tipos de estrabismo presentes en los participantes.

Esta descripción de la población de estudio proporciona una base clara y detallada para la interpretación de los resultados y la comparación con estudios similares realizados en otros países.

## **7. Implicaciones del Estudio**

### **7.1 Mejora en la Detección Temprana y Diagnóstico**

**Protocolos de Cribado:** El estudio puede proporcionar datos que apoyen la implementación de protocolos de cribado sistemático para enfermedades oftalmológicas en niños con síndrome de Down.

**Concienciación:** Aumentar la concienciación entre los profesionales de la salud sobre la prevalencia y tipos específicos de problemas oftalmológicos en esta población.

### **7.2 Desarrollo de Protocolos de Tratamiento**

**Estandarización de Tratamientos:** Los hallazgos pueden guiar el desarrollo de protocolos de tratamiento estandarizados y adaptados a las necesidades específicas de los niños con síndrome de Down.

**Personalización de la Atención:** Promover enfoques personalizados en la atención oftalmológica, considerando las características y necesidades individuales de los pacientes.

### **7.3 Formación y Capacitación**

**Educación Médica:** Los resultados del estudio pueden integrarse en los programas de formación y educación continua para oftalmólogos, optometristas, técnicos, pediatras y otros profesionales de la salud.

**Capacitación de Personal:** Desarrollo de programas de capacitación específicos para el personal médico y de apoyo en el manejo de problemas oftalmológicos en niños con síndrome de Down.

#### **7.4 Políticas de Salud Pública**

**Guía para Políticas Públicas:** Los datos obtenidos pueden servir como base para el diseño e implementación de políticas de salud pública orientadas a la prevención, detección y tratamiento de enfermedades oftalmológicas en niños con síndrome de Down.

**Asignación de Recursos:** Informar sobre la necesidad de recursos específicos para la atención oftalmológica de esta población, facilitando la asignación adecuada de fondos y la planificación de servicios de salud.

#### **7.5 Investigación y Desarrollo**

**Base para Investigaciones Futuras:** El estudio puede sentar las bases para investigaciones futuras en áreas relacionadas, fomentando una mayor exploración.

**Datos Comparativos:** Proporcionar datos locales que pueden ser comparados con estudios internacionales, enriqueciendo el conocimiento global sobre las enfermedades oftalmológicas en niños con síndrome de Down.

#### **7.6 Impacto en la Calidad de Vida**

**Mejora de la Calidad de Vida:** Los resultados pueden contribuir a mejorar la

calidad de vida de los niños con síndrome de Down mediante la identificación y tratamiento oportuno de problemas visuales.

**Apoyo a las Familias:** Proporcionar a las familias información valiosa sobre los problemas oftalmológicos y sus opciones de tratamiento, mejorando su capacidad para apoyar el desarrollo y bienestar de sus hijos.

## **7.7 Equidad en la Atención de Salud**

**Acceso Igualitario:** Promover la equidad en el acceso a servicios oftalmológicos especializados, asegurando que todos los niños con síndrome de Down en Costa Rica reciban la atención que necesitan.

**Reducción de Disparidades:** Identificar y abordar las disparidades en el acceso y la calidad de la atención oftalmológica entre diferentes regiones y grupos socioeconómicos.

## **8. Resultados**

### **8.1 Estrabismo**

En la Tabla 5 se puede observar la prevalencia de estrabismo en este estudio en una población de 77 pacientes con síndrome de Down. Los datos indican que 31 pacientes (40.3%) presentaban algún tipo de estrabismo, con 30 casos de endotropía (39%) y solo 1 caso de exotropía (1.3%).

La prevalencia de estrabismo en esta muestra (40.3%) está dentro del rango reportado en la literatura (9.5% - 57%). Comparado con el estudio de Akinci et al.,

que reportó una prevalencia del 32.5% <sup>(26)</sup>, el valor encontrado en esta tabla es ligeramente superior pero dentro de lo que se ha reportado en diferentes estudios. La predominancia de la endotropía en esta muestra (39%) es consistente con otros estudios. Por ejemplo, Sharmini et al. reportaron que todos los casos documentados en su estudio (26.7%) fueron de endotropía <sup>(27)</sup>. Ljubic et al. encontraron que la endotropía era el tipo más común, representando el 71.1% de los casos de estrabismo en su estudio <sup>(28)</sup>, lo cual coincide con la alta prevalencia de endotropía en esta muestra.

En contraste, la exotropía es muy poco frecuente en este estudio (1.3%), lo cual va acorde a diferentes estudios, pero difiere con un análisis realizado en Corea donde la exotropía representó el 42% de los casos de estrabismo <sup>(29)</sup>. Esta diferencia podría sugerir una posible influencia racial o regional en la prevalencia de tipos específicos de estrabismo <sup>(29)</sup>.

No se reportaron casos de hipertropía o hipotropía en esta muestra, lo cual también puede ser un reflejo de la baja frecuencia de estos tipos de estrabismo en la población con síndrome de Down, como se observa en otros estudios. Un diagnóstico temprano y un manejo adecuado son cruciales para prevenir complicaciones como la ambliopía y mejorar la calidad de vida visual de los pacientes.

## **8.2 Nistagmo**

El análisis de la prevalencia del nistagmo en la población estudiada se basa en la Tabla 4 que muestra datos de 79 pacientes con síndrome de Down. Según la

tabla, 16 pacientes (20.3%) presentan nistagmo, mientras que 63 pacientes (79.7%) no lo presentan.

Comparando estos resultados con la literatura existente, podemos observar que la prevalencia de nistagmo en esta muestra (20.3%) se encuentra dentro del rango reportado en otros estudios, que varía del 4% al 35% (26, 29, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43). Por ejemplo, Wagner et al. reportaron una prevalencia del 30% en una muestra de 188 pacientes, lo cual es superior al 20.3% encontrado en este estudio (44).

En resumen, la prevalencia del nistagmo en esta muestra de 79 pacientes es del 20.3%, lo cual está en el rango medio de las prevalencias reportadas en otros estudios. Este hallazgo refuerza la importancia de considerar el nistagmo como una manifestación relativamente común en niños con síndrome de Down y subraya la necesidad de un diagnóstico y manejo adecuados para mejorar su calidad de vida visual.

### **8.3 Errores Refractivos**

La Tabla 6 muestra la prevalencia de errores refractivos en una población de 65 pacientes (ojo derecho) y 64 pacientes (ojo izquierdo) con síndrome de Down.

La prevalencia total de errores refractivos en esta muestra es alta (83.1% en OD y 82.8% en OS), lo cual se alinea con los reportes de que los pacientes con síndrome de Down presentan una alta incidencia de errores refractivos, alcanzando hasta el 97% en algunos estudios (34).

La prevalencia de hipermetropía en esta muestra (44.6% en OD y 46.2% en OS) es consistente con los hallazgos de Paudel et al. <sup>(42)</sup>, quienes encontraron una prevalencia del 55%. Kim et al. reportaron una prevalencia menor del 28% <sup>(29)</sup>, posiblemente debido a diferencias en los criterios de definición.

La prevalencia de miopía en esta muestra (38.5% en OD y 35.4% en OS) es superior a la reportada por Paudel et al. (25%) y Kim et al. (25%) <sup>(42, 29)</sup>. Esta discrepancia puede estar influenciada por la definición de miopía utilizada en cada estudio.

De acuerdo con la tabla 8, la prevalencia de miopía leve-moderada se encuentra entre 18 y 23% y la prevalencia de miopía alta entre un 15.3% y un 17.1%, lo cual es más alto que la reportada en diferentes estudios, como Kim et al. que reportan una prevalencia de miopía alta de 7% o Berk et al. que reportan un 3.6% <sup>(29, 53)</sup>.

La prevalencia de astigmatismo es notablemente alta en esta muestra (70.8% en ambos ojos), lo cual supera significativamente los porcentajes reportados por Paudel et al. (44%) y Kim et al. (31%) <sup>(42,29)</sup>. Sin embargo, se acerca a reportes de estudios realizados por da Cunha et al. y Wong et al. en los cuales se documentaron prevalencias de astigmatismo de 60% y 59%, respectivamente <sup>(34, 43)</sup>. Este hallazgo subraya la importancia del astigmatismo en pacientes con síndrome de Down.

Los resultados de la tabla 6 indican una alta prevalencia de errores refractivos en los pacientes con síndrome de Down, con hipermetropía y astigmatismo siendo los más comunes. Estos hallazgos son consistentes con la literatura existente, aunque las tasas específicas pueden variar debido a diferencias en la metodología

y los criterios diagnósticos. La alta prevalencia de astigmatismo es particularmente relevante y sugiere la necesidad de un monitoreo continuo y manejo adecuado de los errores refractivos en esta población para mejorar su calidad de vida visual.

#### **8.4 Cristalino**

La prevalencia total de cataratas en esta muestra es del 6.25%, lo cual está dentro del rango reportado en la literatura (1.4% - 50%) (32, 52). La mayoría de los estudios citados mencionan una prevalencia entre el 3% y el 20% (26, 29, 34, 35, 37, 41, 43, 53). Aunque no se puede especificar si las cataratas en esta muestra son congénitas o adquiridas, la prevalencia encontrada (6.25%) sugiere que las cataratas son una afección significativa en esta población, lo cual va acorde con la literatura que indica una mayor prevalencia en niños con síndrome de Down en comparación con la población general.

La presencia de pseudofaquia en el 5% de los pacientes resalta la importancia de la evaluación frecuente de esta población para el diagnóstico y tratamiento temprano de este tipo de desórdenes oftalmológicos, con el fin de prevenir complicaciones como la ambliopía y la baja visión.

#### **8.5 Otros hallazgos**

Los hallazgos de la tabla 9 (desprendimiento de retina, coloboma del nervio y foseta ópticos) son raros, tanto en la población con síndrome de Down como en

la población general. La prevalencia de 1.25% para cada condición refleja su baja incidencia.

No hay evidencia en la literatura que sugiera que estos hallazgos son más frecuentes en pacientes con síndrome de Down en comparación con la población general. La prevalencia observada en esta tabla es consistente con la baja incidencia reportada en estudios que involucran a la población sin síndrome de Down.

## 9. Anexos: Tablas y Figuras

Tabla 1. Distribución de Pacientes con Síndrome de Down por Edad

Edad	#pacientes
<1 año	3
1	0
2	2
3	11
4	10
5	5
6	8
7	14
8	7
9	5
10	6
11	4
12	3
13	1
14	0
15	1
<b>Edad media</b>	6.47

Tabla 2. Distribución de Pacientes

<b>Hombres</b>	33
<b>Mujeres</b>	47

● Mujeres      ● Hombres

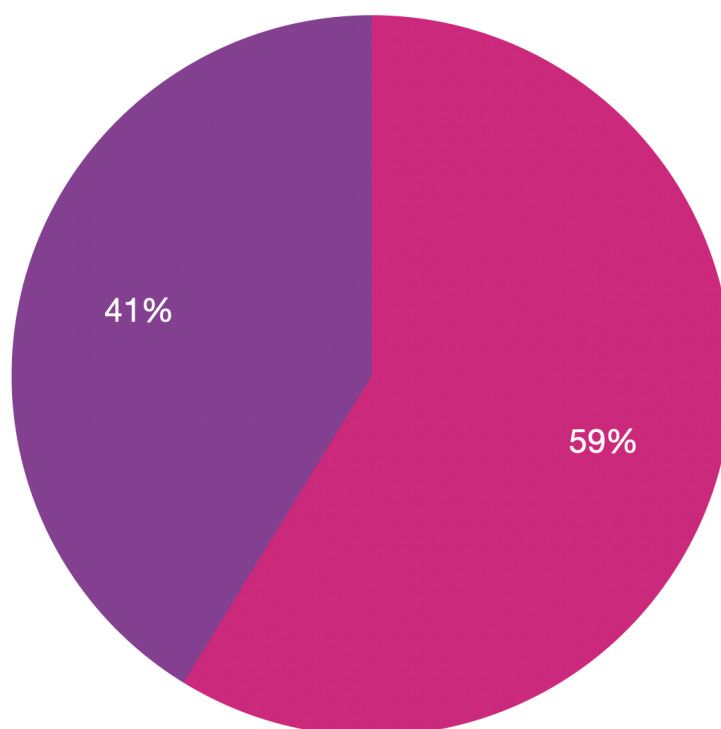


Tabla 3. Distribución por Grupos Etarios

Edad	N	%
<b>0-12 meses (Infantes)</b>	3	3,8
<b>1-4 años (Preescolar)</b>	23	28,8
<b>&gt;4 (Primaria)</b>	54	67,5

Tabla 4. Prevalencia Nistagmo

	<b>N (79)</b>	<b>%</b>
<b>Pacientes con Nistagmo</b>	16	20,3
<b>Pacientes sin Nistagmo</b>	63	79,7

Tabla 5. Prevalencia de Estrabismo

	<b>Número de Pacientes (77)</b>	<b>%</b>
<b>Endotropia</b>	30	39
<b>Exotropia</b>	1	1.3
<b>Hiper/hipotropia</b>	-	-
<b>Total</b>	31	40.3

Tabla 6. Prevalencia de Errores Refractivos

	<b>OD</b>		<b>OS</b>	
	Número de pacientes (65)	%	*Número de pacientes (64)	%
<b>Emetropía</b>	11	16.9	11	16.9
<b>Hipermetropía</b>	29	44.6	30	46.2
<b>Miopía</b>	25	38.5	23	35.4
<b>Astigmatismo</b>	46	70.8	46	70.8
<b>Total</b>		83.1		82.8

Tabla 7. Clasificación Según Grado de Miopía

<b>Miopía</b>	<b>OD (% total de pacientes)</b>	<b>OS (% total de pacientes)</b>
<b>-5.00D -0.50D</b>	15 (23)	12 (18.7)
<b>≧-5.00D</b>	10 (15.3)	11 (17.1)

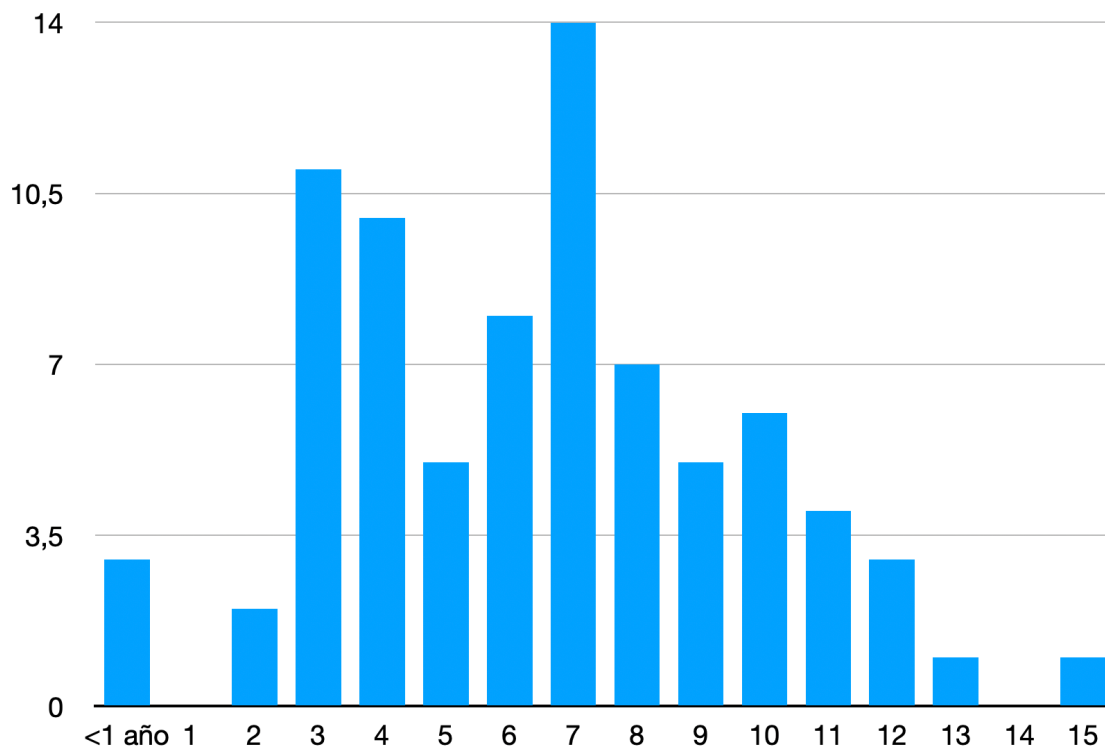
Tabla 8. Presencia de Cataratas o Pseudofaquia

	<b>Numero de Pacientes (80)</b>	<b>%</b>
<b>Pseudofaquia</b>	4	5
<b>Catarata (Polar Posterior)</b>	1	1.25
<b>Total</b>	<b>5</b>	<b>6.25</b>

Tabla 9. Prevalencia de Otros Hallazgos

	<b>Numero de Pacientes (80)</b>	<b>%</b>
<b>Desprendimiento de Retina</b>	1	1,25
<b>Coloboma Nervio Óptico</b>	1	1,25
<b>Foseta Óptica</b>	<b>1</b>	<b>1,25</b>

■ Figura 1. Número de Pacientes por Edad



## 10. Bibliografias

1. Levy PA, Marion R. Trisomies. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):104–106.
2. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO, Delabar JM, Mobley WC. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med.* 2009 Sep;11(9):611-6. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181b2e34c. PMID: 19636252.
3. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2020 Feb 6;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7. PMID: 32029743; PMCID: PMC8428796.
4. Fried K. A score based on eight signs in the diagnosis of Down syndrome in the newborn. *J Ment Defic Res.* 1980 Sep;24(3):181-5. doi: 10.1111/j.1365-2788.1980.tb00072.x. PMID: 6448299.
5. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol.* 2010 Jun;9(6):623-33. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70112-5. PMID: 20494326.
6. Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, Condliffe R, Moledina S, Jansen K, Inuzuka R, Veldtman GR, Cua CL, Tay ELW, Opotowsky AR, Giannakoulas G, Alonso-Gonzalez R, Cordina R, Capone G, Namuyonga J, Scott CH, D'Alto M, Gamero FJ, Chicoine B, Gu H, Limsuwan A, Majekodunmi T, Budts W, Coghlan G, Broberg CS; for Down Syndrome International (DSi). Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. *Circulation.* 2023 Jan 31;147(5):425-441. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059706. Epub 2023 Jan 30. PMID: 36716257; PMCID: PMC9977420.
7. Giménez-Barcons Met al. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J. Immunol* 193, 3872–3879 (2014). [PubMed: 25217160]
8. de Graaf G, Buckley F & Skotko B People living with Down syndrome in the USA: births and population. *Down Syndrome Education International* <https://dsuri.net/us-population-factsheet> (2019).

9. Benavides Lara, A., & Barboza Argüello M. de la P. (2019). Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down, según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. *Acta Médica Costarricense*, 61(4), 177–182. <https://doi.org/10.51481/amc.v61i4.1049>
10. Smith P (2023) Down Syndrome: Genetic Translocations and Risk Factors. *J Down Syndr Chr Abnorm.* 09:230.
11. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. *Arch Toxicol.* 2016 Dec;90(12):2917-2929. doi: 10.1007/s00204-016-1843-3. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27600794.
12. Lamb NE, Feingold E, Savage A, Avramopoulos D, Freeman S, Gu Y, Hallberg A, Hersey J, Karadima G, Pettay D, Saker D, Shen J, Taft L, Mikkelsen M, Petersen MB, Hassold T, Sherman SL (1997) Characterization of susceptible chiasma configurations that increase the risk for maternal nondisjunction of chromosome 21. *Hum Mol Genet* 6:1391–1399
13. Migliore L, Boni G, Bernardini R, Trippi F, Colognato R, Fontana I, Coppedè F, Sbrana I. Susceptibility to chromosome malsegregation in lymphocytes of women who had a Down syndrome child in young age. *Neurobiol Aging.* 2006 May;27(5):710-6. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.03.025. Epub 2005 Jul 7. PMID: 16005550.
14. Albizua I, Rambo-Martin BL, Allen EG, He W, Amin AS, Sherman SL. Association between telomere length and chromosome 21 nondisjunction in the oocyte. *Hum Genet.* 2015 Nov;134(11-12):1263-70. doi: 10.1007/s00439-015-1603-0. Epub 2015 Sep 25. PMID: 26407969; PMCID: PMC4630140.
15. Božović IB, Stanković A, Živković M, Vraneković J, Kapović M, Brajenović-Milić B. Altered LINE-1 Methylation in Mothers of Children with Down Syndrome. *PLoS One.* 2015 May 27;10(5):e0127423. doi: 10.1371/journal.pone.0127423. PMID: 26017139; PMCID: PMC4446367.
16. James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, Yi P, Tafoya DL, Swenson DH, Wilson VL, Gaylor DW. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr.* 1999 Oct;70(4):495-501. doi: 10.1093/ajcn/70.4.495. PMID: 10500018.

17. Hildebrand E, Källén B, Josefsson A, Gottvall T, Blomberg M. Maternal obesity and risk of Down syndrome in the offspring. *Prenat Diagn.* 2014 Apr;34(4):310-5. doi: 10.1002/pd.4294. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24327477.
18. Yang Q, Sherman SL, Hassold TJ, Allran K, Taft L, Pettay D, Khoury MJ, Erickson JD, Freeman SB. Risk factors for trisomy 21: maternal cigarette smoking and oral contraceptive use in a population-based case-control study. *Genet Med.* 1999 Mar-Apr;1(3):80-8. doi: 10.1097/00125817-199903000-00004. PMID: 11336457.
19. Ghosh S, Ghosh P, Dey SK. Altered incidence of meiotic errors and Down syndrome birth under extreme low socioeconomic exposure in the Sundarban area of India. *J Community Genet.* 2014 Apr;5(2):119-24. doi: 10.1007/s12687-013-0159-8. Epub 2013 Jul 16. PMID: 23857082; PMCID: PMC3955464.
20. Pritchard MA, Kola I. The "gene dosage effect" hypothesis versus the "amplified developmental instability" hypothesis in Down syndrome. *J Neural Transm Suppl.* 1999;57:293-303. PMID: 10666684.
21. Pelleri MC, Cattani C, Vitale L, Antonaros F, Strippoli P, Locatelli C, Cocchi G, Piovesan A, Caracausi M. Integrated Quantitative Transcriptome Maps of Human Trisomy 21 Tissues and Cells. *Front Genet.* 2018 Apr 24;9:125. doi: 10.3389/fgene.2018.00125. PMID: 29740474; PMCID: PMC5928158.
22. Letourneau A, Santoni FA, Bonilla X, Sailani MR, Gonzalez D, Kind J, Chevalier C, Thurman R, Sandstrom RS, Hibaoui Y, Garieri M, Popadin K, Falconnet E, Gagnebin M, Gehrig C, Vannier A, Guipponi M, Farinelli L, Robyr D, Migliavacca E, Borel C, Deutsch S, Feki A, Stamatoyannopoulos JA, Herault Y, van Steensel B, Guigo R, Antonarakis SE. Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. *Nature.* 2014 Apr 17;508(7496):345-50. doi: 10.1038/nature13200. Erratum in: *Nature.* 2016 Mar 17;531(7594):400. PMID: 24740065.
23. Kemeny S, Tatout C, Salaun G, Pebrel-Richard C, Goumy C, Ollier N, Maurin E, Pereira B, Vago P, Gouas L. Spatial organization of chromosome territories in the interphase nucleus of trisomy 21 cells. *Chromosoma.* 2018 Jun;127(2):247-259. doi: 10.1007/s00412-017-0653-6. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29238858.
24. Mendioroz M, Do C, Jiang X, Liu C, Darbary HK, Lang CF, Lin J, Thomas A, Abu-Amero S, Stanier P, Temkin A, Yale A, Liu MM, Li Y, Salas M, Kerkel K, Capone G, Silverman W, Yu YE, Moore G, Wegiel J, Tycko B. Trans effects

of chromosome aneuploidies on DNA methylation patterns in human Down syndrome and mouse models. *Genome Biol.* 2015 Nov 25;16:263. doi: 10.1186/s13059-015-0827-6. Erratum in: *Genome Biol.* 2016;17(1):123. PMID: 26607552; PMCID: PMC4659173.

25. Antonarakis S. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat. Rev. Genet.* 18, 147–163 (2017). [PubMed: 28029161]
26. Akinci A, Oner O, Bozkurt OH, et al. Refractive errors and strabismus in children with Down syndrome: a controlled study. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2008;46:83–86.
27. Liza-Sharmini , Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. *Singapore Med J.* 2006;47:14–19.
28. Ljubic A, Trajkovski V, Stankovic B. Strabismus, refractive errors and nystagmus in children and young adults with Down syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2011 Nov;32(4):204-11. doi: 10.3109/13816810.2011.592175. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21728809.
29. Kim JH, Hwang JM, Kim HJ, Yu YS. Characteristic ocular findings in Asian children with Down syndrome. *Eye (Lond).* 2002;16:710–714.
30. Haugen OH, Høvdning G. Strabismus and binocular function in children with Down syndrome. A population-based, longitudinal study. *Acta Ophthalmol Scand.* 2001 Apr;79(2):133-9. doi: 10.1034/j.1600-0420.2001.079002133.x. PMID: 11284750.
31. Stewart, R.E.; Woodhouse, J.M.; Cregg, M.; Pakeman, V.H. Association Between Accommodative Accuracy, Hypermetropia, and Strabismus in Children with Down's Syndrome. *Optom. Vis. Sci.* 2007, 84, 149–155.
32. Jaeger, E.A. Ocular findings in Down's Syndrome. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1980, 78, 808–845.
33. Al-Mujaini A, Yahyai MA, Ganesh A. Congenital Eyelid Anomalies: What General Physicians Need To Know. *Oman Med J.* 2021 Jul 6;36(4):e279. doi: 10.5001/omj.2021.26. PMID: 34267952; PMCID: PMC8258921.
34. DA Cunha, R.P.; Moreira, J.B.D.C. Ocular Findings in Down's Syndrome. *Am. J. Ophthalmol.* 1996, 122, 236–244.

35. Fimiani F, Iovine A, Carelli R, et al. Incidence of ocular pathologies in Italian children with Down syndrome. *Eur J Ophthalmol.* 2007;17:817–822.
36. Sun E, Kraus CL. The Ophthalmic Manifestations of Down Syndrome. *Children (Basel).* 2023 Feb 9;10(2):341. doi: 10.3390/children10020341. PMID: 36832470; PMCID: PMC9955748.
37. Roizen NJ, Mets MB, Blondis TA. Ophthalmic disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1994 Jul;36(7):594-600. doi: 10.1111/j.1469-8749.1994.tb11896.x. PMID: 8034121.
38. Mohd-Ali B, Mohammed Z, Norlaila M, Mohd-Fadzil N, Rohani CC, Mohidin N. Visual and binocular status of Down syndrome children in Malaysia. *Clin Exp Optom.* 2006 May;89(3):150-4. doi: 10.1111/j.1444-0938.2006.00033.x. PMID: 16637969.
39. Stephen E, Dickson J, Kindley D, et al. Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49:513–515.
40. Kim U, Hwang J-M. Refractive errors and strabismus in Asian patients with Down syndrome. *Eye (Lond)* 2009;23:1560–1564.
41. Stirn Kranjc B. Ocular abnormalities and systemic disease in Down syndrome. *Strabismus.* 2012 Jun;20(2):74-7. doi: 10.3109/09273972.2012.680234. PMID: 22612356.
42. Paudel N, Leat SJ, Adhikari P, et al. Visual defects in Nepalese children with Down syndrome. *Clin Exp Optom.* 2010;93:83–90.
43. Wong V, Ho D. Ocular abnormalities in Down syndrome: An analysis of 140 Chinese children. *Pediatr Neurol.* 1997;16:311–314.
44. Wagner RS, Caputo AR, Reynolds RD. Nystagmus in Down's syndrome. *Ophthalmology.* 1990 Nov;97(11):1439-44. doi: 10.1016/s0161-6420(90)32399-0. PMID: 2147744.
45. Postolache L. Abnormalities of the Optic Nerve in Down Syndrome and Associations With Visual Acuity. *Front Neurol.* 2019 Jun 14;10:633. doi: 10.3389/fneur.2019.00633. PMID: 31258511; PMCID: PMC6587677.
46. Oladiwura, D.; Shweikh, Y.; Roberts, C.; Theodorou, M. Nystagmus in Down Syndrome—A Retrospective Notes Review. *Br. Ir. Orthopt. J.* 2022,

18, 48–56.

47. Zahidi, A.A.A.; McIlreavy, L.; Erichsen, J.T.; Woodhouse, J.M. **Visual and Refractive Status of Children with Down's Syndrome and Nystagmus. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci.* 2022, 63, 28.**
48. Felius J, Beauchamp CL, Stager DR Sr. **Visual acuity deficits in children with nystagmus and Down syndrome. *Am J Ophthalmol.* 2014 Feb;157(2):458-63. doi: 10.1016/j.ajo.2013.09.023. Epub 2013 Sep 28. PMID: 24315291.**
49. Watt T, Robertson K, Jacobs RJ. **Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome. *Clin Exp Optom.* 2015;98:3–11.**
50. Little J-A, Woodhouse JM, Saunders KJ. **Corneal power and astigmatism in Down syndrome. *Optom Vis Sci.* 2009;86:748–754.**
51. Read SA, Collins MJ, Carney LG. **The influence of eyelid morphology on normal corneal shape. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:112–119.**
52. Haargaard, B. **Down's syndrome and early cataract. *Br. J. Ophthalmol.* 2006, 90, 1024–1027.**
53. Berk AT, Saatci AO, Erçal MD, et al. **Ocular findings in 55 patients with Down's syndrome. *Ophthalmic Genet.* 1996;17:15–19.**