

FECHA DE RECEPCIÓN: 16/06/2023
FECHA DE APROBACIÓN: 20/09/2023
FECHA PUBLICACIÓN: 04/10/2023

-
1. Doctor en Medicina y cirugía.
Especialista en Pediatría.
Doctor in Social Sciences.
Hospital Vicente Corral Moscoso.
Universidad de Cuenca. Facultad
de Ciencias Médicas. Carrera de
Medicina.
 2. Negocios y gestión.
 3. Licenciada en Fisioterapia.
Hospital Vicente Corral Moscoso.
 4. Estudiante de la carrera de
Fisioterapia. Universidad de
Cuenca
 5. Estudiante de la carrera de
Fonoaudiología. Universidad de
Cuenca.
 6. Licenciada en Fonoaudiología.
Hospital Vicente Corral Moscoso.
 7. Egresada de la carrera de
Estimulación Temprana.
Universidad de Cuenca. Hospital
Vicente Corral Moscoso.
 8. Licenciada en Terapia Física.
Magister en Neurorehabilitación.
Universidad de Cuenca. Facultad
de Ciencias Médicas. Carrera de
Fisioterapia.

Caso
Clínico

Clinical
Case

<https://doi.org/10.18537/RFCM.41.01.07>

Correspondencia:
lourdes.huiracocha@ucuenca.edu.ec

Dirección:
Juan Bautista Vásquez 1-64

Código Postal:
010203

Celular:
072810204/0999987321

Cuenca - Ecuador

El equipo de neurodesarrollo en la sospecha clínica del Síndrome de Williams (SW): reporte de caso

The neurodevelopment team in clinical suspicion of Williams Syndrome (WS): case report

■
Huiracocha-Tutivén Lourdes¹, Newell Glen², Maín Cordero Andrea Estefanía³, Bermeo Serrano Jéssica Dayanna⁴, Calderón Sigüencia Mariela Cecilia⁵, Espinoza Alcalá Kwan Yin Estefanía⁶, Mogrovejo Barros Mónica Marlene⁷, Campoverde Vizñay Johanna Lucía⁸.

RESUMEN

Introducción: en la ruta diagnóstica de los niños con Retraso Global del Desarrollo (RGD) se encuentra la identificación de malformaciones y la derivación a especialistas para la determinación del síndrome genético que oriente la intervención y el pronóstico.

Caso clínico: niño de 5 años de edad diagnosticado por el equipo de neurodesarrollo (pediatra, estimuladora temprana, fonoaudióloga, fisioterapeuta) de RGD por presentar problemas de atención, alteración neurológica, selectividad alimentaria, disfagia orofaríngea. Además, por delgadez severa, características faciales, estenosis supraauricular aórtica severa con hipoplasia de arco aórtico se considera alta sospecha de Síndrome de Williams (SW), se solicitó examen confirmatorio, el test de FISH, mismo que no se realiza por limitaciones en la cartera de servicios del Estado ecuatoriano. Plan terapéutico: tratamiento cardiológico; plan de intervención en neurodesarrollo: estímulo de actividades de la vida diaria, mejora de las habilidades de comunicación, introducción de alimentos nuevos en texturas y sabores, optimización de la independencia en la movilización, fortalecimiento de las competencias parentales y evaluaciones periódicas.

Conclusiones: la participación del equipo de neurodesarrollo resulta esencial para proporcionar una atención integral a pacientes con SW, la colaboración entre diferentes profesionales con diversos conocimientos y perspectivas puede mejorar la calidad del diagnóstico y aumentar las posibilidades de éxito en la intervención. Existieron limitaciones en la confirmación del diagnóstico por la ausencia de determinación del test de FISH en la cartera de servicios en el sistema de atención salud estatal.

Palabras claves: Síndrome de Williams, hibridación in situ fluorescente, exploración neurológica.

ABSTRACT

Introduction: in the diagnostic process of children with Global Developmental Delay (GDD) is the identification of malformations and referral to specialists to determine the genetic syndrome that guides the intervention and prognosis.

Clinical case: a 5-year-old boy diagnosed by the neurodevelopment team (pediatrician, early stimulator, speech therapist, physiotherapist) of GDD caused by attention problems, neurological alteration, food selectivity, oropharyngeal dysphagia. In addition, due to severe thinness, facial characteristics, severe supravalvular aortic stenosis with hypoplasia of the aortic arch, Williams Syndrome (WS) is considered highly suspected, a confirmatory examination was requested, the FISH test, which is not performed due to limitations in the portfolio of services of the Ecuadorian State. Therapeutic plan: cardiological treatment; neurodevelopment intervention plan: stimulation of activities of daily living, improvement of communication skills, introduction of new foods in textures and flavors, optimization of independence in mobilization, strengthening of parental skills and periodic evaluations.

Conclusions: the participation of the neurodevelopment team is essential to provide comprehensive care to patients with WS; collaboration between different professionals with diverse knowledge and perspectives can improve the quality of the diagnosis and increase the chances of success in the intervention. There were limitations in confirming the diagnosis due to the absence of determination of the FISH test in the portfolio of services in the state health care system.

Keywords: Williams Syndrome, in situ hybridization fluorescence, neurologic examination.

INTRODUCCIÓN

Por sus características y condiciones clínicas, los niños de 0 a 5 años con RGD deben ser derivados a dos equipos de evaluación: el primero, conformado por profesionales en neurodesarrollo y el segundo, por pediatras y subespecialistas; el grupo de neurodesarrollo constituido por personal capacitado en estimulación temprana, fisioterapia y fonoaudiología, su experticia permitirá una adecuada valoración de destrezas en desarrollo, atención, conducta, actividades de la vida diaria, valoración neurológica, audición y lenguaje; además, determinaría el funcionamiento y la intervención en las actividades de la vida diaria como: moverse, comer, jugar, dormir y otras¹.

El equipo médico lo integran pediatras y subespecialistas en ramas como: genética, neuropediatría, gastroenterología, cardiología, endocrinología, quienes identificarían la probable etología, el tratamiento médico y el pronóstico de seguimiento y de vida¹.

El RGD se define como el desfase significativo en el progreso del desarrollo de habilidades motoras, cognitivas, de lenguaje y socioemocionales en comparación con las expectativas típicas para la edad cronológica del niño; para su valoración se utilizan test estandarizados para la edad que registrarán puntuaciones por debajo de -2DS de la media, al menos en dos dominios²⁻⁴.

La Academia Americana de Neurología establece el protocolo de investigación etiológico de los RGD, dividiendo básicamente en dos grupos: las causas ambientales y las causas genéticas; por eso es importante, recoger en la historia clínica datos orientadores del proceso; y, observar con atención la presencia de malformaciones congénitas que lleven a pensar en un síndrome genético⁵.

El SW es una entidad genética multisistémica causada por delección de 1,5 a 1,8 Mb en el cromosoma 7q11.23, cuya incidencia estimada es de 1:7500 recién nacidos vivos. El gen de la elastina, ELN provoca alteraciones cardíacas (80-90% de pacientes con SW) como: estenosis supravalvular aórtica y de la arteria pulmonar periférica, siendo estas lesiones más comunes y con mayor morbimortalidad. En relación al tejido conectivo, se observan rasgos faciales típicos, alteraciones renales, problemas endocrinológicos: hipercalcemia, hipotiroidismo, diabetes mellitus tipo 2, pubertad precoz⁶⁻⁷.

La haploinsuficiencia de genes adyacentes, como LIMK1 explican los trastornos del neurodesarrollo como RGD o discapacidad intelectual, problemas visoperceptivos y de conducta, a esto se suman las alteraciones neurológicas como: hipotonía axial e hipertonía periférica, incremento de los reflejos osteotendinosos profundos de extremidades inferiores, ataxia y temblor; estas dos últimas pueden aumentar con la edad⁸⁻⁹.

La presentación de este caso, destaca la importancia de la participación del equipo de neurodesarrollo en el diagnóstico e intervención del Síndrome de Williams y la dificultad en la confirmación del diagnóstico genético en el sistema de salud vigente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Niño de sexo masculino, de 5 años y 10 meses de edad, residente en Cuenca- Ecuador, ingresa a hospital público por presentar sintomatología compatible con neumonía. Es el segundo de 2 hijos. Antecedentes prenatales: madre de 22 años, con epilepsia en tratamiento con ácido valproico, cuadro de convulsiones a los 4 meses de embarazo. Neonatales: parto eutócico a las 38 semanas de gestación, lloró enseguida al nacer e ingresó a neonatología por 4-5 días debido a distrés respiratorio y peso de <2 000 g). Estado nutricional: según las tablas de la OMS, peso muy bajo, talla normal, delgadez severa (IMC <-3DS). En las tablas de SW el peso se encuentra en la media. Se observa microcefalia. Genética valora al paciente, encontrando fenotipo de SW por presentar hipoplasia medio facial, baja implantación de pabellones auriculares, daño de esmalte dental, piezas dentales en mala condición, labio inferior grueso y evertido.

Neurodesarrollo: se emplearon los siguientes instrumentos, para evaluación del desarrollo, escala de Brunet Lezine¹⁰; prueba de Battelle para actividades de la vida diaria¹¹; en fisioterapia, "Manual de exploración neurológica para niños menores de cinco años en el primer y segundo nivel de atención"¹²; en fonoaudiología, los test de: Schedule for Oral-Motor Assessment (SOMA)¹³, además se trabajaron el Examen Clínico Miofuncional Orofacial para niños¹⁴ y valoración auditiva con Potenciales Evocados Auditivos del Tallo Cerebral¹⁵. Los resultados obtenidos fueron:

Estimulación Temprana: RGD y coeficiente de desarrollo de 31 (<-2DS). Problemas de atención.

Dificultad en realizar las actividades de la vida diaria como vestido y otras.

Fisioterapia: alteración de la postura, hipotonía axial e hipertonía periférica con hiperreflexia de los reflejos profundos en extremidades inferiores, en la fase de soporte de la marcha el contacto inicial y las fases de balanceo se encuentran alteradas, además de una disminución de la zancada.

Fonoaudiología: retraso en el lenguaje, motricidad oro- motora anormal que corresponde a disfagia, no realiza correcta masticación, puede ingerir solo alimentos triturados, picados y húmedos. Valoración auditiva: normal. Selectividad en la comida para sabores y texturas.

En la valoración pediátrica y de subespecialistas se destaca el aporte de Cardiología quien reporta estenosis supra valvular aórtica severa con hipoplasia de arco aórtico, dilatación del esófago (Angiotac torácica). Miocardiopatía hipertrófica medio muscular. Ventrículo izquierdo con buena función. Insuficiencia mitral severa. Hipertensión pulmonar leve.

Diagnóstico: luego de la evaluación de los dos equipos, clínicamente se concluye que el niño tiene alta sospecha de SW por presentar un fenotipo facial típico, estenosis supra valvular aórtica y otras anomalías cardíacas, RGD, alteraciones neurológicas y del neurodesarrollo. Genetista solicitó el examen confirmatorio del SW, el test de FISH (hibridación fluorescente in situ) 7q11. La prueba genética fue inaccesible por no ser parte de la cartera de servicios de un hospital público; su costo es elevado, razón por lo que tampoco pudo ser cubierta por los padres.

Plan terapéutico: acorde con las manifestaciones clínicas del niño se decidió intervención en neurodesarrollo y terapia en cardiología, alertando a la madre sobre la posibilidad de muerte súbita; se inició la transferencia a otra ciudad por la gravedad de la cardiopatía y por no contar con un programa de cirugía cardiovascular pediátrica en el hospital.

Plan de intervención en neurodesarrollo: se establecen los objetivos de intervención en cada área:

Estimulación Temprana: potenciar las destrezas del desarrollo para la realización de las actividades de la vida diaria, independencia y autonomía e incremento de la atención.

Fisioterapia: trabajar en cooperación del sistema sensorial, musculoesquelético y neuromuscular, para el control postural, el equilibrio y la coordinación. Prevenir el acortamientos musculares y deformidades. Optimizar la independencia en la movilización. Objetivos generales del equipo: realizar evaluaciones periódicas de las funciones cognitivas, motoras y deglutorias para dar respuesta temprana a los cambios negativos del neurodesarrollo.

Fonoaudiología: fortalecer la comunicación; terapia miofuncional para mejorar la deglución y junto con la nutricionista, introducir alimentos nuevos en texturas y sabores.

El equipo entregó a la familia los informes de evaluación y el plan de intervención; además, se explicó sobre la sospecha de SW y la importancia de seguir la ruta para llegar al diagnóstico definitivo, valoración de riesgos y pronósticos. El plan de intervención incluyó el objetivo para fortalecer las cualidades parentales en el cuidado de un niño con RGD. Se entregó una referencia con un listado de lugares a donde acudir para recibir terapias gratuitamente.

Seguimiento: las terapias en cada área se realizaron durante la estadía hospitalaria del niño aproximadamente de 40 a 60 minutos diariamente. Para la tolerancia del tratamiento se aplicaron estrategias lúdicas y afectivas para mejorar la comunicación asertiva por el nivel educativo de la familia^{16,17}.

DISCUSIÓN

En los niños con RGD, el equipo multidisciplinario de neurodesarrollo permite el abordaje integral; el SW es una enfermedad rara, 1 caso por cada 1 700 personas; los pacientes presentan RGD, el diagnóstico temprano posibilita mejoras en la atención y cuidado de la salud de los menores, para prevenir complicaciones, deterioros cognitivos, motores y neurológicos⁶.

La identificación del SW tiene dos rutas, la primera es la detección del RGD pensando que una de las causas es la genética; la segunda, es la visualización de características dismórficas que se identificaron en el paciente; se observaron rasgos faciales de “enano” como narra el estudio de Jones y Smith en 19 pacientes con SW¹⁸, a más de estenosis supraválvular aórtica severa, de forma similar, como se reporta en la serie de casos de

270 pacientes con SW, informando que el 20% se sometió a intervención quirúrgica o con catéter por anomalías cardiovasculares, la mayoría antes de los cinco años de edad¹⁹.

En el paciente se evidenciaron características clínicas de alteraciones en neurodesarrollo del SW como las señaladas en los estudios de Mervis y Jhon en el 2010⁸; según Royston²⁰ en el SW la conectividad funcional está reducida significativamente en redes cerebrales afectando la integración de la información, la sociabilidad, el lenguaje expresivo, limitaciones que causan retraso en el desarrollo.

La confirmación del diagnóstico se realiza con un estudio cromosómico que demuestra la delección en 7q.11.23, mediante FISH, también puede emplearse el análisis de microarrays cromosómicos (llamados hibridación genómica comparativa)⁷. La limitación principal en el caso presentado fue la falta de ejecución de la prueba confirmatoria de FISH porque en hospitales públicos no es posible y los progenitores no pudieron cubrirla; sin embargo, las características del paciente llevan a sospechar los criterios clínicos del síndrome genético de Williams en un niño con RGD.

Con la presentación de este caso se devela que en las instituciones públicas de salud existen dificultades que complican la confirmación de diagnóstico para la atención integral a niños con RGD, si se suma que, por las características socioeconómicas y educativas de la familia del paciente, no se pudo completar el diagnóstico y tratamiento terapéutico, implica que los menores quedan desprotegidos en sus derechos. Es, por lo tanto, responsabilidad del personal de salud presentar las limitaciones en la atención en neurodesarrollo para motivar al Estado Ecuatoriano a la implementación de servicios integrales.

Perspectiva del paciente y de la madre: el niño durante la hospitalización se mostró temeroso frente a las manipulaciones médicas, le gustó jugar e interactuar con el equipo de neurodesarrollo; se mostró inquieto y con dificultad en seguir órdenes por los problemas de atención, hiperactividad y por su condición de retraso no estuvo consciente del diagnóstico de su cuadro clínico. La madre se encontró ansiosa e inquietante en la colaboración del niño sobre las actividades de la vida diaria, aprendizaje e inclusión escolar porque indicando que no asiste a ningún centro educativo por la falta

de compromiso en el sistema escolar; se motivó con los informes del equipo de neurodesarrollo y se comprometió a seguir las terapias de intervención en un centro que le dé acceso a las áreas que necesita el niño.

El equipo de neurodesarrollo se responsabilizará del seguimiento del caso apoyando al niño y a la familia en la inclusión en salud, educación y otros. La madre aceptó el diagnóstico clínico de SW y prometió seguir asistiendo a las citas de control en genética, buscar alternativas para la realización del examen de FISH y seguir las instrucciones médicas de tratamiento de las anomalías cardíacas presentes.

CONCLUSIONES

La participación del equipo de neurodesarrollo resulta esencial para proporcionar una atención integral a pacientes con RGD y SW, la colaboración entre diferentes profesionales con diversos conocimientos y perspectivas puede mejorar la calidad del diagnóstico y aumentar las posibilidades de éxito en la intervención. Existen limitaciones en la confirmación del diagnóstico por carencia del test de FISH en la cartera de servicios de atención en salud estatal.

ASPECTOS BIOÉTICOS

Las autoras cuentan con el consentimiento informado firmado por los padres del paciente previo al procedimiento quirúrgico.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Lourdes Huiracocha - Tutivén. Doctor en Medicina y cirugía. Especialista en Pediatría. Doctor in Social Sciences. Hospital Vicente Corral Moscoso. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina. Cuenca – Azuay - Ecuador. **e-mail:** lourdes.huiracocha@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-5638-1867>.

Glen Newell. Negocios y gestión. Cuenca – Azuay - Ecuador. **e-mail:** glen.newell74@gmail.com. **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0005-1273-6845>.

Andrea Estefanía Marín Cordero. Licenciada en Fisioterapia. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca – Azuay – Ecuador. **e-mail:** andreae.marin@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0009-4334-6400>.

Jéssica Dayanna Bermeo Serrano. Estudiante de la carrera de Fisioterapia. Universidad de Cuenca. Cuenca – Azuay - Ecuador. **e-mail:** dayanna.bermeo@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0000-2368-1804>.

Mariela Cecilia Calderón Sigüencia. Estudiante de la carrera de Fonoaudiología. Universidad de Cuenca. Cuenca – Azuay - Ecuador. **e-mail:** mariela.calderon@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-5964-4560>.

Kwan Yin Estefanía Espinoza Alcalá. Licenciada en Fonoaudiología. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca – Azuay - Ecuador. **e-mail:** kwan.espinooa@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0008-7500-0458>.

Mónica Marlene Mogrovejo Barros. Egresada de la carrera de Estimulación Temprana. Universidad de Cuenca. Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca – Azuay - Ecuador. **e-mail:** monica.mogrovejo@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0009-0004-2698-8114>.

Johanna Lucía Campoverde Vizhñay. Licenciada en Terapia Física. Magister en Neurorehabilitación. Universidad de Cuenca. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Fisioterapia. Cuenca – Azuay - Ecuador. **e-mail:** johanna.l.campoverde@ucuenca.edu.ec. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6058-9433>.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

HTML, MCAE: concepción y diseño del trabajo con el correspondiente análisis e interpretación de los datos, Redacción y revisión crítica del manuscrito. Aprobación de la versión final. Capacidad de responder de todos los aspectos del artículo.

NG, BSJD, CSMC, EAKYE, MBMM, CVJL: Concepción y diseño del trabajo con el correspondiente análisis e interpretación de los datos, Redacción y revisión crítica del manuscrito. Capacidad de responder de todos los aspectos del artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Black M, Walker S, Fernald L, Andersen C, DiGirolamo A, Lu C, et al. Early childhood development coming of age: science through the life course. *The Lancet*, 2017;389(10064):77-90. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31389-7
2. Jimenez-Gomez A, Standridge S. A Refined Approach to Evaluating Global Developmental Delay for the International Medical Community. *Pediatric Neurology*, 2014;51(2):198-206. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.12.018
3. Lipkin P, Macias M. Promoting Optimal Development: Identifying Infants and Young Children With Developmental Disorders Through Developmental Surveillance and Screening. *Pediatrics*, 2020;145(1):e20193449. doi: 10.1542/peds.2019-3449
4. Bélanger S, Caron J. Evaluation of the child with global developmental delay and intellectual disability. *Paediatrics & Child Health*, 2022;23(6):403-10. doi: 10.1093/pch/pxy093.
5. Moeschler J, Shevell M, Saul R, Chen E, Freedenberg D, Hamid R, et al. Comprehensive Evaluation of the Child with Intellectual Disability or Global Developmental Delays. *Pediatrics*, 2014;134(3):e903-18. doi: 10.1542/peds.2006-1006
6. Morris C, Braddock S. Health Care Supervision for Children with Williams Syndrome. *Pediatrics*, 2020;145(2):e20193761. doi: 10.1542/peds.2019-3761.
7. Kozel B, Barak B, Kim C, Mervis C, Osborne L, Porter M, et al. Williams syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, 2021;7(1):42. doi: 10.1038/s41572-021-00276-z
8. Mervis C, John A. Cognitive and Behavioral Characteristics of Children with Williams Syndrome: Implications for Intervention Approaches. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(2):229-48. doi: 10.1002/ajmg.c.30263
9. Mervis C, Robinson B, Bertrand J, Morris C, Klein-Tasman B, Armstrong S. The Williams syndrome cognitive profile. *Brain Cogn*, 2000;44(3):604-28. doi: 10.1006/brcg.2000.1232
10. Kayaalp L, Aygolu F, Alsancak B, Duzen E, Dogangun B. The norms, reliability and validity of the Brunet-Lezine test in Turkish children/ Brunet-Lezine gelişim ölçeği Türkiye uyarlaması: normlar, geçerlik ve güvenilirlik. *Turkish Pediatrics Archive*, 2010;86-96. doi: 10.4274/TurkPedArs.45.86
11. Bliss S. Test Reviews: Newborg, J. Battelle Developmental Inventory—Second Edition. Itasca, IL: Riverside. *Journal of Psychoeducational Assessment*. 2007; 25(4):409-15. doi: 10.1177/0734282907300382
12. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Manual de Exploración Neurológica para Niños Menores de Cinco años en el Primer y Segundo Nivel de Atención. Primera. México DF: Secretaria de Salud; 2013. 1-66. Disponible en: [himfg.edu.mx/descargas / documentos /EDI/ Manualde Exploracion Neurolologica paraNinosMenoresde5enel PrimerySegundoNiveldeAtencion.pdf](http://himfg.edu.mx/descargas/documentos/EDI/ManualdeExploracionNeurolologicaparaNinosMenoresde5enelPrimerySegundoNiveldeAtencion.pdf)
13. Ko M, Kang M, Ko K, Ki Y, Chang H, Kwon J. Clinical Usefulness of Schedule for Oral-Motor Assessment (SOMA) in Children with Dysphagia. *Ann Rehabil Med*, 2011;35(4):477-84. doi: 10.5535/arm.2011.35.4.477
14. Medeiros A, Marchesan I, Genaro K, Barreto ÍD de C, Berretin-Felix G. Protocolo MMBGR – Lactentes e Pré-Escolares: Exame Clínico Miofuncional Orofacial. *CoDAS*, 2022;34:e20200325. doi: 10.1590/2317-1782/20212020325
15. Lieu J, Kenna M, Anne S, Davidson L. Hearing Loss in Children: A Review. *JAMA: the journal of the American Medical Association*. 2020;324(21):2195-205. doi: 10.1001/jama.2020.17647
16. Choo Y, Agarwal P, How C, Yeleswarapu S. Developmental delay: identification and management at primary care level. *Singapore Med J*. 2019;60(3):119-23. doi: 10.11622/smedj.2019025

17. Huiracocha-Tutiven M. Disability & development: caring for children with disabilities in Ecuador. 2020. Disponible en: pure.uva.nl/ws/files/44824631/Thesis.pdf
18. Jones K, Smith D. The Williams elfin facies syndrome: A new perspective. *The Journal of Pediatrics*, 1975;86(5):718-23. doi: 10.1016/S0022-3476(75)80356-8
19. Burch T, McGowan F, Kussman B, Powell A, DiNardo J. Congenital Supravalvular Aortic Stenosis and Sudden Death Associated with Anesthesia: What's the Mystery? *Anesthesia & Analgesia*, 2008;107(6):1848. doi: 10.1213/ane.0b013e3181875a4d
20. Royston R, Waite J, Howlin P. Williams syndrome: recent advances in our understanding of cognitive, social and psychological functioning. *Current Opinion in Psychiatry*, 2019;32(2):60-6. doi: 10.1097/YCO.0000000000000477

