



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**ALTERACIONES DE LA SERIE ROJA  
EN EL SÍNDROME DE DOWN.**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE “GRADO EN  
MEDICINA”

Presentado por:

D<sup>a</sup> MARIA EDO ALEGRE

Tutor/a:

DR. MARCELINO PÉREZ BERMEJO

Valencia, a 09 de mayo de 2023

## RESUMEN

**Introducción:** El síndrome de Down es la cromosomopatía más común en recién nacidos vivos. Se ha relacionado con alteraciones hematológicas, sobre todo de la serie roja, tales como macrocitosis, hiper Cromía o poliglobulia.

**Objetivo:** Obtener un mejor conocimiento de los valores analíticos de la serie roja en el hemograma de personas con síndrome de Down, compararlos con la población general y tratar de establecer valores de referencia.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal retrospectivo y analítico multivariante de carácter exploratorio. El análisis incluye 2209 personas con síndrome de Down que acuden al Programa de Salud para personas con síndrome de Down en la Comunidad Valenciana.

**Resultados:** Los individuos con síndrome de Down tienen cifras mayores de hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media y ancho de distribución eritrocitaria que la población general, en concreto el límite superior (P97,5) es mayor. Las dos alteraciones más frecuentes son macrocitosis (13,62%) e hiper Cromía (12,77%), pero parecen ser alteraciones intrínsecas de la trisomía 21 sin significación clínica. La anemia no es más frecuente que en población general (2,26%) y el volumen corpuscular medio en la mayoría de los pacientes se mantiene normal y por tanto podría infradiagnosticar el déficit de hierro, siendo necesarios estudios más exhaustivos que incluyan el ancho de distribución eritrocitaria.

**Conclusión:** Este estudio muestra que las personas con síndrome Down tienen diferente rango de referencia en múltiples parámetros de la serie roja.

**Palabras claves:** síndrome de Down, trisomía 21, serie roja, macrocitosis, anemia

## ABSTRACT

**Introduction:** Down syndrome is the most common chromosomopathy in live newborns. It has been related to hematological alterations, especially of the red series, such as macrocytosis, hyperchromia or polyglobulia.

**Objective:** To obtain a better knowledge of the analytical values of the red series in the blood count of people with Down syndrome, to compare them with the general population and to try to establish reference values.

**Material and methods:** This is an observational, descriptive, longitudinal, retrospective, and multivariate analytical study of an exploratory nature. The analysis includes 2,209 people with Down syndrome who attend the Health Program for people with Down syndrome in the Valencian Community.

**Results:** Individuals with Down syndrome have higher values of hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume, mean corpuscular hemoglobin, and erythrocyte distribution width than the general population, specifically the upper limit (P97.5) is higher. The two most frequent alterations are macrocytosis (13,62%) and hyperchromia (12,77%), but they seem to be intrinsic alterations of trisomy 21 without clinical significance. Anemia is not more frequent than in the general population (2,26%) and the mean corpuscular volume in most patients remains normal and therefore could underdiagnose iron deficiency, requiring more exhaustive studies that include the width of the erythrocyte distribution.

**Conclusion:** This shows that people with Down syndrome have a different reference range in the study of multiple parameters of the red series.

**Keywords:** Down syndrome, Trisomy 21, red blood cells, macrocytosis, anemia

## INDICE DE CONTENIDO

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1. Síndrome de Down</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1.1. Trisomía 21</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1.2. Demografía del síndrome de Down</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1.3. Cribado y diagnóstico prenatal de la trisomía 21</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1.4. Fenotipo y características del síndrome de Down</b> .....	<b>12</b>
<b>1.1.5. Comorbilidades y patologías asociadas</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1.6. Cribado de alteraciones asociadas al síndrome de Down</b> .....	<b>19</b>
<b>1.2. Sistema hematopoyético</b> .....	<b>19</b>
<b>1.2.1. Descripción componentes sanguíneos</b> .....	<b>20</b>
<b>1.2.2. Valores hematológicos de referencia</b> .....	<b>21</b>
<b>1.2.3. Alteraciones hematológicas en recién nacidos con síndrome de Down</b> 22	
<b>1.2.4. Alteraciones de la serie roja en el síndrome de Down</b> .....	<b>24</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>30</b>
<b>3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b> .....	<b>31</b>
<b>3.1. Objetivo general</b> .....	<b>31</b>
<b>3.2. Objetivos específicos</b> .....	<b>31</b>
<b>3.3. Hipótesis</b> .....	<b>31</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>32</b>
<b>4.1. Diseño del estudio</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2. Población del estudio</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2.1. Tamaño de la muestra</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2.2. Características de la muestra</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2.2.1. Criterios de inclusión</b> .....	<b>32</b>
<b>4.2.2.2. Criterios de exclusión</b> .....	<b>32</b>
<b>4.3. Variables utilizadas en el estudio</b> .....	<b>33</b>
<b>4.4. Protocolos y/o intervenciones</b> .....	<b>33</b>
<b>4.4.1. Recogida de datos</b> .....	<b>33</b>
<b>4.5. Análisis estadístico</b> .....	<b>34</b>
<b>4.6. Aspectos éticos</b> .....	<b>35</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>36</b>

<b>5.1. Resultados descriptivos .....</b>	<b>36</b>
<b>5.2. Análisis de los parámetros de la serie roja .....</b>	<b>38</b>
<b>5.3. Influencia del sexo en los parámetros hematológicos .....</b>	<b>39</b>
<b>5.4. Influencia de la edad en los parámetros hematológicos.....</b>	<b>41</b>
<b>5.5. Comparación entre valores hematológicos en síndrome de Down y población general.....</b>	<b>44</b>
<b>5.6. Relación entre la anemia y el síndrome de Down.....</b>	<b>45</b>
<b>5.7. Principales alteraciones hematológicas en nuestro estudio.....</b>	<b>46</b>
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>47</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>58</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>59</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>65</b>
<b>9.1. Hoja de información para padres .....</b>	<b>65</b>
<b>9.2. Consentimiento informado para padres .....</b>	<b>68</b>
<b>9.3. Hoja de información para pacientes .....</b>	<b>72</b>
<b>9.4. Consentimiento informado para pacientes .....</b>	<b>75</b>
<b>9.5. Documento de aprobación del comité de ética.....</b>	<b>79</b>
<b>9.6. Póster.....</b>	<b>80</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación morfológica de la anemia según el VCM .....	27
Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro .....	29
Figura 3. Histograma de la edad de los varones .....	37
Figura 4. Histograma de la edad de las mujeres.....	37
Figura 5. Correlación entre VCM y edad .....	41
Figura 6. Correlación entre HCM y edad .....	42
Figura 7. Correlación entre hemoglobina y edad .....	43
Figura 8. Correlación entre hematocrito y edad .....	43
Figura 9. Porcentaje de las principales alteraciones de la serie roja .....	46

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Descripción resultados obtenidos en España .....	11
Tabla 2. Condiciones médicas generales en el SD por edad y sexo .....	16
Tabla 3. Valores de referencia hemograma en población adulta caucásica .....	21
Tabla 4. Valores definatorios de anemia según la OMS .....	26
Tabla 5. Edad global y según sexo de los pacientes incluidos en el estudio .....	36
Tabla 6. Valores de la serie roja analizados en el estudio .....	38
Tabla 7. Valores de la serie roja en función del sexo .....	39
Tabla 8. Valores de referencia para personas con síndrome de Down .....	44
Tabla 9. Valores medios, máximos y mínimos en hombres con anemia .....	45
Tabla 10. Valores medios, máximos y mínimos en mujeres con anemia .....	45

## ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

- ADE: ancho de distribución eritrocitaria
- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ANOVA: análisis de varianza
- CHCM: concentración de hemoglobina en un glóbulo rojo
- CTFH: capacidad total de fijación del hierro
- DE: desviación estándar
- EE. UU.: Estados Unidos
- G6PDH: déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- Hb: hemoglobina
- HCG: gonadotropina coriónica humana
- HCM: hemoglobina corpuscular media
- IST: índice de saturación de la transferrina
- OMS: organización mundial de la salud
- PAPP-A: proteína A asociada al embarazo
- SAOS: síndrome apnea obstructiva del sueño
- SD: síndrome de Down
- SEQC: Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular
- SNC: sistema nervioso central
- SOD: superóxido dismutasa
- TAM: mielopoyesis anormal transitoria
- T4: tirosina
- TSH: hormona estimulante de la tiroides
- VCM: volumen corpuscular medio
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Síndrome de Down

El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía más común en recién nacidos vivos (1,2). Se produce por la presencia de una tercera copia de cromosoma 21, la cual engloba una serie de características clínicas, así como anomalías fenotípicas (3–5). Las causas de dicha condición genética son desconocidas, no obstante, se ha establecido una relación con la edad materna avanzada (6).

En 1866 se identificó el síndrome, es decir, el conjunto de síntomas y signos agrupados y asociados a una alteración médica concreta, que el médico inglés John Landgdon, llamó síndrome de Down (7). Pero no fue hasta 1959 cuando se estableció por primera vez el vínculo entre un cromosoma 21 supernumerario y el fenotipo del síndrome de Down, lo que supuso un importante hito en la medicina genética (3).

#### 1.1.1. Trisomía 21

La base genética de cada individuo está formada por 23 pares de cromosomas, 46 cromosomas en total. Los cromosomas contienen los genes que son la base de la información para el desarrollo y constitución del organismo. Cada progenitor aporta 23 cromosomas, aunque en ocasiones el óvulo o el espermatozoide pueden aportar algún cromosoma extra, tal y como ocurre en los individuos con síndrome de Down, los cuales tienen 47 cromosomas con tres copias del cromosoma 21 en lugar de dos. El cromosoma extra ocasiona un desequilibrio de genes que conlleva a una serie de modificaciones estructurales y funcionales.

La forma más frecuente de SD es la ya mencionada, tres cromosomas 21 completos, denominada trisomía regular o libre, la cual ocurre en el 95% de los casos. Se produce por la no disyunción de la pareja 21 al formarse el óvulo o

espermatozoide durante la meiosis, la cual aparece en un 85-90% de las ocasiones en el óvulo. En el 3-4%, la trisomía 21 es resultado de una translocación, en la cual al separarse los dos cromosomas 21, uno de ellos queda unido a otro cromosoma diferente, generalmente al 14, formando una sola estructura. En los casos restantes, la condición genética es heredada por parte de los progenitores, los cuales se comportan como portadores. Esta es la única situación en la cual el SD es causado por una condición cromosómica materna o paterna (7).

### 1.1.2. Demografía del síndrome de Down

La incidencia estimada de síndrome de Down es de 1 por cada 600-700 nacimientos en el mundo (8,9). Hay un ligero predominio masculino entre los individuos con SD (2). El diagnóstico de trisomía 21 se ha incrementado en los últimos años, asociado a la edad materna avanzada, el aumento de las fecundaciones asistidas y los métodos de cribado para la detección prenatal (3,6,9,10). Sin embargo, la tasa de recién nacidos vivos con síndrome de Down ha sufrido en los últimos años un descenso condicionado por la interrupción voluntaria del embarazo tras la confirmación de un diagnóstico prenatal (11,12).

Un estudio realizado sobre la transformación demográfica de la población con síndrome de Down en diferentes países, incluido España, concluye que se está produciendo un descenso en la incidencia de SD relacionado con el diagnóstico prenatal. En concreto, en España se compararon los nacimientos entre 1976 y 2010 obteniéndose los resultados mostrados en la tabla 1 (6).

**Tabla 1. Descripción resultados obtenidos en España. Elaboración propia a partir de (6).**

Natalidad SD en 1976	Natalidad SD en 2010	Porcentaje de cambio	Explicación
16.0 / 10.000	5.5 / 10.000	-65.6	Cribado prenatal

La esperanza de vida de los individuos con SD es 20 años menor que la de la población general, alrededor de 65 años, aunque con el paso de los años se está produciendo un aumento de dicha esperanza (7,13).

### **1.1.3. Cribado y diagnóstico prenatal de la trisomía 21**

El diagnóstico prenatal del síndrome de Down se realiza mediante métodos de detección no invasivos, ecografía o análisis bioquímicos, que estiman el riesgo de que el feto pueda tener la cromosomopatía (11). El marcador ecográfico más potente para sospechar la trisomía 21 es la translucencia nucal, la cual refleja acúmulo de líquido subcutáneo en la nuca del feto. Otro parámetro muy valorado es la presencia o ausencia de hueso nasal a las doce semanas de edad gestacional, ya que su ausencia es indicativa de dicha condición genética. La determinación de sustancias bioquímicas como la PAPP-A (proteína A asociada al embarazo) y la fracción beta libre de la HCG (gonadotropina coriónica humana) en el suero materno entre las 8 y 12 semanas de gestación es el estudio bioquímico más extendido en el primer trimestre. En el segundo trimestre, entre las semanas 14 y 17 de gestación, podemos hacer otra determinación en suero materno, pero en este caso de alfafetoproteína y la fracción beta libre de HCG (7).

No obstante, el diagnóstico definitivo se realiza mediante un método invasivo, como la amniocentesis, biopsia de corion o cordocentesis, para analizar el cariotipo de las células fetales cultivadas. Las técnicas invasivas conllevan un riesgo de aborto espontáneo, por ello en los últimos años se han introducido pruebas prenatales no invasivas que utilizan el análisis de ADN (ácido desoxirribonucleico) fetal libre de células del plasma materno (11).

### **1.1.4. Fenotipo y características del síndrome de Down**

El fenotipo del síndrome de Down incluye manifestaciones en múltiples sistemas del organismo, pero en particular en los sistemas musculoesquelético, neurológico y cardiovascular. La trisomía 21 confiere más anomalías congénitas y

comorbilidades que en la población general. Al nacimiento pueden tener un peso más bajo, hiperbilirrubinemia, poliglobulia, hipoglucemia y distrés respiratorio.

Algunas características de los individuos con SD son la talla baja, la hipotonía muscular, la inestabilidad atlantoaxial, la densidad neuronal disminuida, la hipoplasia cerebral y la discapacidad intelectual (3). Suelen presentar una facies peculiar, con braquicefalia, perfil facial plano, nariz pequeña, pabellones auriculares de implantación baja y pequeños y epicantus. Otras características que se pueden observar son miembros más cortos, clinodactilia del quinto dedo de la mano y pliegue palmar único (7). Un rasgo constitucional propio de la trisomía 21 es la talla corta, posiblemente relacionado con la hormona del crecimiento y algunos mediadores necesarios para el correcto desarrollo de los tejidos, y es por ello por lo que existen curvas de peso, talla y perímetro craneal específicos para personas con SD (7). Además, se ha asociado con problemas en el desarrollo físico y cognitivo, anomalías cardíacas y gastrointestinales, así como déficits neurológicos, auditivos y visuales (2,4,14,15).

El síndrome de Down es la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual, sobre todo en los campos del lenguaje expresivo, la memoria de trabajo verbal y la memoria episódica (3). El cromosoma 21 extra produce un desequilibrio en el desarrollo del sistema nervioso central (SNC).

Las personas con SD consiguen los hitos del desarrollo, pero lo hacen a una velocidad menor en comparación con la población general. El desarrollo psicomotor y cognitivo es un conjunto de áreas y cada una lleva un ritmo, no es un proceso homogéneo en todos los ámbitos. Por ejemplo, el desarrollo social lo alcanzan a una velocidad cercana a la considerada normal, pero en la comunicación, lenguaje y progreso motor sí que hay un mayor entretardamiento del desarrollo (7). El trastorno desintegrativo del síndrome de Down es una regresión de los ítems del desarrollo alcanzados y ocurre en una pequeña proporción de niños y adolescentes. Se desconoce la causa de dicha regresión, pero se ha visto relación con factores estresantes emocionales (3,7).

Las anomalías congénitas cardíacas son más frecuentes en los individuos con trisomía 21 en comparación con la población general, hasta la mitad tienen alguna alteración cardíaca y constituyen una importante causa de muerte, por tanto, resulta importante su correcto diagnóstico y manejo. Entre las cardiopatías más frecuentes están la comunicación interventricular, la comunicación interauricular tipo ostium secundum, el canal auriculoventricular y la persistencia del conducto arterioso (16,17). En la edad adulta es frecuente detectar insuficiencia de válvula mitral e insuficiencia de válvula aórtica, aunque no hayan nacido con cardiopatía congénita documentada. La tendencia a tener una tensión arterial y un pulso cardíaco relativamente bajos hace que sea frecuente entre las personas con SD sufrir síncope benignos sin significación patológica (7).

En cuanto a las anomalías congénitas gastrointestinales se incluyen atresia esofágica/fístula traqueoesofágica, estenosis pilórica, atresia duodenal, enfermedad de Hirschsprung y estenosis o atresia anal (17,18).

La hipoacusia de transmisión es común y hay alta prevalencia de otitis media con derrame. El correcto diagnóstico y tratamiento pueden disminuir el riesgo de pérdida auditiva y las repercusiones en el desarrollo del lenguaje. En la edad adulta además es frecuente la pérdida neurosensorial de audición. En cuanto a la visión, las personas con SD tienen más riesgo de errores de refracción tales como miopía, hipermetropía, estrabismo y astigmatismo, cataratas, queratocono y ambliopía. Por tanto, es conveniente realizar pruebas auditivas y exámenes oftalmológicos regularmente (3).

En el aparato locomotor se han descrito numerosas anomalías en las personas con SD, la mayoría sin significación clínica, pero otras sí pueden tener repercusiones significativas y están en relación con la hiperlaxitud ligamentosa y la hipotonía muscular. Lo más común son problemas en los pies, en concreto en más del 90% de los individuos con SD encontramos pies planos (7,19).

Hasta en el 10-20% de los casos podemos encontrar la inestabilidad atlantoaxoidea, y aunque en un gran porcentaje de los casos es asintomática, sería importante su diagnóstico para limitar la actividad física ya que si no podría tener importantes repercusiones y complicaciones.

La artrosis en población adulta con SD es más precoz que en población general, lo cual podría estar relacionado con el envejecimiento precoz o acelerado observado en los órganos de los individuos con trisomía 21. También se postula que la osteoporosis podría ser más frecuente en el SD, pero al no alcanzar edades tan avanzadas como la población general no hay datos claros (7).

### **1.1.5. Comorbilidades y patologías asociadas**

Los recién nacidos con síndrome de Down tienen más probabilidades de nivel socioeconómico familiar más bajo, parto por cesárea, prematuridad y edad gestacional, peso y longitud al nacer menores, en comparación con los neonatos sin dicha condición genética (20).

Como podemos observar en la Tabla 2, la trisomía 21 se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar comorbilidades como alteraciones tiroideas, apnea del sueño, obesidad, patologías autoinmunes, epilepsia, infecciones, alteraciones hematológicas y enfermedades de salud mental, sobre todo ansiedad y depresión (3). Los rasgos fenotípicos y las complicaciones asociadas varían considerablemente de una persona a otra y pueden aparecer o modificarse según la edad.

Los trastornos autoinmunes son más frecuentes en pacientes con SD en comparación con la población general, entre los cuales destacan la enfermedad celíaca, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad tiroidea autoinmune, alopecia areata y enfermedad de Addison (3). El sobrepeso y la obesidad son condiciones frecuentes, se observan hasta en 50% de los casos.

**Tabla 2. Condiciones médicas generales en el SD por edad y sexo.**  
Elaboración propia a partir de (19)

<b>Comorbilidad asociada</b>	<b>% general</b>	<b>% hombres</b>	<b>% mujeres</b>	<b>% 16-20 años</b>	<b>% 21-25 años</b>	<b>% &gt;26 años</b>
Ojo/visión	72.6	69.1	77.0	69.3	80.6	66.5
Músculo/hueso	61.1	74.5	66.7	77.4	71.0	65.7
Menstruación	57.5	-	-	65.4	53.6	54.5
Peso	57.4	41.8	77.0	48.4	58.1	64.4
Piel	55.8	60.9	49.4	54.4	51.6	58.9
Oído/audición	44.7	47.3	41.4	45.2	41.9	29.0
Sistema respiratorio	36.0	36.4	35.6	41.9	29.0	37.0
Salud mental	31.5	32.7	29.9	33.9	27.4	32.9
Tiroides	26.4	14.5	41.4	22.6	29.0	27.4
Corazón	25.4	24.4	25.3	24.2	22.6	28.8
Diabetes	1.5	2.7	0	0	0	4.1

Se ha observado también un aumento de incidencia de manifestaciones dermatológicas tales como dermatitis atópica y seborreica, xerosis, psoriasis, acné, hidrosadenitis supurativa e infecciones cutáneas como micosis superficiales (19). La epilepsia tiene una prevalencia 10 veces mayor en adultos con SD respecto a la población general. Además, presentan una predisposición a infecciones o enfermedad autoinmunes y respuestas subóptimas a algunas vacunaciones debido a una desregulación de la inmunidad (7).

La patología ginecológica es equiparable en frecuencia a la población general, aunque se ha objetivado una menopausia más precoz, 5 años antes de lo esperado para la población general.

La trisomía 21 se asocia con un mayor riesgo de alteraciones endocrinas, lo más frecuente anomalías en las glándulas tiroideas. El espectro de alteraciones

tiroideas en SD lo componen el hipotiroidismo congénito, subclínico y adquirido e hipertiroidismo. La probabilidad de desarrollar enfermedad tiroidea es constante durante toda la vida, mientras que la disfunción relacionada con la autoinmunidad aumenta con la edad, por lo que resulta importante realizar análisis sanguíneos periódicamente, sobre todo en el primer año de vida, a los 6 y 12 meses, y después, anualmente. Además, no está claro si los valores de referencia de TSH (hormona estimulante de la tiroides) y T4 (tirosina) asignados a población general son equiparables a los individuos con SD, ya que se cree que tienen niveles de TSH en el límite alto de la normalidad y niveles de T4 en el límite bajo. Lo cual podría tener consecuencias en errores diagnósticos como por ejemplo un sobrediagnóstico de hipotiroidismo subclínico (3).

El hipotiroidismo congénito es 28-35 veces más frecuente en individuos con SD que en población general. Se caracteriza por niveles de TSH elevados (>10 mIU/l) y T4 baja en plasma. La mayoría de los casos son identificados con el cribado de hipotiroidismo congénito que se realiza a todos los recién nacidos. Puede producir retraso mental y se ha asociado con más riesgo de presentar anomalías congénitas, por tanto, es relevante su correcta identificación para así corregir la alteración con el tratamiento adecuado y evitar sus consecuencias.

La elevación de TSH con valores normales de hormonas tiroideas se conoce como hipotiroidismo subclínico y es probablemente la alteración tiroidea más común entre los individuos con SD. Lo más frecuente es que sea asintomático y se detecte de manera accidental en una analítica sanguínea. No se conoce con exactitud en qué porcentaje hay progresión a hipotiroidismo o si es una alteración banal que se corrige a lo largo del tiempo, por ello no está claro si tratar o no. Según diversos estudios (8), la incidencia de conversión a hipotiroidismo es baja y además se ha visto que el tratamiento con T4 no parece tener beneficios en el desarrollo psicomotor o mental, aunque sí podría afectar positivamente al crecimiento. Por lo tanto, dado que es incierto el impacto positivo que puede tener el tratamiento y sumado a esto el hecho de que la elevación de TSH en la mayoría de los casos sea leve y transitoria, no estaría indicado poner tratamiento, salvo excepciones, en

las cuales nos podríamos plantear tratar, como la existencia de bocio o anticuerpos positivos, siempre y cuando el nivel de TSH sea  $> 10 \mu\text{UI/mL}$ .

En un 13-34% de individuos con SD se han detectado autoanticuerpos tiroideos, lo cual conlleva a un mayor riesgo de desarrollar hipotiroidismo o hipertiroidismo autoinmune. El hipotiroidismo autoinmune en comparación con la población general aparece en igual proporción en ambos sexos, a edades más tempranas, con un menor porcentaje de historia familiar relacionada, mayor evolución a partir de un hipotiroidismo subclínico y mayor asociación con otras enfermedades autoinmunes. En cuanto al hipertiroidismo autoinmune, la causa más frecuente es la enfermedad de Graves, la cual a diferencia del hipotiroidismo sí que produce una clínica florida que hace que se realice un diagnóstico más temprano (8).

Algunas características físicas del síndrome de Down tales como hipotonía lingual, cuello corto, hipertrofia de adenoides y retrognatía favorecen la aparición del Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño (SAOS). Resulta necesario abordar en las entrevistas de salud dicha patología ya que podría tener consecuencias en cuanto a que reduce la cantidad de oxígeno en sangre y produce un sueño no reparador debido a los múltiples despertares, los cuales pueden condicionar una cefalea matutina y dificultades en la concentración, así como somnolencia diurna (7).

A raíz del aumento de la esperanza de vida en esta población, se observa un incremento de algunas de las patologías mencionadas anteriormente. Además, es importante remarcar que las personas con síndrome de Down presentan un proceso de envejecimiento acelerado, lo cual implica que ciertos problemas y características que aparecen a edades más avanzadas en la población general, en estas personas se produce a edades más tempranas, como, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer (1,13,19).

Sin embargo, aunque presentan un envejecimiento prematuro, éste es atípico, ya que mientras el aparato locomotor, sistema nervioso, piel u órganos de los sentidos sí que lo sufren, otros órganos permanecen especialmente preservados, como son el corazón, pulmón o hígado. De hecho, las personas con SD tienen una extraordinaria protección natural y menos probabilidad de padecer algunas enfermedades relacionadas con el aumento de edad, como son la arteriosclerosis y el cáncer. Es cierto que la incidencia de cáncer es más baja en población con síndrome de Down, pero hay dos excepciones en las que la incidencia es mayor en individuos con trisomía 21, el cáncer testicular y la leucemia en población infantil (7).

#### **1.1.6. Cribado de alteraciones asociadas al síndrome de Down**

Muchas de las patologías que se asocian a la trisomía 21 presentan cuadros clínicos particulares, así como diferencias en cuanto a la respuesta terapéutica. Por ello, el correcto diagnóstico y tratamiento podría mejorar los resultados médicos y cognitivos de los pacientes con síndrome de Down (21).

Por ese motivo, se han aplicado ciertas medidas de screening, como por ejemplo la realización de un ecocardiograma a los recién nacidos, justificado por el alto riesgo de malformaciones cardíacas congénitas que presentan. Además, las frecuentes alteraciones tiroideas han llevado a la inclusión de las hormonas tiroideas en los análisis realizados como método de cribado a partir de los 6-12 meses, así como un cribado de celiaquía a los 3-4 años dada la mayor incidencia que presenta dicha condición genética. Todas estas medidas junto a muchas otras, recogidas en el Programa Español de Salud para personas con síndrome de Down, reflejan un buen conocimiento y una buena aplicación clínica de ello (7).

#### **1.2. Sistema hematopoyético**

En los últimos años, cada vez son más los estudios que abordan las alteraciones hematológicas en las personas con síndrome de Down. En dichos

estudios, se han tratado de establecer valores de referencia que podrían diferir de los de la población general. También se ha realizado una evaluación de sus posibles implicaciones y/o consecuencias clínicas, así como sus posibles peculiaridades intrínsecas al síndrome. En estudios en los que se han comparado parámetros bioquímicos y hematológicos en personas con síndrome de Down y en población general, se han encontrado diferencias significativas. Además, encontramos diferencias relacionadas con la edad y el sexo, principalmente en el hematocrito, la hemoglobina y el volumen corpuscular medio (1,22,23).

### **1.2.1. Descripción componentes sanguíneos**

El proceso biológico de formación de las células sanguíneas se denomina hematopoyesis, dichas células tienen una vida relativamente corta, y mantener sus niveles estables requiere una renovación permanente y ajustada a las necesidades. Durante la etapa embrionaria tiene lugar en diferentes lugares tales como el hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y el timo, pero ya después del nacimiento, el único sitio en el que tiene lugar es la médula ósea. A partir de una única célula madre multipotencial se obtienen todas las líneas celulares sanguíneas, los hematíes, leucocitos y plaquetas (24).

El glóbulo rojo es la célula más abundante de la sangre, aproximadamente hay  $4-5 \times 10^{12}/L$  y tienen una vida media de 120-140 días. Los componentes de un glóbulo rojo son la membrana, la hemoglobina y los componentes no hemoglobínicos. La función más importante la ejerce mediante la hemoglobina y es la distribución de oxígeno a todos los tejidos y la retirada de dióxido de carbono de éstos.

Los leucocitos son un componente fundamental en las infecciones y reacciones inflamatorias ya que se encargan de reconocer y eliminar cualquier agente extraño del organismo. Engloban una serie de células con características comunes, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos), linfocitos y monocitos.

Por último, tenemos las plaquetas, con una vida media en sangre de 5-7 días. Su función principal es la regulación de la hemostasia y la trombosis, pero también se ha visto que tienen un papel fundamental en la inmunidad (24).

### 1.2.2. Valores hematológicos de referencia

**Tabla 3. Valores de referencia hemograma en población adulta caucásica. Elaboración propia a partir de (1,24–26)**

Variable	Masculino	Femenino
Recuento de glóbulos rojos ( $\times 10^{12}/L$ )	4.3-5.7	3.9-5.0
Hematocrito (%)	40-50	35-45
Hemoglobina (g/dl)	13.0-17	12.0-15
VCM (volumen corpuscular medio) (fL)	80-96.1	
HCM (hemoglobina corpuscular media) (pg)	27-32	
CHCM (concentración hemoglobina corpuscular media) (g/L)	32-36	
Reticulocitos (%)	0-5-2	
ADE (ancho de distribución eritrocitaria) (fL)	11-15	
Ferritina sérica (ng/ml)	20-400	
Hierro sérico ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	40-150	
CTFH (capacidad total de fijación de hierro) ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	250-370	
Transferrina sérica (mg/dl)	215-360	
IST (índice de saturación de la transferrina) (%)	25-40	
Plaquetas ( $\times 10^3/\text{ml}$ )	150-450	
Leucocitos ( $\times 10^3/\text{ml}$ )	4.5-11	
Neutrófilos ( $\times 10^3/\text{ml}$ )	1.5-8	
Linfocitos ( $\times 10^3/\text{ml}$ )	1-4.5	

En la Tabla 3 quedan reflejados los valores de referencia de los principales parámetros de la serie roja.

Los valores de referencia hematológicos son el rango que se establece para interpretar cada parámetro analítico y considerarlo como normal si está dentro de dicho rango, o alterado si se encuentra por encima o por debajo de los límites. Son necesarios en las evaluaciones de rutina para el diagnóstico de trastornos sanguíneos. Ya que no hay un consenso claro sobre los valores de referencia, según la fuente consultada, el rango puede variar.

Según la edad, el sexo, el origen geográfico y étnico, los valores de referencia podrían ser diferentes, de manera que a la hora de interpretar los datos hay que tenerlo en cuenta. De hecho, en pediatría, al interpretar una analítica sanguínea hay que recurrir a tablas para ver el rango de normalidad según los días de vida, meses o años del paciente, ya que van sufriendo modificaciones hasta llegar a la edad adulta donde ya se estabilizan (27). Además, debe interpretarse dentro del contexto del valor de referencia de cada individuo, ya que hasta un 5% de la población presenta valores fuera del rango de referencia considerado normal, pero sin enfermedad ni significación patológica, debido a la variabilidad interindividual (25).

### **1.2.3. Alteraciones hematológicas en recién nacidos con síndrome de Down**

A la hora de interpretar el recuento sanguíneo en neonatos, es importante hacerlo teniendo en cuenta los intervalos de referencia según la edad gestacional y postnatal, el sexo y otras consideraciones (20). La trisomía 21 se ha relacionado con diferentes alteraciones hematológicas en los primeros días de vida, sobre todo, policitemia, macrocitosis, trombocitopenia y neutrofilia. Dichas alteraciones suelen ser benignas y en la mayoría de los casos no precisan tratamiento, pero sí está recomendada su vigilancia(28). Sin embargo, es controvertida la realización de manera rutinaria de un hemograma completo en los primeros días de vida de neonatos con trisomía 21 (20).

En cuanto a la serie roja, se ha observado que los valores de hemoglobina, hematocrito, VCM, HCM y ADE en individuos con SD eran significativamente más

altos que en neonatos sin la trisomía 21. También se observó un recuento menor de plaquetas al nacimiento en pacientes con SD, así como leucocitosis, con niveles mayores de linfocitos y basófilos pero menores de eosinófilos (20).

La policitemia en recién nacidos es definida por un hematocrito mayor de 65% y/o hemoglobina mayor de 22 g/dl cuya incidencia en recién nacidos sanos es de 0,4-5% (29). En la mayoría de los casos es consecuencia de la adaptación fetal a la hipoxemia y no por anomalías en las células madre hematopoyéticas. Hay múltiples causas que pueden condicionar un aumento del hematocrito, entre las que destacan la insuficiencia placentaria, anomalías endocrinas, trastornos genéticos y pinzamiento tardío del cordón (30). En la trisomía 21 la policitemia que presentan podría ser debida al aumento de concentración de eritropoyetina observada en el cordón umbilical en respuesta a la hipoxemia intraútero (31).

La trombocitopenia en neonatos es definida por un recuento de plaquetas menor de  $150 \times 10^9/L$  y constituye una alteración frecuente en recién nacidos con una prevalencia de 1-5%, siendo variable según la población estudiada, ya que por ejemplo aumenta en recién nacidos pretérmino. Puede ser debido a una disminución en la producción o un aumento de su destrucción, y las causas más frecuentes son restricción del crecimiento intrauterino, policitemia, infección, sepsis, enterocolitis necrotizante, etc. En una gran parte de los casos, incluyendo en los recién nacidos con SD, es una alteración leve y no requiere tratamiento, pero si es una trombocitopenia severa puede necesitar transfusiones (32).

La neutrofilia es un recuento en sangre de neutrófilos menor del valor considerado como normal en función de la edad y sexo. Es una anomalía común en prematuros y neonatos en estado crítico. Las causas más frecuentes de un recuento inferior de neutrófilos en recién nacidos son, hipertensión materna, sepsis, aloinmunización y hemolisis. En el SD la neutrofilia es una de las alteraciones más frecuentemente encontradas, aunque suele resolverse en los primeros años de vida (33,34).

Probablemente la alteración hematológica más relacionada con el síndrome de Down sea la macrocitosis (VCM >100 fL), un tamaño aumentado de los glóbulos rojos. Suele permanecer en la mayoría de los casos fuera del periodo neonatal y aumentar su prevalencia con la edad (4,5,31,35–37).

Cabe destacar un cuadro importante que aparece en aproximadamente el 10% de recién nacidos con síndrome de Down, el trastorno mieloproliferativo transitorio o mielopoyesis anormal transitoria (TAM). Se caracteriza por la proliferación de células sanguíneas inmaduras, blastos, en médula ósea. En sangre periférica hay leucocitosis y megacarioblastos con la mutación GATA1. Se considera un estado de preleucemia y por lo tanto requerirá vigilancia ya que el 20% de ellos evolucionará a leucemia (4,31,38).

Otras alteraciones que se han observado en los neonatos con trisomía 21 son anisocitosis, linfocitosis, basofilia, neutropenia, eosinopenia y blastos periféricos (5).

#### **1.2.4. Alteraciones de la serie roja en el síndrome de Down**

En el síndrome de Down, fuera del periodo neonatal, sobre todo encontramos alteraciones hematológicas en la serie roja, entre las que destacan valores elevados de hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, ancho de distribución eritrocitaria, tasa de sedimentación eritrocitaria y hemoglobina corpuscular media (23,39–41). En cuanto a la prevalencia del déficit de hierro y anemia no hay consenso sobre si es equivalente a la de la población general o si está un poco aumentada en personas con síndrome de Down. La autoinflamación crónica en la trisomía 21 promueve alteraciones en la vida media de los glóbulos rojos con un envejecimiento acelerado, así como un aumento del volumen corpuscular medio y del hematocrito (42,43).

La macrocitosis, el aumento de tamaño de los hematíes, es definida por un volumen corpuscular medio mayor de 100fL, y ocurre en el 2-4% de la población.

La mayoría de los aumentos de VCM van acompañados de HCM elevada, por tanto, la elevación de VCM y/o HCM sugiere macrocitosis. El desarrollo anormal de los glóbulos rojos, como ocurre en el déficit de B12 y ácido fólico, es una de las causas más relevantes de macrocitosis, produciendo una anemia megaloblástica. El alcoholismo es una condición frecuente entre los pacientes con macrocitosis sin anemia. Hay que tener en cuenta también que el incremento de glóbulos rojos inmaduros, reticulocitos, produce directamente un aumento del VCM y puede ser consecuencia de una anemia hemolítica o pérdida sanguínea. Otras causas de macrocitosis son: fármacos como los utilizados en el tratamiento del VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), algunos anticonvulsivantes o quimioterápicos, embarazo, patología hepática, hipotiroidismo y síndrome mielodisplásico.

Ante dicho hallazgo, es conveniente analizar la historia clínica, realizar un examen físico exhaustivo y una revisión de los hallazgos de laboratorio actuales y previos, ya que, aunque en algunos casos el descubrimiento de macrocitosis es aislado y no tiene significación ni requiere más pruebas ni tratamientos, en otros podría ser el primer hallazgo de una potencial anemia macrocítica o tener detrás otras causas importantes (44,45).

La macrocitosis es un fenómeno clásicamente descrito en niños y adultos con síndrome de Down, y aunque la causa no ha sido bien establecida, se postula que podría ser debido a una alteración en el metabolismo del folato, así como un desbalance en el sistema antioxidante con un aumento de la actividad de ciertas enzimas como G6PDH (déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa) o SOD (superóxido dismutasa) (31,39,46–51). El aumento de VCM suele ser un hallazgo accidental y probablemente sin significación clínica (35,52). Resulta interesante este valor ya que la macrocitosis y el nivel elevado de hemoglobina corpuscular media pueden enmascarar la microcitosis y también el diagnóstico de deficiencia de hierro y/o anemia (20,53,54).

En el frotis sanguíneo de los individuos con SD parece ser más frecuente encontrar algunas alteraciones como la hiper Cromía o anisocitosis.

La hemoglobina corpuscular media (HCM) es la cantidad de hemoglobina contenida en el glóbulo rojo. Sus valores normales son 27-32pg aproximadamente. La disminución del contenido de hemoglobina por hematíe se traduce en hipocromía y se puede observar en la deficiencia de hierro y hemoglobinopatías. Mientras que el aumento (HCM > 32-34pg) se conoce como hipercromía y es lo que se ha relacionado con la trisomía 21.

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) es un parámetro que refleja la variación del tamaño de los hematíes, cuyo valor de normalidad es 11-15fL. La presencia de diferentes tamaños de los hematíes (ADE >15fL) se conoce como anisocitosis y se ha relacionado con la deficiencia de hierro, las transfusiones en pacientes con anemia y el SD (24).

La anemia es una de las patologías más prevalentes a nivel mundial, de hecho, en población general es la alteración hematológica más frecuente. Como podemos observar en la Tabla 4, la anemia se define por una concentración de hemoglobina y/o recuento de glóbulos rojos menor a lo establecido como normal para la edad y sexo del paciente (26).

**Tabla 4. Valores definitorios de anemia según la OMS (organización mundial de la salud). Elaboración propia a partir de (24)**

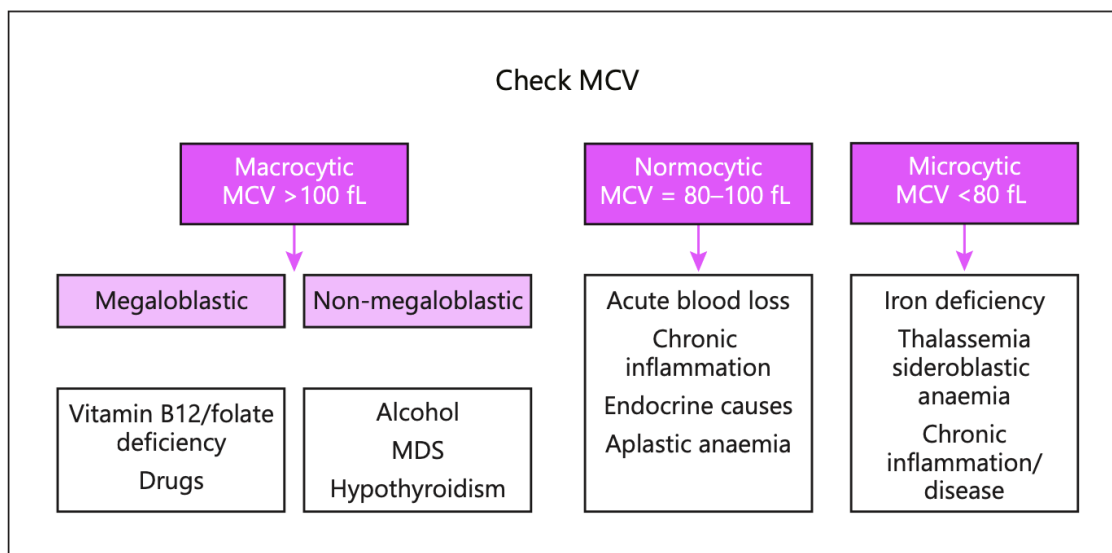
	Mujeres	Hombres
Niveles de hemoglobina	< 12 g/dl	< 13 g/dl
Recuento eritrocitario	< $3.8 \times 10^{12} /L$	< $4.5 \times 10^{12} /L$
Hematocrito	< 35%	< 40%

Es una patología que afecta a un tercio de la población mundial, produciendo un aumento de morbilidad y consecuencias importantes, sobre todo, en niños menos de 5 años, en los cuales puede conllevar a un deterioro del desarrollo cognitivo y conductual, y en mujeres embarazadas. La prevalencia de anemia varía según el sexo (siendo más frecuente en mujeres), la edad (mayor riesgo en edades extremas, tanto en niños como en adultos a partir de los 50 años) o la región

geográfica (55,56). En un estudio realizado en Huesca (España), se estableció una prevalencia de 8.99%, siendo del 10,01% en mujeres y 7.77% en hombres (57).

La patogenia de la anemia es muy diversa, incluye deficiencias nutricionales, trastornos crónicos, procesos inflamatorios, fármacos, neoplasias malignas, patología renal, enfermedades hereditarias y trastornos de la médula ósea. Se produce un desequilibrio entre la producción y pérdida de eritrocitos, debido a una eritropoyesis ineficaz o a la destrucción excesiva de eritrocitos (55,56).

La eritropoyesis es el proceso de formación de los glóbulos rojos en la médula ósea, y requiere de nutrientes como la vitamina B12, el ácido fólico o el hierro, por tanto, la deficiencia de éstos es causa de anemia arregenerativa. Otras causas que pueden conllevar a una eritropoyesis ineficaz son trastornos genéticos de la hemoglobina (talasemia), patologías crónicas que producen inflamación, fallo de médula ósea por aplasia o leucemia. La destrucción de glóbulos rojos puede producirse por una hemorragia, infección (malaria, VIH, tuberculosis), hiperesplenismo, alteraciones de la hemoglobina (anemia falciforme) o enzimopatías (deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa) (56).



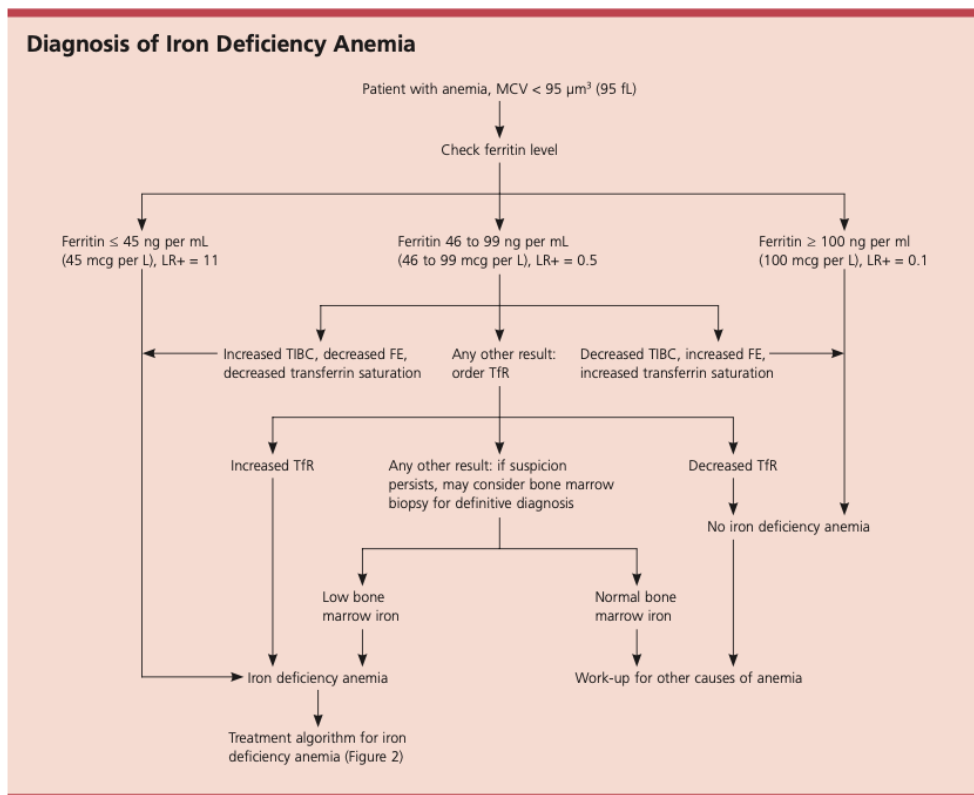
**Figura 1. Clasificación morfología de la anemia según el VCM (55)**

Según el tamaño de los glóbulos rojos, medido por el volumen corpuscular medio, podemos clasificar la anemia en microcítica (VCM < 80 fL), normocítica (VCM 80-100 fL) o macrocítica (VCM > 96.1 fL) (55). En la figura 1 quedan reflejadas las causas de anemia según el volumen corpuscular medio.

La deficiencia de hierro constituye la causa más frecuente de anemia (55,58). Los glóbulos rojos se caracterizan por ser microcíticos, tamaño menor de los glóbulos rojos (VCM<80fL) e hipocrómicos, palidez al analizarlos al microscopio debido a una menor cantidad de hemoglobina (HCM<27pg).

Ante un paciente con anemia y volumen corpuscular medio disminuido, tenemos que descartar en primer lugar que la causa sea la deficiencia de hierro, y lo primero que se analiza es la ferritina (depósitos de hierro en el organismo) y en función de dicho valor se completa con el hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro, la transferrina sérica, el índice de saturación de la transferrina y el receptor soluble de transferrina, entre otros (Figura 2). Normalmente al analizar el metabolismo férrico del paciente con deficiencia de hierro encontraremos la ferritina disminuida, hierro sérico disminuido, CTFH aumentada e IST baja (59).

El déficit de hierro no solo afecta a la hematopoyesis, sino que además afecta a la función neuronal y mielinización y se ha asociado con alteraciones del comportamiento, discapacidades neurológicas y accidentes cerebrovasculares, por lo que resulta importante identificar y tratar dicha deficiencia, sobre todo en personas con síndrome de Down (2,21,53).



**Figura 2. Algoritmo diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro (59)**

En artículos recientes (21,53,54), se está investigando sobre parámetros que se podrían usar para mejorar el diagnóstico de deficiencia de hierro y/o anemia en individuos con SD. El recuento de glóbulos rojos y reticulocitos, el ancho de distribución eritrocitaria, la ferritina sérica y saturación de transferrina son algunos de los parámetros que se podrían combinar para llegar al diagnóstico (53).

## 2. JUSTIFICACIÓN

En el síndrome de Down se han identificado alteraciones en los valores de algunos parámetros hematológicos, sobre todo en la serie roja (49). Sin embargo, la incidencia de las diversas alteraciones hematológicas asociadas con el síndrome de Down, y la probabilidad de que alguna de ellas constituyan un problema clínicamente significativo, no han sido claramente definidas (31).

Resulta interesante analizar dichos valores y establecer unos valores de referencia para personas con síndrome de Down y comparar si difieren de los de la población general (41). De este modo, al observar valores diferentes a los considerados normales para población general, deberíamos tenerlo en cuenta a la hora de interpretar el hemograma para evitar tanto diagnósticos erróneos como el infradiagnóstico de patologías con importantes repercusiones como por ejemplo la anemia.

Como hemos visto en la introducción, hay discrepancias en cuanto a la prevalencia de anemia en las personas con SD, por lo que resulta importante analizar si dichas discrepancias pueden tener relación con el hallazgo frecuentemente encontrado en estas personas, la macrocitosis, para comprobar la hipótesis de partida de que el hecho de tener un VCM elevado pudiera infradiagnosticar la anemia por déficit de hierro y por ello la prevalencia equipararse a la de la población general (21).

Este estudio se plantea con el objetivo de obtener un mejor conocimiento de los valores analíticos de la serie roja en el hemograma de personas con síndrome de Down y tratar de establecer unos valores de referencia específicos.

### **3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

#### **3.1. Objetivo general**

- Analizar los parámetros bioquímicos y hematológicos de la serie roja en las personas con síndrome de Down.

#### **3.2. Objetivos específicos**

- Analizar si el sexo y la edad influyen en los parámetros hematológicos de la serie roja.
- Comparar los parámetros bioquímicos y hematológicos de la serie roja en individuos con síndrome de Down con respecto a la población general.
- Evaluar la prevalencia de anemia en síndrome de Down, compararla con población general y analizar su relación con la macrocitosis.
- Establecer unos valores de referencia para población con síndrome de Down para aplicarlos a la hora de interpretar el hemograma.

#### **3.3. Hipótesis**

Las personas con síndrome de Down tienen ciertos parámetros de la serie roja, tales como el hematocrito, la hemoglobina, el VCM, y la HCM, con valores elevados respecto a los considerados normales para población general, pero son hallazgos aislados y por tanto intrínsecos al síndrome y sin significación clínica. La probabilidad de anemia en el síndrome de Down es equiparable a la de la población general.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1. Diseño del estudio**

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal retrospectivo y analítico multivariante de carácter exploratorio.

### **4.2. Población del estudio**

La población fueron todos los pacientes que acuden al Programa de Salud para personas con SD en la Comunidad Valenciana (7).

#### **4.2.1. Tamaño de la muestra**

Se dispone en la actualidad de un total de 2210 registros de valores de las diferentes variables necesarias para el proyecto ya recogidos. No se ha realizado muestreo. La muestra total ha sido filtrada según los siguientes criterios:

#### **4.2.2. Características de la muestra**

##### **4.2.2.1. Criterios de inclusión**

- Pacientes con SD que acudan a recibir atención especializada al Programa de Salud para personas con SD en la Comunidad Valenciana.
- Pacientes con SD de ambos sexos.
- Pacientes con SD de cualquier edad.

##### **4.2.2.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes con enfermedad hematológica maligna (leucemia, trastorno mieloproliferativo transitorio, linfoma, ...)

- Pacientes con patologías que afecten gravemente a la serie roja (anemias congénitas como por ejemplo esferocitosis o drepanocitosis, aplasia medular, anemia de Fanconi, ...)
- Pacientes en tratamiento con hierro

#### **4.3. Variables utilizadas en el estudio**

- Sexo: Variable cualitativa dicotómica. Hombre o mujer.
- Edad: Variable cuantitativa continua. Valor en meses.
- Hematíes (recuento glóbulos rojos): Variable cuantitativa continua. Valor en células/L.
- Hemoglobina: Variable cuantitativa continua. Valor en g/dl.
- Hematocrito: Variable cuantitativa continua. Valor en %.
- VCM: Variable cuantitativa continua. Valor en fL.
- HCM: Variable cuantitativa continua. Valor en pg.
- CHCM: Variable cuantitativa continua. Valor en g/L.
- ADE: Variable cuantitativa continua. Valor en fL.
- Hierro: Variable cuantitativa continua. Valor en  $\mu\text{g/dl}$ .
- Ferritina: Variable cuantitativa continua. Valor en mg/dl.
- IST (índice de saturación de la transferrina): Variable cuantitativa continua. Valor en %.

#### **4.4. Protocolos y/o intervenciones**

##### **4.4.1. Recogida de datos**

Los datos han sido recogidos durante la vigencia del Programa de Salud para personas con SD en la Comunidad Valenciana (7), y como se ha indicado, se dispone de 2210 registros que cumplen todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Dichos datos fueron obtenidos con la preceptiva información a padres, tutores y a las propias personas con síndrome de Down, obteniéndose en todos los casos los correspondientes consentimientos informados debidamente firmados. Se redactó un modelo de información y consentimiento adaptado a las personas con síndrome de Down para facilitar su comprensión. Los modelos que se utilizaron figuran como anexos al presente proyecto. En los anexos 9.1 y 9.2, los modelos de hoja de información y Consentimiento Informado para padres. En los anexos 9.3 y 9.4, para pacientes con síndrome de Down. En todos los documentos figura la Ley de Protección de datos del año 1999, ya derogada, pero se ha querido mostrar los documentos tal y como se utilizaron en su día.

#### **4.5. Análisis estadístico**

Se confeccionó una base de datos Excel 2013 extraída de la aplicación del Programa como aplicación exportadora de los datos al paquete estadístico SPSS v23.

Los datos se presentan utilizando estadísticos de tendencia central y de dispersión. Las variables cuantitativas se describen como media  $\pm$  desviación típica. Los datos de variables cualitativas se expresan como valor absoluto y porcentaje (%).

Para el estudio de la normalidad de las distribuciones se ha utilizado el test de Shapiro Wilk. La comparación entre los valores de las variables continuas se ha realizado mediante el test t de Student para datos independientes. El análisis de varianza (ANOVA) se utilizará para comparar 3 o más medias. La relación entre las variables continuas se establecerá mediante el coeficiente de correlación de Pearson y la asociación entre las variables categóricas se realizó mediante la prueba Chi2 normal o Chi2 corregida.

El análisis de los datos se realizará mediante el programa estadístico SPSS v23.0 y para todas las pruebas se aceptará un nivel de significación inferior a 0.05 en contraste bilateral.

Para la estimación de valores e intervalos de referencia se han seguido las recomendaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC) (60).

Los valores anómalos se detectaron usando el Criterio de Reed (61). Para el cálculo de los valores de referencia con el procedimiento no paramétrico, se ha utilizado el intervalo interfractílico central que engloba el 95% de datos de la distribución tras las transformaciones de normalización (logarítmica).

#### **4.6. Aspectos éticos**

En esta investigación se ha asegurado el cumplimiento en todo momento de los principios éticos estipulados en la Declaración de Helsinki (Versión Fortaleza). Ningún tipo de información privada, sensible o identificativa de los participantes se publicará, sino que se guardarán y codificarán y estarán sujetos al deber y derecho del secreto profesional estipulado en el Código de Deontología Médica del Consejo General de Colegios Oficiales De Médicos de España.

En la hoja de consentimiento informado y la hoja informativa se hizo constar que la participación es voluntaria y que el participante tiene el derecho a desistir y dejar de participar en cualquier momento, siguiendo las recomendaciones de Helsinki, así como de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Además, se obtuvo la aprobación y consentimiento del estudio por parte de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir. El documento de aprobación del citado Comité figura como anexo 9.5. Los investigadores de este trabajo tratarán los datos con las medidas de seguridad, conforme a Ley, necesarias para garantizar la confidencialidad y la integridad de toda esta información. El investigador principal disociará (anonimizará u omitirá) los datos, de manera que no pueda llegar a ser identificada por terceros. Los resultados del estudio estarán completamente compuestos de información no identificativa de personas.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. Resultados descriptivos

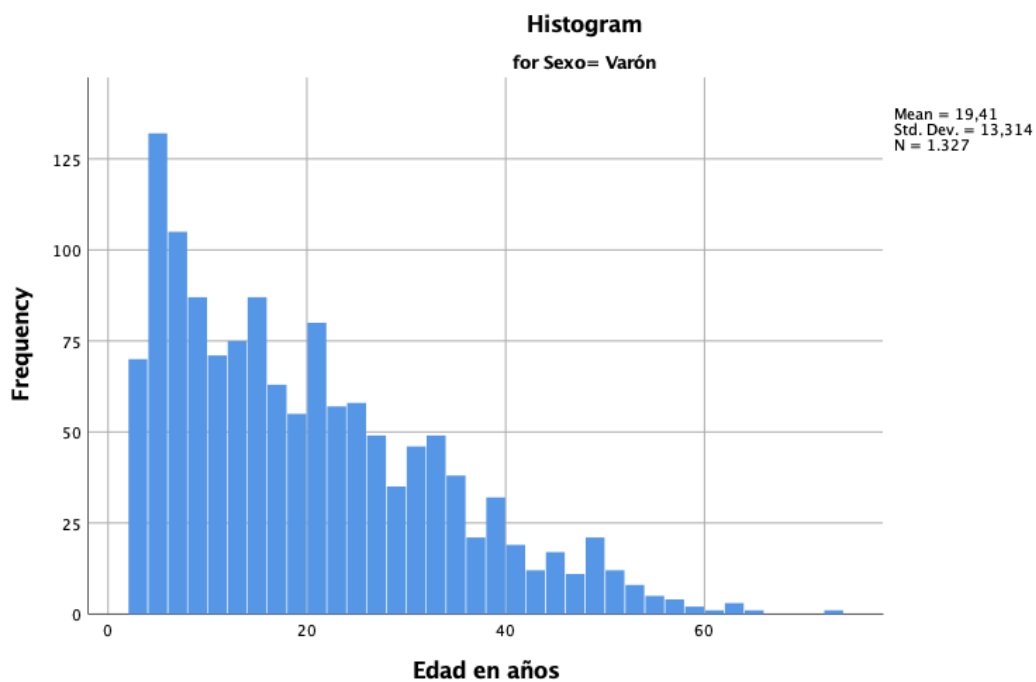
La muestra final analizada fue de 503 personas con síndrome de Down, de las que se han recuperado un total de 2209 resultados analíticos. La edad media era de 19,69 años (DE (desviación estándar) = 13,83). Un total de 277 (55,1%) eran varones y 226 (44,9%) mujeres. Analizando la edad por sexos encontramos:

**Tabla 5. Edad global y según sexo de los pacientes incluidos en el estudio**

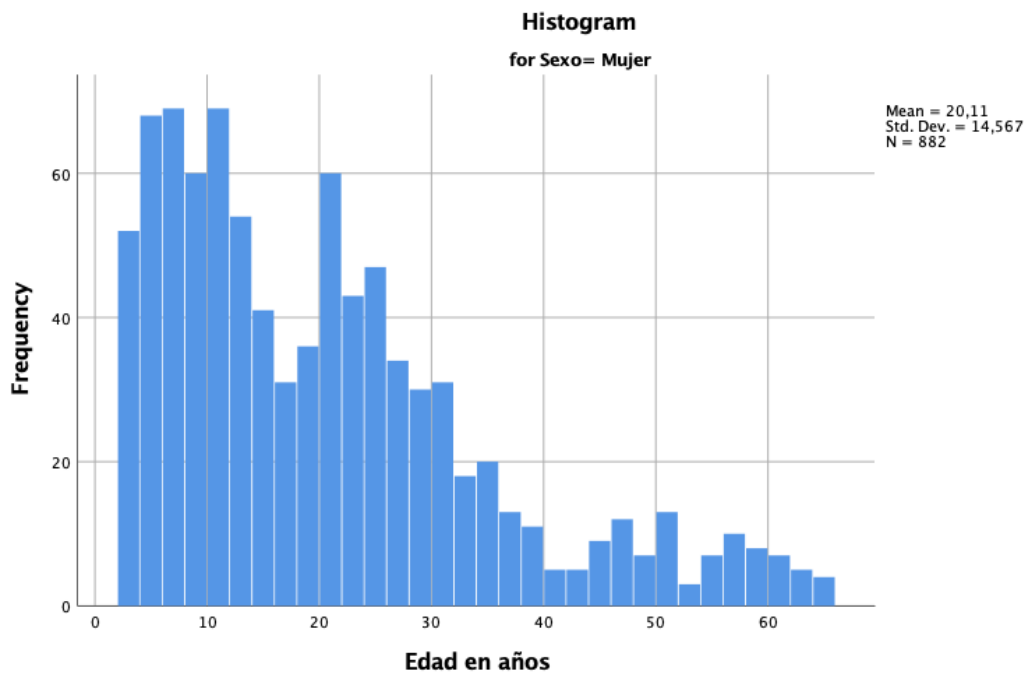
			Media	SD	Mínimo	Máximo	P-valor*
Edad en años (Global)			20	14	3	73	
Edad en años	Sexo	Varón	19	13	3	73	0,244
		Mujer	20	15	3	64	

\* Test T de Student para muestras independientes

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las edades de los hombres y de las mujeres (Student T test; p:0,244).



**Figura 3. Histograma de la edad de los varones**



**Figura 4. Histograma de la edad de las mujeres**

## 5.2. Análisis de los parámetros de la serie roja

**Tabla 6. Valores de la serie roja analizados en el estudio**

	Media	SD	Mínimo	Máximo
Hematíes	4750018	491206	1780000	6410000
Hemoglobina	14,9	1,9	7,1	34,7
Hematocrito	44,4	5,3	12,6	68,1
Volumen Corpuscular Medio	93,8	7,6	10,0	119,2
Hemoglobina Corpuscular Media	31,4	3,0	3,0	41,1
Concentración HCM	33,5	1,5	24,0	50,0
Ancho de distribución Eritrocitaria	15,2	6,8	1,3	89,0
Plaquetas	280928	75721	100000	715000
Hierro	87	34	6	198
Ferritina	122	159	3	2085
Índice de Saturación de Transferrina	34	30	0	241

\* DE: Desviación Estándar

### 5.3. Influencia del sexo en los parámetros hematológicos

**Tabla 7. Valores de la serie roja en función del sexo**

		Media	SD	Mínimo	Máximo	p-valor*
Hematíes	Varón	4864519	490580	1780000	6410000	<b>0,000</b>
	Mujer	4581980	442011	3330000	6310000	
Hemoglobina	Varón	15,3	1,9	10,1	34,7	<b>0,000</b>
	Mujer	14,3	1,8	7,1	33,5	
Hematocrito	Varón	45,4	5,5	14,4	68,1	<b>0,000</b>
	Mujer	42,8	4,6	12,6	67,8	
Volumen Corpuscular Medio	Varón	93,3	8,2	10,0	119,2	<b>0,028</b>
	Mujer	94,5	6,5	74,0	110,0	
Hemoglobina Corpuscular Media	Varón	31,4	3,2	3,0	41,1	0,553
	Mujer	31,5	2,7	12,4	39,3	
Concentración HCM	Varón	33,6	1,3	30,0	50,0	<b>0,001</b>
	Mujer	33,2	1,8	24,0	50,0	
Ancho de distribución Eritrocitaria	Varón	15,2	7,0	1,3	89,0	0,400
	Mujer	15,1	6,3	9,1	54,0	
Plaquetas	Varón	279094	77646	119000	715000	0,758
	Mujer	283740	72705	100000	521000	
Hierro	Varón	93	35	22	198	<b>0,001</b>
	Mujer	80	33	6	186	
Ferritina	Varón	154	191	3	2085	<b>0,000</b>
	Mujer	80	90	5	490	
Índice de Saturación de Transferrina	Varón	38	35	0	241	0,097
	Mujer	30	22	2	124	

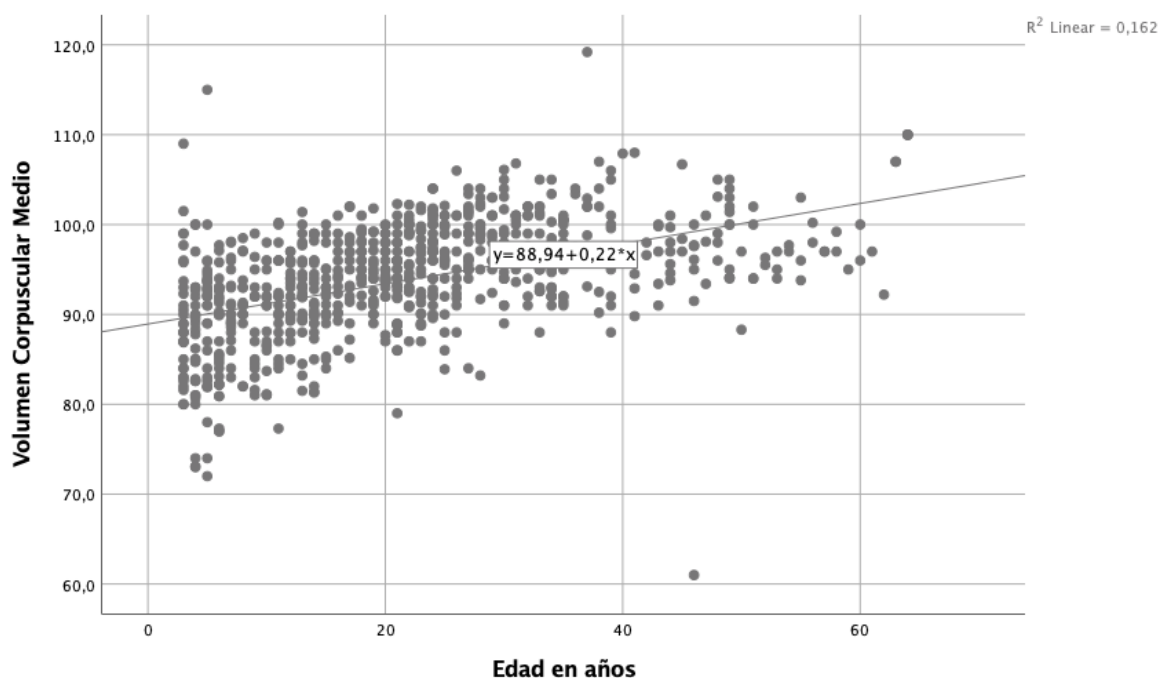
\* Test T de Student para muestras independientes \*\* DE: Desviación Estándar

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los hombres y de las mujeres en las siguientes variables:

- Hematíes. El valor de los hombres es significativamente mayor, de media 282539,082 (IC95% 212414,15 - 352664,01)
- Hemoglobina. El valor de los hombres es significativamente mayor, de media 1,05 (IC95% 0,8 - 1,3)
- Hematocrito. El valor de los hombres es significativamente mayor, de media 2,61 (IC95% 1,88 – 3,34)
- VCM. El valor de las mujeres es significativamente mayor, de media 1,19 (IC95% 1,13 – 2,26)
- CHCM: El valor de los hombres es significativamente mayor, de media 0,42 (IC95% 0,17 – 0,66)
- Hierro: El valor de los hombres es significativamente mayor, de media 12,4 (IC95% 4,84 – 19,79)
- Ferritina: El valor de los hombres es significativamente mayor, de media 74,28 (IC95% 43,74 – 104,82)

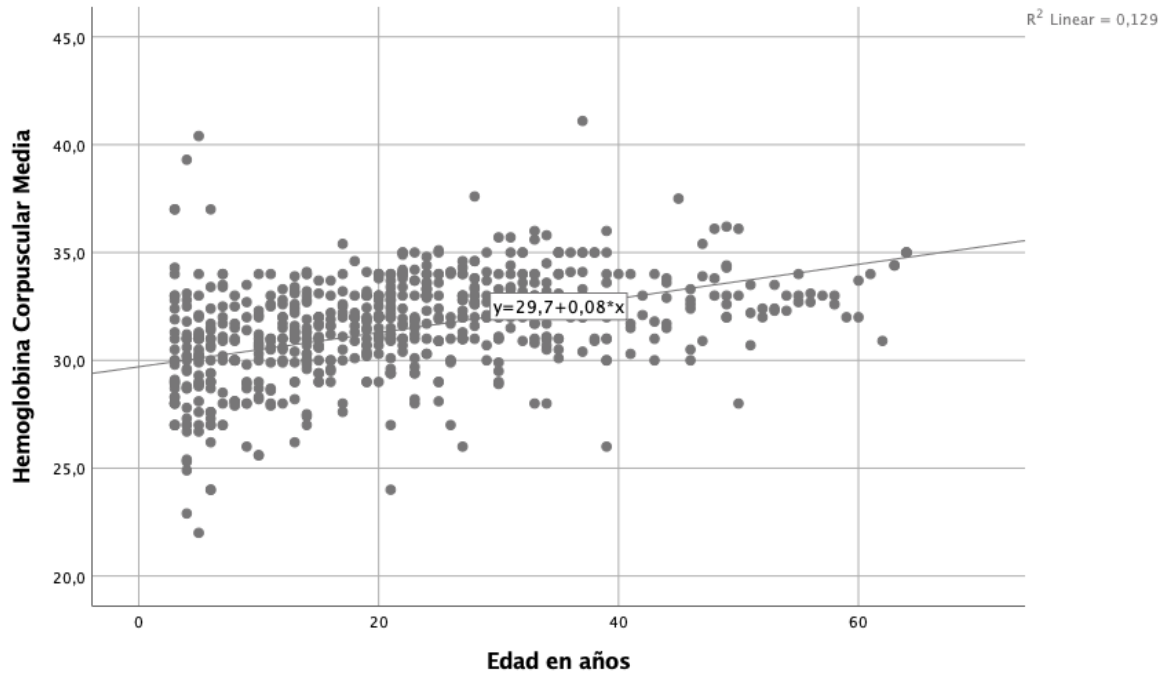
#### 5.4. Influencia de la edad en los parámetros hematológicos

Encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad y el VCM (Pearson Test;  $p=0,000$ ), como se puede apreciar en la siguiente figura. El VCM aumenta con la edad. La ecuación nos indica que, por cada año, el VCM aumenta de media en 0,22.



**Figura 5. Correlación entre VCM y edad**

También encontramos una correlación positiva estadísticamente significativa entre la edad y la HCM (Pearson Test;  $p=0,000$ ), como se puede apreciar en la siguiente figura. La HCM aumenta con la edad. La ecuación nos indica que, por cada año, la HCM aumenta de media en 0,08.



**Figura 6. Correlación entre HCM y edad**

No hay correlación edad-ADE (Pearson Test;  $p = 0,876$ )

Sí encontramos mucha correlación edad-Hemoglobina (Pearson Test;  $p = 0,000$ ) y también con el hematocrito (Pearson Test;  $p = 0,000$ ). En las siguientes figuras se aprecia cómo crecen la hemoglobina y el hematocrito con la edad, 0,04 de media por cada año en el caso de la hemoglobina y 0,1 cada año de media en el caso del hematocrito.

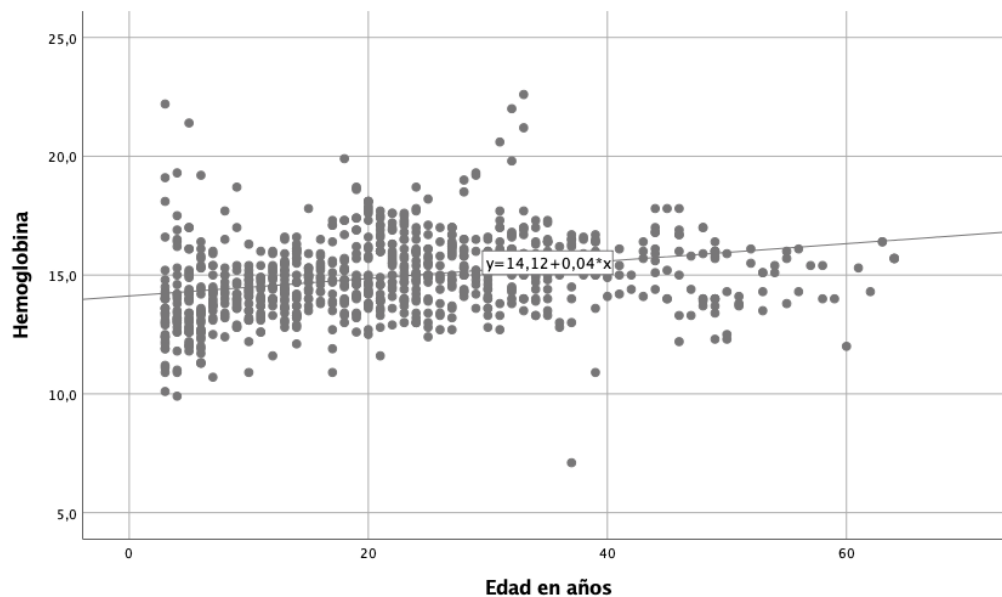


Figura 7. Correlación entre hemoglobina y edad

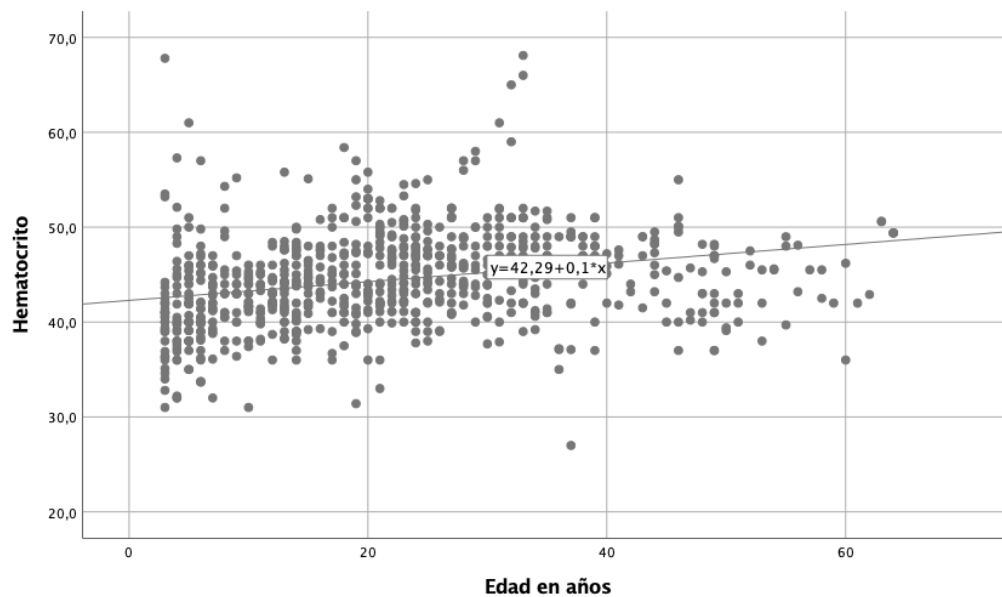


Figura 8. Correlación entre hematocrito y edad

## 5.5. Comparación entre valores hematológicos en síndrome de Down y población general

Valores de referencia encontrados para personas con síndrome de Down:

**Tabla 8. Valores de referencia para personas con síndrome de Down**

Reference Values	Lower value P2,5 (CI95%)	Upper value P97,5 (CI95%)
HEMATÍES (Global)	3852000 (3816200 – 3887800)	5700000 (5664200 – 5735800)
HEMATÍES (Femenino)	3770500 (3720000 – 3821000)	5784500 (5738000 – 5830000)
HEMATÍES (Masculino)	3997750 (3951000 – 4044000)	5596500 (5555000 – 5647000)
HEMATOCRITO (Global)	35 (34,63 – 35,37)	55 (54,63 – 55,37)
HEMATOCRITO (Femenino)	35 (34,50 – 35,50)	50,63 (50,13 – 51,13)
HEMATOCRITO (Masculino)	35 (34,51 – 35,49)	55,16 (54,67 – 55,65)
HEMOGLOBINA (Global)	11,9 (11,77 – 12,03)	18,44 (18,31 – 18,57)
HEMOGLOBINA (Femenino)	11,9 (11,71 – 12,09)	18,44 (18,25 – 18,63)
HEMOGLOBINA (Masculino)	12,1 (11,92 – 12,24)	18,7 (18,54 – 18,86)
VCM (Global)	80,73 (80,21 – 81,25)	105 (104,48 – 105,52)
VCM (Femenino)	80,1 (79,39 – 80,81)	106,8 (106,09 – 107,51)
VCM (Masculino)	80,9 (80,17 – 81,63)	103,4 (102,67 – 104,13)
HCM (Global)	26 (25,77 – 26,23)	35,6 (35,37 – 35,83)
HCM (Femenino)	25,6 (25,28 – 25,92)	35,7 (35,38 – 36,02)
HCM (Masculino)	26,4 (26,09 – 26,71)	35,1 (34,79 – 35,41)
CHCM (Global)	31 (30,88 – 31,12)	35,9 (35,78 – 36,02)
CHCM (Femenino)	30 (29,78 – 30,22)	35,9 (35,68 – 36,12)
CHCM (Masculino)	31,14 (31,00 – 31,28)	35,9 (35,76 – 36,04)
ADE (Global)	11,72 (11,17 – 12,27)	46 (45,45 – 46,55)
ADE (Femenino)	11,1 (10,29 – 11,91)	48,2 (47,39 – 49,01)
ADE (Masculino)	12,1 (11,36 – 12,84)	46 (45,26 – 46,74)

## 5.6. Relación entre la anemia y el síndrome de Down

Hombres con anemia:

**Tabla 9. Valores medios, máximos y mínimos en hombres con anemia**

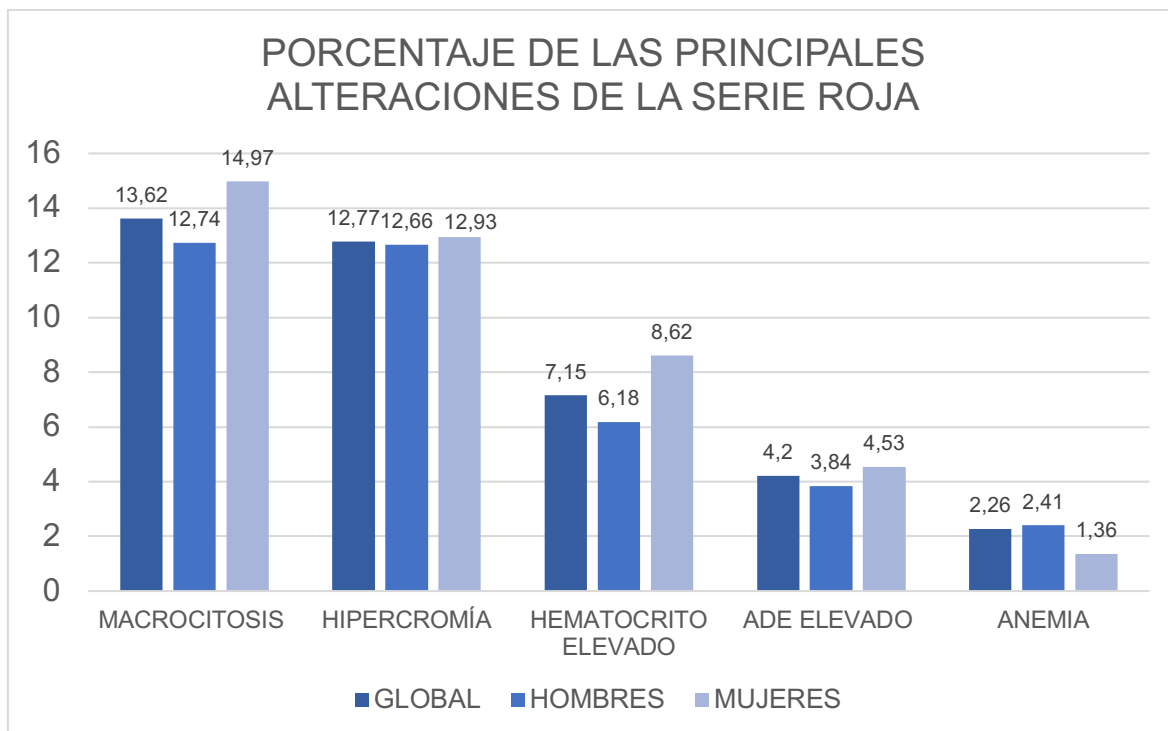
	Mínimo	Máximo	Media	SD
Edad en años	3	49	8,47	8,275
Hemoglobina	10,1	12,9	12,139	,7157
Volumen Corpuscular Medio	72,0	103,0	85,465	6,9818
Ferritina	12	508	93,90	131,675
Hierro	47	198	85,71	44,313
Índice de Saturación de Transferrina	14	86	34,96	29,003

Mujeres con anemia:

**Tabla 10. Valores medios, máximos y mínimos en mujeres con anemia**

	Mínimo	Máximo	Media	SD
Edad en años	3	39	12,75	13,226
Hemoglobina	7,1	11,9	10,892	1,3256
Volumen Corpuscular Medio	74,0	100,0	87,680	7,6071
Ferritina	8	74	32,53	36,112
Hierro	13	95	49,75	39,305
Índice de Saturación de Transferrina	20	20	20,12	.

### 5.7. Principales alteraciones hematológicas en nuestro estudio



**Figura 9. Porcentaje de las principales alteraciones de la serie roja.**

## 6. DISCUSIÓN

En los últimos años se están realizando múltiples estudios sobre el impacto de algunas alteraciones en los individuos con síndrome de Down, tales como alteraciones en las hormonas tiroideas o en la serie roja sanguínea, analizando sus posibles consecuencias e implicaciones y tratando de establecer unos valores de referencia adecuados para su correcta interpretación y manejo. Comprender cuales son los valores normales y sus alteraciones más frecuentes nos puede ayudar a establecer medidas adecuadas en la prevención y tratamiento de dichas patologías y sus posibles complicaciones.

Un porcentaje elevado de individuos con síndrome de Down en nuestro estudio presentan valores elevados en los siguientes parámetros: hematocrito (7,15%), hemoglobina (5,56%), VCM (13,62%), HCM (12,77%) y ADE (4,2%). En la mayoría de los casos son alteraciones aisladas, sin aparente significación clínica y consideradas intrínsecas a la trisomía 21.

A la hora de interpretar un análisis sanguíneo hay que tener en cuenta el sexo y la edad del paciente ya que algunos valores cambian y requieren una interpretación diferente, tanto en población general como en personas con síndrome de Down.

Hemos encontrado cifras mayores en casi todos los valores de la serie roja en hombres respecto a mujeres, en concreto de hemoglobina, hematocrito, glóbulos rojos y CHCM, mientras que el único valor que estaba más aumentado en mujeres es el VCM. Dichos hallazgos coinciden con el estudio de David de Gonzalo-Calvo et al (1), ya que concluyeron que existen diferencias significativas para casi todos los parámetros hematológicos según el sexo, pero por el contrario vieron que la CHCM, resultó estar más elevada en mujeres, y que la HCM era también mayor en mujeres, sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo en este último valor.

Respecto a la influencia de la edad en los parámetros hematológicos de la serie roja, hemos observado que el VCM y la HCM muestran una correlación positiva con la edad, coincidiendo con la mayoría de los estudios realizados hasta el momento (1,22,35,39,47).

Mientras que, en la cifra de hemoglobina, hematocrito, recuento total de glóbulos rojos y ADE hay discrepancias entre los diversos estudios, en nuestro estudio, hemos encontrado que conforme aumenta la edad, la hemoglobina y el hematocrito ascienden, en concreto, 0,04 de media por cada año en el caso de la hemoglobina y 0,1 cada año de media en el caso del hematocrito. Estos hallazgos concuerdan con los del estudio de Silvestre García de la Puente et al (35). Por contra, David de Gonzalo-Calvo et al (1), concluye que sucede al revés, la Hb (hemoglobina), hematocrito y glóbulos rojos descienden con la edad.

Si bien, hay que tener en cuenta el rango de edad de los pacientes analizados en cada estudio, ya que en el estudio de David de Gonzalo-Calvo et al (1), eran mayores de 18 años, mientras que en el de Silvestre García de la Puente et al (35), el rango de edad iba de 0 a 18 años. Por tanto, podría ser que de 0 a 18 años tanto la Hb como el hematocrito y recuento total de glóbulos rojos, aumenten con la edad, pero a partir de los 18 años, vayan sufriendo un descenso, aunque en nuestra muestra no hemos visto esto si no que siempre es creciente el valor de dichos parámetros a medida que aumenta la edad. Por último, aunque Silvestre García de la Puente et al (35) en su estudio concluyó que el ADE disminuía con la edad, y David de Gonzalo-Calvo et al (1), observó que con el aumento de edad se producía un ascenso del ADE, en nuestro estudio no hemos visto correlación entre la edad y el ADE.

Respecto a los parámetros hematológicos analizados, hemos observado valores de hematocrito, recuento de glóbulos rojos, Hb, ADE, VCM y HCM aumentados en pacientes con SD respecto a población general, sin embargo, el CHCM tiene valores similares a población general.

El recuento de glóbulos rojos de nuestros pacientes fue de 4750018 +/- 491206, situándose dentro del rango de referencia considerado para población

general. Al realizar el rango de valores en los individuos con SD observamos como hay una ligera variación en el límite superior de la normalidad, estando ligeramente aumentado.

En nuestro estudio hemos encontrado un valor promedio de hematocrito de  $44.4 \pm 5.3$  y de hemoglobina de  $14.9 \pm 1.9$ . Respecto a la policitemia, solo un 7,15% presentaban hematocrito mayor de 45-50% y un 5,56% una hemoglobina mayor de 15-17 g/dl.

El ancho de distribución eritrocitaria (ADE) se considera aumentado si es mayor de 15, lo cual quiere decir que hay una variación aumentada en el volumen de los glóbulos rojos. El valor promedio observado en nuestra muestra fue de  $15.2 \pm 6.8$ , observando un ADE > 15 solo en un 4,2% de los individuos. El rango de referencia que hemos encontrado según los pacientes analizados es P2,5-P97.5 11,72-46. No hemos encontrado un gran número de personas con ADE elevado, pero gran parte de ellos lo tienen muy aumentado, lo que provoca que el límite superior del rango de referencia sea tan elevado. De modo similar, David de Gonzalo-Calvo et al (1), concluyeron que el ADE en pacientes con SD tenía valores más elevados respecto al grupo control, pero sin estar fuera del rango de referencia de normalidad (P25-P75 13.2-14.4 pg). Si utilizamos el mismo criterio que el citado autor (1), el percentil 25 y 75, obtenemos como resultado 15,6 y 20,4, respectivamente, valores que continúan siendo superiores a los de población general.

En diversos estudios en los que se comparaban valores analíticos hematológicos en un grupo con síndrome de Down y en un grupo control, se vio que los pacientes con SD tenían niveles de hematocrito, hemoglobina y ADE dentro de los valores normales, pero estos estaban significativamente aumentados respecto al grupo control (1,39,41,62). Sin embargo, en nuestro estudio, si analizamos los rangos de referencia calculados a partir de las personas con SD de nuestra muestra, tanto el ADE como la Hb y hematocrito tienen aumentado el límite superior (P97.5) y, como consecuencia, los valores medios. Resulta importante

tener en cuenta dichos hallazgos ya que, a la hora de interpretarlos, si se establecieran unos valores de referencia específicos de síndrome de Down serían más representativos y se ajustarían más a sus valores reales pudiendo detectar mejor las posibles alteraciones.

Un 13,62% de individuos con síndrome de Down de nuestro estudio tenían macrocitosis en el hemograma, es decir, un VCM > 96,1 fL, por tanto, la macrocitosis es efectivamente la alteración hematológica más asociada al síndrome de Down y aumenta conforme aumenta la edad.

El valor promedio de VCM de nuestra muestra es de 94.5 +/- 6.5 en mujeres y 93.3 +/- 8.2 en hombres. Dicho valor medio es mayor en mujeres respecto a hombres y al analizar la macrocitosis, también observamos un mayor porcentaje en mujeres (14,97%) respecto a hombres (12,74%).

La macrocitosis es un hallazgo constante en todos los estudios realizados en individuos con síndrome de Down, si bien, es cierto que, varía tanto el valor de VCM a partir del cual es considerado macrocitosis, como su porcentaje entre los diferentes estudios. En 2022 en México, Silvestre García de la Puente et al (35), realizaron un estudio en el cual la macrocitosis estaba presente en el 60.4% de los sujetos con síndrome de Down, siendo el intervalo de confianza 95% en mujeres de entre 15-18 años de 95.71-97.02. Thomas J. Starc (41) comparó los valores hematológicos en población con síndrome de Down respecto a un grupo control, y observó macrocitosis (definida por VCM > 90fL) en el 45% de los individuos con síndrome de Down frente al 1% en el grupo control. Nancy J. Roizen (62) encontró un VCM medio en pacientes con SD de 86.9 fL. y concluyó que el 66% tenían un VCM mayor que el percentil 97, frente al 11% en el grupo control. El porcentaje de macrocitosis en el estudio de Natalia E Dixon et al fue del 22% (21).

Por tanto, podemos afirmar que los individuos con SD tienen un valor de VCM aumentado respecto a población general. El valor de VCM a partir del cual se considera macrocitosis en diversos estudios, es menor de 96.1, por lo que el porcentaje de macrocitosis probablemente sea mayor que en nuestro estudio. De

hecho, si en nuestra muestra analizamos el porcentaje de pacientes con VCM > 90 fL, asciende hasta un 27,75%.

Consideramos que la macrocitosis es un hallazgo característico e intrínseco de la trisomía 21, ya que en un 98% de los hombres y un 95,8% de mujeres solo encontramos VCM alterado en el hemograma, sin anemia ni policitemia.

El aumento de la hemoglobina corpuscular media es según nuestro estudio la segunda alteración hematológica más frecuentemente observada en las personas con síndrome de Down. Un 12,77% de los pacientes del estudio tenían hipercromía, es decir, una HCM >32 pg. El porcentaje obtenido es similar al del estudio de Silvestre García de la Puente et al (35), que fue de un 12.4%.

En nuestro estudio observamos una HCM media de 31.4 +/- 3. En el estudio de David de Gonzalo-Calvo y colaboradores (1), el valor medio de hemoglobina corpuscular media en el grupo de pacientes con síndrome de Down fue de 32.2 pg mientras que en el grupo control era menor, 29.9pg, coincidiendo con Bertha Ibarra (49) y Thomas J.Start (41), en los cuales también concluyeron que la HCM estaba aumentada respecto al grupo control. El límite superior (P95.5) de HCM en nuestro estudio fue 35.6, mayor que el límite superior del rango de referencia establecido, por tanto, en base a esto y a los estudios anteriormente nombrados, consideramos que los pacientes con SD tienen unos valores de HCM aumentados respecto a población general. Por último, de la misma manera que sucedía en el VCM, la HCM también aumenta con la edad.

La concentración de hemoglobina corpuscular media es un valor que también nos sirve para valorar la hipercromía de los glóbulos rojos, aunque menos utilizado. En nuestro estudio el valor promedio fue de 33,5 +/- 1.5. Consideramos, que la cifra de CHCM es parecida en personas con trisomía 21 y personas sin dicha condición genética, igual que observaron Bertha Ibarra et al (49), y David de Gonzalo-Calvo et al (1) en sus estudios.

Las dos alteraciones más frecuentemente vinculadas al síndrome de Down son la macrocitosis (VCM aumentado; 13,62%) y la hipercromía (HCM aumentada; 12,77%), en nuestro análisis, un 9,82% de pacientes tenían VCM y HCM aumentadas, que corresponden a un 9.86% mujeres y un 9.8% hombres.

En población general la macrocitosis y/o HCM aumentada de manera aislada son hallazgos que pueden no tener relevancia clínica ni patológica y no necesitar más estudios ni pruebas complementarias para filiar la causa, lo cual también se podría extrapolar a población con síndrome de Down. Aunque, como concluye Thomas J. Starc (41), los valores de referencia del volumen corpuscular medio y la hemoglobina corpuscular media pueden ser inapropiados para población con síndrome de Down y tener implicaciones importantes para el diagnóstico de deficiencia de hierro.

La importancia de la detección de la macrocitosis y su correcta interpretación en personas con síndrome de Down radica en su posible enmascaramiento del estado real del hierro. Por tanto, se debería, por un lado, establecer tablas de valores de referencia sanguíneos para niños con trisomía 21 y por otro, ante la mínima sospecha de deficiencia de hierro, añadir al estudio analítico medidas del estado del hierro como la ferritina, el índice de saturación de transferrina o el hierro sérico (41).

La prevalencia de deficiencia de hierro y anemia por déficit de hierro en personas con SD en el estudio realizado en EE. UU. (Estados Unidos) por Natalia E Dixon et al (21), fue de 10.5% y 2.6% respectivamente, concluyendo que la prevalencia era equiparable población general. Así mismo, Sarah J. Hart et al (53), establecieron una prevalencia de deficiencia de hierro del 6.66% y de anemia del 1.19%, y también Ariel Tenenbaum et al (2), en un estudio realizado en Israel concluyó que la prevalencia de anemia no difiere de la población general, siendo en su muestra el porcentaje de anemia del 8,1%. En contra posición, Shruti Mittal et al (63), concluye en su estudio realizado en EE. UU., que los pacientes con SD tienen una tasa de anemia mayor que la población general, con una prevalencia del 22.5%. Sin embargo, en un estudio realizado en Venezuela por Jorymar Y. Leal

Montiel et al (64), vieron que la prevalencia de anemia (5.92%), microcitosis e hipocromía es significativamente más baja en niños con SD con respecto a los niños sin dicha condición genética.

Como hemos podido observar, la prevalencia de anemia varía considerablemente según diferentes estudios, si bien es cierto que están realizados en diferentes países y el perfil de pacientes no es exactamente el mismo. Además, hay que tener en cuenta que varían los porcentajes de anemia dependiendo de la región geográfica y características del individuo. Por ello, resulta complicado hacer una comparación del porcentaje de anemia observado en nuestro estudio respecto a los estudios anteriormente nombrados, y también comparar con población general dicha prevalencia.

En nuestro estudio, se ha observado anemia, es decir, Hb menor de 12 en mujeres y 13 en hombres, en un 2,26% de pacientes (2,41% hombres y 1,36% mujeres). El porcentaje de anemia obtenido es similar al obtenido en el estudio de Natalia E Dixon et al (21) que fue del 2.6%, la cual concluyó que la prevalencia de anemia en personas con SD era equiparable a población general. La prevalencia de anemia en población general varía según el estudio o fuente consultada. En un estudio realizado por Trenado Luengo et al (65) en Cataluña (España) sobre la prevalencia de anemia en adultos, la prevalencia de anemia es de 3,78%, sin embargo, en un estudio realizado en Huesca (España), se estableció una prevalencia de 8.99%, siendo del 10,01% en mujeres y 7.77% en hombres (57).

De igual final, atendiendo a los artículos anteriormente nombrados, y según el porcentaje hallado en nuestro estudio, los individuos con síndrome de Down tendrían una menor prevalencia de anemia, coincidiendo con Jorymar Y. Leal Montiel et al (64), que también concluyó que las personas con SD tenían menor prevalencia de anemia.

Al analizar la frecuencia de anemia con respecto a la edad, no hemos observado correlación, aunque el 94% de los pacientes con anemia de nuestro estudio son menores de 20 años, y el 76% menores de 10 años. Hecho que

contrasta con el estudio de Ariel Tenenbaum et al (2), en el cual obtuvieron una prevalencia de anemia del 8,1%, aumentando con la edad, llegando a ser del 13.7% en niños mayores de 10 años.

El VCM es un parámetro hematológico que refleja el volumen corpuscular medio de los glóbulos rojos, y es ampliamente utilizado en pacientes con anemia para orientar la causa. Su valor normal oscila entre 80-96.1 en población general. Como hemos visto, los pacientes con SD tienen valores de VCM aumentados respecto a población general, entonces su interpretación puede ser errónea. De hecho, el 82.7% de los pacientes con anemia tienen el VCM dentro del rango de normalidad, un 4.3% tienen macrocitosis y solo un 13% microcitosis, siendo el rango mínimo y máximo de VCM en pacientes con anemia de 72-103 y 74-100, en hombres y mujeres respectivamente. En concordancia con el estudio realizado por Shruti Mittal et al (63), en el cual la prevalencia de anemia fue del 22.5%, siendo en la mayoría de los casos normocítica, en concreto en un 67.5%, mientras que fue macrocítica en un 27.5% y solo en un 5% microcítica.

En general, la anemia por déficit de hierro se caracteriza por tener un VCM bajo. Sin embargo, en pacientes con SD que tienen de base un VCM aumentado, ante una deficiencia de hierro, el VCM podría descender, pero mantenerse dentro del rango “normal” y entonces al analizar la anemia no considerar la deficiencia de hierro como causa. Por todo ello, concluimos que la macrocitosis puede contribuir al enmascaramiento del diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, y, por tanto, consideramos necesario ante una cifra de hemoglobina por debajo de lo normal en un paciente con SD, independientemente del VCM, realizar un estudio del metabolismo del hierro.

En cuanto al metabolismo del hierro, en los pacientes analizados en nuestro estudio, los valores medios de hierro, ferritina e IST están dentro del rango de referencia. Respecto al sexo, hemos encontrado valores de hierro y ferritina significativamente aumentados en hombres respecto a mujeres, siendo el valor promedio de 12.4 y 74.28 respectivamente.

La deficiencia de hierro se define por cifras bajas de hierro sérico, ferritina y/o IST, y analizándola en nuestro estudio, hemos encontrado disminución del hierro sérico en el 8.3% de pacientes, de ferritina en el 12.9% y de IST en el 40.1%.

Sarah J. Hart et al (53) en un estudio sobre la detección de deficiencia de hierro y/o anemia en SD observaron que en el 82% de los casos con deficiencia de hierro tenían cifras de Hb en rango normal. Sin embargo, en nuestro estudio todos los pacientes con hierro sérico bajo tienen cifras de Hb disminuidas. En cuanto al IST, el 61.9% además de IST bajo también tenían Hb disminuida y, por último, si nos fijamos en el valor de ferritina, solo 34.8% de los pacientes con ferritina baja tenían la Hb disminuida.

En los pacientes con anemia de nuestro estudio, el valor promedio de ferritina, hierro e IST estaban dentro del rango de referencia establecido para población general, aunque comparando con el total de pacientes con SD analizados dichos parámetros eran menores. De hecho, solo en un 1.4% de pacientes con anemia tenían algún parámetro del metabolismo del hierro descendido y, por tanto, la causa de dicha anemia es debida a la deficiencia de hierro. Dicha anemia suele tener el VCM bajo, así como la HCM, ferritina, IST y hierro sérico, mientras que el ADE suele aumentar. Debido a la importancia de la detección precoz de la deficiencia de hierro y la alta prevalencia de macrocitos en el SD, sería necesario añadir otros parámetros de rutina en su despistaje, además de la hemoglobina, el VCM y la HCM, ya que éstos podrían no verse alterados hasta etapas tardías.

Hemos podido comprobar que el VCM no es un buen indicador de déficit de hierro en personas con SD ya que, los pacientes que tienen anemia por deficiencia de hierro, la media del VCM es de 86 fL, es decir, dentro del rango de normalidad. De hecho, hasta un 87% tienen VCM normal o incluso aumentado, mientras que solo un 13% tienen microcitos (VCM descendido), que sería lo esperable en una anemia por déficit de hierro.

Natalia E Dixon et al (21), en su estudio observaron como el VCM, la HCM y el ADE combinados tenían poca sensibilidad para identificar pacientes con

deficiencia de hierro con o sin anemia, pero al añadir el índice de saturación de transferrina la sensibilidad mejoraba, concluyendo por tanto que el mejor parámetro individual para evaluar la presencia de deficiencia de hierro con o sin anemia, era este último. Sarah. J. Hart et al (53), estaban de acuerdo en que el parámetro individual que mayor sensibilidad tenía era el IST, pero consideraron que el parámetro que más discriminaba si había o no déficit de hierro era el ADE. Además, concluyeron que el ADE es el parámetro que se altera más precozmente en la deficiencia de hierro y consideraron que la combinación de ADE elevado más ferritina o IST bajos, tenía la mayor capacidad de diagnosticar si había deficiencia de hierro (53). Al analizar los pacientes con anemia de nuestro estudio, el 47,5% tenían el ADE elevado y un 8,5% el IST descendido, por tanto, coincidimos con los estudios anteriormente nombrados en que el ADE podría ser un buen marcador, pero en el caso del IST no hemos podido corroborarlo.

Hemos podido comprobar que si solo tenemos en cuenta el VCM se podría infradiagnosticar la deficiencia de hierro, y aunque no hemos encontrado mayor prevalencia de anemia en personas con SD, consideramos importante la monitorización a los niños con SD mediante la realización periódica de un hemograma y medición de las reservas de hierro, ya que los niños con trisomía 21 podrían ser más susceptibles a los efectos de la deficiencia de hierro y/o anemia, y al ser un problema prevenible y tratable podríamos evitar las consecuencias que se podrían producir en el desarrollo motor y neurocognitivo.

A la hora de interpretar un hemograma nos basamos en los valores de referencia para población general, ya que no hay unos valores asignados a población con síndrome de Down. En nuestro estudio hemos encontrado, valores medios dentro del rango de referencia en todos los parámetros hematológicos, excepto el ADE, que estaba por encima del límite superior. Sin embargo, al realizar un rango de referencia (P2.5-P97.5) a partir de nuestra muestra en pacientes con SD, observamos como en casi todos los parámetros hematológicos vemos que el límite superior es mayor que el establecido para población general, a excepción de la CHCM que es prácticamente igual.

En todos los individuos debemos hacer hincapié en detectar cualquier alteración que pueda tener repercusiones en su salud, pero especialmente en los individuos con síndrome de Down, ya que como hemos visto a lo largo del trabajo se asocian con muchas comorbilidades y patologías tales como hipotiroidismo, retraso mental o sordera. Entonces en vista a las diferencias existentes y corroboradas por múltiples estudios en cuanto a los valores hematológicos en la trisomía 21, sería interesante que se realizaran más estudios enfocados a establecer unos valores de referencia que puedan ser usados a la hora de interpretar los valores hematológicos en dichos pacientes.

Nuestro principal objetivo fue ayudar a determinar las alteraciones hematológicas más frecuentemente observadas en individuos con síndrome de Down y establecer unos valores de referencia adecuados. Debido a que la mayoría son alteraciones aisladas sin acompañarse de otras alteraciones analíticas y/o clínica acompañante, pensamos que no tienen implicaciones y que son características intrínsecas de la trisomía 21. Aun así, consideramos interesante la realización de más estudios orientados a analizar si los perfiles bioquímicos y hematológicos alterados pueden ser características del desarrollo (es decir, una consecuencia de las características genéticas específicas de las personas con síndrome de Down) o el resultado de un envejecimiento acelerado, teniendo en cuenta que también pueden reflejar comorbilidades o el uso de fármacos.

Este estudio demuestra que los hemogramas completos de las personas con síndrome de Down deben examinarse a través de un rango de referencia separado y más específico que el que se usa estándar para población general. La creación de un nuevo rango de referencia para la trisomía 21 podría disminuir las derivaciones a subespecialistas, evitar pruebas complementarias innecesarias y reducir la ansiedad y preocupación de los pacientes y familiares.

## 7. CONCLUSIONES

1. En el hemograma de personas con síndrome de Down encontramos alteraciones como macrocitosis o hiper Cromía, que son más frecuentes que en población general pero que no tienen significación clínica y parecen ser características intrínsecas del propio síndrome.
2. Hay diferencias significativas según el sexo, siendo las cifras de hemoglobina, el recuento de glóbulos rojos, el hematocrito y CHCM mayor en hombres y el VCM mayor en mujeres.
3. La edad influye en las cifras de la hemoglobina, hematocrito, VCM y HCM, siendo mayores conforme aumenta la edad.
4. Los parámetros hematológicos, exceptuando la CHCM, tienen unos valores más aumentados que en población general, y su límite superior (P97,5) difiere del considerado normal para población general, siendo más elevado.
5. Las alteraciones hematológicas más frecuentemente observada en el SD son la macrocitosis (13,62%) y la hiper Cromía (12,77%).
6. Las personas con síndrome de Down no tienen una mayor prevalencia de anemia respecto a la población general, siendo el porcentaje de 2,26%.
7. Pesa a no haber encontrado una mayor prevalencia de anemia, debido a la susceptibilidad del déficit de hierro y/o anemia en el desarrollo motor y neurocognitivo, consideramos importante monitorizar a los niños con SD mediante la realización periódica de un hemograma y medición de las reservas de hierro.
8. La macrocitosis podría ser causa de infradiagnóstico de la deficiencia de hierro y/o anemia, ya que en la mayoría de los casos el VCM no se ve alterado.
9. Son necesarios estudios más exhaustivos en caso de sospecha de anemia en los pacientes con SD, teniendo especial interés el ADE.
10. El límite superior (P97,5) está ligeramente elevado respecto a población general, por ello, sería interesante establecer un rango de referencia de parámetros hematológicos para personas con síndrome de Down para su correcta interpretación.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. de Gonzalo-Calvo D, Barroeta I, Nan MN, Rives J, Garzón D, Carmona-Iragui M, et al. Evaluation of biochemical and hematological parameters in adults with Down syndrome. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 13755
2. Tenenbaum A, Malkiel S, Wexler ID, Levy-Khademi F, Revel-Vilk S, Stepensky P. Anemia in Children with Down Syndrome. *Int J Pediatr.* 2011; 2011:1–5.
3. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1).
4. Carmichael CL, Majewski IJ, Alexander WS, Metcalf D, Hilton DJ, Hewitt CA, et al. Hematopoietic defects in the Ts1Cje mouse model of Down syndrome. *Blood.* 2009;113(9):1929–37.
5. Mang N, Vizitiu AC, Anghel A. Changes in the peripheral blood cell count in pediatric patients with Down syndrome. *Journal of International Medical Research.* 2019;47(8):3757–62.
6. Huete-García A, Otaola-Barranquero M. Demographic assessment of down syndrome: A systematic review. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2021;18:1–12.
7. Borrel Martínez JM. Programa Español de Salud para Personas con Síndrome de Down. 2021
8. Amr NH. Thyroid disorders in subjects with down syndrome: An update. *Acta Biomedica.* 2018;89(1):132–9.
9. Sommer HS. Trisomy 21 and Down syndrome-A short review. *Braz. J. Biol.* 2008;68(2):447-52.
10. Aasen HM, Solberg B, Stangenes KM, Nøhr EA, Eggebø TM. Trisomy 21 - incidence, diagnostics and pregnancy terminations 1999-2018. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2021;141(18).
11. Vičić A, Hafner T, Bekavac Vlatković I, Korać P, Habek D, Stipoljev F. Prenatal diagnosis of Down syndrome: A 13-year retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(6):731–5.

12. Bello MAR. Incidencia y prevalencia del síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down: Revista española de investigación e información sobre el Síndrome de Down.* 2007;(93):68–70.
13. Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner K, et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimer's and Dementia.* 2015;11(6):700–9.
14. Liu C, Yu T, Xing Z, Jiang X, Li Y, Pao A, et al. Triplications of human chromosome 21 orthologous regions in mice result in expansion of megakaryocyte-erythroid progenitors and reduction of granulocyte-macrophage progenitors. *Oncotarget.* 2018; 9(4): 4773–4786.
15. Capurro NN, Basualto CC, Olivos AA, Lein MG, Aristizabal LL, Torrente AG, et al. Congenital anomalies and comorbidities in neonates with down syndrome. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(5):732–40.
16. Alhuzaimi AN, Alotaibi NM, Alsuhaibani GI, Alanazi RK, Temsah MH. Congenital Heart Defect and Pulmonary Hypertension in Children With Down Syndrome: Clinical Profile Over Two Decades. *Cureus.* 2021;13(2)
17. Capurro NN, Basualto CC, Olivos AA, Lein MG, Aristizabal LL, Torrente AG, et al. Congenital anomalies and comorbidities in neonates with down syndrome. *Rev Chil Pediatr.* 2020;91(5):732–40.
18. Freeman SB, Torfs CP, Romitti PA, Royle MH, Druschel C, Hobbs CA, 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.
19. Pikora TJ, Bourke J, Bathgate K, Foley KR, Lennox N, Leonard H. Health conditions and their impact among adolescents and young adults with down syndrome. *PLoS One.* 2014;9(5).
20. Martínez-Macías FJ, Bobadilla-Morales L, González-Cruz J, Quiles-Corona M, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, et al. Descriptive study of the complete blood count in newborn infants with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(4):897–904.

21. Dixon NE, Crissman BG, Smith PB, Zimmerman SA, Worley G, Kishnani PS. Prevalence of iron deficiency in children with down syndrome. *Journal of Pediatrics*. 2010;157(6).
22. Harvey S, Wolter-Warmerdam K, Hickey Francis and Daniels D, DomBourian M, Ambruso DR, McKinney C. Blood counts in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(12).
23. Miller M, Cosgriff JM. Hematological abnormalities in newborn infants with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1983;16(2):173–7.
24. Moraleda Jiménez JM. Pregrado de hematología.4.Luzán 5; 2017.
25. Tefferi A, Hanson CA, Inwards DJ. How to Interpret and Pursue an Abnormal Complete Blood Cell Count in Adults. *Mayo Clin Proc*. 2005; 80(7):923-36
26. P. MT. Interpretación clínica del hemograma. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2015;26(6):713–25.
27. Yalew A, Terefe B, Alem M, Enawgaw B. Hematological reference intervals determination in adults at Gondar university hospital, Northwest Ethiopia. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):1–9.
28. Miller M, Cosgriff JM. Hematological Abnormalities in Newborn Infants With Down Syndrome. *American Journal of Medical Genetics*.1983;16(2):173-7.
29. Alsafadi TR, Hashmi S, Youssef H, Suliman A, Abbas H, Albaloushi M. Polycythemia in neonatal intensive care unit, risk factors, symptoms, pattern, and management controversy. *J Clin Neonatol*. 2014;3(2):93-98.
30. Bashir BA, Othman SA. Neonatal polycythaemia. *Sudan J Paediatr*. 2019;19(2):81–3.
31. Henry E, Walker D, Wiedmeier SE, Christensen RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: Data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A*. 2007;143(1):42–50.

32. Gunnink SF, Vlug R, Fijnvandraat K, van der Bom JG, Stanworth SJ, Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: Etiology, management and outcome. *Expert Review of Hematology*. 2014;7(3):387–95.
33. Nittala S, Subbarao GC, Maheshwari A. Evaluation of neutropenia and neutrophilia in preterm infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2012;25(5):100–3.
34. Maheshwari A. Neutropenia in the newborn. *Curr Opin Hematol*. 2014; 21(1):43–9.
35. García de la Puente S, Flores-Arizmendi KA, Guerrero-Tapia YY, Vargas-Robledo TT, López-Santiago NC. Blood cytology in children with down syndrome. *BMC Pediatr*. 2022;22(1):387.
36. Pappo AS, Fields BW, Buchanan GR. Etiology of Red Blood Cell Macrocytosis During Childhood: impact of new diseases and therapies. *Pediatrics*. 1992;89(6 Pt 1):1063-7.
37. Ibarra B, Rivas F, Medina C, Franco ME, Romero-García F, Enriquez C, Galarza M, Hernández-Córdova A, Hernández T. Hematological and biochemical studies in children with Down syndrome. *Ann Genet*. 1990;33(2):84-7.
38. Kuo E, Kumarapeli AR. Placental pathology in down syndrome-associated transient abnormal myelopoiesis. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2020;144(3):388–93.
39. David O, Fiorucci C, Tosi MT, Altare F, Valori A, Saracco P, et al. Hematological studies in children with Down syndrome. *Pediatr Hematol Oncol*. 1996;13(3):271-5.
40. Nitzan I, Kasirer Y, Mimouni FB, Fink D, Wasserteil N, Hammerman C, et al. Elevated nucleated red blood cells in neonates with Down syndrome and pulmonary hypertension. *J Pediatr*. 2019;213:232–4.
41. Starc TJ. Erythrocyte macrocytosis in infants and children with Down syndrome. *J Pediatr*. 1992;121(4):578–81.
42. Culp-Hill R, Zheng C, Reisz JA, Smith K, Rachubinski A, Nemkov T, et al. Red blood cell metabolism in down syndrome: hints on metabolic derangements in aging. *Blood Adv*. 2017;1(27):2776–80.

43. Roizen NJ, Amarose AP. Hematologic abnormalities in children with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;46(5):510–2.
44. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of Macrocytosis. 2009;79(3):203-8
45. Kauffmann T, Evans DS. Macrocytosis. StatPearls Publishing. 2022.
46. Garcez ME, Peres W, Salvador M. Oxidative stress and hematologic and biochemical parameters in individuals with down syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(12):1607–11.
47. Wachtel TJ, Pueschel SM. Macrocytosis in Down syndrome. *Am J Ment Retard.* 1991;95(4):417–20.
48. Ordonez FJ, Rosety-Plaza M, Rosety-Rodriguez M. Glucose-6-phosphatedehydrogenase is also increased in erythrocytes from adolescents with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2006;11(2):84–7.
49. Ibarra B, Rivas F, Medina C, Franco ME, Romero-García F, Enriquez C, et al. Hematological and biochemical studies in children with Down syndrome. *Ann Genet.* 1990;33(2):84–7.
50. Pappo AS, Fields BW, Buchanan GR. Etiology of red blood cell macrocytosis during childhood: impact of new diseases and therapies. *Pediatrics.* 1992;89(6 Pt 1):1063–7.
51. Gerli G, Zenoni L, Locatelli GF, Mongiat R, Piattoni F, Orsini GB, et al. Erythrocyte antioxidant system in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2005;37(S7):272–3.
52. James R, Kinsey S. Haematological disorders in Down syndrome. *Paediatrics and Child Health.* Churchill Livingstone; 2009;19(8):377–80.
53. Hart SJ, Zimmerman K, Linardic CM, Cannon S, Pastore A, Patsiogiannis V, et al. Detection of iron deficiency in children with Down syndrome. *Genetics in Medicine.* 2020;22(2):317–25.
54. Mittal S, Boan AD, Pereira-Smith S, LaRosa A. Screening for anemia in children with Down syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2020;41(2):141–4.

55. Milovanovic T, Dragasevic S, Nikolic AN, Markovic AP, Lalosevic MS, Popovic DD, et al. Anemia as a Problem: GP Approach. *Digestive Diseases*. S. Karger AG.2022;40(3):370–5.
56. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Ann N Y Acad Sci*. 2019;1450(1):15-31.
57. Antonio García-Erce J, Lorente-Aznar T, Rivilla-Marugán L. Influence of gender, age and residence altitude on haemoglobin levels and the prevalence of anaemia. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(11):424-429.
58. Elstrott B, Khan L, Olson S, Raghunathan V, DeLoughery T, Shatzel JJ. The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *Eur J Haematol*. 2020;104(3):153–61.
59. Killip S, Bennett JM, Chambers MD. Iron deficiency anemia. *Am Fam Physician*. 2007;75(5):671-8.
60. SEQC. Sociedad Española de bioquímica clínica y patología molecular. [Online]. Disponible en <http://www.seqc.es/>.
61. Reed AH, Henry RJ, Mason WB. Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clin Chem*. 1971;17(4):275–84.
62. Roizen NJ, Amarose AP. Hematologic Abnormalities in Children With Down Syndrome. *Am J Med Genet*. 1993;46(5):510-2.
63. Mittal S, Boan AD, Pereira-Smith S, Larosa A. Screening for Anemia in Children with Down Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2020;41(2):141-144.
64. Leal Montiel JY, Ortega P, Amaya D, Chávez CJ. Anemia y depleción de las reservas de hierro en niños con Síndrome de Down. *Arch Venez Pueric Pediatr*. 2009;72(2):53–8.
65. Trenado Luengo B, García-Sierra R, Wilke Trinxant MA, Naval Pulido ME, Lleal Barriga C, Torán-Monserrat P. Epidemiology of anemia in adults: A population based study. *Semergen*. 2022;48(8).

## 9. ANEXOS

### 9.1. Hoja de información para padres

#### INFORMACIÓN PARA LOS PADRES DE LOS NIÑOS PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO

Lea atentamente esta información:

*Se le ha invitado a dar su consentimiento para que los datos de su hijo figuren en la base de datos del Programa de Salud y puedan ser utilizados en el futuro para proyectos de investigación en los que participe el equipo del programa, siempre, manteniendo la anonimidad. Antes de tomar una decisión y firmar el documento, es importante que usted entienda lo que le pedimos. Por favor, tómese el tiempo que necesite para leer detenidamente la siguiente información y consultar lo que desee. Pregúntele al médico de su hijo si hay algo que no está claro o si desea obtener más información.*

Sr., Sra.:.....

En el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia se lleva a cabo un Programa de Salud para personas con Síndrome de Down. En este documento, queremos solicitar su autorización para que los datos clínicos de su hijo que se han recogido o se recojan lo largo del seguimiento en el Programa de Salud que se ha realizado en el **Hospital** y que se hallan guardados en su historia clínica, puedan utilizarse para los trabajos de investigación que se lleven a cabo dentro del Programa de Salud y por el equipo asistencial que desarrolla este programa.

El consentimiento significa que está de acuerdo en que su hijo participe libremente. Si es así, le pedimos que rellene los datos del consentimiento y firme el formulario.

## **QUE LE ESTAMOS PIDIENDO**

Permitir que utilicemos sus datos no le va a suponer ningún examen médico ni análisis de sangre suplementario, simplemente, los datos que hemos recogido en cada visita, los vamos a almacenar en una base de datos a la que sólo tendremos acceso las personas que pertenecemos al programa de salud y los vamos a utilizar para poder reflexionar sobre la clínica del síndrome de Down junto a la comunidad científica.

## **¿CUALES SON LOS BENEFICIOS?**

Aunque es posible que a su hijo no le reporte ningún beneficio directo, los resultados que obtengamos en nuestra investigación pueden contribuir a la mejora en el conocimiento del síndrome de Down y en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades asociadas, de modo que, en el futuro, otras personas con Síndrome de Down, puedan beneficiarse.

## **¿QUE PUEDE ESPERAR DE SU PARTICIPACIÓN?**

No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por participar en ésta investigación. Sin embargo, si las investigaciones que se pudieran realizar tuvieran éxito, podrían ayudar en el futuro a pacientes que tienen la misma condición o padecen otras enfermedades similares. La información no será vendida o distribuida a terceros con fines comerciales.

## **¿COMO VAMOS A RESPETAR SUS DERECHOS?**

En la base de datos, se utilizarán unas claves para que no se le identifique. Como le hemos dicho antes, solo las personas del equipo del programa de salud tendrán acceso a los datos de su historia que figuran en la base de datos. Los datos de su historia clínica serán custodiados en los términos previstos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, y en el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre. Sus datos personales

y de salud serán incorporados a un Fichero de datos para su tratamiento, de acuerdo con lo estipulado en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de Carácter Personal, de 13 de diciembre (LOPD). Siempre podrá ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, y de revocación del consentimiento, en los términos previstos en la normativa aplicable, es decir, que cuando quiera, puede retirar sus datos o hacernos cambiar lo que no sea correcto.

### **¿ES OBLIGATORIO DAR EL CONSENTIMIENTO Y PARTICIPAR?**

La participación en este proyecto de investigación es voluntaria y puede cancelarse en cualquier momento. Si rechaza participar, no pasará absolutamente nada. Si se retira del proyecto, puede decidir si los datos utilizados hasta ese momento, deben borrarse o si se pueden seguir utilizando tras haberlos convertido en anónimos (p. ej., eliminando los datos de la información identificativa, incluido el código, para que resulte imposible volver a identificarlos). Puede solicitar a los investigadores que le proporcionen los datos almacenados en el registro y que corrijan los errores en ellos en cualquier momento.

### **INFORMACIÓN DE CONTACTO**

Si tiene alguna pregunta sobre este proyecto de investigación, puede consultar en cualquier momento a los Investigadores principales: **Dr. Rafael Fernández-Delgado (963983213) y Dra. Beatriz Tomás.**

Si decide participar en este proyecto, rellene y firme el formulario de consentimiento que le proporcionamos.

## 9.2. Consentimiento informado para padres

### EJEMPLAR PARA EL PACIENTE

#### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

D./Dña.....  
..de.....años de edad, con domicilio en  
.....DNI.....

D./Dña.....  
..de.....años de edad, con domicilio  
en.....,.....DNI.....

.....en calidad de representante (en caso de minoría legal o  
incapacidad) de.....con  
DNI.....

**Padre/Madre del menor:**  
**D..... de..... años**  
**de edad**

#### DECLARO

- Que he leído la hoja de información que se me ha entregado.
- Que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado.
- Que he podido realizar observaciones y me han sido aclaradas las dudas que he planteado.
- Que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Que de forma libre y voluntaria cedo los datos que se hallan recogidos en mi historia clínica para que figuren en la base de datos para la investigación en Síndrome de Down
- Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas.

#### CONSIENTO

- Que se utilicen los datos que se hallan recopilados en mi historia clínica para el mencionado estudio.

- Que el investigador pueda acceder a mis datos en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.
- Que el personal del centro me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos y/o tomar nuevas muestras.  Sí  
 No

Deseo incluir la siguiente restricción al uso de mis datos:

.....  
.....

Fdo.: D./Dña .....

En ..... a..... de ..... de 20.....

**Si el sujeto del estudio es un adolescente capaz intelectual y emocionalmente de entre 12 y 16 años debe de ser oída su opinión y autorizar su participación en el estudio firmando también este consentimiento. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con 16 años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación y será el propio sujeto del estudio quien firmará el consentimiento (Ley 41/2002).**

#### **Declaración Investigador:**

He informado debidamente al participante

Fdo.: ..... DNI .....

En ..... a ..... de ..... de 20...

#### **REVOCACIÓN**

Fdo.: D./Dña .....

Revoco el consentimiento cedido para la utilización de mis datos para el estudio propuesto

En ..... a..... de ..... de 20.....

## EJEMPLAR PARA EL CENTRO

### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

D./Dña.....  
..de.....años de edad, con domicilio en  
.....DNI.....  
.....

D./Dña.....  
..de.....años de edad, con domicilio  
en.....,.....DNI.....  
.....en calidad de representante (en caso de minoría legal o  
incapacidad) de.....con  
DNI.....

### DECLARO

- Que he leído la hoja de información que se me ha entregado.
- Que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado.
- Que he podido realizar observaciones y me han sido aclaradas las dudas que he planteado.
- Que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Que de forma libre y voluntaria cedo los datos que se hallan recogidos en mi historia clínica para el estudio que se me ha propuesto
- Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas.

### CONSIENTO

- Que se utilicen los datos que se hallan recopilados en mi historia clínica para el mencionado estudio.
- Que el investigador pueda acceder a mis datos en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.
- Que el personal del centro me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos y/o tomar nuevas muestras.  Sí

No

Deseo incluir la siguiente restricción al uso de mis datos:

.....  
.....

Fdo.: D./Dña .....

En ..... a..... de ..... de 20.....

**Si el sujeto del estudio es un adolescente capaz intelectual y emocionalmente de entre 12 y 16 años debe de ser oída su opinión y autorizar su participación en el estudio firmando también este consentimiento. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con 16 años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación y será el propio sujeto del estudio quien firmará el consentimiento (Ley 41/2002).**

#### **Declaración Investigador:**

He informado debidamente al participante

Fdo.: ..... DNI .....

En ..... a ..... de ..... de 20...

#### **REVOCACIÓN**

Fdo.: D./Dña .....

Revoco el consentimiento cedido para la utilización de mis datos para el estudio propuesto

En ..... a..... de ..... de 20.....

### **9.3. Hoja de información para pacientes**

#### **QUERIDO PACIENTE**

Como sabes, en el Servicio de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valencia se lleva a cabo un Programa de Salud para personas con Síndrome de Down.

Queremos pedir tu autorización para que tus datos clínicos que se han recogido en el seguimiento en el Programa de Salud y que están guardados en tu historia clínica, puedan utilizarse para los trabajos de investigación que se hagan en el Programa de Salud.

El consentimiento significa que entiendes lo que te pedimos y acuerdas participar libremente.

Si estás de acuerdo y tus padres dicen que está bien, puedes escribir o permitir que escribamos tu nombre y firmar en el formulario de consentimiento en la última parte.

#### **QUE TE PEDIMOS**

Permitir que utilicemos tus datos no te va a suponer ningún examen médico ni análisis de sangre suplementario.

Los datos que hemos recogido en cada visita, los vamos a almacenar en una base de datos a la que sólo tendremos acceso las personas que pertenecemos al programa de salud

Los vamos a utilizar para poder aprender más sobre el síndrome de Down junto a la comunidad científica.

#### **¿CUALES SON LOS BENEFICIOS?**

Aunque es posible que para ti no haya ningún beneficio directo, los resultados que obtengamos en nuestra investigación pueden mejorar el conocimiento del síndrome de Down.

Así, en el futuro, otras personas con Síndrome de Down, puedan beneficiarse.

## ¿QUE PUEDES ESPERAR?

No recibirás ninguna compensación económica o de otro tipo.

Sin embargo, si las investigaciones tuvieran éxito, podrían ayudar en el futuro a pacientes que tienen la misma condición o padecen otras enfermedades parecidas.

La información no será vendida o distribuida a terceros con fines comerciales.

## ¿COMO VAMOS A RESPETAR TUS DERECHOS?

En la base de datos, se utilizarán unas claves para que no se te identifique.

Sólo las personas del equipo del programa de salud tendrán acceso a los datos de tu historia en la base de datos. Los datos de tu historia serán custodiados en los términos previstos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, y en el RD 1716/2011, de 18 de noviembre.

Tus datos personales y de salud serán incorporados a un Fichero de datos para su tratamiento, de acuerdo con lo estipulado en la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de datos de Carácter Personal, de 13 de diciembre (LOPD).

Siempre podrás ejercitar los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición al tratamiento de datos de carácter personal, y de revocación del consentimiento, en los términos previstos en la normativa aplicable, es decir, que **cuando quieras, puedes retirar tus datos o hacernos cambiar lo que no sea correcto.**

## ¿ES OBLIGATORIO DAR EL CONSENTIMIENTO Y PARTICIPAR?

La participación en este proyecto es voluntaria y puede cancelarse en cualquier momento.

Si rechazas participar, no pasará absolutamente nada. Si te retiras del proyecto, puedes decidir si los datos utilizados hasta ese momento, deben borrarse o si se pueden seguir utilizando tras haberlos convertido en anónimos.

Puedes solicitar a los investigadores que te proporcionen los datos almacenados

en el registro y que corrijan los errores en ellos en cualquier momento.

## **INFORMACIÓN DE CONTACTO**

Si tienes alguna pregunta sobre este proyecto de investigación, puedes consultar en cualquier momento a los Investigadores principales: **Dr. Rafael Fernández-Delgado (963983213) y Dra. Beatriz Tomás.**

Si decides participar en este proyecto, rellena y firma el formulario de consentimiento que te proporcionamos.

## 9.4. Consentimiento informado para pacientes

### EJEMPLAR PARA EL PACIENTE

#### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

D./Dña.....de.....añ  
os de edad, con domicilio en

.....

DNI.....

D./Dña.....  
..de.....años de edad, con domicilio en

.....

DNI.....en calidad de representante (en caso de minoría  
legal o incapacidad)  
de.....con

DNI.....

#### DECLARO

- Que he leído la hoja de información que se me ha entregado.
- Que he comprendido las explicaciones que se me han dado
- Que he podido realizar observaciones y me han sido aclaradas las dudas que he planteado.
- Que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Que de forma libre y voluntaria cedo los datos que se hallan recogidos en mi historia clínica para que figuren en la base de datos para la investigación en Síndrome de Down
- Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas.

## CONSIENTO

- Que se utilicen los datos que se hallan recopilados en mi historia clínica para el mencionado estudio.
- Que el investigador pueda acceder a mis datos en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.
- Que el personal del centro me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos y/o tomar nuevas muestras.

Sí             No

- Deseo incluir la siguiente restricción al uso de mis datos:

.....

Fdo.: D./Dña .....

En ..... a ..... de ..... de 20.....

**Si el sujeto del estudio es un adolescente capaz intelectual y emocionalmente de entre 12 y 16 años debe de ser oída su opinión y autorizar su participación en el estudio firmando también este consentimiento. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con 16 años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación y será el propio sujeto del estudio quien firmará el consentimiento (Ley 41/2002).**

### Declaración Investigador:

He informado debidamente al participante

Fdo.: ..... DNI .....

En ..... a ..... de ..... de 20...

### REVOCACIÓN

Fdo.: D./Dña .....

Revoco el consentimiento cedido para la utilización de mis datos para el estudio propuesto

En ..... a ..... de ..... de 20.....

## EJEMPLAR PARA EL CENTRO

### DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO

D./Dña.....de.....añ  
os de edad, con domicilio en

.....  
DNI.....

D./Dña.....  
..de.....años de edad, con domicilio en

.....  
DNI.....en calidad de representante (en caso de minoría  
legal o incapacidad)  
de.....con

DNI.....

### DECLARO

- Que he leído la hoja de información que se me ha entregado.
- Que he comprendido las explicaciones que se me han dado
- Que he podido realizar observaciones y me han sido aclaradas las dudas que he planteado.
- Que puedo revocar el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Que de forma libre y voluntaria cedo los datos que se hallan recogidos en mi historia clínica para que figuren en la base de datos para la investigación en Síndrome de Down
- Que puedo incluir restricciones sobre el uso de las mismas.

## CONSIENTO

- Que se utilicen los datos que se hallan recopilados en mi historia clínica para el mencionado estudio.
- Que el investigador pueda acceder a mis datos en la medida en que sea necesario y manteniendo siempre su confidencialidad.
- Que el personal del centro me contacte en el futuro en caso de que se estime oportuno añadir nuevos datos a los recogidos y/o tomar nuevas muestras.

Sí       No

- Deseo incluir la siguiente restricción al uso de mis datos:

.....

Fdo.: D./Dña .....

En ..... a ..... de ..... de 20.....

**Si el sujeto del estudio es un adolescente capaz intelectual y emocionalmente de entre 12 y 16 años debe de ser oída su opinión y autorizar su participación en el estudio firmando también este consentimiento. Cuando se trate de menores no incapaces ni incapacitados, pero emancipados o con 16 años cumplidos, no cabe prestar el consentimiento por representación y será el propio sujeto del estudio quien firmará el consentimiento (Ley 41/2002).**

### Declaración Investigador:

He informado debidamente al participante

Fdo.: ..... DNI .....

En ..... a ..... de ..... de 20...

### REVOCACIÓN

Fdo.: D./Dña .....

Revoco el consentimiento cedido para la utilización de mis datos para el estudio propuesto

En ..... a ..... de ..... de 20...

## 9.5. Documento de aprobación del comité de ética



### **INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA UNIVERSIDAD CATOLICA DE VALENCIA SAN VICENTE MÁRTIR (CEI).**

Dra. Mar Aranda Jurado, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir

Certifico que:

Ha tenido entrada en la reunión del Comité de Ética de la Investigación (CEI) de la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir en su reunión, de fecha **23 de febrero de 2023**, la solicitud de evaluación del proyecto de investigación, relacionado a continuación:

Título: **“Alteraciones de la serie roja en el síndrome de Down”.**

Código del proyecto: **UCV/2022-2023/130**

Investigador Principal: **Marcelino Pérez Bermejo**

El Comité de Ética de la Investigación ha acordado **informar favorablemente el mismo.**

Valencia, 24 de febrero de 2023.

**Mar Aranda Jurado**  
Secretaria del Comité de Ética de la Investigación

## 9.6. Póster

# ALTERACIONES DE LA SERIE ROJA EN EL SÍNDROME DE DOWN

María Edo Alegre  
Tutor: Marcelino Pérez Bermejo

### INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más común en recién nacidos vivos.

La trisomía 21 se ha relacionado con rasgos fenotípicos, alteraciones del desarrollo cognitivo, malformaciones cardíacas o gastrointestinales y patologías tales como hipotiroidismo, celiacía, enfermedades autoinmunes o alteraciones hematológicas.

Neutrofilia, trombocitopenia, macrocitosis y policitemia son alteraciones hematológicas encontradas con frecuencia en neonatos con síndrome de Down. En los primeros años de vida suelen resolverse, mientras que la macrocitosis permanece en la mayoría de los casos.

Fuera del periodo neonatal, además de la macrocitosis, son frecuentes alteraciones de la serie roja, tales como hiperchromía, ADE, hematocrito o hemoglobina elevados.

Se postula que dichas alteraciones podrían ser intrínsecas del síndrome y no tener significación patológica, aunque si podría conllevar a un enmascaramiento del diagnóstico de deficiencia de hierro y/o anemia.

Este estudio se plantea con el objetivo de obtener un mejor conocimiento de los valores analíticos de la serie roja en el hemograma de personas con síndrome de Down y tratar de establecer unos valores de referencia.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, longitudinal retrospectivo y analítico multivariante de carácter exploratorio.

El análisis incluye 2209 personas con síndrome de Down que acuden al Programa de Salud para personas con SD en la Comunidad Valenciana, de los cuales un 60.1% son hombres y un 39.9% mujeres.

### CONCLUSIONES

La alteración hematológica más frecuentemente observada en el SD es la macrocitosis (13,62%), seguida de la hiperchromía (12,77%).

Los parámetros hematológicos, exceptuando la CHCM, tienen unos valores más aumentados que en población general

El límite superior (P97,5) está ligeramente elevado respecto a población general.  
**Sería interesante establecer un rango de referencia de parámetros hematológicos para personas con síndrome de Down.**

Las personas con síndrome de Down no tienen una mayor prevalencia de anemia respecto a población general, siendo el porcentaje de 2,26%.

La edad y sexo son variables a tener en cuenta ya que influyen en los parámetros hematológicos.

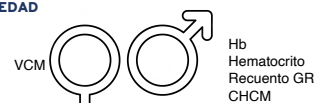
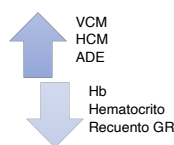
Consideramos importante monitorizar a los niños con SD mediante la realización periódica de un hemograma y medición de las reservas de hierro.

Son necesarios estudios más exhaustivos en caso de sospecha de anemia en los pacientes con SD, siendo relevante el ADE (ascenso).

### RESULTADOS

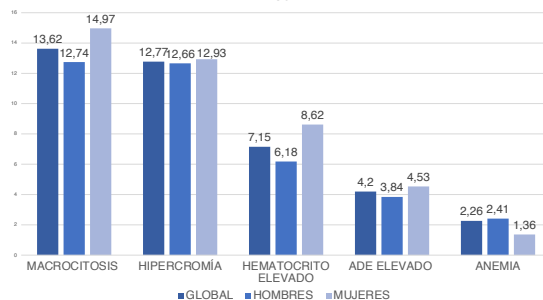
Con estadística descriptiva se hizo un análisis para encontrar los valores y la dispersión estadística de los principales indicadores, con percentiles, según sexo y edad.

#### RELACIÓN CON EL AUMENTO DE EDAD



#### RELACIÓN CON EL SEXO

#### PORCENTAJE DE LAS PRINCIPALES ALTERACIONES DE LA SERIE ROJA



VALORES DE REFERENCIA	Lower value P2,5 (CI95%)	Upper value P97,5 (CI95%)
HEMATÍES (♀)	3770500 (3720000 – 3821000)	5784500 (5738000 – 5830000)
HEMATÍES (♂)	3997750 (3951000 – 4044000)	5596500 (5555000 – 5647000)
HEMATOCRITO (♀)	35 (34,50 – 35,50)	50,63 (50,13 – 51,13)
HEMATOCRITO (♂)	35 (34,51 – 35,49)	55,16 (54,67 – 55,65)
HEMOGLOBINA (♀)	11,9 (11,71 – 12,09)	18,44 (18,25 – 18,63)
HEMOGLOBINA (♂)	12,1 (11,92 – 12,24)	18,7 (18,54 – 18,86)
VCM (♀)	80,1 (79,39 – 80,81)	106,8 (106,09 – 107,51)
VCM (♂)	80,9 (80,17 – 81,63)	103,4 (102,67 – 104,13)
CHCM (♀)	30 (29,78 – 30,22)	35,9 (35,68 – 36,12)
CHCM (♂)	31,14 (31,00 – 31,28)	35,9 (35,76 – 36,04)
HCM (Global)	26 (25,77 – 26,23)	35,6 (35,37 – 35,83)
ADE (Global)	11,72 (11,17 – 12,27)	46 (45,45 – 46,55)

### REFERENCIAS

