



Diputación de Palencia



Universidad de Valladolid

Escuela de Enfermería de Palencia
“Dr. Dacio Crespo”

GRADO EN ENFERMERÍA
Curso académico (2018-19)

Trabajo Fin de Grado

**“La fertilidad en personas con síndrome
de Down”**

Revisión sistemática

Alumna: **Kassandra Pérez Fuente**

Tutora: Rosa M^a Zorita Ballesteros

Mayo, 2019

Dedicado especialmente a mi madre, por ser mi mayor apoyo y por aguantarme durante toda la elaboración del TFG.

Agradecer a las personas que me han ayudado y a las que, aunque no han podido aportar datos, han intentado ponérmelo más fácil y me han dado ánimos cuando veían que no encontraba una salida exitosa. Mención destacada a la Dra. Carmen Mendoza por compartir conmigo sus datos, pioneros, sin estar aún publicados.

ÍNDICE

Glosario de siglas.....	3
Resumen y abstract	4
Introducción y justificación.....	6
Objetivos.....	18
Material y métodos.....	19
Resultados.....	23
Discusión.....	29
Conclusiones.....	36
Bibliografía.....	37
Anexos.....	42

GLOSARIO DE SIGLAS

CAUPA: Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

DHEA-S: Dehidroepiandrosterona sulfato

FSH: Follicle stimulating hormone, hormona folículo estimulante

GnRH: Gonadotrophin - releasing hormone, hormona liberadora de gonadotropina.

H: hombres

AMH: Anti- Mullerian hormone, hormona antimulleriana

IC: Intervalo de confianza

LH: Luteinizing hormone, hormona luteinizante.

M: mujeres

OR: Odds ratio

P: probabilidad

PICO: patient (paciente), intervention (intervención), comparison (comparación), outcomes (resultados)

PRL: Prolactina

SD: Síndrome de Down.

T: Testosterona

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Down o trisomía 21, es una alteración genética causada por la presencia de un tercer cromosoma en el par 21. Su esperanza de vida y el grado de integración en la sociedad ha aumentado en los últimos años aunque hay temas, como la fertilidad, que no se tratan. Se han reportado 3 casos de embarazos por hombres y 29 en mujeres, con la alteración.

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es encontrar la mejor evidencia científica disponible sobre la fertilidad en personas con síndrome de Down.

Material y métodos: Se ha llevado a cabo una revisión sistemática basándose en la pregunta PICO; para ello, se han combinado los tesauros con el operador booleano "AND". Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos (Fisterra, Scielo, Pubmed, Google académico, Lilacs, Wiley Online Library, Cochrane library y Elsevier) y páginas relacionadas. Además, se ha consultado a expertos. Por último, se han aplicado los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Tras la lectura crítica se seleccionaron 15 artículos que serán analizados para valorar y evidenciar los aspectos más relevantes relacionados con la fertilidad. Se puede observar que los niveles hormonales se encuentran alterados pero no por igual ni constantemente en todos los casos reportados. Los resultados en muchos de estos estudios, fueron contradictorios o no concluyentes.

Discusión: El grado de fertilidad de las personas con trisomía 21 es menor que el de la población general. Sería deseable la realización de nuevas investigaciones más actuales y completas.

Palabras clave: síndrome de Down, trisomía 21, fertilidad, hormonas.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome or trisomy 21 is a genetic alteration caused by the presence of a third chromosome in pair 21. Their life expectancy and the degree of integration in society has increased in recent years although there are issues, such as fertility, which are not treated. Three cases of pregnancies by men and 29 in women, with this disorder, have been reported.

Objectives: The main objective of this work is to find the best available scientific evidence about the fertility in people with Down syndrome.

Materials and methods: A systematic review has been carried out based on the PICO question; for this the thesauruses have been combined with the Boolean operator "AND". A bibliographic search has been carried out in different databases (Fisterra, Scielo, Pubmed, Google academic, Lilacs, Wiley online library, Cochrane library and Elsevier) and related pages. Also, experts have been consulted. Finally, the inclusion and exclusion criteria have been applied.

Results: After the critical reading, 15 articles were selected that will be analyzed to assess and expose the most relevant aspects related to fertility. It can be observed that hormonal levels are altered but not equally neither constantly in all reported cases. The results in many of these studies were contradictory or inconclusive.

Discussion: The degree of fertility of people with trisomy 21 is lower than the general population's one. It would be desirable to carry out more up to date and more detailed researches.

Key words: Down Syndrome, trisomy 21, fertility, hormones

INTRODUCCIÓN

Concepto e historia del síndrome de Down

El síndrome de Down, conocido también como trisomía 21, es una alteración genética causada por la presencia, en el núcleo de las células del organismo humano, de un tercer cromosoma en el par 21, es decir, en vez de 46 cromosomas, las células presentan 47.¹ Por lo anterior, no se debe considerar una enfermedad, sino un síndrome genético cuya característica principal es la presencia de un grado variable de discapacidad que puede provocar o favorecer la presencia de diferentes cuadros patológicos.² Está considerada como la primera causa conocida de discapacidad intelectual (25%) y malformaciones congénitas.¹

Se cree que existe desde los inicios de la humanidad pero no fue hasta el año 1866 cuando se publicó el primer artículo sobre ello; fue escrito por el doctor británico Jhon Langdon Down. Durante su estudio, observó y relacionó un conjunto de particularidades y síntomas comunes que presentaban un grupo de niños afectados por esta alteración genética, constituyendo el cuadro característico del síndrome de Down aunque nunca llegó a descubrir las causas que lo originaban.¹

Desde la descripción médica del síndrome de Down transcurrieron casi cien años hasta que se descubrieron las causas. Fue en 1958, cuando Jérôme Lejeune (Francia) y Patricia Jacobs (Inglaterra), descubren, por separado, la presencia de un tercer cromosoma 21, demostrando que la trisomía del par 21 es la principal causa en el 95% de los casos y que los padres no poseen ninguna característica que pueda ayudar a predecir que esto vaya a ocurrir. Las limitaciones técnicas fueron la razón fundamental de que no se pudiera diagnosticar anteriormente dicha alteración, ya que el cromosoma 21 es, en los humanos, el cromosoma más pequeño.¹

Posteriormente, los científicos descubrieron que las translocaciones cromosómicas provocaban el 5% restante de casos. Cuando el cromosoma con la pieza extra del

cromosoma 21 se hereda junto con dos copias normales del cromosoma 21, resulta una persona con síndrome de Down.¹

En cuanto a su denominación, no fue hasta el año 1961 cuando un grupo de científicos propuso cambiarla a “síndrome de Down”, debido a que los términos “mongol” o “mongolismo” podían resultar ofensivos. Lejeune recomendó reconocerlo como trisomía 21. El cambio tardó otros cuatro años en hacerse efectivo definitivamente.¹

Cabe destacar que, aunque la ONU no lo designó oficialmente hasta diciembre del 2011, desde el año 2006, el día mundial del síndrome de Down quedó fijado el 21 de marzo (21 del 3, trisomía 21).²

Clasificación, etiología

Los seres humanos tenemos 23 pares de cromosomas en cada célula. Uno de esos pares determinará el sexo del individuo, al resto se les conoce como autosomas y se numeran del 1 al 22, de mayor a menor. Según Basile (2008), el cromosoma 21 es el más pequeño y por lo tanto, debía denominarse 22 pero se le asignó el 21 por un error en la Convención de Denver (1960) y así ha permanecido hasta hoy en día.¹

Podemos distinguir los siguientes tipos de trisomía:

1. Trisomía libre o simple (95% de los casos). El origen de esta anomalía está en la separación de la pareja 21, en la meiosis (profase, 1ª división meiótica reduccional), al formarse el óvulo o espermatozoide (lo puede transmitir tanto el hombre como la mujer, aunque es mucho más frecuente en el óvulo). 23 cromosomas deberían ir a una célula y sus parejas a otra pero en este caso la pareja del par 21 no se separa, quedando los 2 cromosomas en la misma.³ Cuando esta célula germinal (óvulo o espermatozoide) se fusiona en el momento de la concepción aporta 24 cromosomas en lugar de 23. A partir de aquí, todas las células contendrán 47 cromosomas, de los cuales tres corresponderán al par 21. Es decir, todas las células del organismo poseerán 3 copias completas del cromosoma 21 en lugar de dos.^{1,2,3}

2. Translocación o trisomía parcial (en 3-4 % de los casos). La célula presenta dos cromosomas del par 21, más un trozo más o menos grande de un tercer cromosoma 21. Esto se produce porque el padre o la madre contaban con dos cromosomas completos más un trozo del 21, que se había adherido a otro cromosoma, normalmente el 14. Cuando se forman los óvulos y los espermatozoides, estos tendrán un cromosoma 21 más otro con un trozo del 21. Cuando esto suceda, el padre o la madre deben hacerse un cariotipo para comprobar si son o no portadores^{1,3}

3. Mosaicismo (1-2% de los casos). El óvulo y el espermatozoide aportan 23 cromosomas pero a lo largo de las primeras divisiones de las células surge en alguna división el fenómeno de la no disyunción, de modo que todas las que deriven de esta tendrán, en vez de 46 cromosomas, 47.^{1,3} Es decir, se presentan 2 líneas celulares, una de ellas con una trisomía 21 completa y la otra normal.² El porcentaje de trisomía dependerá del momento en que se produzca la no disyunción.^{1,3} Cuanto mayor sea la proporción de la línea normal, menores serán los rasgos propios del síndrome de Down, y por ende, menor la discapacidad intelectual y la afectación de otros órganos.² El error no surge en la primera célula, sino en la segunda o tercera por lo que una fracción de células del organismo no tiene trisomía.²

No se conocen con exactitud las causas que provocan la no-disyunción, aunque se ha observado estadísticamente, que aumenta con la edad de la mujer, a partir de los 35 años, coincidiendo con el descenso de la fertilidad, debido sobre todo al envejecimiento de los óvulos.

Características de las personas con síndrome de Down

Las personas con síndrome de Down tienen una probabilidad superior a la de la población general de padecer diversas patologías³

Al tratarse de una trisomía, la alteración genética desequilibra la función de numerosos genes y pone en riesgo el correcto desarrollo y la función de diversos órganos y sistemas del organismo humano, en cualquier etapa de su vida. ²

Presentan rasgos muy característicos: ¹

- Cabeza y cuello: occipital aplanado y cuello corto con exceso de piel en la nuca. ¹
- Rostro: ojos con forma de almendra, nariz pequeña con raíz nasal aplanada, boca también pequeña con protusión de la lengua, orejas pequeñas con hélix muy pegado y, en muchos casos, ausencia de lóbulo. ¹
- Manos y pies: braquidactilia (manos pequeñas y cuadradas, con metacarpianos y falanges cortas) y clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5º dedo. En el pie, poseen una hendidura entre el primer y segundo dedo con un aumento de la distancia. ¹
- Piel: con el tiempo se reseca y se vuelve hiperqueratósica. ¹
- Hipotonía muscular e hiperlaxitud ¹
- Trastornos auditivos (otitis serosa, el conducto auditivo puede ser muy estrecho) y de la visión (cataratas, miopía, astigmatismo). Estas características pueden influir en la correcta adquisición y desarrollo del lenguaje, pudiendo producir alteraciones en la conducta. ¹
- Cardiopatías, congénitas en alrededor del 50 % de los casos, siendo la principal causa de mortalidad. La alteración más común son los defectos de la pared auriculo-ventricular. ¹
- Trastornos odontoestomatológicos y endocrinos (hipotiroidismo, celiaquismo). ¹
- Trastorno de la capacidad intelectual; en los lactantes es similar, pero en la niñez y en la adolescencia, el desarrollo psíquico y cognitivo es más lento. ¹
- Sexualidad: mujeres con patrón normal de menstruaciones regulares. Varones con pene algo más pequeño y volumen testicular menor. ¹

- Tendencia al sobrepeso y la obesidad; debido a la presencia de un nivel metabólico más bajo en reposo, por lo que requieren una ingesta calórica menor.²

En su desarrollo evolutivo, presentan normalmente retraso en el acceso a las diversas etapas y, en muchos casos, una permanencia más prolongada en cada una de ellas. La secuencia de aparición suele ser semejante a la de niños sin discapacidad.²

El periodo de la adolescencia, como para cualquier otro joven de la edad, viene marcado por la inestabilidad y la rebeldía. Tienen que enfrentarse igualmente a todo lo que conlleva el crecimiento y a las transformaciones propias.²

En conjunto, presentan alteraciones en el control visual, la velocidad, la fuerza muscular y el equilibrio, estático y dinámico. Son lentos en sus realizaciones motrices, manifestando mala coordinación y torpeza motora. Se puede decir que el lenguaje es un punto débil específico de esta trisomía aunque muchos de estos jóvenes saben leer, escribir y tienen conocimientos que les permiten realizar ciertas tareas, adquiriendo bastante autonomía en sus vidas.²

Hay estudios que confirman que con frecuencia, presentan un umbral más alto de percepción del dolor.²

De cualquier forma, las personas con síndrome de Down, alcanzan una expectativa de vida media de unos 60 años. La progresiva integración en la sociedad con comportamientos similares al resto de población, debido a la adquisición de habilidades gracias a cuidados específicos y enseñanzas especializadas, hace que se oferten las mismas opciones en materia de salud que al resto de hombres y mujeres.³

Prevalencia del síndrome de Down

Se reparte en igual proporción en todos los niveles sociales, culturales y económicos, entre todas las creencias y etnias, en todos los países.

El síndrome de Down es la alteración cromosómica más común; tiene lugar en uno de cada 660-1000 nacimientos vivos, debiéndose esta variabilidad estadística a las decisiones tomadas por el diagnóstico prenatal en forma de aborto voluntario. ^{2,3}

En el mundo hay 8 millones de personas con la trisomía 21 (prevalencia: 0,107%) y 400000 en Europa (prevalencia 0,054%). Según la Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia realizada por el Instituto Nacional de Estadística, la población española con síndrome de Down, es de 34.000 personas (prevalencia 0,074%). ^{1,3}

EDADES	HOMBRES (nº,%)	MUJERES (nº,%)	TOTAL (nº, %)
00 a 05	1338 - 6,68	1082 - 7,77	2420 - 7,12
06 a 10	203 - 1,01	776 - 5,57	979 - 2,88
11 a 15	839 - 4,19	1366 - 9,80	2205 - 6,49
16 a 20	939 - 4,69	894 - 6,42	1833 - 5,40
21 a 25	1246 - 6,22	1847 - 13,26	3093 - 9,11
26 a 30	4283 - 21,38	990 - 7,11	5273 - 15,52
31 a 35	3037 - 15,16	2570 - 18,45	5607 - 16,51
36 a 40	2814 - 14,05	1324 - 9,50	4138 - 12,18
41 a 45	2432 - 12,14	1379 - 9,90	3811 - 11,22
46 a 50	719 - 3,59	660 - 4,78	1385 - 4,08
51 a 55	1712 - 8,55	540 - 3,88	2252 - 6,63
56 y más	470 - 2,35	499 - 3,58	969 - 2,85

Tabla 1: Distribución estimada de la población con Síndrome de Down en España por grupos de edad y sexo (2008) Fuente: Encuesta realizada por el Instituto Nacional de Estadística ¹

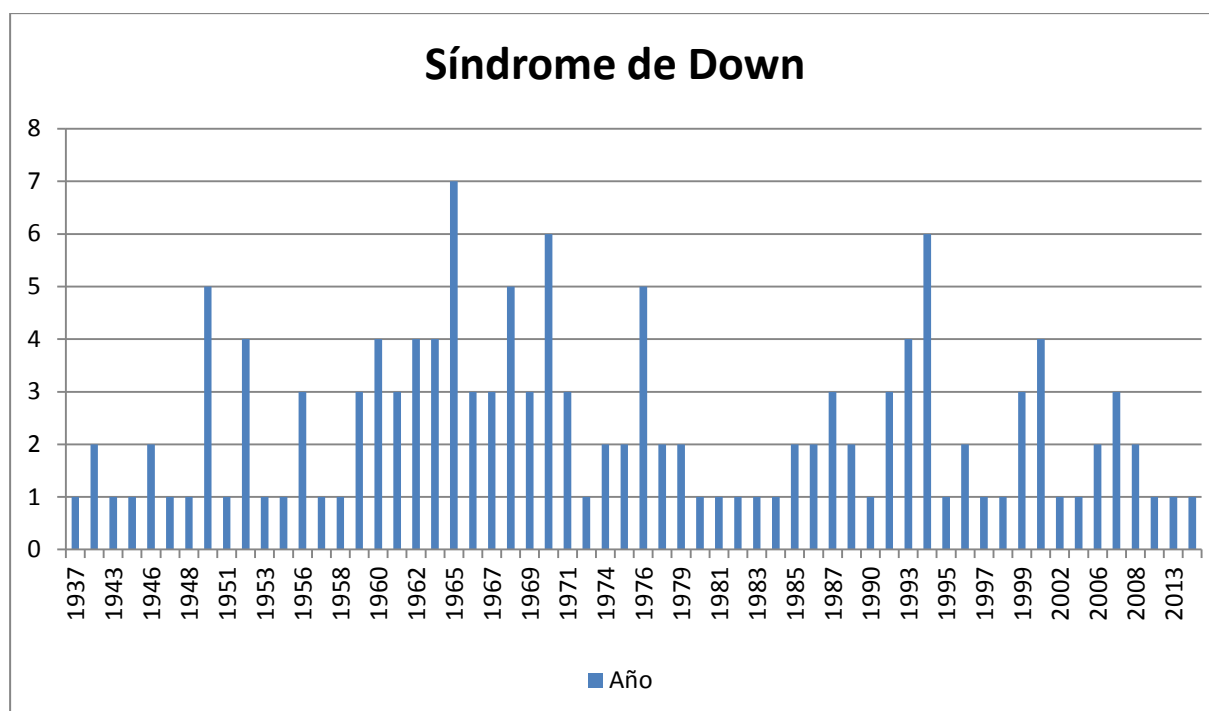


Tabla 2: Personas nacidas con SD en el CAUPA, datos obtenidos en el servicio de Pediatría del Hospital Río Carrión de Palencia. Fuente: elaboración propia.

Un dato importante sobre el perfil poblacional del colectivo, es el número significativamente más elevado de hombres frente a mujeres.¹

La fertilidad

Es la capacidad sexual que tiene una persona para concebir un hijo. Se produce cuando el óvulo se fusiona con un espermatozoide mientras se encuentran en una de las trompas de Falopio.⁴ Presupone la existencia de un correcto funcionamiento hormonal, orgánico y anatómico. La fertilidad es multifactorial y está más o menos influenciada por el estado psicológico, la calidad de vida, la salud en general, la alimentación o la toma de ciertos medicamentos.⁵

Se han descrito varios casos de mujeres con síndrome de Down que son fértiles, 29 embarazos en 26 mujeres (dos abortos), mientras que se afirma que los varones no lo son. Hasta la fecha, sólo se han descrito tres casos de embarazos en los que se sabe que los padres eran varones con síndrome de Down^{6,7}

¿Cómo se determina la fertilidad?

El estudio de la fertilidad se realiza por un equipo multidisciplinar compuesto por ginecólogos, enfermeras y biólogos. La enfermería además de servir de enlace con otros profesionales e impartir educación para la salud, realiza un importante papel como consejero.⁸

Dependiendo de si se trata de un hombre o de una mujer, se llevan a cabo cierto tipo de exámenes o pruebas para determinar la calidad y capacidad de sus órganos.⁴

Para el sexo femenino se procede a elaborar una historia clínica donde se estudia todo tipo de factores, como sus antecedentes médicos, su ciclo menstrual o el consumo de tabaco, alcohol y drogas. Se llevan a cabo también estudios hormonales y exámenes del útero para comprobar la ausencia de miomas, endometriosis, obstrucciones en las trompas de Falopio mediante un examen ecográfico.⁴

Del mismo modo, en los hombres se elabora una historia clínica con sus antecedentes médicos y un estudio físico y ecográfico de su aparato genital para establecer la posible presencia de cuadros patológico. También se estudia la calidad de su semen, mediante un espermograma, para valorar el número de espermatozoides así como su movilidad y morfología.⁴

Hormonas que intervienen en la fertilidad

En la mujer se estudian la FSH, LH, progesterona, testosterona, prolactina y AMH, asociadas al buen funcionamiento de los ovarios. En el caso de los hombres, la FSH, LH, testosterona y PRL están asociadas a la creación de espermatozoides y a la función endocrina testicular. La alteración de cualquiera de las hormonas anteriores supondrá la existencia de disfunciones.⁸

1. GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas)

Hormona secretada por el hipotálamo e indispensable para que la hipófisis funcione de manera correcta. La frecuencia de los pulsos de GnRH regula la cantidad de receptores que va a haber en el gonadotropo, célula que sintetiza las gonadotropinas; si la frecuencia de dichos pulsos es alta se estimula la síntesis de LH y si es baja, la de FSH. Una administración continua puede dar lugar a hipogonadismo. Esta hormona es la encargada de controlar la ovulación, el crecimiento folicular, el mantenimiento del cuerpo lúteo y la espermatogénesis. Una alteración en la secreción de esta hormona puede producir diversos efectos, siendo estos una pubertad precoz o retardada, hipogonadismo, infertilidad o anomalías en la reproducción.⁸

No se puede medir por sus concentraciones en suero porque su vida es corta y su concentración en sangre es baja, pero los niveles de LH coinciden con los de GnRH.⁸

2. Hormonas gonadotropas (LH y FSH)

Glicoproteínas que se producen en la adenohipófisis, en las células gonadotrópicas. Pasan al torrente sanguíneo que las llevará hasta los ovarios y testículos. Favorecen la maduración de las gónadas y la formación de esteroides lo cual produce una capacitación del organismo para reproducirse.⁸

- FSH: Actúa sobre los folículos, estimulando su crecimiento, la producción de estrógenos y el crecimiento de los óvulos. Además, en los varones, estimula la espermatogénesis activando las células de Sertoli. Cuando hay un nivel adecuado de FSH, se inhibe la secreción por parte de la hipófisis.⁸

- LH: produce la ruptura del folículo y se produce la ovulación. El folículo se convierte en cuerpo lúteo y comienza la secreción de progesterona. Si el óvulo no se fecunda,

el cuerpo lúteo se va degradando y deja de secretar progesterona. En el caso de los hombres, la LH estimula las células de Leydig para la producción de testosterona.⁸

La FSH y LH tienen un feedback hipotalámico.⁸

3. Esteroides sexuales (estrógeno, progesterona y andrógenos)

Sus funciones principales son el crecimiento, mantenimiento y regulación del sistema reproductor. Pueden modular la secreción de GnRH por retroalimentación negativa y así formar una cadena de retroalimentación con las gónadas.⁸

- Estrógeno: produce un aumento de la frecuencia de los pulsos de GnRH por lo que también aumenta la secreción de LH (en el hipotálamo). Inhiben/estimulan la síntesis/secreción de gonadotropinas (en la hipófisis).⁸ Entre sus funciones, se encuentran favorecer el crecimiento folicular y la maduración de ovocitos y activar los cambios en el cérvix y en los fluidos producidos por éste, facilitando la entrada de esperma en el óvulo.⁹

- Progesterona: disminuye la frecuencia de los pulsos de GnRH, lo cual produce una disminución de la secreción de LH y un aumento de la secreción de FSH (en el hipotálamo). Inhiben la síntesis de gonadotropinas (en la hipófisis).⁸ Sus funciones son mantener al óvulo en buen estado, prepararlo para recibir los espermatozoides y acondicionar el endometrio para facilitar la implantación del embrión.⁹

- Andrógenos (testosterona, androsterona y androstenediona): inhiben la secreción de gonadotropinas (en el hipotálamo). Estimula la secreción de FSH sin afectar a la LH (en la hipófisis).⁸ Un exceso de testosterona inhibe la ovulación.⁹

4. Prolactina (PRL)

Hormona que se fabrica en la adenohipófisis. Estimula la producción de leche en las glándulas mamarias y la síntesis de progesterona en el cuerpo lúteo.¹⁰ Tiene un efecto inhibitorio sobre la secreción de gonadotropinas, de manera que la hipersecreción puede producir falta de ovulación, abortos, irregularidades en el ciclo, infertilidad o androgeneización.¹⁰ En los hombres, descenso de la libido, impotencia e infertilidad.⁸

Una elevación excesiva sugiere una alteración importante de la hipófisis.¹⁰

5. AMH

Marcador de la reserva ovárica y de la calidad de los ovocitos, porque solo se produce en folículos saludables. Cuanto mayor cantidad de hormona, mayor número de folículos en el ovario.⁹ Un desarrollo excesivo del ovario tampoco es deseable.¹⁰

Constituye un factor de crecimiento del ovario, regula el desarrollo de los óvulos y evita el derroche de folículos.⁸

Además, es un marcador de las células de Sertoli y permite saber la función de los testículos. Evalúa la función espermatogénica del testículo.⁸

6. Inhibina B y activina

Son complejos proteicos con efectos biológicos opuestos. La activina aumenta la biosíntesis y secreción de FSH y regula el ciclo menstrual, proliferación celular, metabolismo y función endocrina, mientras que la inhibina B inhibe la secreción de FSH.⁸

Justificación

Desde su descubrimiento hasta hoy, se ha prolongado la esperanza de vida de las personas con trisomía 21 más allá de la pubertad (en la actualidad pueden vivir más

de 60 años) lo que hace crecer el interés por conocer las consecuencias que se derivan del pleno ejercicio de la intimidad sexual, por ejemplo, la posibilidad de tener descendencia.

Actualmente existen diversos programas de salud para las personas con esta alteración pero hay muy poco sobre la sexualidad y por supuesto sobre la fertilidad. Existe una especie de ley del silencio sobre este tema, se considera un tema tabú entre los familiares de los afectados por el miedo a lo desconocido, ya que hay muy poca información, por los riesgos que conllevan las relaciones sexuales (enfermedades, infecciones...) y por las consecuencias que pueden o no, derivar de este acto. Es importante tener conocimientos sobre el tema porque hay personas con síndrome de Down que quieren vivir una vida plena y libre por lo que la información veraz y alejada de los estereotipos debe ser dada a todos ellos. Además, las familias pueden tener un problema con los adolescentes por el hecho de no saber tratar estos temas.

No es necesario solamente cuidar la salud desde el punto de vista ginecológico y andrológico sino también darles a conocer sus posibilidades reproductivas. Podría considerarse un paso adelante para consolidar aún más la integración de estas personas.

OBJETIVOS

General:

Identificar la mayor evidencia científica disponible sobre la fertilidad en personas con síndrome de Down.

Específicos:

Identificar las posibles causas de la supuesta subfertilidad en los hombres y mujeres con trisomía 21.

Conocer la verdadera posibilidad de embarazo en personas con síndrome de Down.

Poder proporcionar información contrastada al entorno y a las personas con síndrome de Down.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la ejecución de esta revisión sistemática, mediante la cual se pretende encontrar evidencias científicas sobre el tema elegido, se ha llevado a cabo una exhaustiva búsqueda bibliográfica entre enero y marzo de 2019.

El planteamiento de la búsqueda ha comenzado con la formulación de la pregunta de investigación, formato P.I.C.O., de Sackett.

P (pacientes)	Personas con síndrome de Down
I (intervención)	No aplicable
C (comparación)	Población general
O (outcome, resultados)	Grado de fertilidad

Tabla 3: pregunta PICO. Fuente: elaboración propia

La cuestión sería: ¿Las personas con síndrome de Down tienen igual grado de fertilidad que la población general?

Se establecieron una serie de tesauros, en términos de DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings).*

Español: DeCS	Inglés: MeSH
Síndrome de Down	Down síndrome
Trisomía 21	Trisomy 21
Fertilidad	Fertility
Infertilidad	Infertility
Esterilidad	Sterility
Reproducción	Reproduction
Espermatogénesis	Spermatogenesis
Ovulación	Ovulation

Desarrollo sexual	Sexual development
Hormonas sexuales	Sex hormones

Tabla 4: tesauros en español e inglés. Fuente: elaboración propia.

Una vez realizado esto, se procedió a la búsqueda de los artículos en las diferentes fuentes de información (combinando los tesauros con el operador booleano de inserción “AND”), tanto en bases de datos (Fisterra, Scielo, Pubmed, Google académico Lilacs, Wiley online library, Cochrane y Elsevier) como en diversas páginas web relacionadas con el tema (Down21, Downciclopedia y SID). También se intentó obtener información mediante el repositorio de la Universidad de Valladolid, sin obtener resultados. (Anexo 1)

Para la elección de los artículos se tuvieron en cuenta unos criterios de selección:

Criterios de inclusión de artículos

- Artículos sobre la especie humana
- Artículos sin restricción en el idioma
- Artículos con texto completo disponible

Criterios de exclusión de artículos

- En un inicio se aplicó como criterio de exclusión que fueran artículos de antes del año 2000 pero el número de estudios encontrados era bajo, por lo que se debió ampliar el margen hasta 1980.*
- Artículos cuyos participantes no se encontraran en edad fértil.
- Artículos que no pasen la primera evaluación de calidad científica, cumpliendo al menos la mitad de los apartados a evaluar según los criterios del National Heart , Lung, and Blood Institute, escalas de Newcastle Ottawa. ¹¹

- Artículos cuyo contenido no tengan relación con el tema a pesar de tener las palabras clave.

*Al no disponer de un número suficiente de artículos se procedió a aumentar el número de tesauros y los años de antigüedad hasta 1980.

En primer lugar, en el momento de selección de los artículos, se eliminaron todos aquellos cuyos títulos no tuvieran relación con los objetivos marcados en el trabajo. Posteriormente, se realizó una lectura de los resúmenes, valorando si contenían la información necesaria para responder a la pregunta previamente planteada. A continuación, se comprobó si cumplían los criterios de selección. Por último, se procedió a la lectura crítica de dichos artículos. La calidad científica de cada uno de ellos se ha valorado en función a los criterios de calidad del cuestionario²⁸ mostrado en el Anexo 2.

Mediante la búsqueda inversa (es decir, buscando en las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados), se incluyeron 4 artículos (números de referencia 12, 13, 14 y 15).

Debido al limitado número de artículos encontrados tras la exhaustiva búsqueda y a sus características, se procedió a contactar con diversos profesionales relacionados con aspectos sobre el SD, como pueden ser el psicólogo de la fundación catalana de síndrome de Down, el gerente de la asociación de síndrome de Down de Cantabria y autor de diversos libros sobre esta alteración genética, el presidente de la Fundación Iberoamericana Down21 (catedrático de farmacología), la jefa de pediatría Hospital Sanitas La Zarzuela, un psicólogo y sexólogo de IUnives (instituto universitario de sexología, universidad Camilo José Cela), el gerente de la asociación de Down España, la coordinadora logística ASdown Colombia y una psicóloga y un psiquiatra del Centro sociosanitario Hermanas Hospitalarias de Palencia.

Después de muchas negativas por desconocimiento del tema, se contacta con la Dra. Carmen Mendoza, directora del único estudio actual sobre la fertilidad en personas con síndrome de Down que se está realizando en España (Clínica Margen, Granada), obteniendo datos aún no publicados.

Limitaciones a la hora de la búsqueda

- Falta de experiencia
- Dificultad de elección de palabras técnicas para la búsqueda.
- Escasez de estudios sobre este tema.

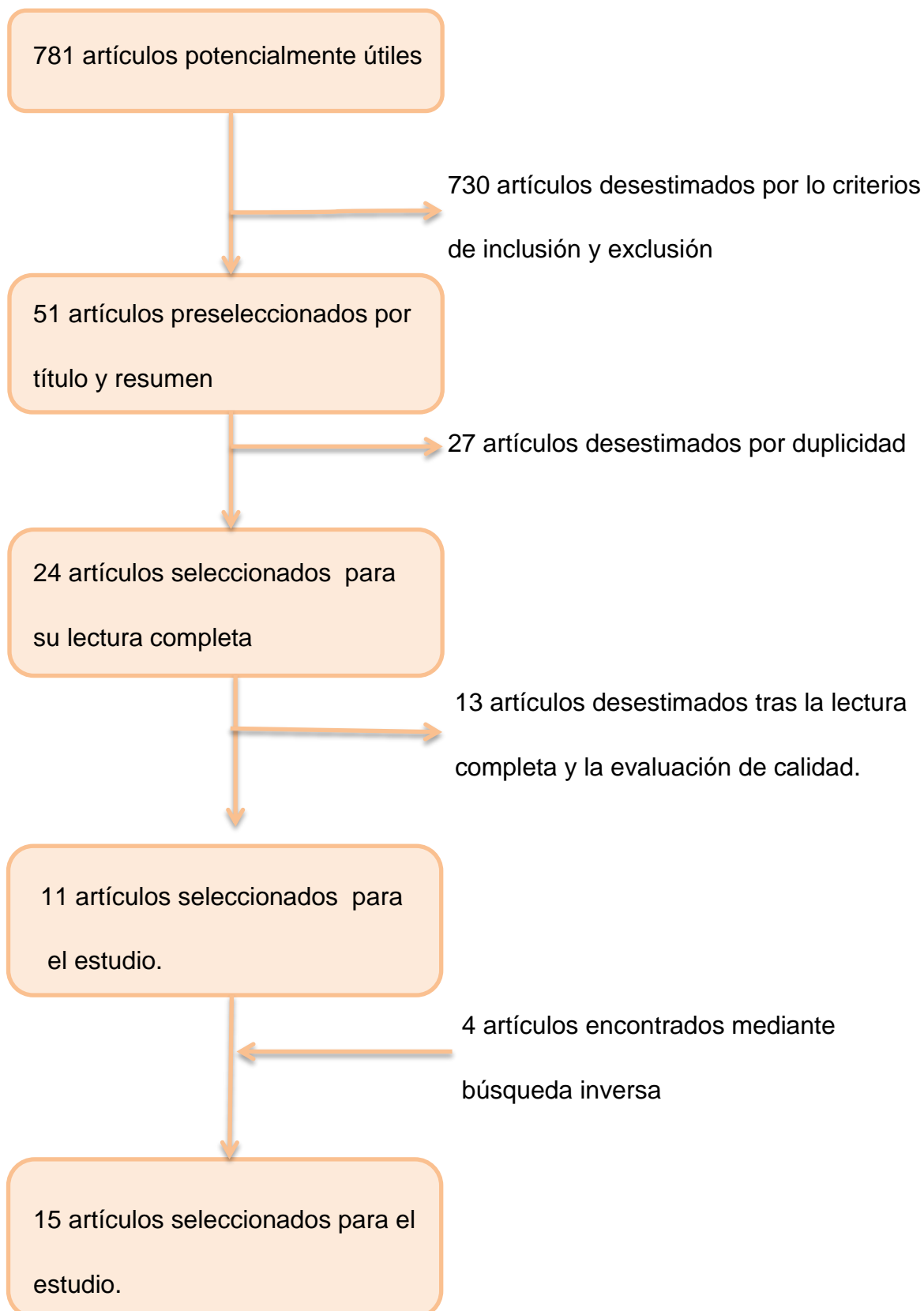
A pesar de las múltiples limitaciones se han conseguido artículos para llevar a cabo este trabajo.

Aspectos éticos y legales:

Al utilizar artículos públicos se han preservado los derechos de autor, reflejándolo en la bibliografía al estilo Vancouver. (Ley de propiedad intelectual)

RESULTADOS

A continuación, se exponen los resultados de la búsqueda en un diagrama de flujo.



Para recoger la información más relevante de cada estudio se realizaron tablas (anexo 3) donde se agruparon los datos en los siguientes apartados:

- autores y año de publicación
- tipo de estudio
- muestra
- resumen de los resultados.
- calidad del artículo

Tendrán mayor relevancia aquellos artículos que tengan mayor puntuación al pasar la lista de calidad y los que hayan sido llevados a cabo en años próximos al actual.

Tras el análisis pormenorizado de los artículos seleccionados se decide dividir los resultados en dos grandes grupos (hombres y mujeres) para la interpretación de ambos por separado. Se crean subgrupos según los apartados estudiados.

❖ **Hombres**

- Desarrollo puberal
 - En tres de los estudios encontrados ^{12,16,17}, los chicos con SD llegan a desarrollarse por completo, aunque uno de ellos ¹² afirma que el proceso es más tardío.
- Genitales
 - Se puede observar un volumen testicular ligeramente aumentado pero no estadísticamente significativo en uno de los estudios ¹⁸.
 - Volumen testicular menor en cinco artículos encontrados ^{12,14,17,19,20}, siendo significativamente estadístico en tres de ellos ^{14,17,19}.
 - Según dos de los informes analizados, los hombres con SD poseerían un volumen testicular dentro del rango normal. ^{21,22}

➤ Espermatogénesis

- El estudio en curso analiza este apartado, obteniendo como datos preliminares 6 casos de azoospermia secretora, 4 casos de oligozoospermia severa con teratozoospermia severa, 5 casos de oligozoospermia leve, 5 casos de hombres sin erecciones ni eyaculación, 1 caso de criptozoospermia y, en un 90% de los casos, hipospermia. Además observa una frecuencia de eyaculación muy baja.²³

En la revisión sistemática realizada por Stefanidis K et al.²² recogen datos de varios estudios, realizados por Johannison et al., Egozcue et al. y por Savage et al., que indican oligozoospermia.

➤ Prolactina

- De los estudios revisados, solamente uno de ellos analiza la PRL, siendo significativamente mayor en los hombres con síndrome de Down.¹²

➤ AMH

- Grinspon RP et al. observan que el nivel de AMH es normal durante la infancia de los hombres con trisomía 21 pero que en la adolescencia y madurez es más bajo de lo normal.¹⁴
- Los datos preliminares del estudio que se está llevando a cabo indican normalidad de esta hormona.²³

➤ LH

- Según cuatro estudios, la LH en hombres con SD se encuentra dentro de los rangos normales.^{18,21,22,23}
- Ocho de los artículos^{12, 14, 16,17, 19, 20, 22,24} analizados muestran un nivel de LH elevado, siendo estadísticamente significativo en seis de ellos.^{12,16,17,19,20, 24}

➤ FSH

- El artículo llevado a cabo por Arnell H, et al¹⁸, el proyecto que está desarrollándose actualmente²³ y otro de los estudios encontrados²¹, indican niveles normales de esta hormona.

- Se obtienen valores de FSH más altos que en los hombres sin la alteración cromosómica en siete artículos^{12,14,16,17,19,20,22,24} pero siendo estadísticamente significativos en cuatro de ellos.^{17, 19, 20, 24,}
- Estradiol
 - Attiaa A M. et al. no encuentran diferencias significativas en cuanto a dicha hormona.¹²
- Progesterona
 - Solamente uno de los estudios obtenidos relaciona la progesterona con la fertilidad en hombres, obteniendo niveles elevados en aquellos que poseen SD.¹⁶
- Testosterona
 - Varios artículos indican niveles normales de esta hormona.^{14, 16, 17 18,19, 21, 22, 23, 24}
 - Uno de los documentos muestra que el nivel de T en hombres con SD es menor.¹²
- Funcionamiento gonadal
 - Los hombres con trisomía 21, según cuatro artículos, muestran hipogonadismo.^{14,17, 21, 24}
 - Campbell WA et al. afirman una maduración gonadal normal.²⁰
- Inhibina B
 - El estudio en curso indica que el 71% de los hombres con SD poseen un valor de esta hormona dentro del rango.²³
- DHEA-S
 - No se observan diferencias estadísticamente significativas en la concentración de dicha hormona, según el artículo que la analiza.¹⁶

❖ Mujeres

- Desarrollo puberal
 - Uno de los estudios indica que se encuentra retrasado.²¹ Otro, afirma que el desarrollo puberal en estas adolescentes es normal.²⁵

- Genitales
 - Ninguno de los artículos que estudian los genitales internos y externos de las mujeres con SD han reportado alteraciones significativas.^{17,23,25,26}

- Ovulación
 - De las 9 (81,82%), mujeres con SD que menstruaban, 2 (22,22%) tenían valores hormonales que indican ovulación, 5 (55,56%) tenían valores indicando la fase lútea y 1 (11,11%) con ciclo menstrual anovulatorio; una de las muestra de sangre no fue válida.²⁶
 - Cento RM et al. indican una incidencia significativamente mayor de ciclos anovulatorios en la trisomía 21. Además observan que dichas mujeres tienen la fase luteinizante más corta.²⁷

- Prolactina
 - Dos de los artículos revisados^{15,25} muestran valores significativamente mayores en mujeres con esta trisomía y otros dos^{23,27}, niveles normales.

- AMH
 - Solamente uno de los estudios publicados analiza esta hormona obteniendo niveles significativamente menores en las mujeres con SD.¹⁵
 - Los datos preliminares del estudio que se está llevando a cabo indican normalidad en un 85 % de las mujeres con dicha alteración.²³

- LH
 - Esta hormona no sufre diferencias estadísticamente significativas en seis de los artículos revisados.^{15,21,23,24,26,27}

- En dos de los estudios se observan niveles significativamente más altos de LH. ^{17,25}

- FSH
 - Los niveles de FSH se encuentran en el rango de la normalidad en cinco de los estudios encontrados. ^{15,21,23,26,27}
 - Tres de los artículos muestran niveles elevados aunque sin ser alteraciones estadísticamente significativas. ^{17, 24, 25}

- Estradiol
 - Un solo estudio²⁷ indica que el estradiol se encuentra significativamente elevado en todas las fases del ciclo menstrual menos en la folicular tardía.
 - En otros seis artículos no hay diferencias estadísticamente significativas respecto a los niveles de dicha hormona. ^{15,21,23,24,25,26}

- Progesterona
 - No se observan diferencias estadísticamente significativas en dos de los artículos revisados. ^{15,26}
 - Se obtienen valores significativamente altos en dos de los estudios^{25,27}. En uno de estos ²⁷, se observa que deja de ser una diferencia significativa en la fase folicular temprana y lútea media.

- Testosterona
 - Los niveles de testosterona de las mujeres con SD son similares a los de las personas sin alteraciones en tres de los estudios. ^{15,23,24}
 - Solo un estudio indica un incremento significativamente estadístico. ²⁵

- Inhibina B

Según los datos preliminares obtenidos del estudio en curso, el 100% de las mujeres presenta valores dentro del rango normal. ²³

- DHEA-S

Angelopoulou N et al. observan valores altos pero sin ser estadísticamente significativo. ²⁵

DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos, a través de esta revisión sistemática, se demuestra que las personas con síndrome de Down sí que tienen un grado de fertilidad menor que aquellas personas sin la alteración cromosómica, apreciándose más la diferencia en los hombres. No se puede asegurar que sean estériles en su totalidad sino que son infértiles en un mayor número de casos que la población general. Esto es respaldado por los 3 casos de padres y 26 de madres, con trisomía 21, que se han reportado hasta la actualidad.

Su esperanza de vida y su inclusión en la sociedad ha aumentado por lo que empiezan a surgir dudas sobre determinados temas, siendo uno de ellos la fertilidad. A pesar de esto, es un tema muy poco investigado. Actualmente solo hay un estudio en curso que lo trate.

Se podrían dar por cumplidos los objetivos propuestos en este trabajo aunque con ciertas limitaciones debido a las características de los artículos encontrados.

❖ **Hombres**

➤ Desarrollo puberal

Los artículos coinciden en que el desarrollo puberal llega a completarse.^{12,16,17} En este proceso participan hormonas como la FSH, la LH y el estradiol, por lo que si afirman que es llevado a cabo con normalidad se podría suponer que no hay alteraciones en estas hormonas.

➤ Genitales

La mayor parte de los artículos, los cuales poseen una calidad científica media - alta, indican que el volumen testicular de los varones con síndrome de Down es menor que en los hombres sin la alteración.

Esta disminución del volumen podría significar un fallo testicular, causando problemas de fertilidad, disfunción sexual y retrasos o trastornos en la pubertad.

➤ Espermatogénesis

Teniendo en cuenta los estudios analizados, es un apartado que se encuentra claramente alterado.

Los estudios que han analizado el semen en los chicos con trisomía 21^{22,23} llegan a la conclusión de que una gran parte de ellos padecen oligozoospermia (bajo número de espermatozoides, menos de 20 millones por mililitro eyaculado). Además, también se encuentran casos de azoospermia secretora o no secretora (ausencia de espermatozoides en el eyaculado) y teratozoospermia (más del 40% con formas anormales). Estas características hacen que la calidad del semen sea menor, lo que complica la fecundación del óvulo, dificultando o imposibilitando el poder lograr un embarazo de manera normal. Si a lo anterior, se le añade que el 90% de los chicos con SD tienen hipospermia (menos de 2 mililitros de volumen del eyaculado), la probabilidad de embarazo disminuye aún más.

Solamente dos artículos han hablado de este apartado por lo que se necesitarían más estudios para poder comprobar si es realmente así, sería muy útil para analizar el grado de fertilidad en los varones.

➤ Prolactina

Solamente uno de los artículos habla de la prolactina, siendo esta significativamente mayor en los hombres con SD. Los autores indican que no tienen explicación para este nivel en estos pacientes, asumen que puede ser debido al estrés, la ansiedad o la inestabilidad emocional.¹²

LA PRL actúa principalmente sobre las células de Leydig; al aumentar su concentración disminuye la síntesis de T. La hiperprolactinemia es una causa de infertilidad.

A pesar de que el artículo es actual (año 2013) y tiene una buena calidad científica (4/5) no parece suficiente para extrapolar este resultado a la mayor parte de los varones con la trisomía 21.

➤ AMH

Los datos preliminares del estudio²³ indican normalidad en esta hormona mientras que el estudio de Grinspon RP et al.¹⁴ indica que es más baja de lo normal. La AMH puede ser utilizada para evaluar la función testicular, una concentración baja supondría una disfunción de las células de Sertoli, las cuales intervienen en la espermatogénesis, así que se podría producir azoospermia u oligozoospermia.

Solamente con estos dos estudios, los cuales se contraponen, no se podría llegar a una conclusión.

➤ LH y FSH

Un punto en que los artículos coinciden es en que los valores de LH y FSH en varones con trisomía 21 se encuentran elevados, siendo indicadores de fallo testicular, con disfunción de las células de Leydig y Sertoli, respectivamente (lo que lleva a hipospermatogénesis, oligospermia o azoospermia y alteración de los niveles de testosterona) y disminución de la libido.

➤ Estradiol

Solamente uno de los artículos¹² analiza dicha hormona, encontrando valores normales, por lo que no se podría extrapolar con seguridad a todos los varones con SD.

➤ Progesterona

Se obtienen niveles elevados; aunque por sí sola no es importante en el desarrollo testicular, sí que es importante relacionarla con los niveles de testosterona pues si estos son bajos puede ser una disfunción en el metabolismo de la progesterona. Dicha hormona actúa en la espermatogénesis, en la producción de T por las células de Leydig y en la facilitación de la captación y motilidad del esperma. En exceso produce disfunción eréctil. Al ser solo un artículo el que habla de ello, este resultado no se podría aplicar a todos los varones con síndrome de Down.

➤ Testosterona

En contraposición a los apartados anteriores, la concentración de dicha hormona se encuentra dentro de la normalidad en la mayoría de los artículos recopilados.

➤ Funcionamiento gonadal

La mayor parte de los artículos muestran hipogonadismo. Se presenta cuando los testículos dejan de producir espermatozoides o testosterona, o ambos. Indica disfunción combinada de las células de Sertoli y Leydig. Además, produce atrofia testicular, lo cual coincidiría con lo indicado en el apartado de genitales.

Al observar la FSH y LH elevada se podría asumir que el hipogonadismo en estos varones sería primario, es decir, de origen testicular.

➤ Inhibina B

Solamente la investigación en curso está analizando esta hormona, obteniendo como resultado que el 71% de los varones con SD tienen unos valores normales.²³ Además de que el estudio está aún sin finalizar, este dato no es acorde a los otros resultados obtenidos en este trabajo, ya que en ellos

se indica disfunción de las células de Sertoli, encargadas de secretar esta hormona.

➤ DHEA-S

Apartado no extrapolable ya que solo es estudiada por uno de los artículos, en el cual se observan niveles normales.

❖ Mujeres

En las mujeres con síndrome de Down se producen menos alteraciones que en los hombres. Los niveles de LH, FSH, estradiol, testosterona, DHEA-S e Inhibina B se encuentran dentro de los rangos normales. Además, no se observan anomalías ni en los genitales externos ni en los internos. Es por esto que aunque su grado de fertilidad sí que es menor, no se encuentra tan disminuido como en los varones con SD.

➤ Desarrollo puberal

Solamente dos de los estudios encontrados observan el desarrollo puberal de las mujeres con SD y estos datos no son relevantes ya que se contradicen: uno²¹ indica que es normal y el otro²⁵ (el cual tiene más calidad científica) que se encuentra retrasado.

➤ Ovulación

Los dos artículos encontrados difieren respecto a los ciclos anovulatorios: mientras que uno de ellos indica que las mujeres con SD tienen una incidencia significativamente mayor de estos ciclos²⁷, el otro solamente observa un caso de nueve en el que esto ocurre²⁶.

Además, observan que tienen la fase luteinizante más corta²⁷ lo cual puede sugerir niveles bajos de progesterona y dificultad para concebir.

Sería importante que más estudios analizaran este apartado puesto que ayudaría a identificar con más seguridad la fertilidad de estas mujeres.

➤ Prolactina

Se produce una contradicción: mientras que dos de los artículos indican valores significativamente mayores^{15,25}, otros dos indican normales^{23,27}.

La hiperprolactinemia es una causa de infertilidad, produce ciclos anovulatorios y alteración del ciclo menstrual. Estos niveles sí que indicarían la disminución del grado de fertilidad en mujeres con SD pero como la calidad científica de los artículos es la misma (4/5) y las fechas de creación son cercanas no se puede dar más credibilidad a unos que a otros.

➤ AMH

A pesar de que este apartado solamente es estudiado por los dos artículos más actuales no hay coincidencia entre ellos. No sería del todo correcto asumir como cierto lo dicho por el artículo publicado¹⁵ (concentración de AMH menor) en vez de lo del estudio en curso²³ (hormona dentro de los rangos normales).

Un nivel bajo de AMH indicaría que la cantidad de folículos saludables es menor (ya que solo es producido por estos), los óvulos estarían disminuidos, así que la posibilidad de embarazo también.

➤ Progesterona

De nuevo, se vuelve a producir otra contradicción al indicar dos de los artículos valores altos^{25,27} y los otros dos normales^{15,26}. Si se observa la calidad científica de dichos artículos encontraríamos que tres de ellos poseen 4/5 mientras que uno, 3/5. Teniendo en cuenta esto, se aceptaría que los niveles de progesterona en las mujeres de SD serían normales y no altos como indican los otros dos estudios, siendo uno de ellos el de 3/5 de calidad.

Los estudios analizados han intentado correlacionar valores hormonales anormales con la subfertilidad o con la esterilidad, sin embargo, como se observa arriba, los resultados, en su mayor parte, fueron contradictorios o no concluyentes.

El derecho a una sexualidad plena y placentera hace necesario en la comunidad científica el incremento de estudios en el plano de la fertilidad, más completos y actuales, para que los sanitarios puedan transmitir a los afectados de síndrome de Down y a sus familias, datos confiables y medidas preventivas seguras, en cuanto a la salud sexual se refiere, para que puedan tomar las decisiones oportunas. Al haberse reportado casos de embarazos, la forma más segura de conocer el grado de fertilidad de cada persona serían investigaciones individualizadas.

Limitaciones

Para la realización de una revisión sistemática completa se necesita la revisión ciega de, al menos, dos investigadores diferentes con unos criterios de consenso; de este modo se aumentaría la fiabilidad y la seguridad del proceso. En este caso, ha sido llevada a cabo por un solo revisor por lo que no se ha podido realizar una comparación ni en la evaluación de la calidad científica de los artículos ni en la extracción de los resultados. Se entiende que este trabajo tiene un sentido docente para la persona que lo realiza.

Existe muy poca evidencia científica sobre la fertilidad en personas con síndrome de Down, por lo que ha resultado bastante complicado alcanzar el número de artículos finalmente incluidos en la revisión. Para poder tener suficiente información, se ha de recurrir a artículos con una antigüedad mayor a la deseada. Asimismo, la mayoría están compuestos por muestras pequeñas, lo cual puede afectar a la precisión de los resultados.

CONCLUSIONES

Tras la realización de la revisión sistemática de los artículos seleccionados se obtienen las siguientes conclusiones:

- El nivel de fertilidad en las personas con síndrome de Down es menor que el de la población general. En el caso de las mujeres, el grado es inferior al de las mujeres sin la alteración pero mayor que el de los hombres con la trisomía 21.
- Las causas de dicha subfertilidad no se han conseguido esclarecer por completo ya que los niveles hormonales no están alterados por igual ni constantemente en todas las personas con SD. Los resultados, en muchos de estos estudios, fueron contradictorios o no concluyentes. Por esto, no se pueden extraer conclusiones seguras aplicables a la mayoría de los casos.
- Por todo lo anterior descrito, se deberían hacer estudios más actuales y completos en los cuales el foco de la investigación no sea solo la realización de analíticas, como en la mayor parte de los estudios realizados hasta el momento.

BIBLIOGRAFÍA (por orden de aparición)

1. López Lucas, J. Actitudes sociales y familiares hacia las personas con síndrome de Down. Un estudio transcultural [tesis doctoral]. Salamanca: universidad de Salamanca, facultad de psicología; 2013.
2. Ruiz Rodriguez, E. Todo un mundo de emociones. Educación emocional y bienestar en el síndrome de Down. 1ª ed. Madrid: CEPE; 2016. p. 80-100.
3. Flórez J, Ruiz E. Información básica. Downciclopedia [Internet] 2017 [consultado 10 de enero de 2019] Disponible en :
<https://www.downciclopedia.org/areas/informacion-basica.html>
4. Fertilidad. Cuidate plus. [Revista en Internet] 2019 [consultado 20 de enero de 2019]. Disponible en:
<https://cuidateplus.marca.com/reproduccion/fertilidad/diccionario/fertilidad.html>
5. Pilloi JF. Fertilidad. CCM Salud. [Revista en Internet] Diciembre 2013 [20 de enero de 2019]. Disponible en:
https://salud.ccm.net/faq/8449-fertilidad-definicion#simili_main
6. Parda M, Dalal A, Khan F, Agrawal S. Fertility in men with Down syndrome, a case report. Fertility and Sterility. [serial on the Internet] 2006 [consulted 2019 January 25]; 86: [1-3]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17094988>
7. Sheridan R, LLerena J, Matkins S, Debenham P, Cawood A, Bobrow M. Fertility in a male with trisomy 21. Journal of Medical Genetics [serial on the Internet].1989 [consulted 2019 January 26]; 26: [294-298]. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1015594/>

8. Maguregui B. Valoración hormonal de la fertilidad [tesis]. Leioa: universidad de País Vasco; 2013
9. ¿Qué hormonas son claves en la fertilidad femenina y cuáles son sus valores normales? +Repro [Internet]. Sevilla. 2017 [consultado 23 enero 2019]. Disponible en:
<https://masrepro.com/que-hormonas-son-claves-en-la-fertilidad-femenina-y-caules-son-sus-valores-normales/>
10. Las hormonas más importantes para conseguir un embarazo. Igenomix [Internet]. Valencia. 2018 [consultado 24 enero 2019]. Disponible en:
<https://nace.igenomix.es/blog/cuales-las-hormonas-quedarte-embarazada/>
11. National Heart , Lung, and Blood Institute. Study quality assessment tools [Internet]. 2012 [consulted 2019 March 15]. Available from:
<https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
12. Attia AM, Ghanayem NM, El Naqeeb HH. Sexual and reproductive functions in men with Down's syndrome. MMJ [serial on the Internet].2014 [consulted 2019 February 4]; 28: [471 – 476]. Available from:
<http://www.mmj.eg.net/article.asp?issn=1110-2098;year=2015;volume=28;issue=2;spage=471;epage=476;aulast=Attia>
13. Hawli Y, Nasrallah M, Et-Hajj FG. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with down syndrome. Nat. Rev. Endocrinol [serial on the Internet]. 2009 May [consulted 2019 February 7]; 5: [327-334]. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrendo.2009.80>
14. Grinspon RP, Bedecarrás P, Ballerini MG, Iñiguez G, Rocha A, Brito VN, et al. Early onset of primary hypogonadism revealed by serum anti-Mullerian hormone determination during infancy and childhood in trisomy 21. International Journal of Andrology [serial on the Internet]. 2011 October [cited 2018 March 8];34(5):[487-498]. Available from:

<https://doi.org/10.1111/j.1365-2605.2011.01210.x>

15. Romualdi D, Proto C, De Cicco S, Inmediata V, Barone C, Romano C et al. Low AMH levels as a marker of reduced ovarian reserve in young women affected by Down's syndrome. The Journal of The North American Menopause Society [serial on the internet].2016 [consulted 2019 March 5]; 23(11): 1247 – 1251- Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=27465716>
16. Sakadamis A, Angelopoulou N, Matziari C, Papameletiou, Souftas V. Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology [serial on the internet].2002 [consulted 2019 February 26];100(2):[208-212]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0301-2115\(01\)00478-X](https://doi.org/10.1016/S0301-2115(01)00478-X)
17. Hsiang YH, Berkovitz GD , Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal Function in Patients With Down Syndrome. American Journal of Medical Genetics [serial on the Internet]. 1987 [consulted 2019 February 28];27: [449 – 458]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2955699>
18. Pueschel SM, Orson JM, Boylan JM, Pezzullo JC. Adolescent development in males with Down syndrome.AJDC [serial on the Internet].1985[consulted 2019 February 16];139:236-238. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/511872>
19. Suzuki K, Nakajima K, Kamimura S, Takasugi K, Suzuki Y, Sekine H et al. Eight case reports on sex-hormone profiles in sexually mature male Down syndrome. International journal of urology[serial on the Internet] 2010 October. [consulted 2019 February 22]; 17(12): 1008-1010. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1442-2042.2010.02621.x>

20. Campbell WA, Lowther J, Mckenzie I, Price WH. Serum gonadotrophins in Down´s syndrome. Journal of Medical Genetics [serial on the Internet]. 1982 [consulted 2019 February 14]; 19 : [98 – 99]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1048836/>
21. Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Anneren G. Growth and pubertal development in Down syndrome. Acta Paediatr [serial on the Internet].1996 [consulted 2019 Februry 25];85: [1102-1106]. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14225.x>
22. Stefanidis K, Belitsos P, Fotinos A, Makris N, Loutradis D, Antsaklis A. Causes of infertility in men with Down syndrome. Journal of Andrology [serial on the Internet].2011 August [consulted 2019 January 18];43(5): [353- 357]. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1439-0272.2010.01043.x>
23. Datos preliminares. Estudio en curso: fertilidad en personas con síndrome de Down. Clunica de fertilidad Margen, Granada.
24. Hasen J, Boyar RM, Shapiro LR. Gonadal function in trisomy 21. Hormone Res [serial on the Internet]. 1980 [consulted 2019 February 28]; 12: [345 – 350]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6448218>
25. Angelopoulou N, Souftas V, Sakadamis A, Matziari C, Papameletiou V, Mandroukas K. Gonadal function in young women with Down Syndrome. International Journal of Gynecology & Obstetrics [serial on the Internet]. 1999 May [consulted 2019 February 28];67 : [15-21]. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/S0020-7292%2899%2900123-X?sid=nlm%3Apubmed>
26. Ejksjaer K, Uldbjerg N, Goldstein, H. Menstrual profile and early menopause in women with Down syndrome aged 26–40 years. Journal of Intellectual and Developmental Disability [serial on the Internet]. 2006 [consulted 2019 March

10]; 31(3):166-171. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954095>

27. Cento RM, Ragusa L, Proto C, Alberti A, Romano C, Boemi G, et al. Basal body temperatura curves and endocrine pattern of menstrual cycles in Down syndrome. *Gynecological Endocrinology* [serial on the Internet]. 1996 May [consulted 2019 February 13];10(2):[133-137]. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/14500106_Basal_body_temperature_curves_and_endocrine_pattern_of_menstrual_cycles_in_Down_syndrome
28. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de Consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr*. 2010; 72(3): 221.e1-221-e33.

ANEXOS

Anexo 1: Estrategia de búsqueda seguida en las diferentes bases de datos.

DOWN 21	Fertilidad	3/5
DOWNCICLOPEDIA	Fertilidad	2/2
SID*	Síndrome de Down y fertilidad	1 /2

*SID (servicio información sobre discapacidad)

Base de Datos	Búsqueda	Seleccionados/ resultados
Fisterra	Down syndrome AND reproduction	0/0
	Down syndrome AND fertility	0/0
	Down syndrome AND infertility	0/0
	Down syndrome and sterility	0/0
	Down syndrome AND sexual development	0/0
	Down syndrome AND spermatogenesis	0/0
	Down syndrome AND ovulation	0/0
	Down syndrome AND sex hormones	0/0
SciELO	Down syndrome AND reproduction	0/4
	Down syndrome AND fertility	1/1
	Down syndrome AND infertility	0/0
	Down syndrome and sterility	0/0
	Down syndrome AND sexual development	1/1
	Down syndrome AND spermatogenesis	0/0
	Down syndrome AND ovulation	0/0
	Down syndrome AND sex hormones	0/0
	Down syndrome AND reproduction	6/178
	Down syndrome AND fertility	4/49
	Down syndrome AND infertility	4/40
	Down syndrome AND sterility	2/8

PUBMED	Down syndrome AND sexual development	3/8
	Down syndrome AND spermatogenesis	2/16
	Down syndrome AND ovulation	2/15
	Down syndrome AND sex hormones	0/ 4
Google académico	Down syndrome AND reproduction	2/34
	Down syndrome AND fertility	3/6
	Down syndrome AND infertility	1/3
	Down syndrome AND sterility	0/0
	Down syndrome AND sexual development	0/0
	Down syndrome AND spermatogenesis	0/1
	Down syndrome AND ovulation	0/15
	Down syndrome AND sex hormones	0/0
LILACS	Down syndrome AND reproduction	3/70
	(Down syndrome or trisomy 21) AND (fertility or infertility)	3/12
	Down syndrome AND sterility	0/27
	Down syndrome AND sexual development	0/0
	Down syndrome AND spermatogenesis	0/0
	Down syndrome AND ovulation	0/8
	Down syndrome AND sex hormones	2/31
WILEY online library	Down syndrome AND reproduction	1/9
	Down syndrome AND fertility	2/3
	Down syndrome AND infertility	2/3
	Down syndrome AND sterility	0/6
	Down syndrome AND sexual development	2/2
	Down syndrome AND spermatogenesis	1/1
	Down syndrome AND ovulation	0/2
	Down syndrome AND sex hormones	3/3
	Down syndrome AND reproduction	0/4
	Down syndrome AND fertility	0/3

Cochrane Library	Down syndrome AND infertility	0/1
	Down syndrome AND sterility	0/16
	Down syndrome AND sexual development	0/2
	Down syndrome AND spermatogenesis	0/3
	Down syndrome AND ovulation	0/3
	Down syndrome AND sex hormones	0/1
ELSEVIER	Down syndrome AND reproduction	0/0
	Down syndrome AND fertility	0/26
	Down syndrome AND infertility	0/22
	Down syndrome AND sterility	0/4
	Down syndrome AND sexual development	0/56
	Down syndrome AND spermatogenesis	0/2
	Down syndrome AND ovulation	0/6
	Down syndrome AND sex hormones	1/63

Anexo 2: Herramienta usada para la selección de artículos, analizando la calidad de los mismos. Se determina según el número de criterios que cumple el artículo y se expresa como criterios del artículo/criterios totales (5).

Criterios de calidad a valorar en cada tipo de estudio:

Ensayos clínicos:

- a) Definición clara de la población de estudio, intervención y resultado de interés.
- b) Aleatorización adecuada.
- c) Control de sesgos (enmascaramiento).
- d) Seguimiento completo (menos del 20% de pérdidas)
- e) Análisis correcto (análisis por intención de tratar y control de covariables no equilibradas con la aleatorización).

Estudios de valoración de pruebas diagnósticas:

- a) Comparación con un patrón de referencia válido.
- b) Muestra representativa.
- c) Descripción completa de los métodos de realización de la prueba diagnóstica
- d) Control de sesgos (comparación ciega e independiente; control de sesgos de incorporación, verificación diagnóstica y revisión).
- e) Análisis correcto (datos que permitan calcular indicadores de validez).

Estudios de cohortes:

- a) Cohortes representativas de la población con y sin exposición, libres del efecto o enfermedad de interés.
- b) Medición independiente, ciega y válida de exposición y efecto.
- c) Seguimiento suficiente (igual o superior al 80%), completo y no diferencial.
- d) Control de la relación temporal de los acontecimientos (exposición-efecto) y de la relación entre nivel de exposición y grado de efecto (dosis-respuesta).
- e) Análisis correcto (control de factores de confusión y modificadores de efecto).

Estudios de casos y controles:

- a) Grupo de casos representativo de la población de casos (criterios de inclusión)
- b) Grupo control representativo del nivel de exposición en la población de la que proceden los casos, sin la enfermedad/efecto de interés, pero en riesgo de tenerlo
- c) Medición independiente y ciega de la exposición (enmascarada u objetiva)
- d) Control de la relación temporal de los acontecimientos (exposición-efecto) y de la relación entre nivel de exposición y grado de efecto (dosis-respuesta).
- e) Análisis correcto (control de factores de confusión y modificadores de efecto).

Estudios de costes:

- a) Pregunta bien definida: intervenciones o programas evaluados (uno o varios), medidas de resultados consideradas en términos de costes y efectos (coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio o minimización de costes) y perspectiva (paciente, hospital, proveedor sanitario o sociedad).
- b) Análisis basado en estimaciones de efectividad válidas.
- c) Análisis basado en estimaciones de costes válidas.
- d) Consideración de todas las alternativas, resultados y costes importantes
- e) Análisis correcto: ajustes temporales de los costes, análisis incremental y de sensibilidad.

Revisiones sistemáticas:

- a) Objetivos de la revisión bien definidos (población, intervención o factor de estudio, factor de comparación, medida de resultado)
- b) Búsqueda bibliográfica exhaustiva (estrategias y fuentes de datos)
- c) Adecuados criterios de inclusión y exclusión de estudios
- d) Correcta evaluación de la validez de los estudios incluidos
- e) Análisis correcto de los resultados (evaluación de la heterogeneidad, correcta combinación de resultados)

Estudios transversales y series de casos (sin valoración de pruebas diagnósticas):

- a) Población de estudio (población diana, población de estudio) y factor de exposición o efecto (enfermedad) objeto de estudio bien definidos.
- b) Muestra de estudio representativa de la población de estudio (procedimientos de selección, criterios de inclusión y exclusión, tamaño muestral). Validez externa.
- c) Medición independiente y ciega del factor de exposición o efecto en estudio (instrumentos válidos, homogéneos y objetivos). Validez interna.
- d) Presentación completa de los resultados (control de valores perdidos o fuera de rango)
- e) Análisis correcto de los resultados (estimaciones adaptadas al tipo de muestreo; control de sesgos).

Anexos 3: Tablas resumen de los artículos seleccionados.

Funciones sexuales y reproductivas en hombres con síndrome de Down.¹²

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Attiaa AM et al. (2013)	Casos y controles	Casos (SD): 21 Controles: 21	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Madurez</u> completa pero más tarde que los controles. - <u>Volúmen testicular</u>, en 5 casos menor (23,8%), que los controles. - <u>FSH, LH y prolactina</u> significativamente más altos en H con SD ($p < 0,05$). - <u>Nivel de testosterona</u> menor que los controles ($p < 0,05$). - No diferencias significativas respecto al <u>estradiol</u>. 	4/5

Anormalidades endocrinas y musculo esqueléticas en pacientes con síndrome de Down.¹³

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Hawli Y et al. (2009)	Revisión sistemática	6 artículos	Los resultados de este estudio coinciden con los obtenidos en los artículos seleccionados (hablan de autores cuyos resultados se encuentran plasmados en tablas anteriores).	3/5

Inicio temprano de hipogonadismo primario revelado por la AMH determinado durante la infancia y adolescencia en trisomía 21. ¹⁴

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Grinson RP et al. (2011)	Casos y controles	Casos H (SD): 117 Controles hombres : 421	- <u>Hipogonadismo</u> . - <u>Volumen testicular</u> significativamente menor en casos $p < 0.0001$ - <u>AMH</u> normal durante la infancia pero en la adolescencia y madurez más baja de lo normal. - <u>Testosterona</u> normal. - <u>LH</u> normal durante la infancia pero se eleva en la adolescencia. - <u>FSH</u> aumentada en la adolescencia y madurez.	4/5

Niveles bajos de AMH como una marca de reserva ovárica reducida en mujeres jóvenes afectadas por Síndrome de Down. ¹⁵

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Romualdi D et al. (2016)	Casos y controles	Fase folicular. Casos (M SD):14 Controles : 20	- <u>Prolactina</u> significativamente mayor en mujeres con SD ($P=0,01$). - Niveles de <u>AMH</u> significativamente menor en los casos ($P=0,004$). - Resto de hormonas (<u>LH, FSH, estradiol, progesterona, andrógenos, testosterona</u>) no diferencias estadísticamente significativas.	4/5

Masa ósea, función gonadal y evaluación bioquímica en hombres jóvenes con trisomía 21.¹⁶

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Sakadamis A et al. (2002)	Casos y controles	Muestra: 23 H Casos (SD): 11 Controles: 12	- <u>Desarrollo puberal</u> normal. - Concentración media de <u>FSH</u> más alta que en los controles pero no estadísticamente significativa. - <u>LH</u> significativamente más altas que en el grupo de control. (P <0:01). - Niveles significativamente más altos de <u>progesterona</u> en los casos (P <0,05). -No diferencia estadísticamente significativa respecto a la <u>testosterona ni DHEA-S.</u>	4/5

Función gonadal en pacientes con síndrome de Down¹⁷

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Hsiang YH et al. (1987)	Casos y controles	Casos (SD):100, [37 pacientes sexualmente maduros	-Tiempo de desarrollo puberal normal. - <u>Volumen testicular medio</u> de los hombres con SD fue de 11,8 ml, que es anormalmente bajo (p <0.05) en comparación con el valor medio para los hombres normales. - <u>Nivel medio de FSH</u> (10 pts: 43,48%) <u>y LH</u> (13 pts: 56,52%) en hombres, significativamente elevado en comparación con personas sin trisomía (p <0.005) - <u>Nivel medio de testosterona</u> similar al de los hombres normales.	5/5

	(23 H y 14 M)]	<ul style="list-style-type: none"> - Varones con SD mayor incidencia de <u>disfunción gonadal primaria</u>. - No anomalías en los <u>genitales externos</u> de los casos femeninos. - <u>Concentraciones medias de FSH</u> (en 6 ptes: 42,86%) y <u>LH</u> (en 10 pts:71,43%) en suero más altas que los valores medios obtenidos para las mujeres adultas normales. 5 de las 6 las mujeres con FSH elevada tenían niveles que eran más altos que los límites de confianza del 95% para el nivel medio de FSH. - <u>Función gonadal</u> anormal en 6 de las 14 mujeres adultas con SD. (42,86%) 	
--	----------------	---	--

Desarrollo adolescente en hombres con síndrome de Down. ¹⁸

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Pueschel SM. et al. (1985)	Casos y controles	Casos (SD): 46 Controles: población general	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Volumen testicular</u> ligeramente aumentado, no estadísticamente significativo. - <u>FSH, LH</u> aumentan con la edad, mostrando el punto máximo en el estadio 4 de Tanner para disminuir (permaneciendo aún algo elevada pero siendo más similar a los hombres normales, no estadísticamente significativo) en el 5. - <u>Testosterona</u> aumenta con la edad pero dentro de los rangos normales. 	3/5

Ocho informes de casos sobre perfiles de hormonas sexuales en hombres sexualmente maduros con síndrome de Down¹⁹

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Suzuki K et al. (2010)	Serie de casos	8 hombres con SD	<ul style="list-style-type: none"> - <u>LH</u> significativamente elevada, 4 hombres (50%). - <u>FSH</u> en suero significativamente elevada, 7 hombres (87,5%). - Los niveles de <u>testosterona</u>, aunque tienden a ser bajos, se encuentran dentro del rango normal. - <u>Volumen testicular</u> de los 8 pacientes más bajo que el de la media normal. 	3/5

Gonadotropinas séricas en el síndrome de Down²⁰

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Campbell WA et al. (1982)	Casos y controles	Total: 34 hombres Casos: 17 Controles: 17	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Testículos</u> significativamente más pequeños y suaves que los controles. - Maduración <u>genital y gonadal</u> normal. - Niveles medios de <u>FSH</u> ($p < 0.01$) y <u>LH</u> más altos en los casos ($0.05 > p > 0.01$). 	4/5

Crecimiento y desarrollo puberal en síndrome de Down. ²¹

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Arnell H et al. (1996)	Casos sin controles	44 personas con SD: 23 H y 21 M	<ul style="list-style-type: none"> - 8 (73%) de los niños tenían los <u>genitales</u> en las etapas de pubertad I- III - <u>Pubertad precoz</u> diagnosticada en 2 niños y en 1 niña. - <u>Volumen testicular</u> de los chicos con SD similar al del resto. - Hormonas dentro del rango normal (<u>FSH, LH, testosterona y estradiol</u>). - Significativamente negativa la correlación <u>LH y volumen testicular</u> ($p < 0.05$) y entre <u>FSH y volumen testicular</u>, aunque esta última no es significativa ($r = -0.48$). - Niveles de <u>FSH</u> mayores en varones con SD que en mujeres. Esto junto con una posible correlación negativa entre el volumen testicular y los niveles séricos de gonadotropinas indica <u>insuficiencia gonadal en varones SD</u>. 	5/5

Los autores muestran únicamente la media y los valores de rango. Por esto, se ha debido asumir los valores de dispersión con el rango e inferir si nuestra media se encuentra entre los límites de dicha medida.

Infertilidad en hombres (La obtención completa de todos los artículos que forman esta revisión sistemática ha sido imposible, los expuestos a continuación son aquellos de los cuales solo se podía obtener el resumen).²²

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Stefanidis K et al. (2009)	Revisión sistemática	26 artículos	Además de los resultados mostrados en alguna de las tablas anteriores: - Salvadorini et al. (1975) encontraron niveles normales de <u>LH</u> . - Jagiello (1981) informó un aumento en los niveles de <u>LH y FSH</u> , con niveles normales de <u>testosterona y tamaño testicular</u> normal. - Johannisson et al. (1983) reportaron disminución de la <u>espermatogénesis</u> . - Egozcue et al. (1983) reportaron <u>oligozoospermia</u> y aneuploidía del gameto. - Savage et al. (1998) ha demostrado anomalías en la recombinación en casos de trisomía 21 de origen paterno, lo que lleva a la detención meiótica con <u>oligozoospermia</u> resultante y no disyunción. - Cools et al. (2006) mostró que hay un retraso en la maduración de las células germinales en los hombres con SD.	4/5

Estudio en curso, datos preliminares.²³

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Estudio llevándose	Casos y	Muestra total: 114.	<u>Hombres</u> -. <u>Genitales</u> normales (salvo 3 personas que tenían fimosis).	No calcula-

<p>a cabo, sin publicar.</p> <p>Mendoza, C.</p>	<p>controles</p>	<p>Casos hombres (SD): 35</p> <p>Controles hombres: 35</p> <p>Fase folicular</p> <p>Casos mujeres (SD): 22</p> <p>Controles mujeres: 22</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Inhibina B</u>: 71% rango normal. - <u>FSH y LH</u> : 61% de los H con SD dentro del rango admitido como normal. - <u>Testosterona</u>: 84% con valores normales. - <u>AMH</u>: 66% con valores normales. - 6 casos <u>azoospermia</u> secretora. - 4 casos con <u>oligozoospermia severa y teratozoospermia severa</u>. - 5 casos con <u>oligozoospermia leve</u>. - 5 casos sin <u>erecciones ni eyaculación</u>. - 1 <u>criptozoospermia</u>. - <u>Hipospermia</u> en un 90%. - Frecuencia de <u>eyaculación</u> muy baja, disminuye la calidad del eyaculado. <p><u>Mujeres</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>FSH y LH</u>: 90 % normales. - <u>Estradiol, testosterona e inhibina B</u>: 100% valores normales. - <u>AMH</u>: 85%. - <u>Prolactina</u>: 100% valores normales. - <u>Útero y folículos</u> normales. 	<p>ble</p>
---	------------------	---	--	------------

Función gonadal en la trisomía 21. ²⁴

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Hasen J et al. (1980)	Serie de casos	Total: 39 personas (27 hombres y 12 mujeres)	<p><u>-Hipogonadismo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -La media de <u>concentración de LH</u> es elevada en hombres, estadísticamente significativa $p < 0,001$. - <u>LH</u> en mujeres similar a la de las personas normales salvo en 2 con SD que se encontraba elevada (16,7%). - <u>Testosterona</u> en hombres dentro del rango normal. - <u>FSH</u> elevada tanto en hombres como mujeres (4 tenían una cantidad significativamente elevada: 33%, $p < 0,001$). - La <u>media del volumen testicular</u> es más elevada que en los controles, sin ser estadísticamente significativo, a pesar de que 9 de los 27 lo tienen disminuido. - Concentración de <u>estradiol</u> (mujeres) similar a la población general. - Concentración de <u>testosterona</u> similar a la de las personas sin trisomía. 	4/5

Función gonadal en mujeres jóvenes con síndrome de Down. ²⁵

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Angelopoulou N, et al.	Casos y controles	Casos:13 mujeres	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Desarrollo puberal</u> normal. - Posición, forma y tamaño de los <u>genitales internos</u> normales. 	4/5

(1999)		con SD. Controles: 15	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Genitales externos</u> normales. - Concentración de <u>FSH</u> mayor pero no estadísticamente significativa. - Concentración <u>LH</u> más alta en los casos , $p < 0,05$. - <u>Prolactina</u> aumentada $P < 0,001$. - <u>Estradiol y DHEA-S</u> más altos en los casos pero sin diferencia significativa. - <u>Testosterona</u> ($p < 0,01$) y <u>progesterona</u> ($p < 0,001$) significativamente más altas en los casos. 	
--------	--	---------------------------------	---	--

Perfil menstrual y menopausia temprana en mujeres con síndrome de Down entre 26-40 años.²⁶

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Ejskjaera K et al. (2006)	Serie de casos	Fase folicular 11 mujeres con SD	<ul style="list-style-type: none"> - De las mujeres que menstruaban (9: 81,82%), 2 (22,22%) tenían valores hormonales que indican <u>ovulación</u>, otras 5 (55,56%) tenían valores indicando la <u>fase lútea</u> y apareció 1 (11,11%) haber tenido un ciclo menstrual <u>anovulatorio</u>. - 1 muestra de sangre no fue válida. - <u>Ovarios, útero y endometrio</u> sin alteraciones significativas. - <u>FSH, LH, estradiol y progesterona</u> dentro de los rangos normales. 	3/5

Curvas de temperatura corporal basal y patrón endocrino de ciclos menstruales en el síndrome de Down. ²⁷

Autor y año	Diseño	Muestra	Resultados	Calidad
Cerzto RM et al. (1996)	Estudio de casos y controles	Total: 40 mujeres Fase folicular. Casos (SD): 20 M Controles: 20 M	- Incidencia significativamente mayor de <u>ciclos anovulatorios</u> en SD $p < 0.01$ OR: 23,22 ; IC (2,58- 208,62) - De las mujeres con SD, tenían la <u>fase luteinizante</u> más corta un 66% $p < 0,01$. OR: 17. IC (2,26 -127,75) - Controles con niveles más altos de <u>estradiol</u> (significativamente estadísticos en todas fases menos en la folicular tardía) y <u>progesterona</u> (en la fase folicular temprana y lútea media no estadísticamente significativa) $p < 0.05$ - <u>Resto hormonas (PRL, FSH, LH)</u> no efectos significativos.	4/5