



**ADECUACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES  
DE SALUD ESPAÑOLAS PARA LA POBLACIÓN  
ADULTA CON SINDROME DE DOWN**

**TESIS DOCTORAL**

**María González Cerrajero**

**Octubre 2017**

**ADECUACIÓN DE RECOMENDACIONES DE  
SALUD ESPAÑOLAS PARA LA POBLACIÓN  
ADULTA CON SINDROME DE DOWN**

**María González Cerrajero**

**Octubre 2017**

**Tesis doctoral dirigida por:**

**Dra. Carmen Suárez Fernández**

Profesora titular (Departamento de Medicina Interna)

Jefa de servicio de Medicina Interna del

Hospital Universitario de La Princesa (Madrid)

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

## **AGRADECIMIENTOS**

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra han contribuido desinteresadamente a la realización de esta Tesis Doctoral.

A la Dra. Carmen Suárez, directora de esta tesis, por su inestimable ayuda y apoyo en todo momento, su paciencia y su gran vocación.

También quisiera agradecer su ayuda al Dr. Fernando Moldenhauer, por su gran amabilidad y atención y su total dedicación a mejorar la salud de los adultos con Síndrome de Down.

De forma especial quisiera expresar mi gratitud a mi compañera Miriam Quero Escalada, por tantos momentos de trabajo compartidos, animándonos cuando acechaba el desánimo y apoyándonos para que nuestro trabajo lograra ver la luz.

A Alex y a mis hijos Lucas, Jani y María, a mi familia y en especial a mis tíos Javier y Berta, por TODO; su ejemplo, confianza y amor incondicionales.

Sin su ayuda nunca hubiera podido llevar a cabo este proyecto.

# RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD), causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético a nivel mundial, ha experimentado un aumento significativo y de forma progresiva en su esperanza de vida. La presencia en esta población de unas peculiaridades clínicas diferentes a las de la población general, implica la búsqueda de unas recomendaciones de salud específicas para la prevención y detección de sus problemas de salud.

La guía de salud para adultos con SD vigente en España está desarrollada en base a las guías disponibles en países anglosajones, apoyadas en los escasos estudios disponibles centrados en sus actuales problemas de salud. La ausencia de estudios poblacionales en nuestro país plantean dudas acerca de la adecuación de las recomendaciones de salud establecidas para nuestra población.

## OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo fue adecuar las recomendaciones de salud para la población española adulta con SD a sus necesidades actuales.

Como objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de una cohorte de adultos con SD de nuestro entorno.
2. Analizar y comparar las guías clínicas para la atención a adultos con SD vigentes en España, Reino Unido y Estados Unidos, estableciendo las diferencias entre ellas.
3. Actualizar las recomendaciones españolas a las necesidades de los adultos con SD de nuestro entorno.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

El estudio se desarrolló en la única consulta específica para la atención médica integral a adultos con SD existente en la Comunidad de Madrid, que atiende, mayoritariamente a pacientes de toda la comunidad, así como a algunos de otras regiones. Se diseñó un estudio transversal, descriptivo; llevado a cabo de manera retrospectiva sobre una cohorte de adultos atendidos en dicha consulta en el periodo de marzo 2012 y diciembre del 2016, para describir sus características sociodemográficas y clínicas, problemas de salud y medicación recibida. Los datos se obtuvieron revisando la historia clínica informatizada de los pacientes, siendo recogidos en un formulario de Microsoft Access®, para su posterior análisis estadístico mediante SPSS 22.0.

Para el análisis de las guías clínicas para la atención a adultos con SD vigentes en España, Reino Unido y Estados Unidos y establecer las diferencias entre ellas se realizó una extensa revisión bibliográfica basada en una estrategia de búsqueda inteligente en la base de datos MEDLINE utilizando como fuente primaria Pubmed y en la revista no indexada al Medline “Revista Síndrome de Down”. Se consultaron también webs relativas al Síndrome de Down tanto a nivel nacional como internacional donde se difunden las recomendaciones de salud para esta población además de otra información útil para los sujetos con SD y sus familias.

## **RESULTADOS**

La cohorte consto de 401 adultos con SD, en quienes se analizaron variables socio-demográficas, antropométricas, clínicas (problemas de salud y medicación) y de laboratorio. Los adultos con SD tenían  $39.2 \pm 12.12$  años de edad (rango 17–69) y el 54.9% eran varones. La mayor parte de los sujetos residían en el domicilio familiar (79.4%) siendo los padres los cuidadores principales en el 69.9% de los casos. En su mayoría tenían sobrepeso u obesidad (35.2 y 32.9% respectivamente) y una baja prevalencia de todos los factores de riesgo cardiovasculares salvo de dislipemia (23.1%). Presentaban una media de  $5.9 \pm 2.3$  comorbilidades, cifra que aumentaba progresivamente según envejecía el sujeto. La patología oftalmológica (84.7%),

endocrinometabólica (94.3%), neuropsiquiátrica (50.2%) y digestiva (49%) fueron las más frecuentemente encontradas. En los adultos de mayor edad las cataratas (63.2%), la demencia tipo enfermedad de Alzheimer (78.9%) y las crisis comiciales de aparición tardía (21%) fueron más prevalentes ( $p < 0.01$ ). Las neoplasias fueron excepcionales, siendo el tumor más frecuente el de células germinales del testículo. Las medicaciones más frecuentes fueron la levotiroxina (56.4%) y el aporte de vitamina D (55.1%). La prescripción de fármacos neurolépticos y para la demencia también fue elevada (33.7 y 36% respectivamente) siendo mayor conforme aumentaba la edad del individuo ( $p < 0.001$ ).

Las medias de las variables analíticas del hemograma y de la bioquímica se encontraron dentro de los valores de normalidad, con la salvedad de la vitamina D cuyas medias fueron inferiores en todos los grupos de edad y en ambos géneros. Por el contrario, la autoinmunidad analítica fue elevada.

Con respecto a la comparación de guías para la atención a adultos con SD vigentes en países anglosajones y en España, se observaron pocas discrepancias. Existen diferencias en cuanto al cribado del *Helicobacter pylori*, de la inestabilidad atlantoaxoidea y de la Enfermedad Celiaca, así como la frecuencia y el método diagnóstico para el despistaje de valvulopatía. Por otro lado, la prevención de la enfermedad cardiovascular y el despistaje de sus factores de riesgo así como la detección de la enfermedad neoplásica actualmente recomendado no parece justificado dada su escasa prevalencia.

Basándonos en los resultados obtenidos, se proponen algunas modificaciones en las recomendaciones españolas vigentes como son la realización de otoscopia semestral y audiometría anual para detectar la pérdida de audición, incluir el tipaje HLA en el diagnóstico de la Enfermedad Celiaca en caso de anticuerpos positivos y sospecha diagnóstica, enfatizar la adecuada valoración del estado cognitivo, adaptativo y emocional periódicamente a partir de los 35 años para la detección precoz de la demencia o la valoración de la densidad mineral ósea a partir de dicha edad, así como

de los factores de riesgo para fracturas osteoporóticas. El despistaje de factores de riesgo cardiovascular así como la detección precoz del cáncer debería modificarse.

## **DISCUSION**

Se constató una mayor esperanza de vida y mejores niveles de inclusión social para este colectivo, pero con elevada prevalencia de comorbilidades.

Nuestra población mostró patologías similares a las encontradas en otras series anglosajonas, con gran frecuencia difíciles de diagnosticar, pero tratables en su mayoría y cuya ausencia de diagnóstico o tratamiento podría implicar mayor discapacidad. El riesgo cardiovascular así como la presencia de neoplasias fueron sorprendentemente bajos. Estos resultados permitieron proponer una serie de modificaciones en las recomendaciones españolas vigentes con el fin de facilitar la detección de los problemas de salud actuales de los adultos con SD de nuestro entorno.

## **CONCLUSIONES**

Los adultos con SD presentan una elevada prevalencia de múltiples comorbilidades médicas tratables a edades más precoces que la población general, propias de un proceso de envejecimiento precoz. Entre ellas, destacan la patología oftalmológica, las alteraciones tiroideas, el deterioro cognitivo y la neuropsicopatología.

Las guías clínicas españolas son similares a las anglosajonas, pero no dimensionan adecuadamente algunos problemas de salud propios de los adultos con SD de nuestro entorno (deterioro cognitivo, déficits visuales o auditivos y la osteoporosis) mientras que recomiendan el despistaje de algunas patologías cuya baja prevalencia no lo justifica (neoplasias, factores de riesgo cardiovascular).

# **ABSTRACT**

## **BACKGROUND**

Down syndrome (DS), the most common genetic condition associated with intellectual disability worldwide, has experienced progressively an important increase in lifespan. The presence of clinical characteristics typically observed in DS requires specific health care recommendations in order to prevent and detect their health problems. The Spanish health care guidelines for adults with DS have been developed according to the recommendations of United States and United Kingdom, which are based in the limited studies which describe their comorbidities. The lack of studies in our own country raise doubts about the adequacy of the current recommendations for our population with DS.

## **MATERIAL AND METHODS**

This study was conducted in the only Adult Down Syndrome reference outpatient unit in Madrid's community, which attends patients from the entire region and some from other communities. We performed a retrospective cross-sectional study, concerning adults attended in the unit between March 2012 and December 2016, in order to describe their sociodemographic and clinical characteristics, health problems and medication used. Data were obtained reviewing the patient's computerized medical records, processed using Microsoft Access and analyzed with SPSS 22.0.

To analyze currently available health care guidelines for adults with DS in Spain, United Kingdom and United States and contrast their differences, we searched MEDLINE using Pubmed and a Spanish Down Syndrome Journal not indexed to Medline ("Revista Síndrome de Down"). We also examined national and international DS websites where specific health care guidelines as well as other useful information for individuals with DS and their families are widespread.



## **PURPOSE**

The main purpose of this project was to adequate the health care recommendations for the adult Spanish population with DS according to their needs. To fulfill this goal, we considered the following specific purposes:

1. Describe the socio-demographic and clinical characteristics of adults with DS in our region.
2. Analyze and compare the current health care guidelines for adults with DS available in Spain, United Kingdom and United States, contrasting their differences.
3. Update the Spanish recommendations according to the needs of adults with DS in our population.

## **RESULTS**

We obtained 401 adults with DS, in which demographic data, anthropometric profile, clinical conditions, medication and laboratory findings were analyzed. Adults with DS were  $39.2 \pm 12.12$  years old (range 17–69) and 54.9% were males. Most subjects lived with their families (79.4%) and were cared for by their parents (69.9%). Most subjects were overweighted or obese (35.2 y 32.9% respectively) meanwhile the prevalence of other cardiovascular risk factors was low, except for dislipemia (23.1%). The average number of medical conditions was  $5.9 \pm 2.3$ , which significantly increased with age. The ophthalmologic disorders (84.7%), metabolic endocrine (94.3%), neuropsychiatric (50.2%) and gastrointestinal (49%) were the most prevalent. In older adults cataracts (63.2%), dementia Alzheimer type (78.9%) and seizures (21%) were significantly more frequent ( $p < 0.01$ ).

Median of main laboratory values (blood count and biochemical values) were within normal ranges, except vitamin D which was low in all age and gender groups. On the opposite, autoimmunity was prevalent amongst adults with DS.

The comparison between currently health care guidelines in Spain, United Kingdom, and United States of America, lead to few discrepancies. There are differences according to the detection of Helicobacter pylori, Celiac disease, atlantoaxial instability and acquired valvular heart. On the other hand, considering the low prevalence of cardiovascular risks factors and cancer it's screening shouldn't be realized.

According to the results, several modifications are proposed in the current Spanish health care recommendations such as otoscopy every 6 months, auditory thresholds annually to detect hearing loss, include HLA-typing in the Celiac disease diagnosis when antibodies are present and disease is suspected, emphasize the importance of a complete cognitive and emotional examination periodically from 35 years onwards to detect early cognitive decline and measure bone mass density at the same age as well as risk factors for osteoporotic fractures. Screening for cardiovascular risk and cancer should be modified.

## **DISCUSSION**

The study showed a higher lifespan for individuals with DS and better social inclusion, but the prevalence of medical conditions was high. Our population showed similar disorders to those published previously in other North American and English population, frequently treatable though hard to diagnose and which could lead to a greater impairment. The cardiovascular and cancer prevalence was astonishing low.

The present results allowed us propose some changes in the current Spanish guidelines in order to detect health problems in adults with DS.

## **CONCLUSION**

Adults with DS present a high prevalence of treatable medical conditions, starting at younger ages compared to the general population, due to the early onset aging process. Ophthalmologic, thyroid and neuropsychopathology disorders and dementia were the main comorbidities. Spanish guidelines are similar to American and English though none emphasize accurately some of the adults with DS health problems

(cognitive decline, visual and hearing impairments or osteoporosis) meanwhile they recommend screening for low prevalence disorders which should be reconsidered (cardiovascular risk and cancer).

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS**

SD: Síndrome de Down

DTA: Demencia tipo Enfermedad de Alzheimer

T4: Tiroxina

TSH: Hormona estimulante del tiroides

FSH: Hormona foliculoestimulante

LH: Hormona luteinizante

PTH: Paratohormona

CPAP: dispositivo de presión positiva continua en las vías aéreas

IMC: Índice de masa corporal

GAA: Glucemia alterada en ayunas

DM: Diabetes Mellitus

HTA: Hipertensión arterial

AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz

HDL: High Density Lipoprotein

LDL: Low Density Lipoprotein

TG: Triglicéridos

PAD y PAS: Presión arterial Diastólica y Sistólica

FC: Frecuencia cardiaca

HOMA: Homeostatic Model Assessment: HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina y

HOMA - $\beta$ : funcionalidad de la célula beta

# INDICE

pág.

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>19</b>
1. Reseña histórica.....	21
2. Epidemiología.....	22
2.1 Prevalencia e incidencia de SD en España.....	22
2.2 Perfil demográfico internacional.....	23
2.3 Distribución de la población española con SD.....	25
2.4 Mortalidad y esperanza de vida en individuos con SD.....	26
3. Fisiopatología.....	29
3.1 Expresión del exceso del material genético.....	30
4. Problemas de salud propios de la población con SD.....	31
5. Cuidados de salud en la población con SD.....	33
6. Recomendaciones de salud para los adultos con SD.....	34
6.1 Requisitos para la atención médica a adultos con SD.....	34
6.2 Evolución de las recomendaciones.....	35
7. Abordaje médico integral al adulto con SD.....	36
7.1 Patologías más frecuentes en los adultos con SD y recomendaciones para su detección en España.....	36
7.2 Aplicación de los programas de actividades preventivas de la población general (atención al adulto, al anciano, a la mujer, prevención del riesgo cardiovascular, prevención de patología infecciosa y detección precoz del cáncer) sobre la población con SD.....	45

7.3	Seguimiento de patologías crónicas previas.....	48
8.	Importancia de las unidades especializadas en la atención médica integral para la población SD.....	48
	<b>JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>51</b>
	<b>HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>55</b>
	<b>MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>59</b>
1.	Ámbito de estudio.....	61
2.	Diseño del estudio.....	61
3.	Población a estudio.....	63
4.	Criterios de inclusión y de exclusión.....	64
5.	Tamaño muestral.....	64
6.	Variables del estudio.....	64
	a. Variables demográficas.....	64
	b. Variables antropométricas.....	65
	c. Factores de riesgo vascular.....	65
	d. Problemas de salud.....	66
	e. Uso de medicación.....	70
	f. Variables analíticas.....	71
	g. Variables de autoinmunidad.....	72
7.	Análisis estadístico.....	73
8.	Aspectos éticos.....	74

<b>RESULTADOS</b> .....	75
A. Descripción de la cohorte de Adultos con SD.....	77
1. Características globales.....	77
2. Características sociodemográficas.....	78
3. Características antropométricas.....	82
4. Factores de riesgo cardiovascular.....	86
5. Problemas de Salud.....	91
5.1 Patología oftalmológica.....	93
5.2 Patología otorrinolaringológica.....	94
5.3 Patología cutánea.....	96
5.4 Patología endocrino-metabólica.....	97
5.5 Patología cardiológica.....	100
5.6 Patología neurológica/neurodegenerativa y psiquiátrica.....	101
5.7 Patología musculo-esquelética.....	104
5.8 Patología neumológica.....	105
5.9 Patología del aparato digestivo.....	108
6. Neoplasias.....	110
7. Uso de medicación.....	111
8. Variables analíticas.....	112
9. Variables de autoinmunidad.....	115

B. Comparación de guías para la atención a adultos con SD vigentes en países anglosajones y en España.....	117
C. Propuesta de modificación de las recomendaciones españolas en función de las características específicas de salud de la población adulta con SD.....	124
<b>DISCUSION.....</b>	<b>133</b>
<b>FORTALEZAS.....</b>	<b>162</b>
<b>LIMITACIONES.....</b>	<b>163</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>165</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>169</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>185</b>



# **INTRODUCCIÓN**

# INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down es la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético a nivel mundial, seguida del Síndrome X frágil, con una prevalencia global que oscila entre 1/660 y 1/1000 recién nacidos vivos y que supone en los países europeos el 8% de las anomalías congénitas.

## 1. Reseña histórica

Se describió por primera vez hace más de 150 años, en 1866, por el médico inglés **John Langdom Haydon Down** al estudiar un grupo de niños con retraso cognitivo que compartían unos rasgos físicos comunes agrupándoles bajo el término de “idiotia mongoloide”<sup>1</sup>. A partir de aquella primera descripción y con el posterior desarrollo de la genética, los investigadores se centraron en encontrar la causa que pudiera estar implicada en el origen de dicho síndrome. Así, casi un siglo después, en 1959 los **genetistas Jérôme Lejeune y Marthe Gautier** en Francia<sup>2</sup> y de forma simultánea **Patricia Jacobs** en el Reino Unido<sup>3</sup>, descubrieron en las células de los niños con el conjunto de signos propios del síndrome la existencia de un pequeño cromosoma adicional. Era la primera anomalía cromosómica descrita en el ser humano. Estos niños presentaban un cromosoma extra en el par 21, y como consecuencia tenían 47 cromosomas en lugar de 46. Poco después, se describieron los primeros casos de translocación<sup>4</sup> y mosaicismo<sup>5</sup>.

Durante casi un siglo, esta población recibió distintas denominaciones “mongolismo”, “idiotia mongoloide”, “mongol”, etc. Estos términos, con unas evidentes connotaciones peyorativas, fueron sustituidos progresivamente hasta desaparecer en los años 80. Este cambio nominal, se inició tras la publicación de una carta de un grupo de prestigiosos genetistas en *The Lancet* (1961) proponiendo otras denominaciones: “Síndrome de Down”, “Trisomía 21”, “Anomalía de Langdom Down” o “Acromicria Congénita”<sup>6</sup>. Otras organizaciones se sumaron en años posteriores a esta solicitud. El

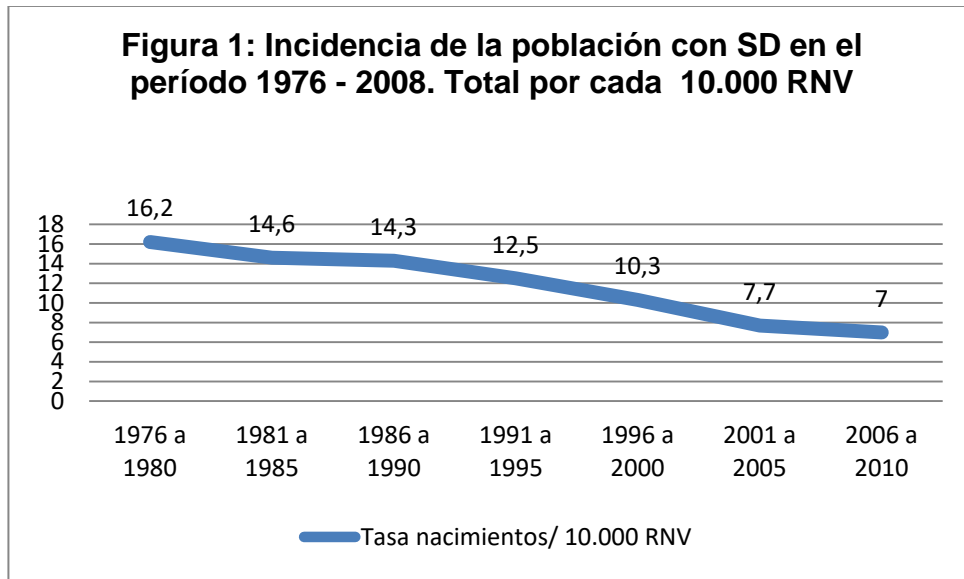
cambio implicó tanto a la clase científica como a otras áreas de la sociedad; medios de comunicación, clase política, etc. Supuso el inicio de un cambio de sensibilidad ante la población con discapacidad. En la actualidad los términos que han prevalecido sobre los anteriores son los de Síndrome de Down y Trisomía 21 <sup>7</sup>.

## 2. Epidemiología

### 2.1 Prevalencia e incidencia de SD en España

Para conocer la **prevalencia** de la población con Síndrome de Down (SD) en España, es preciso acudir a los datos obtenidos de la Base de Datos Estatal de Discapacidad (BDEPD2012) <sup>8</sup> y de la Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD2008) <sup>9</sup>. La primera ofrece información sobre la población que ha sido oficialmente reconocida con certificado de discapacidad, resultando 16.550 personas con SD en España, pero sin registros en 8 Comunidades Autónomas (Andalucía, Baleares, Castilla y León, Castilla La Mancha, Extremadura, Galicia, Navarra y La Rioja) lo que implica una subestimación de los mismos. Por ello, debemos recurrir a la segunda, la cual estima en 35.000 el número total de personas de 6 o más años con SD <sup>10</sup> en España, a la espera de actualizar estos datos a finales del año 2017 o principios del 2018, con la última macroencuesta llevada a cabo en el año 2016.

Conocer la **incidencia** resulta más sencillo, para ello hay que recurrir al Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC), cuyos últimos informes en el año 2012 <sup>11</sup> muestran una tendencia lineal decreciente desde la década de los 70, hasta alcanzar una de las tasas más bajas del mundo, con 7/10.000 recién nacidos entre los años 2006 y 2010 (Figura 1).

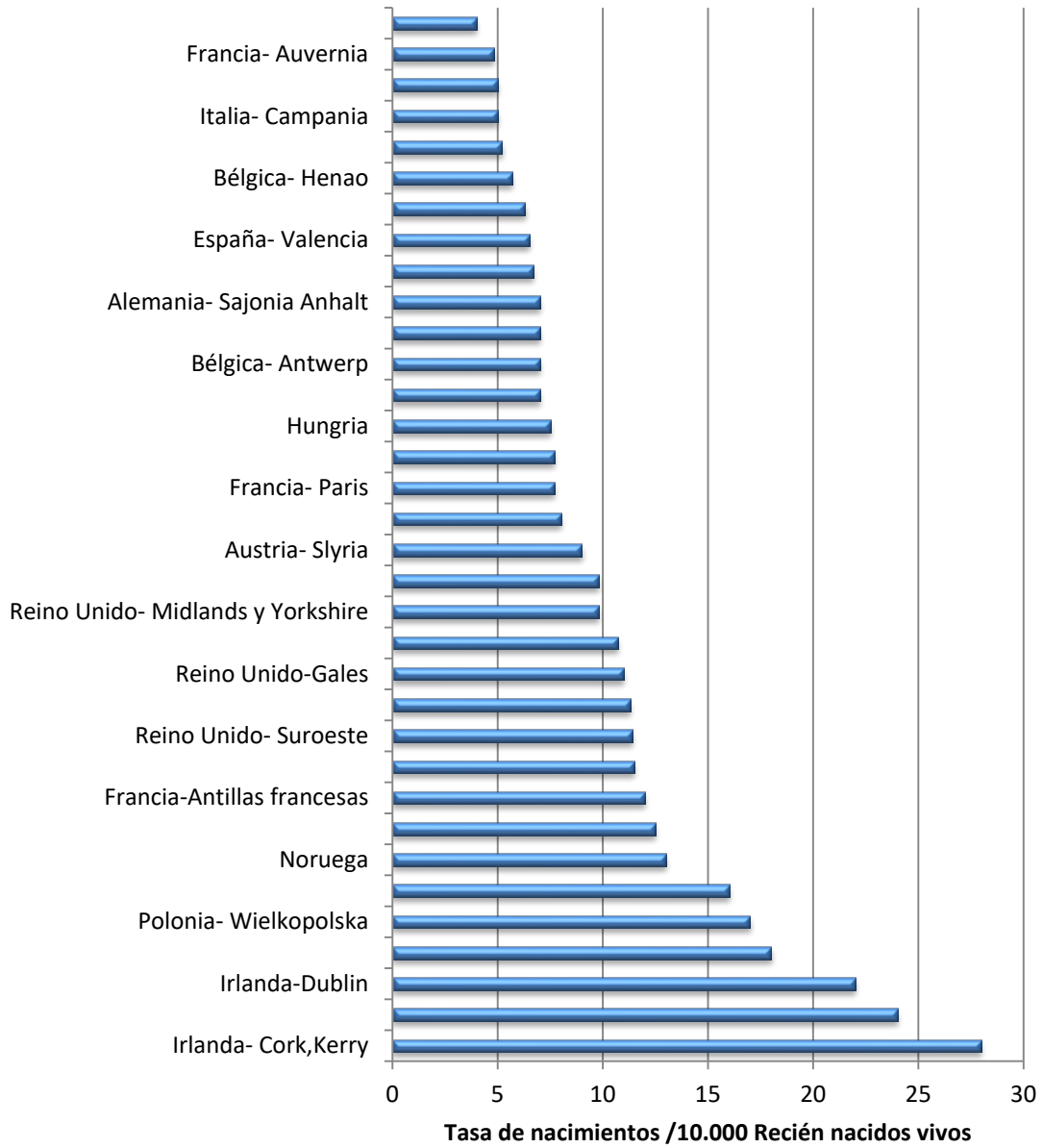


Estos datos se relacionan con las técnicas de diagnóstico prenatal, la posibilidad legal de interrupción voluntaria del embarazo y la edad materna a la gestación. Mientras que el aumento de la edad materna presenta una relación directa con la incidencia de SD, la mejora en el diagnóstico gestacional ha motivado un aumento en el número de interrupciones voluntarias del embarazo. Todo ello resulta en una disminución en la incidencia de RNV con SD en España <sup>12-14</sup>.

## 2.2 Perfil demográfico internacional

Los últimos datos recogidos en los estudios EUROCAT (Registro europeo para la vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas <sup>15</sup>) y ICBDSP (Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos Congénitos <sup>16</sup>) muestran tendencias muy variables entre las distintas zonas del planeta. Así la tendencia se ha mantenido estable e incluso se ha incrementado ligeramente en países donde la interrupción voluntaria del embarazo no es legal, probablemente por la mayor edad materna a la gestación ejemplo de ello son los países latinoamericanos, Arabia Saudí, Irlanda, Malta.... Las variaciones entre regiones donde existe marco legal para la interrupción de la gestación parecen consecuencia de creencias socioculturales y del desarrollo socioeconómico, como España, Francia, Italia... (Figura 2).

**Figura 2: Prevalencia de nacimientos con SD en países de la Unión Europea (2003-2012)**



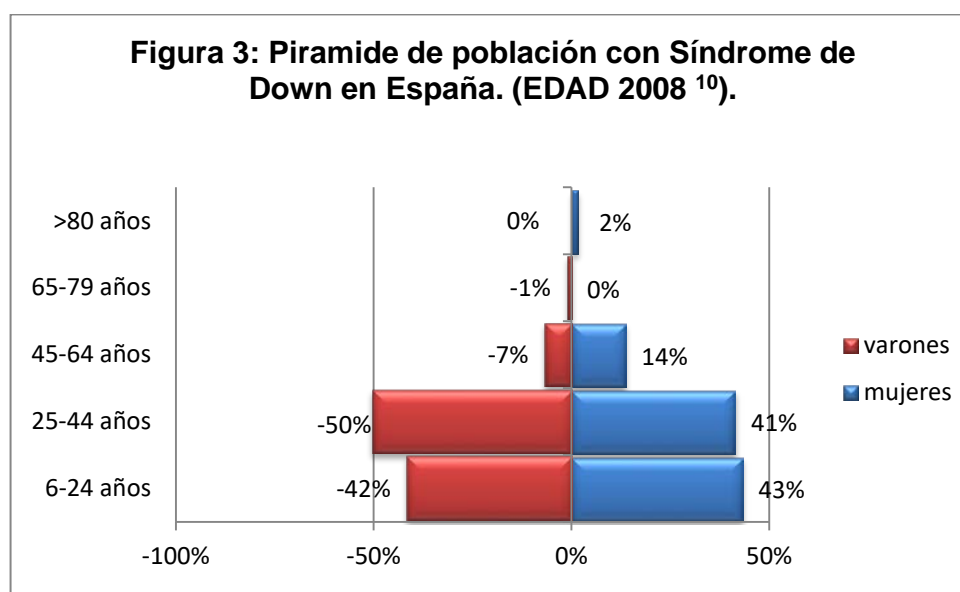
Datos obtenidos del EUROCAT <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>

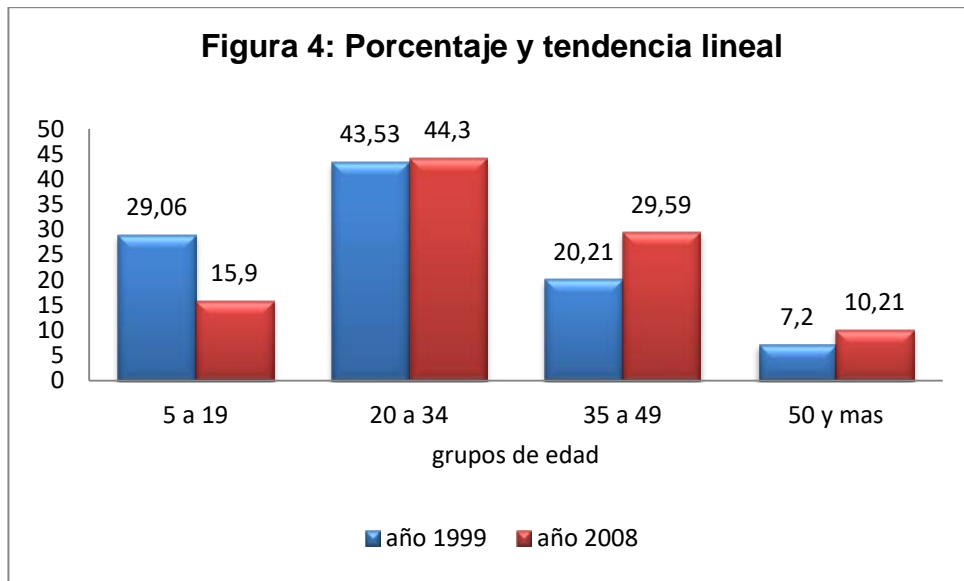
## 2.3 Distribución de la población española con SD

Analizada la prevalencia y la incidencia, es trascendente comparar los datos de la distribución de la población con SD por grupos de edad. En España, ello resulta al comparar los datos obtenidos en la EDAD del 2008 <sup>10</sup> con los recogidos en la encuesta de similares características realizada en 1999 (Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estados de Salud; EDDDES 1999 <sup>17</sup>) (Tabla 1 y Figura 3). El resultado muestra una expansión de la población en todos los grupos de edad mayores de 20 años, y por ende un incremento en la esperanza de vida (Figura 4).

**Tabla 1. Personas con SD de 6 y más años, según sexo y edad (Fuente Encuesta sobre Discapacidades, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia 2008 <sup>10</sup>).**

Edad	Hombres	Mujeres	Total
6-24 años	41,6% (6.413)	43,3% (6.366)	12.779
25-44 años	50,4% (7.783)	41,4% (6.083)	13.866
45-64 años	6,8% (1.042)	13,7% (2.009)	3.051
65-79 años	1,2% (177)	0	177
>80 años	0	1,6% (228)	228
<b>Total</b>	<b>15.415</b>	<b>14.686</b>	<b>30.101</b>





Elaboración propia a partir de la EDAD2008 <sup>10</sup> y EDDES1999 <sup>17</sup>.

## 2.4 Mortalidad y esperanza de vida en individuos con SD

Como se puede deducir de los datos previos, en las últimas décadas se ha producido un importante aumento en la esperanza de vida de los individuos con Síndrome de Down que ha sido constatado en diferentes estudios internacionales.

Estudios epidemiológicos del Reino Unido de 1929, ofrecían una expectativa de vida para esta población de tan solo 9 años, alcanzando los 12 en 1949 <sup>18</sup>. Su principal causa de mortalidad eran las infecciones respiratorias facilitadas por su característica vulnerabilidad inmunitaria <sup>19</sup> seguidas por las complicaciones derivadas de las cardiopatías congénitas.

En la década de 1950, el acceso a la antibioterapia junto con la prevención de las infecciones mediante las vacunaciones y la progresiva desinstitucionalización de esta población, supuso un punto de inflexión en la mortalidad. Registros epidemiológicos posteriores comenzaron a ofrecer aumentos progresivos en la esperanza de vida, así, entre 1952 y 1971 el 90% de los recién nacidos con SD sobrevivía al año y un 70 % superaba los 20 años de edad <sup>20</sup>.

A partir de 1980, los progresivos avances en la cirugía cardíaca, contribuyeron a disminuir la mortalidad derivada de las cardiopatías congénitas, tan frecuentes en esta población <sup>21-23</sup>.

Registros americanos en 1991 situaban la esperanza de vida para esta población en los 56 años <sup>20</sup>, cifra que alcanzó los 58 años en 2002 en un estudio australiano <sup>19</sup>.

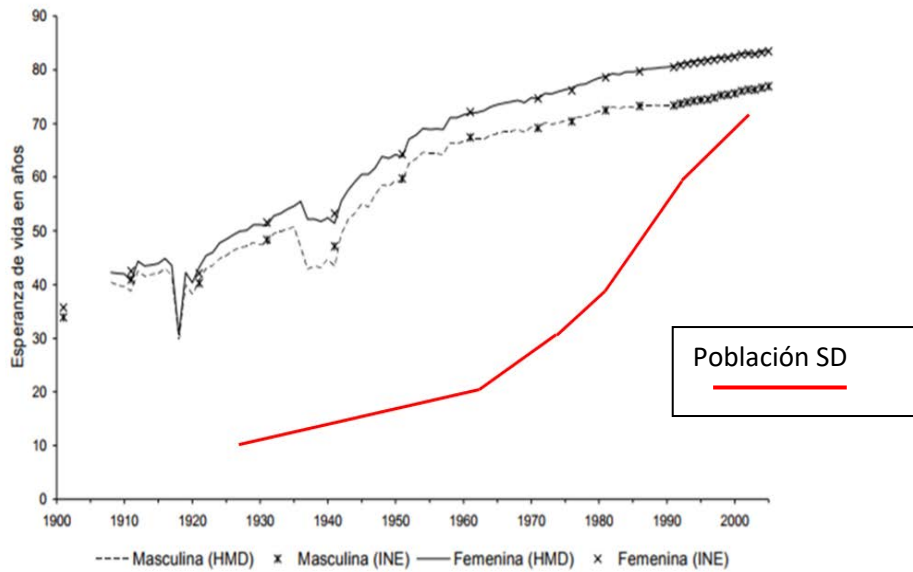
Basándonos en estos estudios internacionales, la expectativa de vida para la población con SD ha aumentado una media de 0,94 años de vida por cada año <sup>24</sup>. Cifra mucho mayor que la obtenida para la población general lo que sugiere que en años próximos la esperanza de vida de la población Down se equiparará a la de la población general (Figura 5).

En definitiva, los avances en terapia antimicrobiana, las mejoras quirúrgicas, el desarrollo de programas de salud específicos, una mayor red de apoyo y promoción social han contribuido a disminuir la mortalidad y aumentar la esperanza de vida. En la actualidad, los escasos estudios disponibles aproximan la esperanza de vida de la población con SD a los 60 años de edad <sup>21,25</sup>, aunque existen variaciones que dependen de varios factores. Aquellos individuos con trisomía o traslocación Robertsoniana presentan menor expectativa de vida que aquellos con mosaicismo, teniendo estos una esperanza de vida más cercana a la de la población general <sup>22</sup>. El sexo masculino supone una ventaja de más de 3 años en la esperanza de vida <sup>24</sup> probablemente derivado de la mayor prevalencia de cardiopatías congénitas en el género femenino, especialmente del canal auriculoventricular y del septo ventricular <sup>25</sup> y además sufren mayor mortalidad en la perimenopausia comparados con los varones <sup>23</sup>. El acceso al sistema sanitario y las condiciones socioeconómicas más desfavorables también influyen negativamente, así se ha demostrado una mayor mortalidad en la raza negra sobre otras razas en estudios norteamericanos <sup>26</sup>. Mayores comorbilidades, problemas de movilidad, mayor retraso mental y epilepsia son problemas de salud que se asocian a una menor supervivencia. La principal causa de mortalidad en los estudios más recientes a cualquier edad es la neumonía y otras infecciones respiratorias <sup>27</sup>. En los mayores de 40 años, la demencia se postuló como principal causa contribuyente <sup>20,28,29</sup>,



en quienes las enfermedades cardiovasculares y el cáncer fueron dos entidades excepcionales, a diferencia de la población general.

**Figura 5: Esperanza de vida en años para la población general española (1900-2000) en comparación con la de población con SD según estudios internacionales (tabla)**



Fuentes: *Human Mortality Database (HMD)* <[www.mortality.org](http://www.mortality.org)>, Instituto Nacional de Estadística (INE) <[www.ine.es](http://www.ine.es)> e INE (2007a).

**Tabla 2. Esperanza de vida para individuos con SD según estudios de población seleccionados internacionales.**

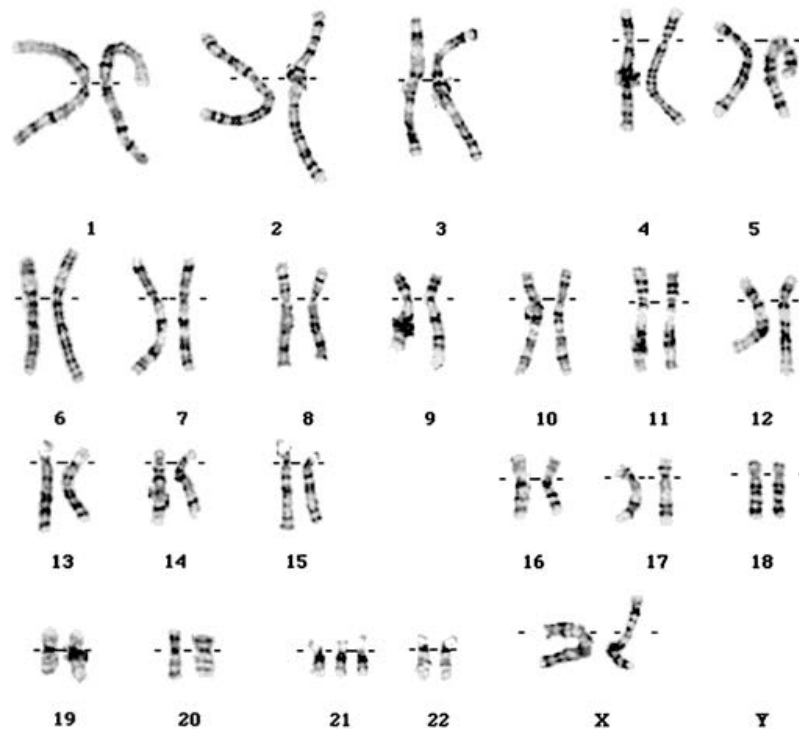
Año de publicación	Expectativa de vida	País
1929	9	Inglaterra <sup>18</sup>
1949	12	Inglaterra <sup>18</sup>
1963	18	Australia
1973	30	USA <sup>20</sup>
1982	35	Estimación Internacional
1991	56	USA <sup>20</sup>
2002	58.6	Australia <sup>19</sup>

### 3. Fisiopatología<sup>30</sup>

El Síndrome de Down se origina por la presencia en las células del organismo de un cromosoma extra en el par 21 (HSA 21). La nomenclatura científica para ese exceso cromosómico es 47 XX, +21 o 47 XY, +21 (según se trate de una mujer o un varón respectivamente; Figura 7). En su gran mayoría (93-95%) se trata de una **trisomía primaria** producida por un error durante la disyunción del material genético de uno de sus progenitores. No se conocen con exactitud las causas que motivan la disyunción errónea, pero sí que existe una asociación estadística con la edad materna<sup>31,32</sup>, lo que parece reforzar las hipótesis del envejecimiento celular. La **translocación Robertsoniana** que ocurre en un 3-4% de las personas con SD, consiste en la unión de un fragmento del cromosoma 21 extra a otro cromosoma (generalmente del par 14). Su importancia radica en que uno de los progenitores podría ser portador de la translocación, por ello se deberá realizar un estudio genético a los progenitores. En esta variante, las células tendrán 46 cromosomas.

La variante menos frecuente (1-3%) es el **mosaicismo**, existiendo una línea de 47 cromosomas y otra línea normal con 46. Esta se produce tras la concepción y la trisomía sólo está presente en aquellas células cuya estirpe procede de la primera célula mutada. El porcentaje de células afectadas dependerá del momento en que se haya producido la segregación anómala de los cromosomas, pudiendo afectar a un pequeño porcentaje celular o lo contrario.

Figura 7: Cariotipo 47 XX, +21 (trisomía libre)



### 3.1 Expresión del exceso del material genético

El fenotipo de la persona con Síndrome de Down resulta del desequilibrio creado por la presencia de tres copias de genes de ese cromosoma de más (genotipo) en lugar de las dos que generalmente existen<sup>33</sup>. Los estudios de genética molecular en las últimas décadas han tratado de dilucidar la manera en que se determina el fenotipo específico en el Síndrome de Down, dada la gran variabilidad final entre distintos individuos. Las teorías más recientes orientan tanto a un exceso de dosis de unos genes específicos del cromosoma 21 como a una inestabilidad por el exceso de información genética. Pero todo ello partiendo de que la acción final de un gen se regula por influencias múltiples de otros genes del propio cromosoma extra, de los genes de otros cromosomas y de influencias externas. De ahí, que hasta el momento y pese a los enormes avances en genética molecular, no se han podido adjudicar ningún signo patológico de manera incontrovertible a un único gen. Parece más bien, que cada

signo fenotípico concreto es el resultado de la acción conjunta directa o indirecta de más de un gen, aunque el probable desencadenante sea el exceso de dosis génica del cromosoma 21.

#### **4. Problemas de salud propios de la población con SD**

El desequilibrio genético genera con un grado de presentación variable, unas características fenotípicas, un retraso mental y una predisposición para el desarrollo de ciertas patologías durante toda la vida de la persona con SD.

Las **características fenotípicas** <sup>34</sup>, con gran variabilidad interindividual, no son patognomónicas. Entre otras, destacan la hipotonía muscular generalizada, la hiperlaxitud articular ligamentaria, la hiporreflexia, una facies peculiar (aplanamiento facial, nariz, boca y pabellones auriculares pequeños, ausencia de puente nasal, lengua protruida e hipotónica, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, hendiduras palpebrales oblicuas y epicantus, manchas de Brushfield en iris), unos miembros superiores e inferiores más cortos, clinodactilia del 5º dedo de la mano, pliegue palmar único, signo de la sandalia (separación de 1º y 2º dedos de los pies), la displasia de las caderas, unas tibias arqueadas y un tórax pequeño.

La mayoría de los individuos con SD presentan un **retraso mental** leve o moderado. En un pequeño porcentaje, se presentan déficits muy severos u otros, muy leves, que rozan el límite inferior de la normalidad <sup>34</sup>.

En la siguiente tabla se exponen los principales **problemas de salud** que pueden acontecer en la etapa infantil y adulta del sujeto con SD, según estudios seleccionados.

**Tabla 3 Prevalencia de problemas de salud en edad infantil, adolescente y adulta según estudios seleccionados.**

<b>Problemas de salud</b>	<b>Prevalencia (etapa infantil- adolescencia)<sup>34</sup></b>
Cardiopatías congénitas	44-58%
Patología oftalmológica	38-80%
Patología auditiva	38-78%
Síndrome de apnea del sueño	57%
Afección respiratoria	30-36%
Malformación gastrointestinal	4-10%
Enfermedad celiaca	5-7%
Sobrepeso-Obesidad	30-35%
Trastorno mieloproliferativo	10 %
Patología tiroidea	28-40%
Inestabilidad atlanto-axial	10-30%
Patología del tracto urinario	3.2%
Patología cutánea	1,9-39,2%
Trastornos de conducta	18-38%
<b>Problemas de salud</b>	<b>Prevalencia (edad adulta)<sup>35, 36</sup></b>
Cardiopatías adquiridas	18-31%
Patología oftalmológica	81%
Patología auditiva	37%
Síndrome de apnea del sueño	19%
Afección respiratoria	18%
Malformación gastrointestinal	ND
Enfermedad celiaca	8%
Sobrepeso-Obesidad	>50%
Patología tiroidea	40-56%
Inestabilidad atlanto-axial	5%
Patología cutánea	26-60%
Trastornos de conducta	10%%
Patología osteoarticular	3-13%
Trastorno del estado anímico	26-32%
Demencia	10-75%
Reflujo Gastroesofágico	14%
Osteoporosis	24%
Crisis epilépticas	8- 21.3%
Portador hepatitis B	5-13%
Cáncer	2%
Dislipemia	9-10%
Hipertensión arterial	3%

## **5. Cuidados de salud en la población con Síndrome de Down**

La corta esperanza de vida de los individuos con SD durante muchos años, supuso que fuesen los pediatras quienes cuidaran de su salud, proporcionándoles unos cuidados muy específicos acordes a sus necesidades. Conocer los riesgos y problemas de salud asociados al SD, les permitió añadir un grupo de actividades preventivas y exploraciones adicionales a las recomendaciones de salud para la población infantil en general, con el fin de evitar, detectar y tratar los problemas de salud de los niños con SD. Su labor ha sido clave para mejorar las tasas de morbilidad infantil. Complementando a estos cuidados, la atención temprana y el desarrollo de políticas psicosociales han aportado una mejora sustancial en su grado de autonomía e integración social.

Hasta hace unas décadas, no se consideraba necesaria la planificación de cuidados para la población con Síndrome de Down que alcanzaba la edad adulta; población, entonces, numéricamente escasa y que la sociedad “ocultaba”, de tal forma que los adultos con Síndrome de Down o bien estaban recluidos en centros de discapacidad o diluidos dentro de la población general y por lo tanto, recibiendo los mismos cuidados que ésta, sin tener en cuenta sus peculiaridades y necesidades específicas.

El aumento de la esperanza de vida de esta población junto al avance de las sociedades, tanto en sus aspectos socio-sanitarios como éticos hacen necesaria la planificación de los cuidados específicos requeridos por este colectivo con el fin de que al igual que la población general, puedan alcanzar las máximas cotas de salud posibles.

## **6. Recomendaciones de salud para los adultos con SD**

### **6.1 Requisitos para la atención adultos con SD**

Al superar la adolescencia, son los médicos de atención primaria quienes cogen el testigo a los pediatras y continúan las labores iniciadas por estos. La atención sanitaria a pacientes adultos con SD es un campo relativamente nuevo. Surge de la necesidad de disponer de protocolos de atención y seguimiento para estas personas, que de alguna forma guíen a los diferentes profesionales y permitan a la familia participar en su cuidado. Estos protocolos se han elaborado en consenso por profesionales sanitarios expertos en SD basándose principalmente en estudios poblacionales internacionales utilizando códigos diagnósticos de certificados de defunción o de informes de hospitalización que reflejan la mayor prevalencia de determinadas patologías o mediante series retrospectivas centradas en patologías concretas. Existen pocos estudios que aborden sus cuidados de salud desde una perspectiva integradora<sup>37</sup>.

El clínico debe conocer los problemas de salud característicos de los adultos con SD. Ello le permitirá estar alerta a la aparición de patologías propias, al diagnóstico de condiciones que pueden quedar enmascaradas por su dificultad de comunicación o por su bajo umbral del dolor y a la detección de alteraciones especialmente psiquiátricas desencadenadas por cambios en sus condiciones de vida. Huelga mencionar los beneficios que supone el tratamiento precoz de algunas condiciones, especialmente en una población con discapacidad intelectual.

Recientes estudios de morbilidad en esta población denotan un cambio en la prevalencia de algunas patologías; cardiopatías no tratadas quirúrgicamente, infecciones con posibilidad de cronificar para las que han sido vacunados, dislipemia por cambios en los hábitos de alimentación, etc.

Es imprescindible que el sanitario tenga siempre una visión global del individuo, tanto física y psíquica, como social, teniendo en cuenta su discapacidad intelectual y su

comportamiento a hora de obtener una historia y de realizar una exploración, evitando atribuir síntomas o signos a su discapacidad. En el manejo de una persona adulta con SD todo el grupo de cuidadores debe estar involucrado. Se deben intentar superar las barreras aún existentes que muchas veces retrasan o impiden el adecuado manejo y tratamiento, como dificultades en la comunicación o en el acceso a la sanidad, bajo umbral del dolor, escaso soporte comunitario, problemas socioeconómicos, etc.

## **6.2 Evolución de las recomendaciones**

La Dra. Mary Coleman en 1981, fue pionera en la creación de unas pautas para la atención sanitaria en personas con SD. Sus recomendaciones fueron publicadas en la revista “Down Syndrome Papers and Abstracts for Professionals” (DSPAP). Posteriormente fueron actualizadas por la Dra. Nancy Roizen en 1989 y por los miembros de Ohio/Western PA Down Syndrome Network en 1992, cuyas guías fueron también divulgadas en la DSPAP <sup>38</sup>. Revista predecesora del “Down Syndrome Quarterly”.

En años posteriores, profesionales de diversas disciplinas implicados en los cuidados del individuo con Síndrome de Down, crearon el DSMIG (Down Syndrome Medical Interest Group) cuyos miembros fueron publicando nuevas versiones sobre pautas de actuación para la salud en esta población. Cabe destacar la actualización elaborada en el año 1999 por el Dr William Cohen; “Health Care Guidelines for individuals with DS”<sup>39</sup>. Guía sobre la cual se han desarrollado posteriores protocolos.

Lamentablemente, la actualización de estas guías, la adaptación a los distintos países y su divulgación es escasa o inexistente, no cubriendo en muchos casos las necesidades actuales de los adultos con Síndrome de Down.

Dada la ausencia de estudios epidemiológicos sobre población Down española y basándose en estas guías americanas, en 1985, se publica y distribuye por toda España la “Puesta al Día sobre aspectos médicos, psicológicos, educativos, profesionales y



familiares en el síndrome de Down”, el primer Programa de Salud específico para el síndrome de Down en España. Fue publicado en la primera revista de habla española especializada en el síndrome de Down; Revista Síndrome de Down. Desde entonces, estas guías han tenido 5 actualizaciones, la última de ellas en el año 2011. Fecha en la cual también se publicaron guías para la atención oftalmológica, ginecológica, de salud mental, en urgencias y odontológica. Todas ellas disponibles en internet. <http://www.sindromedown.net/publicaciones/publicaciones-down-espana/>

## **7. Abordaje médico integral al adulto con SD.**

El abordaje a los problemas de salud en el adulto con SD se podría clasificar en tres apartados <sup>40</sup>.

1. Patologías más frecuentes en los adultos con SD y recomendaciones para su detección
2. Aplicación de los programas de actividades preventivas de la población general (atención al adulto, al anciano, a la mujer, prevención del riesgo cardiovascular, prevención de patología infecciosa y de cáncer) sobre la población con SD.
3. Seguimiento de patologías crónicas previas.

### **7.1 Patologías más frecuentes en los adultos con SD y recomendaciones para su detección en España**

Existen escasas publicaciones que describan las patologías más prevalentes en los adultos con SD en nuestro país. Los datos expuestos en los apartados siguientes, reflejan prevalencias obtenidas de estudios internacionales, sobre los cuales se basan las guías vigentes. Las recomendaciones para cada patología en concreto, son las

recogidas en las últimas recomendaciones de salud para adultos con SD de España que no están adecuadas a las patologías actualmente más prevalentes en población adulta con SD en nuestro país.

#### **a. Problemas oftalmológicos**

Los problemas visuales <sup>41</sup> presentan una alta prevalencia (46-100%) y tienen una especial relevancia al igual que los problemas auditivos por sus implicaciones en capacidad de aprendizaje, comunicación, autonomía e integración social. Ambas patologías, frecuentes en todos los grupos de edad son más prevalentes conforme aumenta la edad del individuo <sup>42</sup>. Son frecuentes los defectos de refracción, con discreta mayoría de hipermetría sobre miopía, así como trastornos de la motilidad ocular (estrabismo). La presencia de cataratas y keratocono son dos entidades muy frecuentes y típicas del paciente con SD y constituyen las principales causas de pérdida de visión. Además, se encuentra con frecuencia blefaritis y obstrucción del conducto lacrimo- nasal.

Se recomienda una revisión oftalmológica anual o bienal que incluya refracción y fondo de ojo durante toda la edad adulta.

#### **b. Patología auditiva**

Los déficits auditivos <sup>43-45</sup> neurosensoriales o de conducción se objetivan en un 50-70% de las personas. En muchas ocasiones no se diagnostican hasta la edad adulta por las dificultades de comunicación y pueden ser las causantes de condiciones psiquiátricas asociadas, de ahí la gran importancia de su detección precoz. También existe mayor prevalencia de hiperacusia, otitis de repetición, tanto externas como medias y tapones recurrentes de cerumen que en la población general <sup>42</sup>.

El cribado de patología auditiva mediante exploración otológica y auditiva se aconseja de forma bienal.

### **c. Patología cardíaca**

La cardiopatía congénita es una de las patologías más características, que ocurre en un 30-60% de los recién nacidos desencadenando tasas elevadas de hipertensión pulmonar y a una edad precoz. Los defectos más frecuentes afectan al tabique auriculoventricular (45%) y al ventricular (35%). También podrían aparecer defectos aislados del septo auricular (8%), ductus arteriovenoso persistente (7%) o tetralogía de Fallot (4%)<sup>46</sup>. Aquellos individuos con cardiopatía congénita que no fueron intervenidos de forma precoz en la etapa postnatal, pueden desarrollar el Síndrome de Eisenmenger, entidad cada vez menos frecuente, pero que aún se observa en aquellos nacidos hace más de 30-40 años.

Alcanzada la adolescencia y la edad adulta adquieren especial importancia el desarrollo del prolapso mitral y de la insuficiencia aórtica. Existe asimismo, una alta frecuencia de endocarditis, taquiarritmias, síncope e infecciones respiratorias asociadas<sup>42,47,48</sup>.

Se aconseja la realización de una ecografía cardíaca cada 10 años desde la adolescencia hasta cumplir 40 años y a partir de esa edad cada 5 años y se destaca la necesidad de realizar profilaxis de endocarditis bacteriana caso de existir cardiopatía, valvulopatía o hipertensión pulmonar<sup>49,50</sup>.

La enfermedad cardiovascular arterioesclerótica es casi inexistente. A pesar de existir mayores tasas de sobrepeso y de sedentarismo y la dislipemia una prevalencia creciente, la incidencia de enfermedad cardiovascular es prácticamente despreciable, habiéndose considerado el SD como un modelo "libre de enfermedad cardiovascular". La prevalencia de otros factores de riesgo como tabaquismo, diabetes e hipertensión arterial son muy bajas. La característica hipotensión que presenta esta población que ha sido implicada en la protección cardiovascular que los adultos con SD presentan<sup>51-53</sup>.

Es por ello sorprendente que a pesar de este riesgo tan bajo, la guía vigente en España aconseja realizar despistaje anual de diabetes, hipertensión arterial, dislipemia y síndrome metabólico.

#### **d. Patología endocrina**

La patología endocrina más frecuente es el hipotiroidismo, afectando en término medio a un 50% de los adultos, aunque su prevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres. Existen mayores tasas de hipotiroidismo subclínico y de alteraciones tiroideas autoinmunes<sup>42,54,55</sup>. Los síntomas suelen quedar enmascarados dentro de las características fenotípicas propias del SD, pero su diagnóstico y tratamiento resultan importantes para frenar la sintomatología.

El despistaje se debe realizar con la determinación anual de TSH y T4, caso de existir hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos, se recomienda una vigilancia semestral.

Otra patología endocrina que merece especial atención es el hipogonadismo primario masculino, con elevación de hormonas gonadotropas (LH y FSH), niveles bajos de testosterona, disminución de la espermatogénesis e infertilidad<sup>56,57</sup>. Su presencia puede implicar consecuencias especialmente en un aumento de osteoporosis y en aumento del riesgo del cáncer testicular.

#### **e. Problemas del aparato respiratorio**

En cuanto a la patología respiratoria, es imprescindible tener presente que las infecciones respiratorias constituyen en la actualidad una de las principales causas de morbi-mortalidad<sup>27,58</sup>. Contribuyen a su aparición la inmunodeficiencia de origen multifactorial que presentan, junto con anomalías anatómicas y funcionales del tracto respiratorio y de otros órganos como el aparato digestivo o cardiaco, la institucionalización de este colectivo, el sedentarismo, la obesidad y el deterioro cognitivo<sup>42</sup>.

Otra patología respiratoria que merece una especial mención es el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño <sup>42,59,60</sup>. Con una prevalencia del 50-80% se ve favorecida especialmente por las características anatómicas de esta población; la hipotonía de la lengua, el cuello corto, la hipertrofia de adenoides, y la retrognatia. El diagnóstico se realiza mediante poligrafía respiratoria o polisomnografía basándose en criterios clínicos como ronquidos, hipersomnias diurnas, sueño fragmentado no siendo valorable el test de Epworth. Su diagnóstico y tratamiento es importante puesto que puede mejorar el rendimiento cognitivo y la conducta.

Se aconseja, una correcta anamnesis para el cribado de la apnea del sueño y siempre una adecuada exploración de las vías aéreas.

Pese al mayor riesgo de sufrir una bronquiolitis grave por el virus respiratorio sincitial (VRS) durante la infancia, no parece existir una mayor predisposición a padecer asma con respecto a la población general. Incluso en diferentes estudios la presencia de sibilancias recurrentes tras una infección respiratoria no se relacionaba con la presencia de asma. Pero en caso de sospecharla, su diagnóstico debe basarse en criterios clínicos, dada la dificultad para la realización de una espirometría <sup>42</sup>.

#### **f. Patología del aparato digestivo**

La patología más común en el área digestiva es el estreñimiento <sup>42,61,62</sup>. A ella contribuye principalmente la hipotonía muscular, pero se ve exacerbada por otras condiciones; el hipotiroidismo, la vida sedentaria o una alimentación inadecuada.

Es importante tener en cuenta la mayor incidencia de enfermedad celíaca <sup>42,63,64</sup> (llegando a alcanzar tasas entre 7 y 17%), con mayor frecuencia de manifestaciones atípicas o la similitud de los síntomas con otros problemas de salud del individuo con SD, pasando desapercibida en muchas ocasiones.

Existe consenso en la realización de cribado sistemático para celiaquía en el adulto asintomático al menos una vez en la vida. En España, este se realiza mediante la detección de anticuerpos antitransglutaminasa tipo Ig A junto con Ig A global y en

cualquier momento de la vida, si surgen trastornos de ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme o anemia o si existieran otras enfermedades autoinmunes como diabetes o hipotiroidismo.

Por otro lado, a pesar de no observar una mayor tasa de *Helicobacter pylori*, si existen mayores factores de riesgo para su presencia (institucionalización, mayor hipersalivación, menor higiene...) y esta suele ser asintomática. Su detección no está incluida entre las recomendaciones españolas para los adultos con SD.

### **g. Problemas Neuropsiquiátricos**

Aunque existen algunos rasgos conductuales propios del SD, como la obstinación, cierto retraimiento social, conducta compulsiva y alto grado de soliloquios, entre el 27 y el 35% de los pacientes pueden presentar algún tipo de enfermedad mental; trastornos del ánimo, de conducta, obsesivos compulsivos o cuadros psicóticos.

Según envejecen el riesgo de desarrollar demencia tipo enfermedad de Alzheimer (DTA) <sup>65-68</sup> aumenta exponencialmente. En términos medios la prevalencia oscila en torno a un 15%, pero aumenta con la edad de forma muy significativa alcanzando aproximadamente un 80% a los 60 años.

A partir de los 35-40 años todos los pacientes presentan alteraciones cerebrales neuropatogénicas propias de la DTA. La edad de aparición es variable, pero es significativa la precocidad con que se inicia en los sujetos con SD, aproximadamente veinte años antes que la población general. A diferencia de la de la población general, los pacientes con SD muestran síntomas propios de la corteza prefrontal, cambios de conducta y comportamiento, deficiente comunicación social, y son característicos los fallos en la función ejecutiva que se observan en etapas precoces del envejecimiento y sugieren la progresión a la DTA. En un 80% de los pacientes con SD que desarrollan demencia, esta se precede de crisis epilépticas de aparición tardía (>35 años)<sup>42</sup>.

Las recomendaciones para su detección son una valoración neuropsiquiátrica periódica. Se debe realizar un examen clínico completo que permita excluir otros

procesos médicos (enfermedades endocrinas, metabólicas...), pérdidas sensoriales o alteraciones del ánimo y una exhaustiva entrevista clínica tanto con el paciente como con el cuidador puesto que el diagnóstico es difícil de realizar <sup>69</sup>.

#### **h. Patología osteomuscular**

La laxitud ligamentosa tan frecuente en esta población, es la causante de la inestabilidad o subluxación atlantoaxoidea, presente en un 5-15%. En su gran mayoría son formas asintomáticas, tan solo un 2% de los diagnosticados desarrollan compresión del cordón espinal. En la edad adulta, suelen existir más bien características degenerativas, mientras que en la infancia es más fácil encontrar el característico espacio  $\geq 5\text{mm}$  entre el atlas y la apófisis odontoides del axis<sup>70</sup> que define la inestabilidad atlantoaxoidea. Se describen también con mayor frecuencia luxaciones o subluxaciones rotulianas, síndrome del túnel del carpo, pies planos, escoliosis y hallux valgus.

Alcanzada la etapa adulta se deben considerar los problemas osteoarticulares de cadera y la osteoporosis, favorecida por el sedentarismo, la menopausia precoz, el hipogonadismo masculino, la celiaquía, la institucionalización, las tiroidopatías...<sup>42,71-73</sup>

Se aconseja para la detección de inestabilidad atlantoaxoidea realizar una radiología simple de raquis cervical en posición neutra, hiperflexión e hiperextensión al menos una vez en la vida adulta, así como una exploración bienal osteoarticular, valorando la necesidad de pruebas complementarias para descartar osteoporosis <sup>74</sup>. La sociedad europea de osteoporosis en sus recomendaciones de 2017, aconsejan la identificación y tratamiento de los sujetos que por sus factores de riesgo tienen mayor probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica, cumpliendo estas características los sujetos con SD <sup>75,76</sup>.

### **i. Problemas del aparato genitourinario**

Entre los problemas genitourinarios del adulto cabe destacar el cáncer testicular de células germinales, 6 veces más frecuente que en los varones de la población general<sup>77,78</sup>, cuyo pronóstico es tanto mejor, cuanto más precozmente sea diagnosticado.

En nuestro país, una vez descartada la criptorquidia en la edad infantil, no está indicado el despistaje.

En las mujeres debemos tener en cuenta que la fertilidad es normal y que la menopausia acontece una media de 6 años antes que en la población general<sup>79,80</sup>.

Las guías aconsejan abordar la función sexual y el método anticonceptivo en consenso con la familia.

### **j. Patología dermatológica**

La patología dermatológica más habitual es la xerosis cutánea, la dermatitis seborreica, la alopecia areata y la forunculosis.

Es relativamente sencillo realizar un adecuado cribado de estas patologías, aconsejando un examen rutinario de la piel<sup>81</sup>.

### **k. Hematología**

La condición hematológica más constante en los adultos es la presencia de macrocitosis que no reviste significado patológico<sup>82</sup>. A pesar de la característica mayor prevalencia de leucemia en la edad infantil, este riesgo desaparece a partir de los 30 años<sup>83</sup>, por lo que su despistaje en la edad adulta no está indicado.

### **l. Autoinmunidad**

El SD es la anomalía genética más frecuentemente asociada a enfermedades autoinmunes. El factor de transcripción denominado regulador autoinmune (AIRE; por



sus siglas en inglés, autoinmune regulator protein) localizado en el cromosoma 21, juega un papel crucial en la prevención de enfermedades autoinmunes. Existen varias alteraciones inmunológicas en la población con SD: anomalías en el timo, elevada frecuencia de leucemias linfoides y mieloides en edad infantil, mayor susceptibilidad a las infecciones, mayor incidencia de enfermedades autoinmunes (especialmente tiroiditis, hipotiroidismo autoinmune, diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celiaca) y mayor presencia de autoinmunidad analítica sin correlación con enfermedades autoinmunes<sup>84-87</sup>. Todo ello en contraste con la baja prevalencia de enfermedades alérgicas, a destacar el asma.

Pese a esta elevada susceptibilidad, es importante tener en cuenta la elevada prevalencia de autoinmunidad analítica, no siempre relacionada con enfermedad autoinmune que puede conducir a un diagnóstico erróneo y a tratamientos innecesarios. Aunque esta peculiaridad no viene recogida en las guías clínicas.

## **II. Salud bucodental**

En cuanto a la patología bucodental, a pesar de la menor propensión a padecer caries, si encontramos una mayor frecuencia de alteraciones funcionales a la que contribuyen las características anatómicas de esta población (hipotonía de músculos orofaciales, macroglosia, lengua fisurada o escrotal, retraso en la erupción dentaria tanto temporal como definitiva, falta de piezas, macrodoncia, anomalías en la forma de los dientes) y el mayor riesgo de enfermedad periodontal; gingivitis, queilitis y periodontitis por la falta de higiene dental, la falta de cierre bucal, la resecaión de la mucosa gingival y la inmunodeficiencia presente en esta población. Es frecuente la halitosis, y el bruxismo de predominio diurno.

El factor más importante en la prevención de la caries dental es la exposición a bajas dosis, pero continuadas, de fluoruro en la cavidad oral junto con la correcta higiene de la cavidad bucal después de cada comida.

Las guías consultadas, aconsejan una visita anual al dentista durante toda la vida adulta<sup>88</sup>.

### **m. Actividades preventivas específicas**

Existe consenso en el estricto cumplimiento del calendario vacunal considerando a esta población como de riesgo por su potencial susceptibilidad a contraer infecciones dado su vulnerable sistema inmunitario, su frecuente institucionalización, su mayor riesgo a padecer formas crónicas de infecciones víricas y una mayor morbimortalidad. En la edad adulta se debe comprobar la vacunación previamente recibida, poniendo especial énfasis en las vacunas de la hepatitis A y B, la antitetánica (con sus correspondientes dosis de recuerdo), la antineumocócica (VNP23 recibiendo una segunda dosis caso de confirmarse una inmunodeficiencia a los 5 años de la primera, y en mayores de 50 años la administración de una dosis de VNC 13) y la antigripal de forma anual<sup>88,89</sup>.

### **7.2. Aplicación de los programas de actividades preventivas de la población general (atención al adulto, al anciano, a la mujer, prevención del riesgo cardiovascular, prevención de patología infecciosa y del cáncer) sobre la población con SD.**

Además de las recomendaciones específicas, existe consenso en que estos pacientes deben beneficiarse de los mismos programas de actividades preventivas que la población general<sup>40,42,88,90</sup>. Estas abarcan promoción de estilos de vida y recomendaciones para la prevención y detección precoz de enfermedades cardiovasculares, infecciones, salud mental y cáncer.

La mayoría de los consejos se solapan con los recogidos en las guías específicas para SD, con la salvedad de las exploraciones realizadas para el **diagnóstico precoz del cáncer**, entre las que destacan la realización de mamografías, citologías y detección de sangre oculta en heces. Cribaje que resulta cuestionable, pues a pesar del mayor riesgo de tumores germinales y de linfomas, el riesgo de desarrollar tumores sólidos es prácticamente inexistente en esta población. Hecho relacionado con la menor

presencia de factores externos carcinógenos y el exceso de genes supresores del cáncer presentes en el cromosoma 21.

Debemos resaltar la importancia de insistir en la **promoción de estilos de vida saludables**, dada la elevada prevalencia de sobrepeso y obesidad en esta población, pudiendo alcanzar hasta el 90% de los adultos con SD y las negativas consecuencias derivadas de la misma (apnea del sueño, diabetes, hipertensión, deterioro de movilidad..) <sup>42</sup>.

**a. Educación para la salud** <sup>42,88,91</sup>

Durante toda la edad adulta, se recomienda abordar anualmente recomendaciones sobre el estilo de vida tanto con el paciente como con los cuidadores. Cuidar la higiene corporal, realizar alimentación sana y ejercicio físico, fomentar la práctica de actividades sociales, de ocio y tiempo libre, adoptar medidas de prevención para enfermedades de transmisión sexual y de hábitos tóxicos.

Se debe valorar el riesgo social tanto de la persona con SD como del cuidador, solicitando la ayuda de servicios sociales caso de ser necesario.

**b. Paciente polimedcado**

De forma periódica se deben revisar las medicaciones administradas, sus indicaciones y efectos, retirando todo aquello que no sea necesario con el fin de facilitar la adherencia y evitar interacciones y efectos secundarios.

**Tabla 4: Resumen de las recomendaciones de salud según la guía de salud española para los adultos con SD** <sup>88</sup>

<b>Problema médico</b>	<b>Recomendación según guía española</b> <sup>88</sup>
<b>Trastornos oftalmológicos</b>	Revisión anual o bienal que incluya refracción y fondo de ojo.
<b>Trastornos otorrinolaringológicos</b>	Inspección otológica y auditiva cada 2 años.

<b>Patología Cardíaca</b>	<p>Ecografía cardíaca cada 10 años hasta los 40 años, posteriormente cada 5 años.  Revisión de cardiopatías previamente diagnosticadas.  Profilaxis endocarditis infecciosa si presencia de valvulopatía, cardiopatía o hipertensión pulmonar.</p>
<b>Síndrome Apnea del Sueño</b>	<p>Anamnesis sobre trastornos del sueño (ronquidos, somnolencia diurna, pausas de apnea). Inspección vías aéreas. En caso de sospecha, derivación a neumología para realización de polisomnografía respiratoria.</p>
<b>Trastornos tiroideos</b>	<p>Control anual de función tiroidea (T4, TSH).  Semestral si hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos presentes.</p>
<b>Enfermedad Celíaca</b>	<p>Detección de anticuerpos antitransglutaminasa IgA e Ig A total, al menos una vez en la vida adulta si asintomático.  Caso de positividad, valorar biopsia intestinal.  Descartar celiaquía si trastornos de ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme o anemia o si existieran otras enfermedades autoinmunes como diabetes o hipotiroidismo.</p>
<b>Trastornos de conducta y del estado de ánimo</b>	<p>Evaluación neuropsicológica periódica.</p>
<b>Demencia</b>	<p>Evaluación neuropsicológica periódica.  En caso de sospechar deterioro cognitivo excluir otros procesos médicos (hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, alteraciones del ánimo, interacciones farmacológicas...).</p> <p>Si se confirmase la demencia debe ser valorado por médico especialista (medicina interna, geriatría, neurología).</p>
<b>Patología osteoarticular y osteoporosis</b>	<p>Exploración osteoarticular cada 2 años.  Valorar riesgo de osteoporosis.</p>
<b>Inestabilidad Atlantoaxoidea</b>	<p>Radiología simple de raquis cervical en posición neutra, hiperflexión e hiperextensión al menos una vez durante la vida adulta si asintomático.</p>
<b>Patología Genitourinaria</b>	<p>Descartar criptorquidia.</p>
<b>Patología ginecológica</b>	<p>Abordar sexualidad y contracepción.  Mismas recomendaciones para mamografía y citología que la población general.</p>
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	<p>Determinación plasmática anual de colesterol, glucemia, peso, IMC, y tensión arterial.</p>

<b>Patología cutánea</b>	Higiene cutánea, examen rutinario de la piel.
<b>Patología dental</b>	Higiene de la cavidad bucal. Exposición a flúor. Revisión odontológica anual.
<b>Infecciones</b>	Estricto cumplimiento del calendario vacunal (antitetánica, hepatitis A y B, antigripal y antineumocócica; VNP 23 y VNC 13).
<b>Polifarmacia</b>	Revisar fármacos; indicaciones, interacciones, efectos secundarios y correcto cumplimiento.

### **7.3. Seguimiento de patologías crónicas previas.**

Existen otras patologías médicas que acompañan al sujeto con SD desde la infancia o adolescencia y que deben recibir el seguimiento correspondiente a lo largo de la edad adulta. En general, tanto el tratamiento como el seguimiento de las patologías no difieren del de la población general <sup>40,88</sup>.

## **8. Importancia de las unidades especializadas en la atención médica integral para la población SD**

Las aproximadamente 35.000 personas con SD que viven en España están predispuestas a padecer diversos problemas de salud, muchos de los cuales son prevenibles y la mayoría tratables. En la geografía española existen escasas unidades especializadas de atención integral para la población con SD, siendo en su mayoría médicos de atención primaria los encargados de la asistencia sanitaria global para esta población. Pero la escasez de tiempo en las consultas de atención primaria, el desconocimiento de los problemas de salud a los que pueden enfrentarse así como de las guías específicas de salud y las limitaciones en cuanto a la disponibilidad de pruebas

complementarias, suponen un retraso en el diagnóstico y tratamiento de muchas patologías propias de los individuos con SD con el consiguiente perjuicio especialmente a nivel cognitivo<sup>88</sup>.

Diversos estudios han mostrado tasas menores del 10% para el cumplimiento de las recomendaciones de las guías clínicas vigentes para individuos con SD en aquellos seguidos exclusivamente por profesionales de atención primaria<sup>93,94</sup>. Existiendo en un porcentaje muy significativo, problemas de salud sin diagnosticar que en muchos casos mostraban como único hallazgo una conducta disruptiva. Asimismo, el contacto con estas unidades facilitó el conocimiento para las familias sobre actualizaciones en avances médicos, de investigación y políticas sociales. Esto pone de manifiesto las necesidades no cubiertas de la población con SD por parte de los médicos de atención primaria. Probablemente no sea un problema exclusivo de este colectivo, pues otras anomalías genéticas y del desarrollo también precisan de unos cuidados específicos que no siempre son conocidos por sus médicos de atención primaria<sup>95</sup>.

En este sentido, es importante por una parte que los profesionales de atención primaria conozcan los problemas y recomendaciones de salud de la población con SD y por otro lado, que las unidades de atención integral para la población con SD sirvan como colaboradoras importantes para ofrecer la necesaria atención médica integral a este colectivo.

Todo ello, contribuirá a que esta población gane calidad de vida en todas sus dimensiones; emocional, física y social, desarrollo personal, autonomía e integración, tanto en la vida adulta como en su vejez.

## **JUSTIFICACIÓN**

## JUSTIFICACIÓN

La población con Síndrome de Down ha experimentado en las últimas décadas grandes cambios biopsicosociales aumentando significativamente y de forma progresiva su esperanza de vida. De esta manera en la actualidad, alcanzan la vida adulta e incluso la senectud cuando su esperanza de vida hace un siglo apenas alcanzaba los 10 años de edad.

A ello se añaden unas características clínicas propias que conlleva la trisomía 21, diferentes a las de la población general que han supuesto, desde hace décadas, la búsqueda de unas recomendaciones de salud óptimas para la prevención y detección de sus problemas de salud.

La guía de salud para adultos con SD vigente en España se ha desarrollado en función de las guías disponibles en países anglosajones, elaboradas a su vez en base a los escasos estudios disponibles centrados en sus actuales problemas de salud.

La ausencia de estudios poblacionales en nuestro país que aborden las características clínicas específicas y los problemas de salud en los adultos con SD, plantean dudas acerca de la adecuación de las recomendaciones de salud establecidas para nuestra población.

En el presente trabajo, se pretende adecuar dichas recomendaciones basándonos en un estudio poblacional de los adultos con SD de la Comunidad de Madrid que aborda sus problemas de salud desde una perspectiva integral.

La disponibilidad de unas guías clínicas específicas para la prevención y detección precoz de problemas de salud en los adultos con SD contribuirá a añadir calidad de vida a sus años ganados en todas sus dimensiones tanto en su vida adulta como en su vejez, logrando así las máximas cotas de salud posible.



**HIPOTESIS DE TRABAJO Y  
OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

## **HIPOTESIS DE TRABAJO**

Las recomendaciones de salud para los adultos con SD vigentes en nuestro país no se adecuan a las necesidades de nuestra población adulta con SD.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

El objetivo principal del presente trabajo es adecuar las recomendaciones de salud para la población española adulta con SD a sus necesidades actuales.

Para ello, se han diseñado los siguientes objetivos específicos:

1. Describir las características sociodemográficas y clínicas de una cohorte de adultos con SD, en función de la edad y género.
2. Analizar y comparar las guías clínicas para la atención a adultos con SD vigentes en España, Reino Unido y Estados Unidos, estableciendo las diferencias entre ellas.
3. Actualizar las recomendaciones de las guías vigentes en base a las características de la cohorte estudiada.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **1.    Ámbito del estudio**

El estudio se ha desarrollado en la única consulta específica para la atención médica integral a adultos con SD existente en la Comunidad de Madrid, que atiende mayoritariamente a pacientes de toda la comunidad, así como a algunos de otras comunidades. Dicha consulta pertenece al Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa y fue creada en el año 2005 para dar continuidad a los cuidados de salud recibidos durante la edad infantil.

El Hospital Universitario de La Princesa de Madrid <sup>96</sup> es un hospital terciario que hasta la creación del Área Única de Salud de la Comunidad de Madrid en el año 2010, era el hospital de referencia de la antigua Área 2, atendiendo a una población aproximada de 310.000 habitantes, mayoritariamente del ámbito urbano de Madrid.

La consulta para los adultos con SD, ante los buenos resultados desde su creación, se convierte en el año 2013 en una oferta dentro de la libre elección de especialista y hospital para todos los ciudadanos de la Comunidad de Madrid. Desde su inicio se han atendido un total de 1200 pacientes nuevos con una incidencia anual creciente hasta los 168 a lo largo del año 2015 y con un número de consultas de seguimiento de 5680 en total desde su inicio, con 1419 solamente en el año 2015. Lo que equivale a ofrecer atención médica integral a cifras superiores al 30% de la población con SD estimada en la Comunidad de Madrid.

### **2.    Diseño del estudio**

Para describir las características sociodemográficas y clínicas, los problemas de salud y la medicación recibida de los adultos con SD, se diseñó un estudio transversal, descriptivo; llevado a cabo de manera retrospectiva, en una cohorte de adultos

atendidos en la consulta para la atención médica integral en la población adulta con SD.

El trabajo se realizó revisando la historia clínica informatizada de los pacientes. Los datos se recogieron en un formulario de Microsoft Access®, cifrando previamente el número de historia clínica del paciente para su total confidencialidad. Dicha revisión no implicó la introducción, modificación o supresión de ningún dato en los sistemas de información, ni supuso contacto directo con los pacientes.

Para el análisis de las guías clínicas para la atención a adultos con SD vigentes en España, Reino Unido y Estados Unidos y establecer las diferencias entre ellas se realizó una extensa revisión bibliográfica basada en una estrategia de búsqueda inteligente en la base de datos MEDLINE utilizando como fuente primaria Pubmed.

Para la búsqueda de artículos sobre las guías clínicas existentes se utilizaron las siguientes palabras clave:

“Down Syndrome”, “adult”, “health”, “care”, “guidelines”, “clinical practice”, “preventive care”, “primary care”, “morbidity”, “comorbidity”, “preventive”.

Para complementar las guías y comorbilidades en función de cada apartado se hicieron búsquedas específicas cuyas palabras clave además de “Down Syndrome” y “Adult” incluyeron los siguientes términos:

“ophthalmologic”, “keratoconus”, “otolaryngology”, “hearing loss”, “enteric”, “gastrointestinal”, “celiac”, “menopause”, “females”, “Alzheimer”, “dementia”, “endocarditis”, “arteriosclerotic”, “obesity”, “insulin resistance”, “lipids”, “glucose”, “congenital heart disease”, “dermatologic”, “thyroid”, “hypothyroidism”, “respiratory”, “obstructive sleep apnea”, “asthma”, “sleep problems”, “cancer”, “tumor”, “atlantoaxial”, “instability”, “bone mineral density”, “osteoporosis”, “urinary tract”, “mitral valve prolapse”, “oral health”, “mental”, “psychiatric”, “behavior”, “hypogonadism”, “fertility”, “sex-profile”, “autoimmune”.

De aquellos artículos que cumplían los criterios de búsqueda, se seleccionaron especialmente aquellos que ofrecían revisiones pormenorizadas y cuyas fechas se aproximaban al momento actual.

Asimismo, se realizó una búsqueda en una revista no indexada al Medline “Revista Síndrome de Down”, revista de habla española especializada en el síndrome de Down, dirigida a familias de personas con SD y a los profesionales que trabajan en este campo. De una periodicidad trimestral y publicación online <sup>97</sup>.

Se consultaron también webs relativas al Síndrome de Down tanto a nivel nacional <sup>88</sup> como internacional <sup>98-102</sup> donde se difunden las recomendaciones de salud para esta población además de otra información útil para los sujetos con SD y sus familias.

### **3. Población a estudio**

Los adultos con SD incluidos en el estudio fueron elegidos de forma consecutiva según eran atendidos en la consulta de SD en un periodo comprendido entre marzo 2012 y diciembre de 2016.

La mayoría de los pacientes habían acudido a consulta en varias ocasiones, pero las variables se recogieron revisando la segunda visita a la unidad. Los datos sociodemográficos y los antecedentes familiares se obtuvieron mediante anamnesis al paciente y al cuidador principal. Los datos analíticos se recogieron tras la realización de un análisis solicitado en la primera consulta, como parte de la evaluación clínica inicial, cuyos resultados eran evaluados en la segunda visita. Estos servían para confirmar o descartar problemas de salud cuyo diagnóstico había sido previo a su atención en la unidad, así como a detectar problemas no conocidos previamente. Todas estas comorbilidades también se recogieron en el estudio, así como la medicación prescrita por parte del facultativo que atendía a los pacientes en la unidad.

#### **4. Criterios de inclusión y de exclusión**

Los únicos criterios para el reclutamiento de pacientes fueron la presencia de alteración cromosómica en el par 21 diagnóstica de Síndrome de Down (trisomía, mosaicismo o traslocación) documentada por cariotipo o referida por la familia y ser mayor de 18 años de edad.

No existieron criterios específicos de exclusión.

#### **5. Tamaño muestral**

Se recogieron datos socio-demográficos, clínicos y problemas de salud de 401 pacientes adultos con SD durante el periodo de estudio.

#### **6. Variables del estudio**

Las variables del estudio se obtuvieron de la revisión de la historia clínica informatizada de los sujetos en los que se recogía información sociodemográfica y clínica (anamnesis, exploración física, pruebas analíticas diagnósticos y medicación administrada).

En la cohorte de adultos con SD se recogieron las siguientes variables:

a) **Variables demográficas:**

- Año de nacimiento
- Edad (en años en el momento de la segunda visita a la unidad)
- Género (varón/mujer)
- Vivienda habitual: domicilio familiar, residencia, piso tutelado u otros.
- Cuidador principal: padres, hermanos, institución u otros.

- Actividad laboral desempeñada: no realiza ninguna actividad, asiste a centro de día, asiste a centro ocupacional, inserción laboral u otros.

b) **Variables antropométricas:**

- Peso (en Kg). Medido en báscula calibrada.
- Talla (en m). Medida con tallímetro validado.
- IMC: Índice de masa corporal (en Kg/m<sup>2</sup>).

c) **Factores de riesgo vascular:**

- PAS: Presión arterial sistólica (Medida en mmHg).
- PAD: presión arterial diastólica (Medida en mmHg).
- FC: Frecuencia cardiaca (Medida en lpm).

Mediciones realizadas en consulta médica con un dispositivo oscilométrico validado según las recomendaciones de la SEH/SEC<sup>103</sup>.

- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz. (Criterios ESH/ESC, familiares primer grado varones < 55 / mujeres < 65 años<sup>104</sup>).
- Dislipemia (criterios ATPIII<sup>105</sup>).
- Diabetes mellitus (Criterios ADA 2017<sup>106</sup>).
- Síndrome metabólico (criterios ATPIII modificados; al menos tres de entre: obesidad abdominal, TA>130/85, Glucemia >100, HDL < 40 varones / < 50 mujeres, TG>150<sup>107</sup>).
- Hipertensión arterial (Criterios ESH/ESC<sup>108</sup>).
- Glucemia basal (mg/dl)
- Hemoglobina glicosilada (%)



- Colesterol total (mg/dl)
- Colesterol HDL (mg/dl)
- Colesterol LDL (mg/dl)
- Triglicéridos (mg/dL)
- Ácido úrico (mg/dL)
- Insulina ( $\mu$ U/ml)
- Índices HOMA:
  - ✓ HOMA-IR: HOMA-Insulinorresistencia (HOMA-IR):  $[\text{glucosa (mg/dl)} \times \text{insulina (mcU/ml)}] / 405$ . Considerando el resultado de Insulinorresistencia si el índice HOMA-IR  $\geq 3.8$ )
  - ✓ HOMA- $\beta$ : HOMA-función célula beta:  $[360 \times \text{insulina (mcU/ml)}] / [\text{glucosa (mg/dl)} - 63]$  (es un %)

d) **Problemas de salud**

- -Patología oftalmológica:
  - Catarata (uni o bilaterales) o antecedentes de cirugía del cristalino.
  - Keratocono o antecedentes de cirugía corneal.
  - Defecto de refracción.
- -Patología Otorrinolaringológica:
  - Tapones de cerumen frecuentes (criterio subjetivo por parte del cuidador principal).
  - Otitis de repetición (criterio subjetivo por parte del cuidador principal).

- Déficit de audición neurosensorial (diagnosticado mediante audiometría).
- -Patología cutánea:
  - Dermatitis seborreica
  - Alopecia areata
  - Acné
- -Patología endocrino/metabólica:
  - Enfermedades del tiroides;
    - ✓ Hipotiroidismo (primario, secundario o subclínico)
    - ✓ Hipertiroidismo.

(Criterios de hipotiroidismo: T4 libre disminuida y TSH elevada, hipertiroidismo: T4 libre elevada y TSH disminuida, hipotiroidismo subclínico: T4 normal, TSH 5-10 mcU/mL).
  - Hipogonadismo primario masculino (Hormonas gonadotrópicas FSH y/o LH elevados, testosterona total disminuida).
  - Déficits vitamínicos:
    - ✓ Déficit de vitamina B12 (< 180 pg/ml).
    - ✓ Insuficiencia de vitamina D (10 – 30 ng/ml).
    - ✓ Déficit de vitamina D (< 10 ng/ml).
  - Enfermedad del paratiroides:
    - ✓ Hiperparatiroidismo primario (Calcio normal o alto, vitamina D normal y PTH alta)

- ✓ Hiperparatiroidismo secundario (Calcio normal o bajo, Vitamina D baja y PTH alta).

- -Patología cardiológica:
  - Cardiopatía estructural congénita.
  - Cardiopatía congénita corregida quirúrgicamente.
- -Patología neurológica/neurodegenerativa y psiquiátrica:
  - Demencia tipo E. Alzheimer (diagnóstico basado en la entrevista informante del CAMDEX-DS con el cuidador principal y el paciente, apoyada en pruebas de neuroimagen y habiendo descartado previamente otras patologías <sup>109</sup>)
  - Edad de inicio del deterioro cognitivo (en años)
  - Crisis comiciales de aparición tardía (>35años).
  - Edad de aparición de las crisis (en años)
  - Ansiedad (criterios DSM-5 <sup>110</sup>).
  - Depresión (criterios DSM-5 <sup>110</sup>).
  - Agitación / agresividad (criterios DSM-5 <sup>110</sup>)
- -Patología músculo-esquelética
  - Osteoartrosis (criterios definidos por la Asociación Americana de Reumatología <sup>111</sup>).
  - Luxación articular previa
  - Fractura osteoporótica previa (vertebral, cadera o muñeca-Colles)
  - Inestabilidad atlo-axoidea (criterios de consenso del Grupo de Estudio del Trauma Vertebral <sup>112</sup>).

- Hallux valgus
- Diagnóstico de Osteoporosis densitométrica (criterios de ESCEO y AACE, T-score menor o igual a -2.5 en localización vertebral, cuello femoral o cadera total o bien fractura vertebral o de cadera previa <sup>76</sup>).
- -Patología neumológica:
  - Síndrome de apnea-hipopnea del sueño (diagnosticado si índice de apnea-hipopnea alterado (IAH > 5), acompañado al menos de ronquido y/o apneas presenciadas o IAH >15 <sup>113,114</sup>).
  - Roncador habitual (según valoración subjetiva familiares)
  - Hipersomnia diurna (según criterio familiar-médico, no considerando valido el test de Epworth en esta población)
  - Amigdalectomía
  - Adenoidectomía
  - Portador de CPAP (dispositivo de presión positiva continua en las vías aéreas).
- -Patología del aparato digestivo:
  - Celiaquía (diagnóstico previo o tras consulta inicial definido por anticuerpos antitransglutaminasa tipo Ig A, HLA DQ2 y/o HLA DQ8 o biopsia duodenal confirmatoria <sup>115</sup>)
  - Enfermedad por reflujo gastroesofágico (diagnóstico clínico o endoscópico).
  - Estreñimiento

- Estado serológico virus hepatitis B (VHB) diagnosticado mediante serología; 3 posibles categorías para esta variable: pasada, portador, vacunado.
- Estado serológico virus hepatitis C (VHC) diagnosticado mediante serología, siendo las posibles categorías; ausencia de contacto, hepatitis C pasada y portador de la hepatitis C.

○ -Neoplasias

Se realizó un estudio sobre la prevalencia global de neoplasias de la cohorte general atendida en la consulta. Analizando el tipo de neoplasia en cada caso y su evolución.

e) **Uso de Medicación**

- Ansiolíticos (benzodiazepinas...)
- Antidepresivos (inhibidores de la recaptación de serotonina, tricíclicos, heterocíclicos...)
- Neurolepticos (haloperidol, risperidona, quetiapina...)
- Anticomiciales (fenitoina, valproato, levetiracetam..)
- Tratamientos para la demencia: Inhibidores de acetilcolinesterasa o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA); donezepilo, memantina.
- Suplementos de vitamina B
- Suplementos de vitamina D
- Hipotensores: IECA, ARA2, calcio-antagonistas, diuréticos.
- Antidiabéticos
- Estatinas

- Hipouricemiantes
- Inhibidores bomba protones (IBP)
- Levo-Tiroxina

f) **Variables analíticas.**

- Hb: Hemoglobina (en g/dL)
- VCM: Volumen corpuscular medio (en mm<sup>3</sup>):
- CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media (en g/dL).
- Leucocitos (en miles/mm<sup>3</sup>)
- Plaquetas (en miles/mm<sup>3</sup>)
- Creatinina (mg/dl)
- Fosfatasa alcalina (U/L)
- Calcio (mg/dL)
- Fósforo inorgánico (mg/dL)
- Ferritina (ng/mL)
- T4 libre (ng/dL)
- TSH (mcU/mL)
- Ácido fólico (ng/ml)
- Vitamina B12 (pg/ml)
- PTH intacta (pg/ml)
- 25-OH-vitamina D (ng/ml)
- Beta-CrossLaps (pg/mL)

- Complemento (C3 y C4) (mg/dL)

### **g) Variables de autoinmunidad**

Se valoró la presencia de los siguientes autoanticuerpos.

- FR: Factor reumatoide
- ANA SCREEN: Screening de Anticuerpos antinucleares
- ANA IFI Anticuerpos anti nucleares detectados por inmunofluorescencia indirecta
- c-ANCA: anti-citoplasma de neutrófilos con patrón citoplásmático
- p-ANCA: anti-citoplasma de neutrófilos con patrón perinuclear
- ACA: Anticardiolipina IgG
- tTG: Antitransglutaminasa
- Tiroides:
  - ✓ AMO: Anti-microsomales.
  - ✓ ATG: Anti-Tiroglobulina
- TRIPLE TEJ:
  - ✓ Anti-mitocondriales (AMA)
  - ✓ Anti-Sm (músculo liso) (SM)
  - ✓ Anti-cel parietal gástrica (PCA)

## 7. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 22.0 para Windows.

Los métodos estadísticos utilizados fueron los siguientes:

- Estadística descriptiva de las **variables cuantitativas** (procedimiento DESCRIPTIVE) para la descripción de las muestras: media, desviación estándar, máximo, mínimo, etc <sup>116</sup>.
- Estadística descriptiva de las **variables cualitativas** (procedimiento FREQUENCIES) con la obtención de frecuencias y porcentajes de las categorías <sup>116</sup>.
- Tablas de contingencia para la **relación entre variables cualitativas** (procedimiento CROSSTABS). Test Exacto de Fisher o Prueba de Chi-cuadrado para contrastar la independencia o influencia entre dos variables cualitativas, con información en cada casilla de la tabla de contingencia del porcentaje en fila y los residuos corregidos no tipificados para ayudar a descubrir las tramas en los datos que contribuyen a una influencia significativa <sup>116,117</sup>.
- Test de Kolmogorov-Smirnov para una muestra (procedimiento NPTESTS) para determinar si las variables cuantitativas del estudio provienen de una distribución normal <sup>116</sup>.
- Test no paramétrico de Mann-Whitney (procedimiento NPTESTS) para la comparación de una variable cuantitativa entre dos grupos <sup>116</sup>.
- Test no paramétrico de Kruskal-Wallis (procedimiento NPTESTS) para la comparación de una variable cuantitativa entre más de dos grupos <sup>116</sup>.

En todos los análisis el nivel de significación considerado ha sido del 5% (**Valor de p < 0,05 con un intervalo de confianza del 95%**).



## **8. Aspectos éticos**

El estudio se desarrolló según los principios de la Declaración de Helsinki (1996) y las guías actuales de buena práctica clínica. Todos los datos recogidos fueron tratados con la máxima confidencialidad, de acuerdo con la legislación vigente.

El Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa considero que el proyecto de investigación era ética y metodológicamente aceptable, no siendo necesario la solicitud de consentimiento informado dada la ausencia de intervención y su naturaleza retrospectiva (Anexo 1).

## **RESULTADOS**



# RESULTADOS

## A. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE ADULTOS CON SD

### 1. Características globales

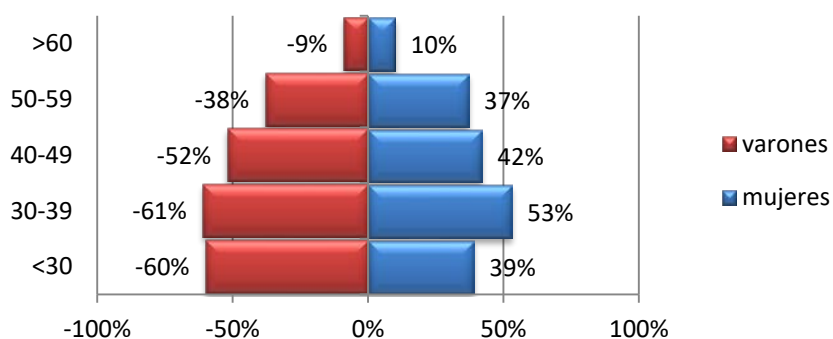
La cohorte consta de **401 adultos** con SD de los cuales 220 (54.9%) son varones y 181 (45.1%) mujeres. La edad media de los participantes en el momento de la realización del estudio fue de 39,2 años (desviación estándar de 12,12) con un rango de edad entre 17 y 69 años. La distribución de la cohorte por edades y género se puede ver en la tabla 5 y en la figura 6.

**Tabla 5. Distribución de la población según grupos de edad y género.**

Edad (años)	Varón	Mujer	Total
<30	60,6% (60)	39,39% (39)	24,68% (99)
30-39	53,5% (61)	46,49% (53)	28,4% (114)
40-49	55,31% (52)	44,68% (42)	23,4% (94)
50-59	50,66% (38)	49,33% (37)	18,7% (75)
>60	47,36% (9)	52,63% (10)	4,7% (19)
<b>Total</b>	<b>54,9% (220)</b>	<b>45,1% (181)</b>	<b>100% (401)</b>

NS: no significativo. Los resultados se expresan en porcentaje. Entre paréntesis figura el número de pacientes que cumplen dicha variable.

**Figura 6: Distribución de la cohorte por grupos de edad y sexo**



## 2. Características sociodemográficas

Las características sociodemográficas de la muestra (vivienda habitual, cuidador principal y actividades laborales desempeñadas) se pueden ver en las tablas 6 y 7.

La mayor parte de los adultos con SD de la muestra total vivían en el domicilio familiar (79.5%) frente al 17,5% que estaban institucionalizados y al 3.1% que vivían en un piso tutelado. No existían diferencias significativas según el género, pero si por grupos etarios ( $p < 0,01$ ). De esta forma, conforme aumentaba la edad de los adultos con SD, la proporción que vivía en el domicilio familiar disminuía, aumentando la tasa de institucionalización. Así un 97,8% de los menores de 30 años vivían en el domicilio familiar, frente a un 47.4% de los mayores de 60. De manera inversa, solo un 2.17% de los menores de 30 años estaban institucionalizados frente a un 47.4% de los mayores de 60 años de edad. Por otro lado, la proporción total de pacientes que vivían en un piso tutelado era baja (3.1%), perteneciendo en su gran mayoría a sujetos menores de 40 años de edad (Figura 7). La tasa fue disminuyendo conforme aumentaba la edad de los sujetos.

La figura del cuidador principal recayó sobre los padres en un 69.9% del total de la cohorte, existiendo diferencias significativas para los diferentes grupos de edad ( $p < 0,01$ ). En los sujetos menores de 30 años, los padres proporcionaban los principales cuidados en el 96.7%, pero conforme aumentaba la edad del individuo iban siendo sustituidos progresivamente por los hermanos y las instituciones. Así en los mayores de 60 años, la figura del cuidador principal recayó sobre los padres en un 10.5% frente al 47.4% de los hermanos y al 42.1% de las instituciones (Figura 8). No hubo diferencias significativas según el género.

Las actividades laborales desempeñadas por los individuos de la cohorte, también mostraron diferencias estadísticamente significativas según el grupo de edad ( $p < 0.01$ ). Así los sujetos que desempeñaban actividades bien de carácter ocupacional como de inserción laboral pertenecían a grupos etarios menores de 40 años en mayor porcentaje (hasta el 72,3 y el 18,8% respectivamente), mientras que la mayoría de los

mayores de 60 años de edad no realizaban actividad alguna (47.4%) (Figura 9). En este apartado tampoco hubo diferencias relevantes en el análisis estratificado por sexos.

**Tabla 6. Características sociodemográficas en población global y según género.**

	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Vivienda</b>		<b>383</b>	<b>N 212</b>	<b>N 171</b>	<b>0,3 NS</b>
domicilio	79,4% (304)		82,1% (174)	76% (130)	
residencia	17,5% (67)		15,6% (33)	19,9% (34)	
piso tutelado	3,1%(12)		2,4% (5)	4,1% (7)	
<b>Cuidador Principal</b>		<b>382</b>	<b>N 212</b>	<b>N 170</b>	<b>0,95 NS</b>
Padres	69,9% (267)		70,8% (150)	68,8% (117)	
hermanos	10,7% (41)		10,8% (23)	10,6% (18)	
institucional	17,5% (67)		16,5% (35)	18,8% (32)	
Otros	1,8% (7)		1,9% (4)	1,8% (3)	
<b>Actividad</b>		<b>378</b>	<b>N 208</b>	<b>N 170</b>	<b>0,513 NS</b>
Nada	13,2% (50)		13,5% (28)	12,9% (22)	
centro de día	9,8% (37)		12% (25)	7,1% (12)	
centro ocupacional	57,9% (219)		55,8% (116)	60,6% (103)	
inserción laboral	9,5% (36)		10,1% (21)	8,8% (15)	
Otros	9,5% (36)		8,7% (18)	10,6% (18)	

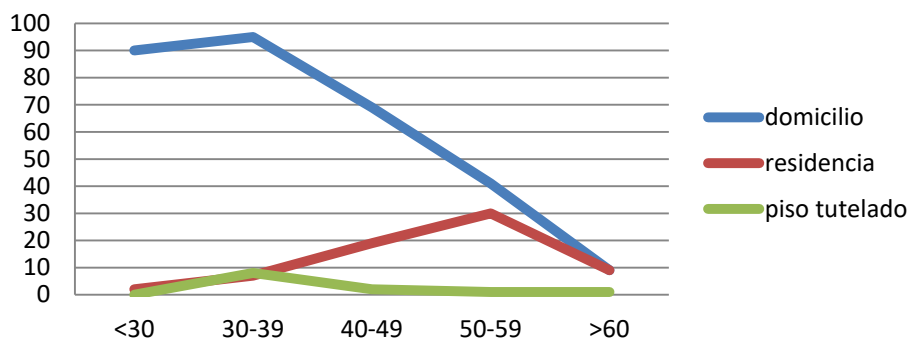
NS: no significativo. Resultados expresados en porcentajes. Entre paréntesis número total de sujetos para cada variable.

**Tabla 7. Características sociodemográficas según grupos etarios.**

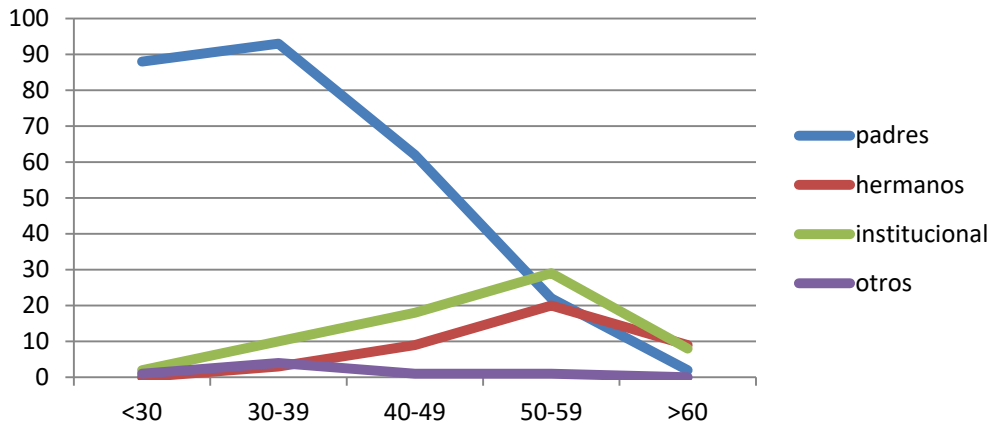
Grupos de edad	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Vivienda</b>						<b>&lt;0,01</b>
domicilio	97,8% (90)	86,4% (95)	76,7% (69)	56,9% (41)	47,4% (9)	
residencia	2,17% (2)	6,4% (7)	21,1% (19)	41,7% (30)	47,4% (9)	
piso tutelado	0	7,3% (8)	2,2% (2)	1,4% (1)	5,3% (1)	
<b>Cuidador Principal</b>						<b>&lt;0,01</b>
Padres	96,7% (88)	84,5% (93)	68,9% (62)	30,6% (22)	10,5% (2)	
hermanos	0	2,7% (3)	10% (9)	27,8% (20)	47,4% (9)	
institucional	2,19% (2)	9,1% (10)	20% (18)	40,3% (29)	42,1% (8)	
Otros	1,09% (1)	3,6% (4)	1,1% (1)	1,4% (1)	0	
<b>Actividades</b>						<b>&lt;0,01</b>
Nada	7,6% (7)	1,8% (2)	11,5% (10)	32,4% (22)	47,4% (9)	
centro de día	4,34% (4)	6,3% (7)	16,1% (14)	13,2% (9)	15,8% (3)	
centro ocupacional	50% (46)	72,3% (81)	62,1% (54)	50% (34)	21,1% (4)	
inserción laboral	5,43% (5)	18,8% (21)	9,2% (8)	2,9% (2)	0	
Otros	32,6% (30)	0,9% (1)	1,1% (1)	1,5% (1)	15,8% (3)	

NS: no significativo. Resultados expresados en porcentajes. Entre paréntesis número total de sujetos para cada variable.

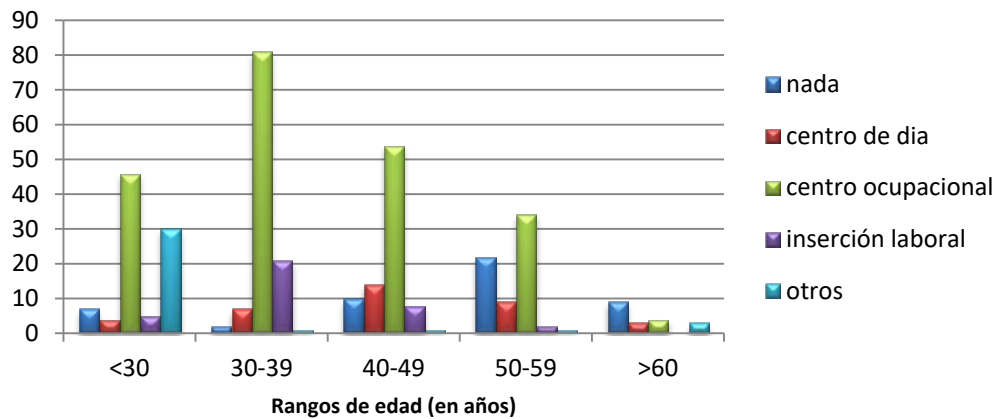
**Figura 7: Diferencias para la vivienda habitual según grupos de edad**



**Figura 8: Diferencias en la figura del cuidador principal para los diferentes grupos de edad**



**Figura 9: Representación de las actividades habituales desempeñadas por los sujetos de la muestra según los grupos de edad**





### 3. Características antropométricas

Los valores obtenidos al explorar la talla, el peso y el consiguiente índice de masa corporal de los participantes en el estudio, se exponen en las tablas 8 y 9 expresados como media y desviación estándar.

Las mujeres presentaban datos de peso y talla significativamente más bajos que los varones ( $p < 0.001$ ). La media de los valores del índice de masa corporal en la muestra total y para ambos géneros resultaron compatibles con sobrepeso (IMC entre 25 y 29.9 Kg/m<sup>2</sup>) sin existir diferencias relevantes.

Para los distintos grupos etarios, las diferencias de los valores medios de peso y de índice de masa corporal resultaron estadísticamente significativas. Obteniéndose las medias más cercanas a la obesidad (IMC > 30) en el grupo de entre 30 y 49 años y de sobrepeso (25-29.9) en el rango de menores de 30 años, y de 50 a 59 años. El grupo de edad donde la media de peso fue menor y más cercano a la normalidad (18.5-24.9) fue en los mayores de 60 años.

Las figuras 10-13 representan la distribución de los valores medios de peso y del índice de masa corporal para ambos géneros y para los distintos grupos etarios.

**Tabla 8. Características antropométricas para población global y según género.**

	Total	Varón	Mujer	Pearson
<b>Peso (Kg)</b>	62.9 ± 13	65.7 ± 13,5	59.6 ± 11,7	<b>&lt;0.001</b>
<b>Talla (m)</b>	1.50 ± 0,09	1.5 ± 0,08	1.4 ± 0,07	<b>&lt;0.001</b>
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	28.04 ± 5.9	27.7 ± 5.9	28.4 ± 5.2	0.238 NS

Resultados expresados en media ± desviación estándar. NS: no significativo

Figura 10. Distribución de peso según género.

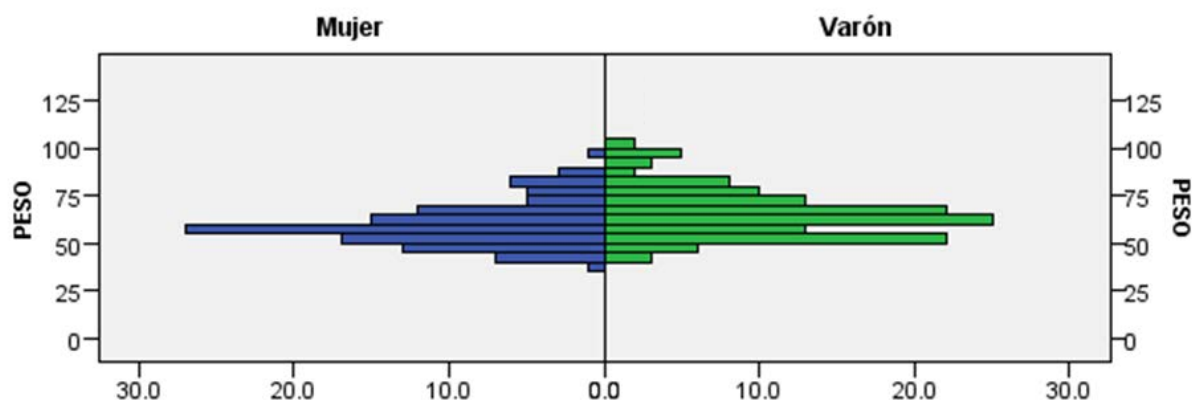


Figura 11. Distribución de IMC según género.

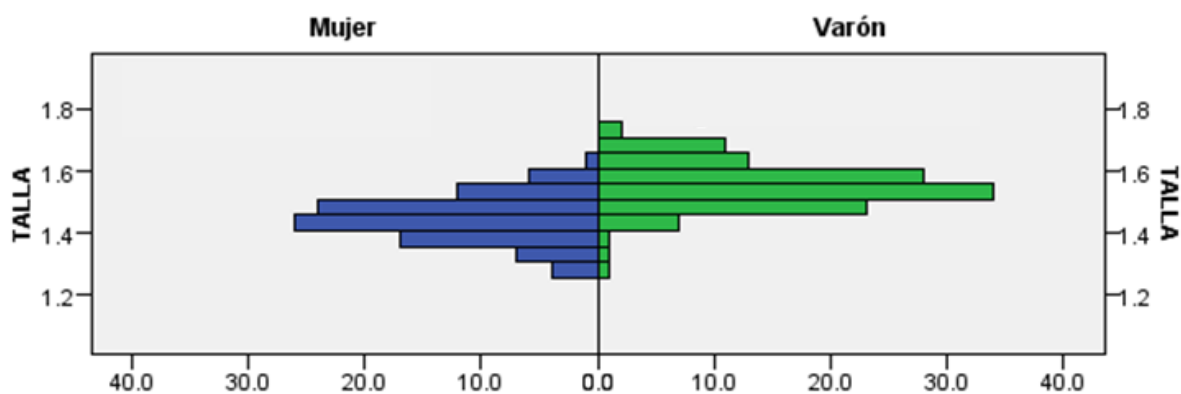
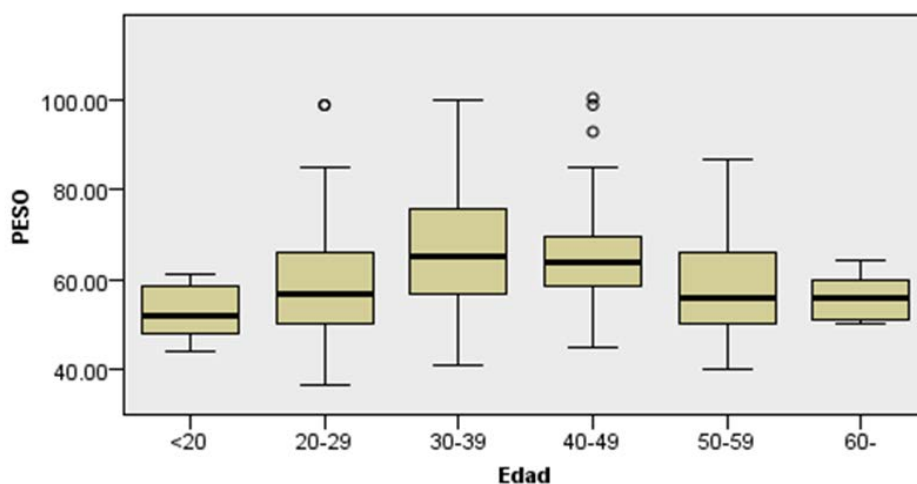


Tabla 9. Características antropométricas según grupos de edad.

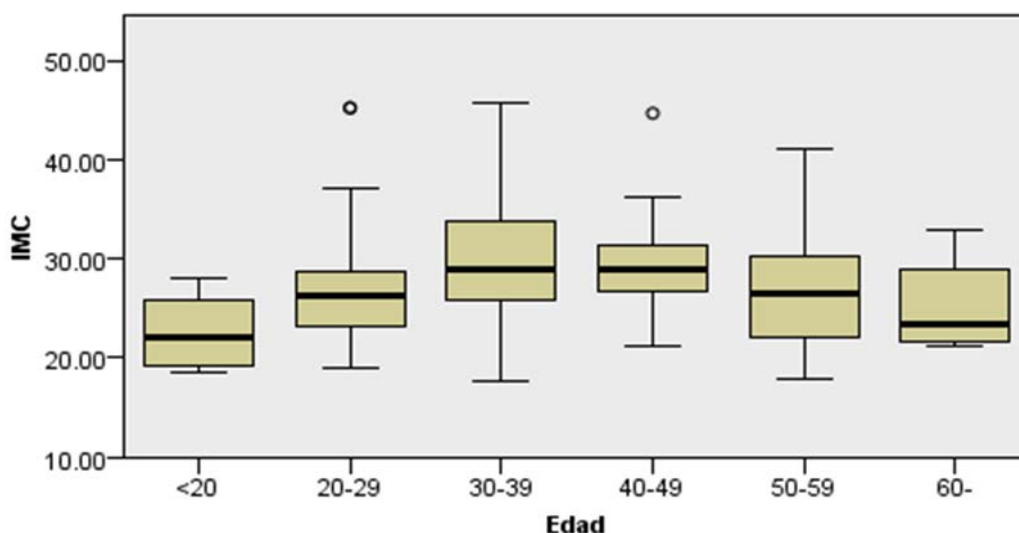
Grupos de Edad	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
Peso (Kg)	59.1 ± 12.8	66.7 ± 13,4	66 ± 12,2	58.8 ± 11,7	56.2 ± 6	<0.001
Talla (m)	1.51 ± 0.7	1.5 ± 0,1	1.5 ± 0,1	1.5 ± 0,07	1.4 ± 0,05	0.237 NS
IMC (Kg/m2)	26.2 ± 5.6	29.7 ± 5,9	29 ± 4.3	26.8 ± 5.7	25.2 ± 5.31	<0.001

Resultados expresados en media ± desviación estándar. NS: no significativo. IMC: índice de masa corporal.

**Figura 12. Distribución del peso de los participantes según grupos etarios.**



**Figura 13: Distribución del IMC según grupos etarios.**



Al distribuir los valores de índice de masa corporal de la muestra en las diferentes categorías de peso: bajo peso (IMC <18,5), peso normal (IMC 18,5-24,9), sobrepeso (IMC 25-29.9) y obesidad (IMC>30), se observaron diferentes prevalencias que se exponen en las tablas 10 y 11. Las prevalencias de sobrepeso y obesidad fueron mayores para la muestra total, con mayor presencia en la mujer. Hubo diferencias relevantes entre los distintos grupos etarios; el grupo más joven presentaba mayores índices de peso normal y de sobrepeso (43.8% y 36.8% respectivamente) y los individuos con edades entre 30 y 49 años presentaban mayores tasas de sobrepeso y

obesidad. La tendencia a ir disminuyendo de peso se comenzó a notar en los mayores de 50 años, con una mayoría de sujetos (35.1%) que habían alcanzado un peso normal, cifra que se incrementó hasta en el 75% de los mayores de 60 años ( $p < 0.05$ ) (Figura 14).

**Tabla 10. Prevalencias de las distintas categorías de peso en población global y según género.**

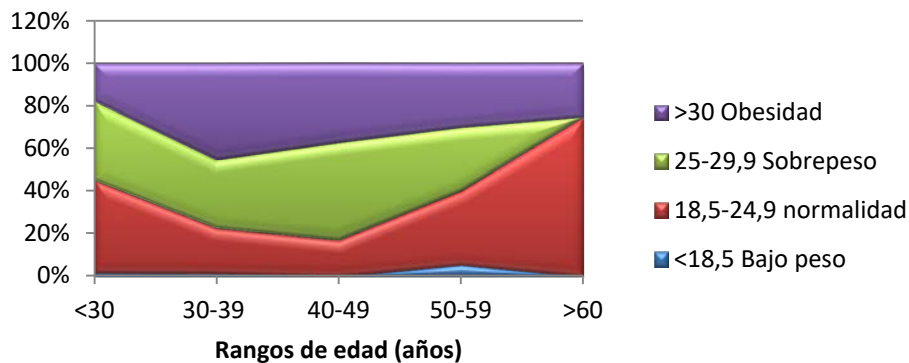
IMC	total	Varón	Mujer	Pearson
<b>&lt;18,5 Bajo Peso</b>	1.9%	2.5%	1.1%	0,520 NS
<b>18,5-24,9 Normal</b>	30%	33.1%	26.3%	0,520 NS
<b>25-29,9 Sobrepeso</b>	35.2%	34.7%	35,8%	0,520 NS
<b>&gt;30 Obesidad</b>	32.9%	29,7%	36.8%	0,520 NS

**Tabla 11. Prevalencias de las distintas categorías de peso según grupos etarios.**

IMC	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>&lt;18,5 Bajo Peso</b>	1,7%	1,4%	0	5.4%	0	<b>&lt;0,05</b>
<b>18,5-24,9 Normalidad</b>	43,8%	21,7%	17.4%	35.1%	75%	<b>&lt;0,05</b>
<b>25-29,9 Sobrepeso</b>	36,8%	31,9%	45,7%	29.7%	0	<b>&lt;0,05</b>
<b>&gt;30 Obesidad</b>	17,5%	44,9%	37%	29.7%	25%	<b>&lt;0,05</b>

NS: no significativo. Resultados expresados en porcentajes

**Figura 14: Distribución de la muestra según categorías de peso**



#### 4. Factores de riesgo cardiovascular

Las prevalencias de los factores de riesgo cardiovascular para la muestra global y según género se exponen en la tabla 12 y según grupos de edad en la tabla 13.

En general, las prevalencias de los factores de riesgo cardiovascular fueron bajas, con mayor presencia en el género masculino, salvo los relativos al sobrepeso y obesidad cuyas prevalencias alcanzaron un 35.2% y 32.9% respectivamente, afectando discretamente más a las mujeres.

No hubo ningún paciente **hipertenso** mientras que las prevalencias de **glucemia alterada en ayunas** y con **diabetes mellitus** (tipo 2) alcanzaron un 19.1% y un 7.6% respectivamente, con mayor presencia en el género masculino.

Donde se registraron mayores prevalencias fue en la tasa de **dislipemia**, afectando a un 23.1% del total de la muestra, y siendo el único factor de riesgo cuya prevalencia aumentaba con la edad (8.24% en los menores de 30 años, aumentando progresivamente hasta alcanzar el 47.4% en los mayores de 60 años) ( $p < 0.01$ ) (Figura 15).

**Tabla 12. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en población global y según género.**

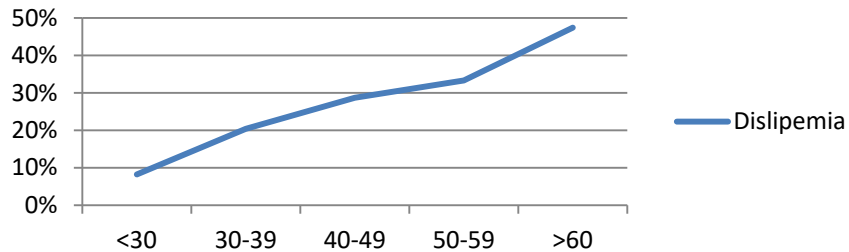
FRCV	Total	Varón	Mujer	Pearson
<b>Sobrepeso (IMC 25-29,9)</b>	35.2%	34,5%	35,8%	0,520 NS
<b>Obesidad (IMC &gt;30)</b>	32.9%	29,7%	36.8%	0,520 NS
<b>GAA (100-126 mg/dl)</b>	19,1%	20,9%	17,1%	0.708 NS
<b>DM</b>	7,6%	10,1%	4,5%	<b>&lt;0.05</b>
<b>Dislipemia</b>	23,1%	26,8%	18,5%	0,051 NS
<b>HTA</b>	0	0	0	0,679 NS
<b>Síndrome Metabólico</b>	2,6%	3,4%	1,6%	0,834 NS
<b>Hiperuricemia</b>	18,1%	20,3%	15,5%	0,22 NS
<b>AF ECV</b>	10,2%	13,7%	5,8%	<b>&lt;0,05</b>

**Tabla 13. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular según edad.**

FRCV	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Sobrepeso (IMC 25-29.9)</b>	36,8%	31,9%	44,7%	28,9%	0	<b>&lt;0,005</b>
<b>Obesidad (IMC &gt;30)</b>	17,5%	44,9%	34%	26,3%	20%	<b>&lt;0,005</b>
<b>GAA (100-126 mg/dl)</b>	15,6%	20,4%	22,5%	20,7%	0	0.77 NS
<b>DM</b>	4%	8%	10,8%	8,1%	5,3%	0,629 NS
<b>Dislipemia</b>	8,24%	20,4%	28,7%	33,3%	47,4%	<b>&lt;0,01</b>
<b>HTA</b>	0	0	0	0	0	-
<b>Síndrome Metabólico</b>	0	2,2%	5,7%	3,6%	0	0,394 NS
<b>Hiperuricemia</b>	15,95%	19,8%	20,2%	17,6%	11,1%	0,918 NS
<b>AF ECV</b>	8,6%	11,8%	8,9%	12,7%	5,6%	0,878 NS

GAA: Glucemia alterada en ayunas, HTA: Hipertensión arterial, AF ECV: Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular. NS. No significativo. Resultados de variables continuas expresados en media  $\pm$  desviaciones estándar y variables cualitativas en porcentajes.

**Figura 15. Prevalencia de dislipemia según grupos etarios.**



Para conocer las características del perfil lipídico en los pacientes diagnosticados de dislipemia se analizaron los datos analíticos tras la visita inicial. De ellos, el 50% presentaban cifras elevadas de LDL (>130) en su mayoría con concentraciones normales de colesterol HDL y de triglicéridos. Un 5.4% presento una dislipemia de tipo mixto con elevación de triglicéridos y colesterol LDL. Un 21.7% presentaron concentraciones de colesterol HDL disminuidos (<40 en varones y < 50 en mujeres) de forma aislada, un 10.8% una hipertrigliceridemia aislada ( $\geq 150$  mg/dL) y tan solo un 2.17% una dislipemia aterogénica (aumento de triglicéridos y descenso del colesterol HDL).

Los valores medios de las variables asociadas a riesgo cardiovascular recogidos en el estudio, expresados en media con desviación estándar se muestran en la tabla 14 según género y en la tabla 15 según grupos de edad.

Las cifras medias de **presión arterial tanto diastólica como sistólica** y de **frecuencia cardiaca** se encontraron en el rango bajo de la normalidad, existiendo diferencias significativas según el género ( $p < 0.001$ ). No se observaron diferencias relevantes en los distintos grupos etarios.

En general los valores medios de los distintos parámetros analíticos relacionados con el riesgo cardiovascular, fueron normales. Al comparar entre los distintos grupos etarios, solo hubo diferencias relevantes en los valores de la **hemoglobina glicada** y de

los **triglicéridos**, siendo los valores más altos en el grupo de 40 a 49 años de edad ( $p < 0.005$  y  $< 0.05$  respectivamente). No hubo diferencias relevantes entre géneros.

**Tabla 14. Valores medios de las variables asociadas a riesgo cardiovascular en población global y según género.**

FRCV	Total	Rango	Varón	Mujer	Pearson
PAS (mmHg)	101.9 ± 13,4	65-144	105 ± 13,6	97.6 ± 11,9	<b>&lt;0.001</b>
PAD (mmHg)	65.4 ± 9,7	39-89	65.9 ± 10	64.7 ± 9,4	0.557 NS
FC (lpm)	66.4 ± 10,6	50-101	65.4 ± 9,5	67.6 ± 11,9	0.404 NS
Colesterol Total (mg/dl)	189.3 ± 38,9	91-350	193.3 ± 40	184.8 ± 37,3	0.239 NS
Colesterol LDL (mg/dl)	122.4 ± 32,7	38-254	125.7 ± 34,3	118.3 ± 30,6	0.419 NS
Colesterol HDL (mg/dl)	53.1 ± 12,3	29-93	53.6 ± 12,5	52.5 ± 12,2	0.770 NS
Triglicéridos (mg/dL)	94.3 ± 43	38-334	97.9 ± 50,1	90.3 ± 33	0.766 NS
Hemoglobina Glicada %	5.3 ± 0,3	4.6-8.4	5.28 ± 0,46	5.3 ± 0,3	0.267 NS
Glucemia (mg/dl)	94.6 ± 17,5	64-294	94.6 ± 23,3	94.5 ± 7,2	0.317 NS
Insulina $\mu$ U/ml	10.87 ± 6,8	2.3-54.6	10.92 ± 7,7	10.8 ± 5,7	0.605 NS
HOMA -IR	2.6 ± 1,9	0.5-17.5	2.6 ± 2,3	2.5 ± 1,4	0.657 NS
HOMA - $\beta$	125.2 ± 64,7	22.1-350.2	125.5 ± 64,9	124.8 ± 65	0.867 NS
Ac Úrico mg/dL	5.7 ± 1,2	3-9.3	5.72 ± 1,2	5.68 ± 1,3	0.558 NS

**Tabla 15. Valores medios de factores de riesgo cardiovascular según grupos etarios.**

FRCV	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
PAS (mmHg)	100.1 ± 12.8	101.7 ± 11,9	102.1 ± 15,5	104.5 ± 12,6	99 ± 22,23	0.714 NS
PAD (mmHg)	61.6 ± 9	65.8 ± 10,48	66.7 ± 8,8	68 ± 9,1	63.7 ± 14,9	0.052 NS
FC (lpm)	69.6 ± 11.1	66.3 ± 10,7	65.4 ± 11	64.2 ± 9,2	63 ± 8,9	0.402 NS
Colesterol Total (mg/dl)	200 ± 35.5	185 ± 43,9	187 ± 36,3	185.7 ± 38,8	182.6 ± 20,2	0.183 NS



<b>Colesterol LDL (mg/dl)</b>	131.7 ± 34	119.3 ± 36,2	121 ± 30,4	117 ± 29,5	124.2 ± 11,4	0.101 NS
<b>Colesterol HDL (mg/dl)</b>	54 ± 9	52.8 ± 14,8	53 ± 13	53.2 ± 12,2	50.7 ± 10,3	0.626 NS
<b>Triglicéridos (mg/dL)</b>	93.3 ± 27.7	96 ± 43,26	109 ± 60,6	76.7 ± 25,9	71 ± 20,4	<b>&lt;0.05</b>
<b>Hemoglobina Glicada %</b>	5.2 ± 0.2	5.3 ± 0.5	5.4 ± 0.3	5.3 ± 0.2	5 ± 0.3	<b>&lt;0.005</b>
<b>Glucemia (mg/dl)</b>	92.1 ± 7.6	97.1 ± 28,9	94.6 ± 9,9	94.2 ± 6,4	91 ± 3,8	0.849 NS
<b>Insulina µU/ml</b>	11 ± 5.5	10.8 ± 5.8	12.7 ± 10.5	8.6 ± 4	10.9 ± 0.9	0.310 NS
<b>HOMA -IR</b>	2.6 ± 1.4	2.5 ± 1.5	3.2 ± 3.3	2 ± 1	2.4 ± 0.3	0.484 NS
<b>HOMA -β</b>	129.3 ± 59	132.8 ± 63.8	134 ± 84	95.2 ± 42.6	143.5 ± 17.6	0.073 NS
<b>Ac Úrico</b>	5.6 ± 1.3	5.8 ± 1.2	5.7 ± 1.3	5.7 ± 1.3	5.4 ± 0.8	0.818 NS

PAD y PAS: Presión arterial Diastólica y sistólica. FC: Frecuencia cardiaca, HOMA: Homeostatic Model Assessment; HOMA-IR: índice de resistencia a la insulina, HOMA -β: funcionalidad de la célula beta. Valores expresados en media ± desviación. NS: No significativo.

Se estudió la posible relación entre el índice de masa corporal y los factores de riesgo cardiovascular (tabla 16), observando una tendencia estadísticamente significativa para las variables de presión arterial diastólica y glucemia capilar, de forma que conforme aumentaba el índice de masa corporal, los valores medios de la presión arterial diastólica y de la glucemia eran mayores ( $p < 0.05$  y  $< 0.005$ ). También fueron mayores las prevalencias de dislipemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, síndrome metabólico e hiperuricemia, aunque sin ser estadísticamente relevantes.

**Tabla 16. Valores medios y prevalencia de factores de riesgo cardiovascular según categoría del IMC.**

<b>FRCV</b>	<b>Peso normal (IMC 18,5-24,5)</b>	<b>Sobrepeso (IMC 25-29,9)</b>	<b>Obesidad (IMC &gt;30)</b>	<b>Pearson</b>
<b>PAS</b>	99,8 ± 12,3	101,2 ± 14,4	106,8 ± 13,4	0,121 NS
<b>PAD</b>	63,2 ± 10,1	66,2 ± 9,8	69 ± 8,6	<b>&lt;0,05</b>
<b>Glucosa</b>	95,4 ± 8,5	89,3 ± 8,1	106,2 ± 43,9	<b>&lt;0,005</b>
<b>Hemoglobina Glicada</b>	5,3 ± 0,2	5,2 ± 0,3	5,5 ± 0,8	0,424 NS
<b>Colesterol Total</b>	187,6 ± 37,5	192,6 ± 56	186,4 ± 32	0,950 NS
<b>Colesterol HDL</b>	57,2 ± 14,1	49,7 ± 15,6	51,7 ± 10,2	0,290 NS

<b>Colesterol LDL</b>	117 ± 30,8	134,4 ± 47,7	120,5 ± 24,6	0,725 NS
<b>Triglicéridos</b>	92,6 ± 50,5	91,8 ± 39,8	99,1 ± 60,2	0,947 NS
<b>HTA</b>	0	0	0	-
<b>DM</b>	3,2%	8,1%	15,7%	0,078 NS
<b>Dislipemia</b>	12,7%	22,7%	28,6%	0,171 NS
<b>Hiperuricemia</b>	15,9%	18,1%	24,3%	0,452 NS
<b>Antecedentes Familiares ECV</b>	7,9%	12,7%	14,9%	0,540 NS
<b>Síndrome Metabólico</b>	1,7%	1,5%	8,1%	0,167 NS

PAD y PAS: Presión arterial Diastólica y sistólica. HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes mellitus. ECV: Enfermedad Cardiovascular Precoz. Valores expresados en media ± desviación estándar y porcentajes. NS: No significativo.

## 5. Problemas de salud

Los adultos con Síndrome de Down analizados en la cohorte, presentaban una media de  $5.9 \pm 2.3$  comorbilidades, con diferencias significativas para los diferentes grupos etarios. Siendo mayor el número de alteraciones según envejecían ( $p < 0,005$ ), así los menores de 30 años presentaban una media de  $5,14 \pm 1.9$  comorbilidades, cifra que aumentaba progresivamente con la edad del sujeto hasta alcanzar una media de  $7,2 \pm 2.8$  en los mayores de 60 años de edad. No se observaron diferencias estadísticas según el género. Las prevalencias de las distintas patologías se muestran en la tabla 17 para la muestra global y los distintos géneros y en la tabla 18 para los distintos grupos etarios.

**Tabla 17. Prevalencias de problemas de salud en población global y según género.**

<b>Problemas de Salud</b>	<b>Total</b>	<b>Varón</b>	<b>Mujer</b>	<b>Pearson</b>
<b>Pat oftalmológica</b>	84,7% (333/393)	83,3% (179/215)	86,5% (154/178)	0,371 NS
<b>Pat. Otorrinolaringológica</b>	33,8% (132/390)	34,4% (74/215)	33,1% (58/175)	0,791 NS

Pat. Cutánea	28,5% (113/396)	25,2% (55/218)	32,6% (58/178)	0,107 NS
Pat. Endocrino- metabólica	94,3% (378/401)	92,3% (203/220)	96,1% (175/181)	0,059 NS
Pat. Cardíaca	25,1% (99/395)	23,5% (51/217)	27% (48/178)	0,952 NS
Pat. Neuro- psiquiátrica	50,2% (201/400)	49,1% (108/220)	51,7% (93/180)	0,608 NS
Pat. musculo esquelética	21,9% (87/398)	20,5% (45/219)	23,5% (42/179)	0,484 NS
Pat. Neumológica	47,9% (187/390)	49,8% (107/215)	45,7% (80/175)	0,426 NS
Pat. Digestivo	49% (195/398)	47,9% (105/219)	50,3% (90/179)	0,643 NS
<b>Total (media de patologías)</b>	<b>5.96 ± 2.28</b>	<b>5.87 ± 2.36 (220/401)</b>	<b>6.08 ± 2.17 (181/401)</b>	<b>0.284 NS</b>

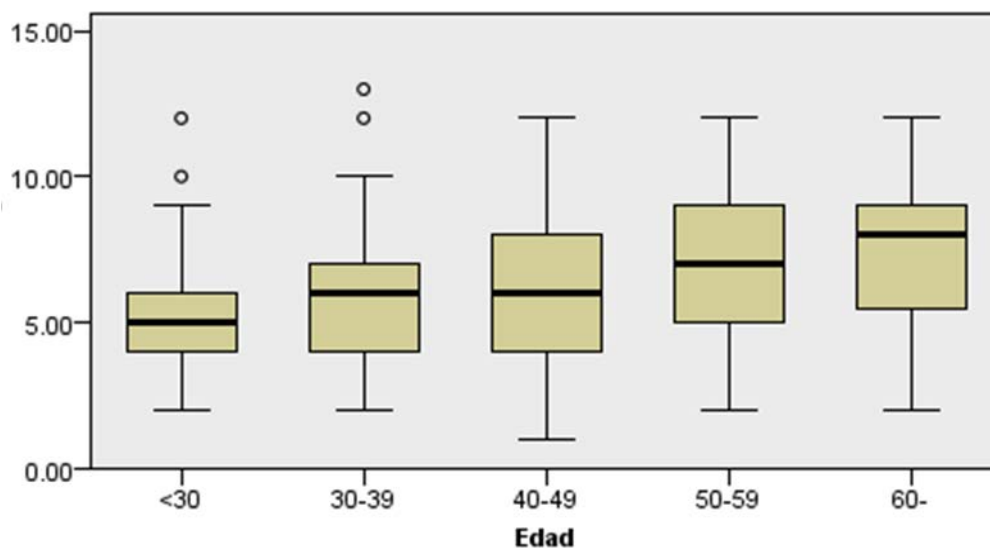
Valores expresados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total. NS: No significativo.

**Tabla 18. Prevalencias de problemas de salud según grupos de edad.**

Problemas de Salud	<30	30-39	40-49	50-59	60-	
Pat oftalmológica	84,4% (81/96)	84,7% (94/111)	84,9% (79/93)	86,5% (64/74)	78,9% (15/19)	0,954 NS
Pat. Otorrinolaringológica	32,3% (31/96)	34,8% (39/112)	36,7% (33/90)	30,1% (22/73)	36,8% (7/19)	0,910NS
Pat. Cutánea	25,5% (25/98)	35,4% (40/113)	28% (26/93)	21,6% (16/74)	33,3% (6/18)	0,287 NS
Pat. Endocrino- metabólica	93,9% (93/99)	97,4% (111/114)	90,4% (85/94)	94,7% (71/75)	94,7% (18/19)	0,326 NS
Pat. cardíaca	40,81% (40/98)	22,3% (25/112)	21,5% (20/93)	16,2% (12/93)	12,5% (2/18)	<b>&lt;0,05</b>
Pat. Neuro-psiquiátrica	23,2% (23/99)	46,9% (53/113)	52,1% (49/94)	78,7% (59/75)	89,5% (17/19)	<b>&lt;0,005</b>
Pat. musculo esquelética	19,4% (19/98)	17,7% (20/113)	21,3% (20/94)	29,7% (22/74)	31,6% (6/19)	0,263NS
Pat. Neumológica	53,6% (52/97)	55,8% (63/113)	43% (40/93)	39,1% (27/69)	27,8% (5/18)	<b>&lt;0,05</b>
Pat. Digestivo	44,3% (43/97)	45,6% (52/114)	56,4% (53/94)	50,7% (38/75)	50% (9/18)	0,476 NS
<b>Total (media de patologías /grupo de edad)</b>	<b>5.14 ± 1.9</b>	<b>5.9 ± 2</b>	<b>6 ± 2.3</b>	<b>6.8 ± 2.5</b>	<b>7.2 ± 2.8</b>	<b>&lt;0.005</b>

Valores expresados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total. NS: No significativo.

**Figura 16: Media de comorbilidades según grupo etario.**



## 5.1 Patología oftalmológica

Existe una prevalencia de un 84.4% de patología oftalmológica en la muestra, con elevados porcentajes en todos los grupos de edad. De las alteraciones analizadas (tablas 19 y 20), los defectos de refracción son los más frecuentes, estando presentes casi en el 70% del total, sin observar diferencias significativas según el género o la edad. Las cataratas, presentan una alta prevalencia en todos los grupos etarios, pero destaca su tendencia creciente según avanza la edad ( $p < 0.01$ ). Los resultados al analizar el keratocono muestran una tendencia similar ( $p < 0,05$ ) (Figura 17).

**Tabla 19. Patología oftalmológica en población global y según género.**

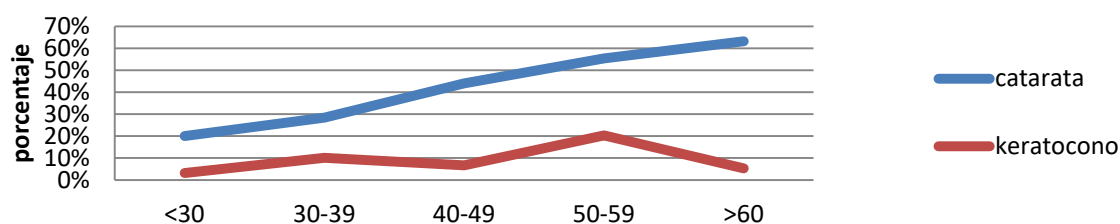
	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Catarata</b>	36,9% (143)	388	36% (76/211)	37,9% (67/177)	0,709 NS
<b>Keratocono</b>	9,3% (36)	387	7,6% (16/211)	11,4% (20/176)	0,202 NS
<b>Defecto de refracción</b>	69,7% (272)	390	70,1% (150/214)	69,3% (122/176)	0,868 NS

**Tabla 20. Patología oftalmológica según grupos de edad.**

	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Catarata</b>	20% (19/90)	28,4% (31/109)	44% (40/91)	55,4% (41/74)	63,2% (12/19)	<b>&lt;0,01</b>
<b>Keratocono</b>	3,15% (3/95)	10,1% (11/109)	6,7% (6/90)	20,3% (15/75)	5,3% (1/19)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Defecto de refracción</b>	75% (7/96)	75,7% (84/111)	66,3% (61/92)	61,1% (44/72)	57,9% (11/19)	0,152 NS
<b>Patología oftalmológica global</b>	<b>84,4%</b> <b>(81/96)</b>	<b>84,7%</b> <b>(94/111)</b>	<b>84,9%</b> <b>(79/93)</b>	<b>86,5%</b> <b>(64/74)</b>	<b>78,9%</b> <b>(15/19)</b>	<b>0,954 NS</b>

NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

**Figura 17. Tendencia de la prevalencia de catarata y keratocono según grupos de edad**



## 5.2 Patología otorrinolaringológica

La prevalencia de patología otorrinolaringológica afectaba a un 33.8% de la muestra, con similares afectaciones para todos los grupos etarios. La más frecuente de las alteraciones analizadas (tablas 21 y 22) fueron los tapones de cerumen de repetición, sin existir diferencias relevantes según género o edad. En segundo lugar, las otitis, con una diferencia significativa según la edad, disminuyendo su frecuencia conforme avanza la edad del sujeto ( $p < 0.005$ ) (Figura 18). El déficit de audición neurosensorial, fue menos frecuente que lo anteriores, pero en una proporción nada desdeñable al afectar al 11% de los sujetos.

**Tabla 21. Patología otorrinolaringológica en población global y según género.**

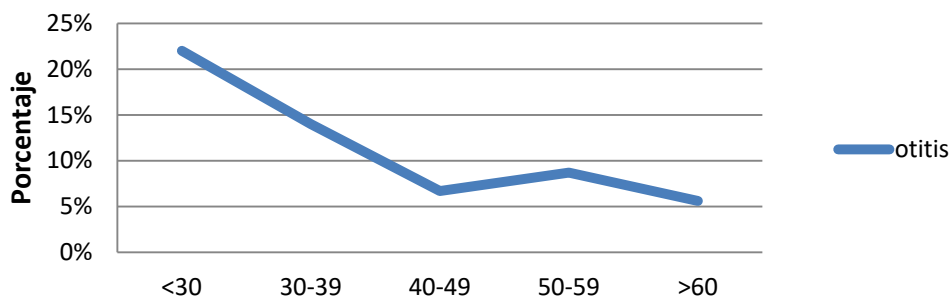
	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Tapones</b>	20,8% (76)	366	19,1% (39/204)	22,8% (37/162)	0,383 NS
<b>Otitis</b>	13,4% (50)	374	13,5% (28/167)	13,2% (22/167)	0,921 NS
<b>Déficit neurosensorial</b>	11% (43)	390	12,6% (27/215)	9,1% (16/175)	0,284 NS

**Tabla 22. Patología otorrinolaringológica según grupos de edad.**

	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Tapones</b>	12,35% (11/89)	24,5% (25/102)	25,8% (23/89)	22,1% (15/68)	11,1% (2/18)	0,155 NS
<b>Otitis</b>	24,17% (22/91)	14% (15/107)	6,7% (6/89)	8,7% (6/69)	5,6% (1/18)	<b>0,001</b>
<b>Déficit neurosensorial</b>	11,4% (10/96)	9,8% (11/112)	14,4% (13/90)	6,8% (5/73)	21,1% (4/19)	0,36 NS
<b>Patología otológica y auditiva global</b>	<b>32,3% (31/96)</b>	<b>34,8% (39/112)</b>	<b>36,7% (33/90)</b>	<b>30,1% (22/73)</b>	<b>36,8% (7/19)</b>	<b>0,910NS</b>

NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

**Figura 18. Prevalencia de otitis según grupos etarios**



### 5.3 Patología cutánea

La prevalencia global de la patología cutánea en la muestra fue de un 28,5%. Las alteraciones dermatológicas observadas estaban presentes en proporciones variables (18.7% presentaban dermatitis seborreica, un 7,6% alopecia y un 4,8% acné), sin existir diferencias significativas en el análisis estratificado por sexo o edad (tablas 23 y 24).

**Tabla 23. Patología cutánea en población global y según género.**

	Total	Nº valido	Varón (N: 218)	Mujer (N: 177)	Pearson
<b>Dermatitis Seborreica</b>	18,7% (74)	395	15,6% (34)	22,6% (40)	0,076 NS
<b>Alopecia</b>	7,6% (30)	395	6,9% (15)	8,5% (15)	0,552 NS
<b>Acné</b>	4,8% (19)	395	5,5% (12)	3,9% (7)	0,467 NS

**Tabla 24. Patología cutánea según grupos de edad.**

	<30 (N: 97)	30-39 (N: 113)	40-49 (N: 93)	50-59 (N: 74)	>60 (N: 18)	Pearson
<b>Dermatitis Seborreica</b>	14,43% (14)	26,5% (30)	15,1% (14)	13,5% (10)	33,3% (6)	0,065 NS
<b>Alopecia</b>	6,18% (6)	6,2% (7)	14% (13)	5,4% (4)	0	0,132 NS
<b>Acné</b>	8,16% (8)	5,3% (6)	3,2% (3)	2,7% (2)	0	0,419 NS
<b>Pat. Cutánea Global</b>	<b>25,5%</b> <b>(25)</b>	<b>35,4%</b> <b>(40)</b>	<b>28%</b> <b>(26)</b>	<b>21,6%</b> <b>(16)</b>	<b>33,3%</b> <b>(6)</b>	<b>0,287 NS</b>

NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable.

## 5.4 Patología endocrino-metabólica

La patología más prevalente fue la endocrino metabólica afectando al 94.3% de la población.

Se observó una prevalencia cercana al 80% de hipotiroidismo, (no diferenciando si se trataba de primario, secundario o subclínico). El análisis estratificado por grupos de edad para el hipotiroidismo, mostró proporciones similares para todos los grupos de edad siendo las diferencias estadísticamente significativas en el análisis estratificado por género, con mayor prevalencia para el sexo femenino. (82,3% frente al 74,1%,  $p < 0.001$ ). Tabla 25 y figura 20. Para conocer el porcentaje de hipotiroidismo subclínico en la cohorte, se analizaron los valores de hormonas tiroideas (TSH; hormona estimulante del tiroides y T4; tiroxina) tras la visita inicial, cotejando los resultados con la historia del paciente. Un 17.1% presentaban analítica e historia compatible con hipotiroidismo subclínico, de los cuales el 33,3% realizaban tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea.

**Tabla 25. Prevalencia de patología tiroidea en población global y según género.**

	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Hipotiroidismo</b>	77,8% (312)	401	74,1% (163/220)	82,3% (149/181)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hipertiroidismo</b>	4,7% (19)	401	2,7% (6/220)	7,2% (13/181)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Patología Tiroidea</b>	82.5% (331)	401	76.8% (169/220)	89.5% (162/181)	<b>&lt;0.001</b>

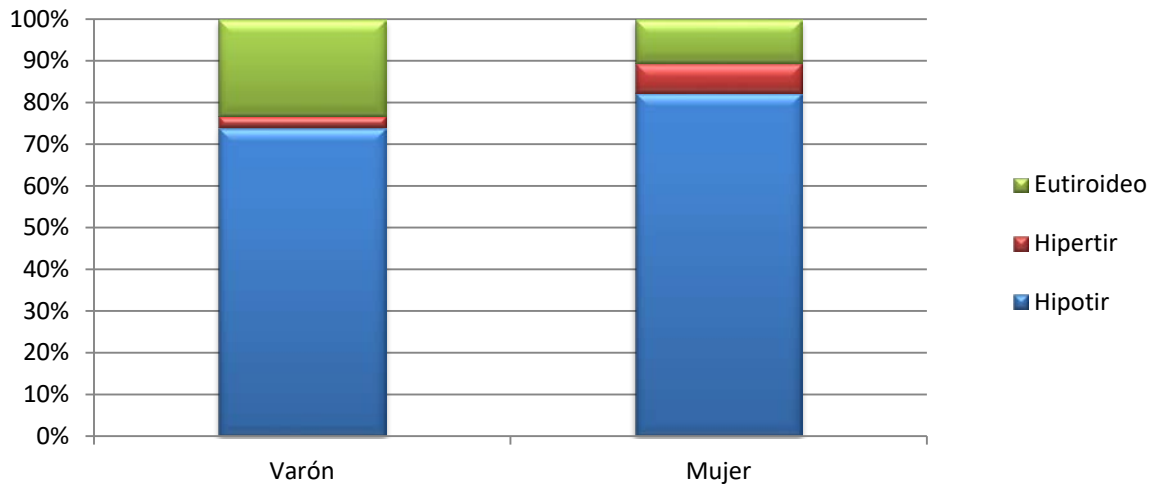
**Tabla 26. Prevalencia de patología tiroidea según grupos de edad.**

Grupos de Edad	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Hipotiroidismo</b>	79,59% (78/99)	73,4% (69/114)	73,4% (69/94)	82,7% (62/75)	94,7% (18/19)	0,29 NS
<b>Hipertiroidismo</b>	2,04% (2/99)	8,8% (10/114)	4,3% (4/94)	4% (3/75)	(0/19)	0,29 NS
<b>Patología tiroidea</b>	80.8% (80/99)	69.3% (79/114)	77.6% (74/94)	86.6% (65/75)	94.7% (18/19)	

NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.



**Figura 19. Patología tiroidea según género**



Se valoraron los niveles de hormonas sexuales en 45 varones de la cohorte observando una elevada frecuencia de **hipogonadismo primario**. Los niveles de testosterona fueron bajos para todos los varones (rango 0.17-7.19). Las hormonas gonadotrópicas; FSH y LH estaban aumentadas en el 66,6% y 32% respectivamente. Los valores medios de las cifras de testosterona total fueron bajas, y los valores medios de hormonas FSH, LH y estradiol resultaron aumentados, parámetros compatibles con hipogonadismo primario hipergonadotrópico (Tabla 27).

**Tabla 27. Valores medios de hormonas sexuales en varones (N=45)**

Hormonas	media ± desviación estándar	Rango
FSH	22,6 ± 20,7 (45)	3,07-90,19
LH	10,3 ± 7,6 (45)	1,02-32,5
testosterona	3,3 ± 2,6 (45)	0,17-7,19
estradiol	33 ± 24,2 (45)	9-94

FSH: hormona folicestimulante, LH: hormona luteinizante.

Los **déficits vitamínicos** fueron analizados, siendo significativa la prevalencia de insuficiencia de **vitamina D** (65.4%), sin existir diferencias relevantes entre edades o sexos. Como se muestra en la tabla 30, a menores valores de vitamina D mayor fue su asociación a hiperparatiroidismo secundario ( $p < 0.05$ ), siendo la prevalencia de un 6.1%

para niveles de 10 a 30 ng/ml frente a un 12.1% para aquellos niveles menores de 10 ng/ml.

El aporte externo de vitamina D lo realizaban un 45,7% de los sujetos cuyas cifras de vitamina D en sangre era normal, el 56,8% de los que tenían unas cifras insuficientes, y el 74,2 % de aquellos que presentaban déficit. Siendo la diferencia entre estos grupos significativa ( $p < 0.05$ ) (Tabla 31). El déficit de **vitamina B12** afectaba a un 8.6%, aunque las prevalencias fueron mayores según envejecía la población (afectando a un 23.5% en los mayores de 60 años frente a un 2,14% de los menores de 30 años, con una significación estadística  $< 0.05$ ). No existieron diferencias entre géneros (Tablas 28 y 29).

**Tabla 28. Prevalencia de patología metabólica en población total y según género.**

	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Déficit vitamina B12</b>	8,6% (33)	384	8,5% (18/212)	8,7% (15/172)	0,936 NS
<b>Insuficiencia vitamina D</b>	65,4% (251)	384	65,2% (137/210)	65,5% (114/172)	0,452 NS
<b>Déficit vitamina D</b>	8,6% (33)	384	7,1% (15/210)	10,3% (18/174)	0,452 NS
<b>Hiper PTH 1º</b>	0,3% (1)	379	0	0,6% (1/169)	0,437 NS
<b>Hiper PTH 2º</b>	5% (19)	379	4,8% (10)	5,3% (9/169)	0,437 NS

**Tabla 29. Prevalencia de patología metabólica según grupos de edad.**

Grupos de Edad	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Déficit vitamina B12</b>	2,14% (2/94)	7,2% (8/111)	9,9% (9/91)	14,1% (10/71)	23,5% (4/17)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Insuficiencia vitamina D</b>	67,34% (64/95)	69,6% (78/112)	58,9% (53/90)	61,4% (43/70)	76,5% (13/17)	0,372 NS
<b>Déficit vitamina D</b>	10,52% (10/95)	7,1% (8/112)	8,9% (8/90)	8,6% (6/70)	5,9% (1/17)	0,372 NS
<b>Hiper PTH 1º</b>	(0/93)	(0/111)	(0/90)	1,4% (1/69)	(0/16)	0,154 NS
<b>Hiper PTH 2º</b>	5,37% (5/93)	3,6% (4/111)	4,4% (4/90)	7,2% (5/69)	6,3% (1/16)	0,154 NS

PTH: Paratiroidismo. NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

**Tabla 30. Relación entre niveles de vitamina D e hiperparatiroidismo.**

	<b>PTH normal</b>	<b>HiperPTH primario</b>	<b>HiperPTH secundario</b>	<b>Pearson</b>
<b>Vitamina D normal</b>	100% (100/100)	(0/100)	0/100	<b>&lt;0,05</b>
<b>Insuficiencia vitamina D</b>	93,5% (229/245)	0,4% (1/245)	6,1% (15/245)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Déficit Vitamina D</b>	87,9% (29/33)	(0/33)	12,1% (4/33)	<b>&lt;0,05</b>

**Tabla 31. Aporte de vitamina D según niveles de la misma.**

	<b>Tratamiento vitamina D</b>	<b>Pearson</b>
<b>Vitamina D normal</b>	45,7% (42/92)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Insuficiencia Vitamina D</b>	56,8% (138/243)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Déficit Vitamina D</b>	74,2% (23/31)	<b>&lt;0,05</b>

Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

## **5.5 Patología cardiológica (tabla 32 y 33)**

Se objetivó una elevada prevalencia de cardiopatías estructurales congénitas, especialmente en el grupo más joven, de forma paralela, en este grupo la proporción de corrección quirúrgica era mayor. Para ambas variables se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar el análisis estratificado por edades. En el 49% de los casos el defecto afectaba al tabique interauricular, interventricular o a ambos. El diagnóstico de la cardiopatía había sido realizado en la etapa perinatal del sujeto y en muchos casos no se obtuvo información completa sobre la misma.

**Tabla 32. Patología cardiaca en la población global y según género.**

	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Cardiopatía congénita</b>	25,1% (99)	395	23,5% (51/217)	27% (48/178)	0,952 NS
<b>Corrección quirúrgica</b>	46.5% (46/99)	99	24.2% (24/99)	22.2% (22/99)	0.689 NS

**Tabla 33. Patología cardiaca según grupos de edad**

	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Cardiopatía</b>	40,81% (40/98)	22,3% (25/112)	21,5% (20/93)	16,2% (12/93)	12,5% (2/18)	<b>&lt;0,05</b>
<b>Corrección quirúrgica</b>	55 % (22/40)	60% (15/25)	40% (8/20)	8.3% (1/12)	0/18	<b>&lt;0.001</b>

NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

## **5.6 Patología neurológica/neurodegenerativa y psiquiátrica (tablas 34 y 35).**

La prevalencia global de la patología neurológica y psiquiátrica de la cohorte fue de un 50,2%, aunque el análisis estratificado por grupos de edad mostró mayores prevalencias conforme aumentaba la edad del sujeto ( $p < 0,005$ ), afectando a un 23.2% de los menores de 30 años, con una progresiva prevalencia hasta alcanzar un 89,5% en los mayores de 60 años.

Esta tendencia se observó en las diferentes alteraciones analizadas. La prevalencia global de **demencia tipo enfermedad de Alzheimer** fue de un 17%, con una progresiva tendencia ascendente conforme avanzaba la edad del sujeto, alcanzando cifras de un 78,9% en el grupo de edad mayor de 60 años ( $p < 0.001$ ). La edad media de inicio del deterioro cognitivo fue de  $52 \pm 5.4$  años (rango de edad desde 40 a 66). De forma paralela, se observaron similares tendencias para las **crisis comiciales de aparición tardía** ( $> 35$  años) y para los **trastornos depresivos**. ( $p < 0.001$  y  $< 0.005$  respectivamente)(Figura 21). La edad media de aparición de las crisis comiciales fue de  $48.3 \pm 7.8$  años (rango de edad 35 a 61). No se objetivaron diferencias relevantes por sexo.

**Tabla 34. Patología neurológica/neurodegenerativa y psiquiátrica en la población global y según género.**

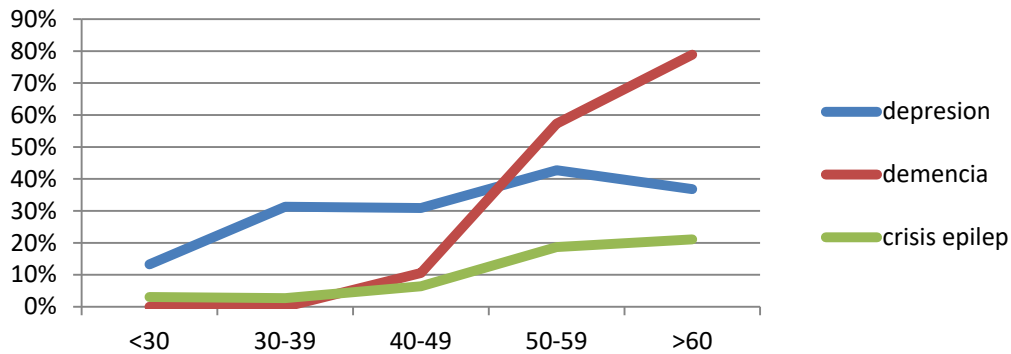
	Total	Nº valido	Varón N 219	Mujer N 180	Pearson
<b>Demencia</b>	17% (68)	400	15.9% (35)	18.3% (33)	0,521 NS
<b>Crisis comiciales de aparición tardía</b>	5.5% (22)	399	5.5% (12)	5.5% (10)	0,334 NS
<b>Ansiedad</b>	11% (44)	399	10% (22)	12,2% (22)	0,49 NS
<b>Depresión</b>	29,1% (116)	399	25,1% (55)	34,1% (61)	0,05 NS
<b>Agitación agresividad</b>	21,6% (86)	399	24,2% (53)	18,8% (34)	0,207 NS

**Tabla 35. Patología neurológica/neurodegenerativa y psiquiátrica según grupos de edad**

Grupos de Edad	<30 N 98	30-39 N 113	40-49 N 93	50-59 N 74	>60 N 19	Pearson
<b>Demencia</b>	(0/99)	(0/113)	10.6% (10/94)	57.3% (43/75)	78.9% (15/19)	<0.001
<b>Crisis comiciales de aparición tardía</b>	0	1% (1)	5,4% (5)	16,2%(12)	21% (4)	<0,001
<b>Ansiedad</b>	6,12% (6)	15,9% (18)	12,8% (12)	6,7% (5)	15,8% (3)	0,173 NS
<b>Depresión</b>	13,26% (13)	31,3% (35)	30,9% (29)	42,7% (32)	36,8% (7)	<0,005
<b>Agitación agresividad</b>	10,20% (10)	22,1% (25)	25,5% (24)	28% (21)	36,8% (7)	0,091 NS
<b>Patología Neuropsiquiátrica</b>	23,2% (23/99)	46,9% (53/113)	52,1% (49/94)	78,7% (59/75)	89,5% (17/19)	<0,005

NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable.

**Figura 20. Prevalencia de patología neurodegenerativa y depresiva según grupos de edad**



Las alteraciones neuro-psiquiátricas y el hipotiroidismo presentes en los pacientes mayores de 40 años en relación con el posible desarrollo de demencia, se exponen en la tabla 36. Fueron significativamente relevantes los índices de depresión y crisis epilépticas de aparición tardía en los pacientes con demencia ( $p < 0.05$  y  $< 0.01$  respectivamente).

Al analizar diferencias entre géneros, se objetivo mayor presencia de trastornos de conducta tipo agitación- agresividad en los hombres con demencia rozando la significación estadística (37,1% frente a 27,3%,  $p = 0.055$ ) y mayor presencia de depresión en las mujeres con demencia (63.6% frente al 40%,  $p < 0.005$ ).

La aparición de trastornos como depresión o crisis comiciales tardías fueron más frecuentes en los pacientes con demencia, mientras que la ansiedad y la agitación-agresividad fue más frecuente en los sujetos sin demencia.

**Tabla 36. Patología hipotiroidea y psiquiátrica en los pacientes >40 años en relación con la presencia de demencia.**

	<b>Demencia</b>	<b>No demencia</b>	<b>Pearson</b>
Hipotiroidismo	40,3% (60/149)	59,7% (89/149)	0,596 NS
Ansiedad	30% (6/20)	70% (14/20)	0,08 NS
Depresión	51,5% (35/68)	48,5% (33/68)	<b>&lt;0,05</b>
Agitación-agresividad	42,3% (22/52)	57,7% (30/52)	0,618 NS
Crisis epilépticas tardías	72,7% (16/22)	27,3% (6/22)	<b>&lt;0.01</b>

## **5.7 Patología musculo-esquelética**

La prevalencia de patología musculo-esquelética de la muestra global fue de un 21,9%. Entre las patologías musculo-esqueléticas exploradas, la osteoartritis y el *hallux valgus* mostraron tendencias ascendentes estadísticamente significativas conforme avanzaba la edad ( $p < 0.05$ ) alcanzando prevalencias de un 10.5% y un 15,8% respectivamente. No hubo diferencias según el género (tablas 37 y 38).

Las mayores prevalencias para la **inestabilidad atlantoaxoidea** y la **luxación articular previa** recaían en los grupos de edades más jóvenes (<30 años).

En el momento del estudio tan solo un 36,1% (145 pacientes) tenían resultados densitométricos para confirmar o descartar **osteoporosis**. Se constató la misma en un 22.1% de los individuos, con una mayor prevalencia en el grupo de edad de 40 a 49 años, aunque sin significación estadística.

**Tabla 37. Patología musculo-esquelética en la población global y según género.**

	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Artrosis</b>	4,3% (17)	398	3,7% (8/219)	5% (9/179)	0,5 NS
<b>Luxación articular</b>	4,3% (17)	397	3,7% (8/219)	5,1% (9/178)	0,492 NS
<b>Fractura previa</b>	2% (8)	397	1,8% (4/219)	2,2% (4/178)	0,767 NS
<b>IAA</b>	2,3% (9)	393	2,8% (6/217)	1,7% (3/176)	0,485 NS
<b>Hallux valgus</b>	5,1% (20)	396	3,2% (7/219)	7,3% (13/177)	0,061 NS
<b>Osteoporosis densitométrica</b>	22,1% (32)	145	25% (21/84)	18% (11/61)	0,318 NS

**Tabla 38. Patología musculo-esquelética según grupos de edad**

Grupos de Edad	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Artrosis</b>	0/98	1,8% (2/113)	5,3% (5/94)	10,8% (8/74)	10,5% (2/19)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Luxación articular</b>	9,18% (9/98)	3,5% (4/113)	3,2% (3/93)	1,4% (1/74)	0/19	0,118 NS
<b>Fractura previa</b>	1% (1/98)	0,9% (1/113)	2,2% (2/93)	4,1% (3/74)	5,3% (1/19)	0,571 NS
<b>IAA</b>	6,18% (6/97)	1,8% (2/110)	0/93	1,4% (1/74)	0/19	0,05 NS
<b>Hallux valgus</b>	1% (1/98)	4,4% (5/113)	4,3% (4/93)	9,6% (7/73)	15,8% (3/19)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Osteoporosis densitométrica</b>	17,24% (5/29)	20,5% (8/39)	27,8% (10/36)	25% (8/32)	11,1% (1/9)	0,788 NS
<b>Pat. musculo esquelética global</b>	<b>19,4% (19/98)</b>	<b>17,7% (20/113)</b>	<b>21,3% (20/94)</b>	<b>29,7% (22/74)</b>	<b>31,6% (6/19)</b>	<b>0,263NS</b>

NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total. IAA: Inestabilidad atlantoaxoidea.

## 5.8 Patología neumológica

La prevalencia global para patología del aparato respiratorio alcanzó un 47,9%. La prevalencia de alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño fue elevada para todos los grupos de edad. La más prevalente fueron los **ronquidos nocturnos**,



afectando casi a la mitad de los sujetos de la muestra (45.1%). Su prevalencia por grupos de edad disminuyó conforme aumentaba la edad de los individuos ( $p < 0.05$ ). El resto de variables no mostró diferencias relevantes por grupos de edad (tabla 40).

En el análisis estratificado por género, se observó una mayor prevalencia de **hipersomnias diurnas** en varones con respecto a las mujeres ( $p < 0.005$ ) (tabla 39).

**Tabla 39. Patología neumológica en la población global y según género.**

	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>SAHS</b>	15,8% (31)	196	17,1% (20/117)	13,9% (11/79)	0,551 NS
<b>Roncador</b>	45,1% (175)	388	45,3% (97/214)	44,8% (78/174)	0,922 NS
<b>Hipersomnias diurnas</b>	21,3% (83)	389	27% (58/215)	14,4% (25/174)	<b>&lt;0.005</b>
<b>Amigdalectomía</b>	13,4% (53)	397	15,1% (33/218)	11,2% (20/179)	0,248 NS
<b>Adenoidectomía</b>	12,8% (51)	397	16,1% (35/218)	8,9% (16/179)	0,035 NS
<b>Portador CPAP</b>	6,8% (27)	396	8,3% (18/218)	5,1% (9/178)	0,209 NS

**Tabla 40. Patología neumológica según grupos de edad**

Grupos de Edad	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>SAHS</b>	14,7% (5/34)	24,6% (14/57)	7,5% (4/53)	17,5% (7/40)	8,3% (1/12)	0,21 NS
<b>Roncador</b>	53,12% (51/96)	53,1% (60/113)	39,8% (37/93)	33,8% (23/68)	23,5% (4/17)	<b>&lt;0.05</b>
<b>Hipersomnias diurnas</b>	22,68% (20/97)	21,2% (24/113)	21,5% (20/93)	18,8% (13/69)	23,5% (4/17)	0,994 NS
<b>Amigdalectomía</b>	12,24% (12/98)	13,3% (15/113)	19,1% (18/94)	11% (8/73)	- 0/19	0,294 NS
<b>Adenoidectomía</b>	18,36% (18/98)	17,7% (20/113)	11,7% (11/94)	2,7% (2/73)	- 0/19	0,011 NS
<b>Portador CPAP</b>	5,15% (5/97)	12,4% (14/113)	4,3% (4/94)	5,5% (4/73)	- 0/19	0,114 NS
<b>Pat. Neumológica</b>	<b>53,6% (52/97)</b>	<b>55,8% (63/113)</b>	<b>43% (40/93)</b>	<b>39,1% (27/69)</b>	<b>27,8% (5/18)</b>	<b>&lt;0,05</b>

SAHS: Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño. Cpap: presión positiva continua de las vías respiratorias. NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

La presencia de alteraciones del sueño, sobrepeso u obesidad, hipotiroidismo, intervención de adenoides y amígdalas así como la utilización de CPAP (presión positiva continua de las vías respiratorias) o de medicación que pueda inhibir el centro respiratorio en los pacientes con Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño frente a aquellos sin la misma se expone en la tabla 41. La presencia de ronquido nocturno, de hipersomnias diurnas y de obesidad en los sujetos diagnosticados de SAHS era estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ). En contraste, la adenoidectomía o amigdalectomía previa era más frecuente en el grupo no diagnosticado de SAHS.

Un 87% de los pacientes diagnosticados de SAHS eran portadores de CPAP.

**Tabla 41. Prevalencia de distintas patologías relacionadas con SAHS en sujetos con y sin SAHS.**

	<b>SAHS</b>	<b>No SAHS</b>	<b>Pearson</b>
Roncadores	100% (31/31)	28,7% (47/164)	<b>&lt;0,005</b>
Hipersomnias	83,9% (26/31)	10,4% (17/164)	<b>&lt;0,005</b>
Amigdalectomía	9,7% (3/31)	13,9% (23/195)	0,521 NS
Adenoidectomía	6,5% (2/31)	13,9% (23/165)	<b>&lt;0.005</b>
Hipotiroidismo	64.5% (20/31)	70.3% (116/165)	0.801 NS
Sobrepeso	15.8% (3/19)	35.4% (34/96)	<b>&lt;0.005</b>
Obesidad	73.7% (14/19)	28.1% (27/96)	<b>&lt;0.005</b>
Fármacos inhibidores centro respiratorio	9.7% (3/31)	6.4% (10/157)	0.507 NS

No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

## 5.9 Patología del aparato digestivo

La prevalencia global para patología del aparato digestivo fue del 49%. La alteración digestiva más prevalente en la muestra fue el **estreñimiento** (23.2%), seguida de la **Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)** (14.4%), con similar distribución tanto para los distintos grupos de edad como para ambos géneros.

La **enfermedad celiaca** con una prevalencia global del 6,1%, se encontró con mayor frecuencia en los sujetos más jóvenes (10,3% en los menores de 30 años frente a 0% en los mayores de 60) aunque las diferencias entre edades no fueron relevantes (tabla 43). Estos pacientes presentaron un valor medio de índice de masa corporal de  $25,6 \pm 3,3$  kg/m<sup>2</sup> y de peso de  $58,2 \pm 11,3$  kg. Un 12,5% (3/24) presentaron alopecia de etiología autoinmune, y un 91,7% (22/24) eran hipotiroideos. Los niveles de vitamina B y de vitamina D eran menores de lo normal en un 16.7% y 92.6% respectivamente. Un 20.8% (5/24) presentaron sintomatología compatible con reflujo gastroesofágico y la misma proporción presentaron estreñimiento.

Con respecto a **la infección por el Virus de la hepatitis B**, la proporción de sujetos vacunados disminuyó conforme aumentaba la edad, desde el 60% en los menores de 30 años hasta el 21.4% en los mayores de 60. ( $p < 0.001$ ). De forma inversa, la proporción de sujetos con una infección pasada siguió unas cifras ascendentes, desde un 4.2% en el grupo de 30 a 39 años a un 28.6% para los mayores de 60 ( $p < 0,001$ ). La mayor proporción de sujetos portadores de la infección era para adultos mayores (14.1% en el grupo de 40-49 años). (Tabla 43 y figura 21).

La prevalencia de adultos con **infección por el virus de la hepatitis C**, bien pasada o crónica, fue baja tanto en el recuento global como en el estratificado por grupos de edad, sin existir diferencias significativas entre los mismos (tabla 43).

En el análisis estratificado por sexos de la patología del aparato digestivo, no hubo diferencias significativas (tabla 42).

**Tabla 42. Patología del aparato digestivo en la población global y según género.**

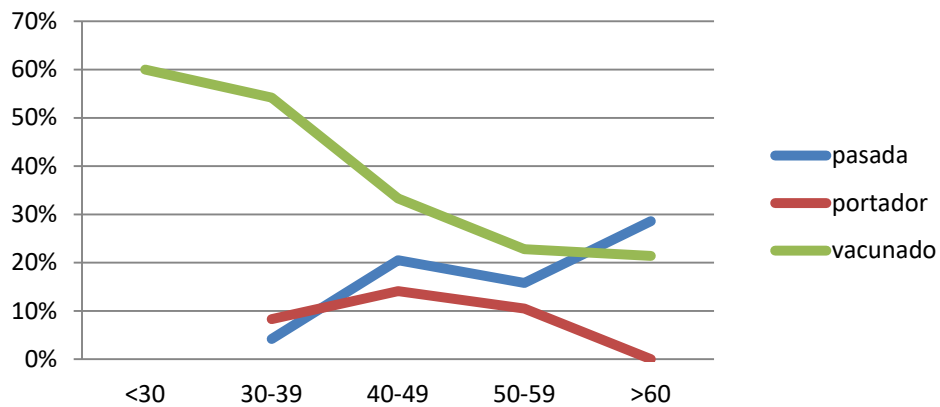
	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Celiaquia</b>	6,1% (24)	395	6,9% (15/218)	5,1% (9/177)	0,457 NS
<b>ERGE</b>	14,4% (57)	396	13,2% (29/219)	15,8% (28/177)	0,468 NS
<b>Estreñimiento</b>	23,2% (92)	396	20,1% (44/219)	27,1% (48/177)	0,1 NS
<b>VHB</b>					0,087 NS
<b>-pasada</b>	10,3% (33)	320	12,2% (22/181)	7,9% (11/139)	
<b>-portador</b>	7,8% (25)	320	8,8% (16/181)	6,5% (9/139)	
<b>-vacunado</b>	42,5% (136)	320	36,5% (66/181)	50,4% (70/139)	
<b>VHC</b>					0,684 NS
<b>-pasada</b>	0,7% (2)	301	0,6% (1/175)	0,8% (1/126)	
<b>-portador</b>	0,7% (2)	301	0,6% (1/175)	0,8% (1/126)	

**Tabla 43. Patología del aparato digestivo según grupos de edad.**

Grupos de Edad	<30	30-39	40-49	50-59	>60	Pearson
<b>Celiaquia</b>	10,3% (10/97)	5,3% (6/113)	3,2% (3/94)	6,8% (5/73)	- 0/18	0,193 NS
<b>ERGE</b>	13,4% (13/97)	13,3% (15/113)	13,8% (13/94)	17,6% (13/74)	16,7% (3/18)	0,825 NS
<b>Estreñimiento</b>	25,77% (25/97)	20,4% (23/113)	24,5% (23/94)	23% (17/74)	22,2% (4/18)	0,965 NS
<b>VHB</b>						<b>&lt;0,001</b>
<b>-pasada</b>	- 0/75	4,2% (4/96)	20,5% (16/78)	15,8% (9/57)	28,6% (4/14)	
<b>-portador</b>	- 0/75	8,3% (8/96)	14,1% (11/78)	10,5% (6/57)	- 0/14	
<b>-vacunado</b>	60% (45/75)	54,2% (52/96)	33,3% (26/78)	22,8% (13/57)	21,4% (3/14)	
<b>VHC</b>						0,782 NS
<b>-pasada</b>	- 0/76	1,1% (1/92)	1,4% (1/70)	- 0/50	- 0/13	
<b>-portador</b>	- 0/76	2,2% (2/92)	- 0/70	- 0/50	- 0/13	
<b>Pat. Digestivo</b>	<b>44,3%</b> <b>(43/97)</b>	<b>45,6%</b> <b>(52/114)</b>	<b>56,4%</b> <b>(53/94)</b>	<b>50,7%</b> <b>(38/75)</b>	<b>50%</b> <b>(9/18)</b>	<b>0,476 NS</b>

ERGE: enfermedad por Reflujo Gastroesofágico. VHB: Virus de la hepatitis B. VHC: Virus de la Hepatitis C. NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

**Figura 21: Serología Virus Hepatitis B**



## 6. Neoplasias

En la cohorte estudiada, no se recogieron datos sobre la prevalencia de neoplasias, pero dada la importancia de las mismas para el completo estudio de salud de la población adulta con Síndrome de Down, se hizo un recuento de los diagnósticos de neoplasias realizados en los pacientes de la cohorte general atendida en consulta. De un total de 1200 pacientes estudiados, la prevalencia de neoplasias fue de 0.5% (6 pacientes). Las neoplasias diagnosticadas con mayor frecuencia fueron los tumores de células germinales del testículo con una prevalencia de 0.16% en el total de los sujetos, y de 0.3% en los varones (2 casos). Se diagnosticaron asimismo, 1 cáncer de esófago, 1 carcinoma folicular de tiroides, 1 carcinoma medular de tiroides de tipo familiar y 1 adenocarcinoma metastásico de origen desconocido (tabla 44).

**Tabla 44. Prevalencia de neoplasias del total de adultos atendidos en la consulta.**

Población Adulta SD	1200	Exitus
Total Cáncer	0,5% (6)	3
Cáncer Testicular	0.16% (2)	1
Cáncer Folicular tiroides	0.08% (1)	-
Cáncer medular de tiroides familiar	0.08% (1)	-
Cáncer Esófago	0.08% (1)	1
Adenocarcinoma de origen desconocido	0.08% (1)	1

## 7. Uso de medicación

En la tabla 45 se muestran las prevalencias de prescripción de los grupos terapéuticos más comunes, con sus consiguientes frecuencias según grupos de edad y género.

La prescripción media por adulto con SD fue de  $2 \pm 1.3$  fármacos. Los más utilizados eran la levo-tiroxina y la vitamina D (56.4% y 55.1% respectivamente). Siendo el consumo de vitamina D mayor en sujetos de mayor edad, aunque sin significación estadística).

El consumo de medicamentos antidepresivos y neurolépticos también fue elevado, con un 33.7% y un 36% respectivamente, también siendo mayor en adultos de mayor edad aunque sin diferencias estadísticamente relevantes.

La prescripción de fármacos anticomiciales y para la demencia fue significativamente mayor conforme aumentaba la edad del sujeto ( $p < 0.001$ ). Así el consumo de fármacos para la demencia era inexistente en los menores de 40 años, con una tendencia ascendente hasta alcanzar el 78.9% en los mayores de 60 años.

Del resto de los medicamentos explorados, solo destacar el uso de inhibidores de la bomba de protones, en paralelo con la alta tasa de ERGE, alcanzando una prevalencia del 15.9% en la cohorte, con similar distribución para todos los grupos de edad.

**Tabla 45. Uso de medicación en la población global y según género.**

	Total	Nº valido	Varón	Mujer	Pearson
<b>Ansiolíticos</b>	6,3% (24)	383	6,2% (13/210)	6,4% (11/173)	0,946 NS
<b>Antidepresivos</b>	33,7% (129)	383	32,4% (68/210)	35,3% (61/173)	0,553 NS
<b>Neurolépticos</b>	36% (138)	383	33,3% (70/210)	39,3% (68/173)	0,226 NS
<b>Anticomiciales</b>	8% (32)	401	9,1% (20/210)	6,6% (12/181)	0,365 NS
<b>Tratamiento Demencia</b>	10,7% (41)	400	11,9% (25/210)	9,2% (16/173)	0,403 NS
<b>Suplementos vitamina B</b>	3,9% (15)	383	4,3% (9/210)	3,5% (6/173)	0,681 NS

<b>Suplementos vitamina D</b>	55,1% (211)	383	56,2% (118/210)	53,8% (93/173)	0,634 NS
<b>Hipotensores</b>	0,8% (3)	383	1% (2/210)	0,6% (1/173)	0,679 NS
<b>Antidiabéticos</b>	4,7% (18)	383	5,7% (12/210)	3,5% (6/173)	0,301 NS
<b>Estatinas</b>	9,4% (36)	383	11,4% (24/210)	6,9% (12/173)	0,134 NS
<b>Hipouricemiantes</b>	3,7% (14)	383	3,3% (7/210)	4% (7/173)	0,711 NS
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>	15,9% (61)	383	18,1% (38/210)	13,3% (23/173)	0,201 NS
<b>Levo-tiroxina</b>	56,4% (216)	383	53,8% (113/210)	59,5% (103/173)	0,261 NS

NS. No significativo. Resultados en porcentajes, entre paréntesis número de sujetos para cada variable partido por número total.

## 8. Variables analíticas

En la tabla 46 se muestran las principales variables de laboratorio medidas en nuestra cohorte, salvo las relacionadas con riesgo vascular previamente recogidas en las tablas 14 y 15. Las relacionadas con el perfil hepático no fueron recogidas en el estudio.

Los valores medios de los parámetros del **hemograma** fueron normales. El rango de hemoglobina osciló entre 9,8 y 18,9 g/dL, un 4.16% presentaron cifras de hemoglobina compatibles con anemia (Hb <12 g/dL para las mujeres, <13 g/dL para los varones) en un rango de 9,8 a 12,9 g/dL. De ellos, un 2.4% cumplían características de **anemia ferropénica** y correspondían a pacientes diagnosticados de ERGE. Un 1.8% cumplían características de **anemia de trastornos crónicos** y correspondían a sujetos mayores de 50 años. En un 17.8% las cifras de hemoglobina correspondían con **poliglobulia** (Hb >16 g/dL para las mujeres, >17.2 g/dL para los varones), de ellos, un 80% eran mujeres (rango 16 a 18,9) y un 20% hombres (rango 17,3 a 18,4). De los pacientes con poliglobulia, 5 presentaban apnea del sueño, y 5 cardiopatías congénitas que no habían sido corregidas en la etapa neonatal. La **macrocitosis** (VCM >97 mm<sup>3</sup>) estaba

presente en el 16% con cifras entre 97,1 y 104.1 mm<sup>3</sup>, de ellos ninguno presento anemia ni valores disminuidos de vitamina B12 o ácido fólico.

El rango de los **leucocitos** oscilo entre 11.460 y 2.230 miles/mm<sup>3</sup>. No hubo ningún paciente con leucocitosis, pero un 6% presentaron cifras totales de leucocitos entre 3.400 y 2.230. De todos ellos, tan sólo uno presento pancitopenia, con cifras disminuidas de hemoglobina, leucocitos y plaquetas. El resto presentaban normalidad en el resto de los parámetros tanto del hemograma como de la bioquímica.

Las cifras de plaquetas oscilaron entre 108 y 426 miles/mm<sup>3</sup>. Tan solo un sujeto cumplió criterios de **trombocitosis** (>400 miles/mm<sup>3</sup>), aunque un 4.2% tenían **plaquetopenia** leve con cifras entre 148 y 108 miles/mm<sup>3</sup>.

Las cifras de **creatinina**, fueron normales en el 96.4%, estando elevadas en un 4,1% en un rango entre 1.2 y 1,97mg/dl. No se disponían de valores de filtrado glomerular para poder valorar adecuadamente la función renal.

Los valores de **Fosfatasa alcalina** fueron normales (20 a 140 UI/L) en todos los pacientes salvo en 2 con cifras de 218 y 319 UI/L, en quienes no se identificaron patologías de interés.

Todos los sujetos presentaron valores normales de **fósforo** (2.4 -4.1 mg/dL), de **calcio** en sangre (8.5 – 10.2 mg/dL) y del marcador **β cross laps**.

La **ferritina** presento valores normales 12-300 ng/mL en el 82%Un 13,6% presentaron elevación de ferritina (rango 315 a 853 ng/mL) sin otras patologías o alteraciones reseñables y un 4.3% presentaban ferropenia (<15 ng/mL) de los cuales 2 tenían ERGE.

Los valores de **vitamina B12** (180-990 pg/ml) y de **ácido fólico** (2.7-20ng/ml) fueron normales en casi el 100% de los sujetos. Tan solo dos pacientes presentaban déficits muy leves de vitamina B12 (176 y 178 respectivamente).

Los valores medios de **hormonas tiroideas y parathormona** fueron normales en todos los grupos etarios y de género.



La **vitamina D** fue la única variable cuyas medias fueron inferiores a la normalidad en todos los grupos tanto de edad como de sexo. La relación entre estas variables viene ampliada en el apartado 5.4 de la patología endocrino-metabólica.

Los valores medios de **complemento 3 y 4** fueron normales (C3 88-201 mg/dL y C4 15-45 ng/dL) en la gran mayoría de los sujetos. En el caso del C3, un 13% sujetos presentaron valores discretamente disminuidos (62-87 mg/dL), teniendo dos sujetos déficits de mayor importancia (19 y 46 mg/dL) sin presentar ninguno de ellos otras alteraciones reseñables (salvo uno de ellos hipotiroidismo). Para el C4, un 8% presentaron déficits leves del mismo (11-14.7 mg/dL). En dos pacientes coincidieron un déficit leve de ambos complementos, sin objetivarse alteraciones serológicas de tipo autoinmunitario, ni otras patologías de interés salvo hipotiroidismo.

**Tabla 46. Valores medios de variables analíticas en la población global y según género.**

	Total	Rango	Varón	Mujer	Pearson
<b>Hb g/dL</b>	15.2 ± 1,5	9.8- 18.9	15.2 ± 1,58	15.2 ± 1,5	0.404 NS
<b>VCM mm3</b>	92.9 ± 4,7	69.6-104.1	93 ± 4,85	92.9 ± 4,6	0.907 NS
<b>CHCM g/dL</b>	34.1 ± 0,9	30.2-39.3	34 ± 1	34.1 ± 0,8	0.543 NS
<b>LEUCOS miles/mm3</b>	5.7 ± 1,6	2.2-11.4	5.9 ± 1,7	5.6 ± 1,6	0.298 NS
<b>PLAQS miles/mm3</b>	231.4 ± 49,2	108-426	227.4 ± 44,8	235.6 ± 53,6	0.331 NS
<b>Creatinina mg/dl</b>	0.9 ± 0,2	0.5-1.9	0.9 ± 0,2	0.9 ± 0,21	0.687 NS
<b>Fosfatasa AlcalinaU/L</b>	81.7 ± 30,7	39-319	80.4 ± 34,4	83.2 ± 26,4	0.160 NS
<b>Calcio mg/dL</b>	9.3 ± 0,3	8.1-10.1	9.3 ± 0,4	9.3 ± 0,3	0.791 NS
<b>Fosforo inorgánico mg/dL</b>	3.7 ± 0,4	2.7-5.3	3.7 ± 0,5	3.7 ± 0,5	0.717 NS
<b>Ferritina ng/mL</b>	164.8 ± 216	7-853	155.2 ± 151,7	175.5 ± 270,7	0.943 NS
<b>T4L ng/dL</b>	1.2 ± 0,4	0.02-3.63	1.2 ± 0,3	1.2 ± 0,5	0.784 NS

<b>TSH</b> mcU/mL	4.4 ± 3,8	0.01-24.16	3.8 ± 2,6	5.1 ± 4,8	0.193 NS
<b>Ácido fólico</b> ng/ml	7.6 ± 3,7	2.1-20	7.3 ± 3,6	8 ± 3,9	0.220 NS
<b>Vitamina B12</b> pg/ml	429.3 ± 149,1	175-1025	437.4 ± 160,4	420.5 ± 136,2	0.587 NS
<b>PTH intacta</b> pg/ml	42.2 ± 22,9	7.4-167.5	44.2 ± 26,7	40.1 ± 18,2	0.943 NS
<b>Vitamina D</b> ng/ml	24.2 ± 11,1	5-86.5	23.3 ± 10,2	25.2 ± 11,9	0.199 NS
<b>B-CROSS LAPS</b> pg/ml	552.8 ± 284,6	101-1600	542.5 ± 287,9	564.3 ± 283,7	0.706 NS
<b>C3</b>	113.1 ± 24,1	19.2-189	116.3 ± 24,1	109.6 ± 23,8	0.290 NS
<b>C4</b>	24.6 ± 7,1	10.9-50.3	24.9 ± 7,7	24.2 ± 6,3	0.763 NS

NS. No significativo. Resultados de variables continuas expresados en media ± desviación estándar. Entre paréntesis número total de sujetos para cada variable.

## 9. Variables de Autoinmunidad

Se disponía de los principales valores de autoinmunidad en un número significativo de sujetos cuyos resultados se exponen en la tabla 47. En general, la prevalencia para la mayoría de las variables fue elevada, siendo las más frecuentes los anticuerpos antinucleares (ANA) y los antimicrosomales (AMO) (44.6% y 15.5% respectivamente). Existieron diferencias significativas en el análisis estratificado por sexos para los anticuerpos anticardiolipina (aca) y antitransglutaminasa (tTG), siendo ambas positivas exclusivamente en varones ( $p < 0,05$ ).

En la comparación por grupos de edad, se observaron diferencias relevantes en el factor reumatoide y en los anticuerpos antitransglutaminasa ( $p < 0,05$ ). El factor reumatoide fue más prevalente en el grupo de edad más joven, mientras que los anticuerpos antitransglutaminasa, siguieron una tendencia ascendente siendo más prevalentes en el grupo de edad de 50 a 59 años.

A pesar de la alta prevalencia de autoinmunidad analítica, esta no se correspondía con enfermedad autoinmune en la mayoría de los pacientes. La presencia de enfermedades autoinmunes no había sido recogida en el estudio, por lo que se hizo un recuento de los diagnósticos de las mismas realizados en los pacientes de todos los pacientes atendidos en consulta. De un total de 1200 pacientes, la prevalencia de enfermedad autoinmune fue de 0.58% (7 pacientes; cuyas patologías eran lupus cutáneo, síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide, artritis deformantes no filiadas y artritis psoriasicas).

**Tabla 47. Variables de autoinmunidad en la población global y según género**

	Global	N válido	Varón	Mujer	Pearson
<b>FR</b>	3,6% (5)	137	4,2% (3/72)	3,1% (2/65)	0,734 NS
<b>ANA screening</b>	44,6% (66)	148	46,8% (36/77)	42,3% (30/71)	0,582 NS
<b>ANA ifi</b>	13,8% (20)	145	14,5% (11/76)	13% (9/69)	0,803 NS
<b>c-ANCA</b>	1,5% (2)	136	2,8% (2/72)	- 0/64	0,256 NS
<b>p-ANCA</b>	0,7% (1)	136	1,4% (1/72)	- 0/64	0,256 NS
<b>ACA</b>	4,3% (5)	115	8,1% (5/62)	- 0/53	<b>&lt;0.05</b>
<b>tTG</b>	3,9% (6)	155	7,4% (6/81)	- 0/74	<b>&lt;0.05</b>
<b>AMO</b>	15,5% (22)	142	14,7% (11/75)	16,4% (11/67)	0,773 NS
<b>ATG</b>	9,7% (14)	144	14,7% (11/75)	4,3% (3/69)	<b>&lt;0.05</b>
<b>TRIPLE TEJ.</b>					0,309 NS
<b>-AMA</b>	0,8% (1)	129	0/68	1,6% (1/61)	
<b>-SM</b>	10,1% (13)	129	13,2% (9/68)	6,6% (4/61)	
<b>-PCA</b>	0,8% (1)	129	1,5% (1/68)	0/61	

FR: factor reumático, ANA screen: Anticuerpos anti nucleares screening, ANA ifi: Anticuerpos anti nucleares detectados por inmunofluorescencia indirecta, c-ANCA: anti-citoplasma de neutrófilos con patrón citoplásmico y p-ANCA: con patrón perinuclear, AMA: anti-mitocondrial, SM: anti-musculo liso, PCA: anti-células parietales gástricas, ACA: anti-cardiolipina, tTG: anti-transglutaminasa tisular, AMO: anti-microsomales, ATG: anti-tiroglobulina. Resultados expresados en porcentajes. Entre paréntesis número de individuos para la variable partido por el número total. NS no significativo

## **B. COMPARACIÓN DE GUÍAS PARA LA ATENCIÓN A ADULTOS CON SINDROME DE DOWN VIGENTES EN PAÍSES ANGLOSAJONES Y EN ESPAÑA**

Las guías actuales para el cuidado de la salud en adultos con SD en España <sup>88</sup>, Estados Unidos y Reino Unido <sup>98-102</sup>, aconsejan, por una parte, una serie de recomendaciones específicas para la detección de patologías características en esta población, y por otra la aplicación de los mismos programas de actividades preventivas que existen para la población general.

A continuación se exponen por patologías las recomendaciones para la detección de los problemas específicos de salud en esta población, comparando los consejos entre las distintas guías, asumiéndose que el resto de recomendaciones aplicables a población general lo son también los adultos con SD. En la tabla 48 se resumen las recomendaciones.

**Problemas visuales:** Existe consenso en las distintas guías comparadas sobre la necesidad de una revisión oftalmológica anual o bienal que incluya refracción y fondo de ojo, a partir de la adolescencia y durante toda la edad adulta.

**Patología auditiva:** Se aconseja su cribado mediante exploración otológica y auditiva en España cada 2 años, mientras que en Estados Unidos y en el Reino Unido su realización se recomienda de forma anual.

**Patología cardiológica:** La guía española, aconseja la realización de ecocardiograma desde la adolescencia, cada 10 años hasta cumplir 40 años, y a partir de esa edad cada 5 años. Mientras que en EEUU y Reino Unido, se recomienda siempre una auscultación cardiaca caso de precisar procedimiento dental y al menos la realización de un ecocardiograma en la edad adulta.

Ambas guías destacan la necesidad de realizar profilaxis de endocarditis bacteriana caso de existir cardiopatía o valvulopatía.

**Factores de riesgo cardiovascular:** las guías comparadas aconsejan la realización de despistaje anual de diabetes, dislipemia y síndrome metabólico. Asimismo, la guía española incluye la recomendación de la toma de presión arterial de forma anual.

**Apnea del Sueño:** Se aconseja, una correcta anamnesis para su cribado y siempre una adecuada exploración de las vías aéreas.

**Patología endocrina:** Existe consenso en hacer un despistaje de la patología tiroidea mediante la determinación anual de TSH y T4. En nuestro país caso de existir hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos, se recomienda una vigilancia semestral.

**Enfermedad Celiaca:** Existe consenso en la realización de cribado sistemático para celiaquía en el adulto con SD asintomático al menos una vez en la vida, caso de no haberse realizado nunca con anterioridad. En caso de obtener un resultado positivo, las guías inglesas y americanas, aconsejan seguir indicaciones de las guías NICE, realizando biopsia intestinal, aunque si los anticuerpos antitransglutaminasa superan diez veces su valor normal, podría evitarse la biopsia. Asimismo, en caso de ausencia de HLA DQ2 y HLA DQ8, podría evitarse el despistaje. En cualquier momento de la vida, si surgen trastornos de ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme o anemia o si existieran otras enfermedades autoinmunes como diabetes o hipotiroidismo siempre habría que descartar celiaquía.

**H. Pylori:** En EEUU y Reino Unido, se aconseja realizar a todo paciente con SD un test del aliento para descartar la presencia de *H. Pylori* y actuar en caso de positividad, según las guías existentes. Las guías españolas por el momento no aconsejan esta práctica.

**Patología neurológica/neurodegenerativa y psiquiátrica:** Las distintas guías coinciden en aconsejar una valoración neuropsiquiátrica periódica. Se debe realizar un examen

clínico completo que permita excluir otros procesos tanto médicos como alteraciones del ánimo consecuencia de cambios en la estructura familiar, pérdidas sensoriales, etc y una exhaustiva entrevista clínica tanto con el paciente como con el cuidador principal que informe de los cambios cognitivos que ha experimentado el paciente junto con el inicio de los mismos.

**Patología Musculoesquelética:** Para la detección de la inestabilidad Atlantoaxoidea (IAA) las guías ofrecen distintos consejos, en España, se aconseja realizar una radiología simple de raquis cervical en posición neutra, hiperflexión e hiperextensión al menos una vez a lo largo de la edad adulta. A pesar de esta recomendación, la mayoría de los profesionales considera que la radiación que reciben con esta prueba no justifica el posible beneficio y en general no lo aconsejan.

En la guía inglesa la radiología de rutina no está recomendada, solo se debe considerar si cervicalgia, torticolis, o alteración neurológica como disminución del grado de movimiento o deterioro del control vesical.

La guía americana aconseja disponer de una radiología al menos una vez en la vida adulta.

La **exploración osteoarticular** está indicada cada dos años, valorando la necesidad de pruebas complementarias para descartar **osteoporosis**. La sociedad internacional de densitometría médica, en sus recomendaciones de 2013, aconseja realización de Densitometria Osea en los adultos mayores de 40-45 años con SD. Actuación realizada por muchos profesionales aunque aún no está recogida en las guías específicas para SD.

**Patología genitourinaria:** la guía americana recomienda la exploración testicular anual en el adulto con determinación de PSA en varones mayores de 50 años. En España, una vez descartada la criptorquidia, la exploración testicular no se aconseja.

**Función Sexual:** En España, y en el Reino Unido las guías aconsejan abordar la función sexual y el método anticonceptivo en consenso con la familia. En Reino Unido además

aconsejan la determinación sanguínea de FSH para descartar menopausia tras 6 meses sin menstruar.

**Patología dermatológica:** Es relativamente sencillo realizar un adecuado cribado de estas patologías, todas las guías aconsejan higiene cutánea y examen rutinario de la piel.

**Salud bucodental:** El factor más importante en la prevención de la caries dental es la exposición a bajas dosis, pero continuadas, de fluoruro en la cavidad oral junto con la correcta higiene de la cavidad bucal después de cada comida. Las guías consultadas aconsejan una visita anual al dentista durante toda la vida adulta.

**Calendario vacunal:** En las guías comparadas existe consenso en el estricto cumplimiento del calendario vacunal considerando a esta población como de riesgo por su inmunodeficiencia. En la edad adulta se debe comprobar la vacunación previamente recibida, poniendo especial énfasis en la vacuna de la hepatitis A y B, la antitetánica (con sus correspondientes dosis de recuerdo), la antineumocócica (VNP23 recibiendo una segunda dosis caso de confirmarse una inmunodeficiencia a los 5 años de la primera, y en mayores de 50 años la administración de una dosis de VNC 13) y la antigripal de forma anual.

Todas las guías concuerdan que estos pacientes deben beneficiarse de los mismos programas de actividades preventivas que la población general. Estas abarcan promoción de estilos de vida y recomendaciones para la prevención y detección precoz de enfermedades cardiovasculares, infecciones, salud mental y cáncer. La mayoría de los consejos se solapan con los recogidos en las guías específicas para SD, con la salvedad de las exploraciones realizadas para el **diagnóstico precoz del cáncer**, entre las que destacan la realización de mamografías, citologías y detección de sangre oculta en heces.

**Educación para la salud:** Durante toda la edad adulta, todas las guías comparadas aconsejan abordar anualmente recomendaciones sobre el estilo de vida tanto con el paciente como con los cuidadores. Cuidar la higiene corporal, realizar alimentación

sana y ejercicio físico, fomentar la práctica de actividades sociales, de ocio y tiempo libre, adoptar medidas de prevención para enfermedades de transmisión sexual, así como prevención de hábitos tóxicos.

Se debe valorar el riesgo social tanto de la persona con SD como del cuidador, solicitando la ayuda de servicios sociales caso de ser necesario.

De forma periódica se deben revisar las medicaciones administradas, y retirar todo aquello que no sea necesario con el fin de facilitar la adherencia, evitar interacciones y efectos secundarios.

**Tabla 48. Resumen de las recomendaciones específicas para la atención de los adultos con SD.**

<b>Problema médico</b>	<b>Recomendación según guía española<sup>88</sup></b>	<b>DSMIG- USA, DSMIG-DSA<sup>98-102</sup></b>
<b>Trastornos oftalmológicos</b>	Revisión anual o bienal que incluya refracción y fondo de ojo.	Misma recomendación.
<b>Trastornos otorrinolaringológicos</b>	Inspección otológica y auditiva cada 2 años.	Revisión anual.
<b>Patología Cardíaca</b>	Ecografía cardíaca cada 10 años hasta los 40 años, posteriormente cada 5 años. Revisión de cardiopatías previamente diagnosticadas. Profilaxis endocarditis infecciosa si presencia de valvulopatías, cardiopatía o hipertensión pulmonar.	Auscultación cardíaca periódica, y siempre previa a cualquier procedimiento dental. Una ecografía cardíaca en la edad adulta.
<b>Síndrome Apnea del Sueño</b>	Anamnesis sobre trastornos del sueño (ronquidos, somnolencia diurna, pausas de apnea). Inspección vías aéreas. En caso de sospecha, derivación a neumología para realización de polisomnografía respiratoria.	Mismas recomendaciones.



<b>Trastornos tiroideos</b>	Control anual de función tiroidea (T4, TSH). Semestral si hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos presentes.	Mismas recomendaciones.
<b>Enfermedad Celiaca</b>	Detección de anticuerpos antitransglutaminasa IgA e Ig A total, al menos una vez en la vida adulta si asintomático. Caso de positividad, valorar biopsia intestinal. Descartar celiacía si trastornos de ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme o anemia o si existieran otras enfermedades autoinmunes como diabetes o hipotiroidismo.	Mismas recomendaciones, no siendo necesaria la biopsia si niveles de anticuerpos antitransglutaminasa >10 veces el valor normal. Si ausencia de HLA DQ2 y HLA DQ8, podría evitarse el despistaje.
<b><i>Helicobacter pylori</i></b>	Sin recomendaciones.	Cribado sistemático mediante test del aliento.
<b>Trastornos de conducta y del estado de animo</b>	Evaluación neuropsicológica periódica.	Mismas recomendaciones.
<b>Demencia</b>	Evaluación neuropsicológica periódica. En caso de sospechar deterioro cognitivo excluir otros procesos médicos (hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, alteraciones del ánimo, interacciones farmacológicas...). Si se confirmase la demencia debe ser valorado por médico especialista (medicina interna, geriatría, neurología).	Mismas recomendaciones.
<b>Patología osteoarticular y osteoporosis</b>	Exploración osteoarticular cada 2 años. Valorar riesgo de osteoporosis.	Mismas recomendaciones.
<b>Inestabilidad Atlantoaxoidea</b>	Radiología simple de raquis cervical en posición neutra, hiperflexión e hiperextensión al menos una vez durante la vida adulta si asintomático.	DSA solo aconseja radiología si cervicalgia, torticolis o alteración neurológica. ndss. Misma recomendación que guía española.
<b>Patología Genitourinaria</b>	Descartar criptorquidia.	Exploración testicular anual PSA si > 50 años.

<b>Patología ginecológica</b>	Abordar sexualidad y contracepción. Mismas recomendaciones para mamografía y citología que la población general.	Mismas recomendaciones, y determinación de FSH tras más de 6 meses sin menstruar.
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	Determinación plasmática anual de colesterol, glucemia, peso, IMC, y tensión arterial.	Determinación de colesterol, glucemia, peso, IMC y Hemoglobina glicada.
<b>Patología cutánea</b>	Higiene cutánea, examen rutinario de la piel	Mismas recomendaciones.
<b>Patología dental</b>	Higiene de la cavidad bucal. Exposición a flúor. Revisión odontológica anual.	Mismas recomendaciones.
<b>Infecciones</b>	Estricto cumplimiento del calendario vacunal. (antitetánica, hepatitis A y B, antigripal y antineumocócica; VNP 23 y VNC 13)	Mismas recomendaciones.
<b>Educación para la salud</b>	Abordar de forma anual los cuidados de la higiene corporal, alimentación sana y ejercicio físico, actividades sociales, de ocio y tiempo libre, medidas de prevención para enfermedades de transmisión sexual, prevención de hábitos tóxicos.	Mismas recomendaciones.
<b>Detección precoz del cáncer</b>	Mamografías, citologías y detección de sangre oculta en heces.	Mismas recomendaciones.
<b>Polifarmacia</b>	Revisar fármacos, necesidad terapéutica, interacciones farmacológicas, correcto cumplimiento.	Mismas recomendaciones.

## **C. PROPUESTA DE MODIFICACION DE LAS RECOMENDACIONES ESPAÑOLAS EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERISTICAS ESPECÍFICAS DE SALUD DE LA POBLACION ADULTA CON SD**

El principal objetivo de este trabajo se centra en adecuar las recomendaciones de salud vigentes para los adultos con síndrome de Down de nuestra población según sus necesidades. Considerando los resultados de los obtenidos de nuestra población, se exponen a continuación las propuestas para el despistaje de cada patología.

**Patología oftalmológica:** La alta prevalencia de patología oftalmológica con sus consiguientes repercusiones a nivel cognitivo y conductual, apoya la recomendación de realizar revisiones oftalmológicas anuales que incluyan refracción y fondo de ojo durante toda la edad adulta.

**Patología auditiva:** El elevado riesgo de desarrollar tapones de cerumen a cualquier edad y su fácil detección mediante una otoscopia justificaría la realización de la misma de forma semestral.

La pérdida de audición, pese a su menor prevalencia, conlleva importantes limitaciones, por ello es recomendable la realización de una audiometría de forma anual.

**Patología cardiológica:** La correcta anamnesis sobre cardiopatías congénitas junto con su posible corrección quirúrgica, o el desarrollo del Síndrome de Eisenmeyer en aquellos cuyas cardiopatías no fueron corregidas resulta imprescindible. En todos ellos se mantiene la indicación de profilaxis bacteriana.

La ausencia de datos sobre las cardiopatías adquiridas en el presente estudio no permite realizar sugerencias a las recomendaciones en este apartado, recordando que

las recomendaciones españolas vigentes aconsejan: ecocardiograma desde la adolescencia, cada 10 años hasta cumplir 40 años, y a partir de esa edad cada 5 años; junto con la necesidad de profilaxis de endocarditis bacteriana caso de existir valvulopatía.

No está justificado salvo clínica compatible el despistaje de enfermedad coronaria.

**Factores de riesgo cardiovascular:** La baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular no justifica su despistaje de forma anual. Esta recomendación es particularmente fuerte en el caso de la medida de la presión arterial, dada la bajísima incidencia de HTA en este colectivo. No está justificado el screening anual de dislipemia y diabetes. Pero dado que se recomienda una analítica anual para el despistaje de patología tiroidea, se ampliará con una bioquímica básica que incluya glucemia, colesterol y triglicéridos.

El único factor de riesgo prevalente es la obesidad, lo que refuerza la importancia de evaluar de forma anual el índice de masa corporal y aconsejar periódicamente la adquisición de un estilo de vida saludable, incluyendo una alimentación sana y la realización de ejercicio físico regular para prevenir dislipemias y mantener un peso adecuado.

Es una peculiaridad de este colectivo de sujetos la baja incidencia de enfermedad cardiovascular, incluso a pesar de la alta prevalencia de obesidad.

**Apnea del Sueño:** El despistaje de apnea del sueño resulta necesario especialmente por las consecuencias sobre el rendimiento cognitivo en estos sujetos. Se mantiene la recomendación de una correcta anamnesis para su cribado de forma periódica (al menos anualmente si el sujeto no refiere activamente sintomatología sugestiva) en todos los grupos de edad y particularmente en presencia de obesidad, junto con una adecuada exploración de las vías aéreas. En caso de confirmarse se debe revisar y corregir la función tiroidea, el peso, posibles tratamientos que puedan deprimir el centro respiratorio y se debe potenciar su tratamiento mediante la utilización de la CPAP.

**Patología endocrina:** La elevada prevalencia de patología tiroidea justifica su despistaje de forma anual. Es importante el adecuado manejo del hipotiroidismo subclínico, con revisión semestral y tratando solo aquellos casos sintomáticos.

No está justificado el despistaje de otras patologías endocrinológicas.

El riesgo de déficit de vitamina D con sus negativas consecuencias especialmente a nivel óseo justifica su despistaje de forma anual.

**Enfermedad Celíaca:** Nuestro estudio confirma una mayor prevalencia de celiaquía que en la población general, por ello su cribado debe realizarse sistemáticamente en todo adulto con SD, independientemente del despistaje en la etapa infantil y de la sintomatología. Deberá ser repetido a lo largo de la vida si surgen trastornos de ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme, anemia, pérdida de peso inexplicable, déficits vitamínicos o ante la nueva aparición de otras enfermedades autoinmunes.

Pese al escaso número de sujetos, se observa una baja especificidad de Anticuerpos antitransglutaminasa. Por ello, el despistaje debe ser realizado mediante estos anticuerpos, los anticuerpos antiendomiso, y las cifras totales de Ig A. La presencia de ambos anticuerpos junto con valores normales de Ig A, justificaría la conveniencia de biopsia intestinal para confirmar la enfermedad aunque se podría valorar determinar la presencia de HLA DQ2 y HLA DQ8 ante alta sospecha diagnóstica y con ello evitar la realización de endoscopia. En caso de niveles disminuidos de Ig A, se deben determinar los Anticuerpos tipo Ig G.

La confirmación de la enfermedad exige una alimentación libre de gluten, para ello se debe instruir adecuadamente al cuidador y al paciente y valorar un aporte vitamínico adicional inicialmente.

**H. Pylori:** Nuestro estudio no aporta información sobre la detección sistemática de *Helicobacter pylori*, pero el fácil cribaje mediante el test del aliento podría justificar su implementación en caso de presentar factores de riesgo (institucionalización,

trastornos del comportamiento, hipersalivación), sospechar enfermedad por reflujo gastroesofágico o déficit de vitamina B12.

**Patología neurológica/neurodegenerativa y psiquiátrica:** La significativa tendencia desarrollar demencia tipo Enfermedad de Alzheimer conforme avanza la edad implica la necesidad de realizar una evaluación exhaustiva neurológica, adaptativa y emocional junto con una detallada anamnesis sobre posibles trastornos de conducta, ansioso-depresivos o crisis epilépticas de aparición tardía (con edades mayores de 35 años) al menos anualmente. El diagnóstico suele ser difícil, a menudo enmascarado por otros cuadros, y con formas de presentación atípicas, por ello, ante la presencia de cualquier cuadro neuro-psiquiátrico a partir de los 35-40 años, se deben descartar otros procesos y derivar al especialista para su correcto diagnóstico y manejo terapéutico.

**Patología Musculoesquelética:** La mayor prevalencia de osteoartrosis conforme avanza la edad del sujeto, con la consiguiente repercusión a nivel de la movilidad, justifica la exploración articular periódica, especialmente a partir de los 50 años. Se debe evaluar la correcta movilidad articular, posibles limitaciones, dolor a la exploración y complementar con pruebas complementarias caso de persistir los síntomas.

La alta prevalencia de osteoporosis a partir de los 35-40 años favorecida por el sedentarismo, la menopausia precoz, el hipogonadismo primario, posibles tratamientos antiepilépticos, dietas pobres en calcio, celiaquía, hipotiroidismo, etc, conlleva la necesidad de realizar densitometrías óseas periódicamente. Resulta importante prevenir los factores de riesgo que contribuyen a la osteoporosis y evitar posibles caídas.

Pese a la baja prevalencia de la inestabilidad Atlantoaxoidea (IAA), sus trascendentes consecuencias, obligan a descartarla mediante una radiología simple de raquis cervical en posición neutra, hiperflexión e hiperextensión antes de los 40 años, dada que su prevalencia es mayor a edades más jóvenes.

**Patología genitourinaria:** Salvo la exploración testicular, recomendada en apartado de detección precoz de cáncer, no está justificado ningún otro tipo de intervención preventiva.

**Función Sexual:** Se mantienen los consejos vigentes en relación al abordaje de la función sexual y métodos anticonceptivos en consenso con la familia.

**Patología dermatológica:** Se mantiene la recomendación de realizar un examen rutinario de la piel.

**Salud bucodental:** Se mantienen las mismas recomendaciones que implican visita anual al dentista y prevención de la caries dental mediante la exposición a fluoruro en la cavidad oral junto con la correcta higiene bucal después de cada comida.

**Calendario vacunal:** Se debe insistir en el estricto cumplimiento del calendario vacunal. Siendo imprescindible la comprobación de las vacunas previamente recibidas, las vacunas antineumocócicas VNP23 (revacunando a los 5 años) y VNP13, de la hepatitis A y B y la antigripal de forma anual.

**Detección precoz del cáncer:** Las exploraciones recomendadas para la detección precoz del cáncer resultan innecesarias en nuestra población, puesto que el riesgo de desarrollar tumores sólidos es prácticamente inexistente. Se debe incluir en este apartado la exploración anual testicular en el varón ya que la neoplasia observada con mayor frecuencia en los adultos con SD, fue el cáncer de células germinales de origen testicular.

**Educación para la salud, riesgo social y polifarmacia.** No se proponen cambios en las recomendaciones sobre el estilo de vida, salvo la necesidad de insistir regularmente en las mismas. De igual manera revisar periódicamente el riesgo social tanto de la persona con SD como del cuidador principal, y las medicaciones prescritas; sus necesidades, posibles interacciones y el adecuado cumplimiento.

**Tabla 49. Resumen de las recomendaciones vigentes para la atención a los adultos con SD y propuestas de modificación.**

<b>Problema médico</b>	<b>Recomendación según guía española</b>	<b>Cambios propuestos</b>
<b>Trastornos oftalmológicos</b>	Revisión anual o bienal que incluya refracción y fondo de ojo.	Revisión anual
<b>Trastornos otorrinolaringológicos</b>	Inspección otológica y auditiva cada 2 años.	Otoscopia semestral. Revisión auditiva anual.
<b>Patología Cardíaca</b>	Ecografía cardíaca cada 10 años hasta los 40 años, posteriormente cada 5 años. Revisión de cardiopatías previamente diagnosticadas. Profilaxis endocarditis infecciosa si presencia de valvulopatías, cardiopatía o hipertensión pulmonar	Correcta anamnesis de cardiopatía congénita y posibles consecuencias. Sin propuesta sobre cardiopatías adquiridas.
<b>Síndrome Apnea del Sueño</b>	Anamnesis sobre trastornos del sueño (ronquidos, somnolencia diurna, pausas de apnea). Inspección vías aéreas. En caso de sospecha, derivación a neumología para realización de polisomnografía respiratoria.	Despistaje de forma anual, particularmente en obesos. Caso de confirmar SAHS, revisar peso, función tiroidea, tratamientos farmacológicos, y potenciar uso de CPAP.
<b>Trastornos tiroideos</b>	Control anual de función tiroidea (T4, TSH). Semestral si hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos presentes.	Mismas recomendaciones.
<b>Enfermedad Celiaca</b>	Detección de anticuerpos antitransglutaminasa IgA e Ig A total, al menos una vez en la vida adulta si asintomático. Caso de positividad, valorar biopsia intestinal. Descartar celiaquia si trastornos de ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme o anemia o si existieran otras enfermedades autoinmunes como diabetes o hipotiroidismo.	Ac antitransglutaminasa, antiendomiso. E Ig A total. Si positividad, valorar biopsia intestinal o determinación de HLA. Despistaje durante la edad adulta, independientemente de clínica. Repetir si trastornos ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme, anemia, déficits vitamínicos u otras enfermedades autoinmunes.



<b><i>Helicobacter pylori</i></b>	Sin recomendaciones.	Valorar su despistaje según presencia de factores de riesgo o signos compatibles con su presencia.
<b>Trastornos de conducta y del estado de ánimo</b>	Evaluación neuropsicológica periódica	Mismas recomendaciones.
<b>Demencia</b>	Evaluación neuropsicológica periódica. En caso de sospechar deterioro cognitivo excluir otros procesos médicos (hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, alteraciones del ánimo, interacciones farmacológicas...). Si se confirmase la demencia debe ser valorado por médico especialista (medicina interna, geriatría, neurología).	Evaluación al menos anual, a partir de los 35 años. Derivar a especialista ante clínica neurológica o psiquiátrica en mayores de 35-40 años (trastornos de conducta, ansioso-depresivos o crisis epilépticas de aparición tardía).
<b>Patología osteoarticular y osteoporosis</b>	Exploración osteoarticular cada 2 años. Valorar riesgo de osteoporosis.	Determinación anual de vitamina D. Exploración osteoarticular de forma anual a partir de los 50 años. DMO en mayores de 35-40 años. Consejos sobre prevención de osteoporosis y caídas.
<b>Inestabilidad Atlantoaxoidea</b>	Radiología simple de raquis cervical en posición neutra, hiperflexión e hiperextensión al menos una vez durante la vida adulta si asintomático.	Radiología cervical antes de los 40 años.
<b>Patología Genitourinaria</b>	Descartar criptorquidia.	Exploración testicular anual
<b>Patología ginecológica</b>	Abordar sexualidad y contracepción. Mismas recomendaciones para mamografía y citología que la población general.	Abordar sexualidad y contracepción. Evitar mamografías y citologías.
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	Determinación plasmática anual de colesterol y glucemia, evaluación de peso, IMC y presión arterial.	No justificada determinación de PA para despistaje de HTA a intervalos menores de 5 años. Aprovechar analítica anual para incluir glucemia, y perfil lipídico. Evaluación anual IMC y consejos periódicos sobre alimentación sana y ejercicio regular.

<b>Patología cutánea</b>	Examen rutinario de la piel	Mismas recomendaciones.
<b>Patología dental</b>	Higiene de la cavidad bucal. Exposición a flúor. Revisión odontológica anual.	Mismas recomendaciones.
<b>Infecciones</b>	Estricto cumplimiento del calendario vacunal. (antitetánica, hepatitis A y B, antigripal y antineumocócica; VNP 23 y VNC 13)	Mismas recomendaciones.
<b>Educación para la salud</b>	Abordar de forma anual los cuidados de la higiene corporal, alimentación sana y ejercicio físico, actividades sociales, de ocio y tiempo libre, medidas de prevención para enfermedades de transmisión sexual, prevención de hábitos tóxicos.	Mismas recomendaciones.
<b>Detección precoz del cáncer</b>	Mamografías, citologías y detección de sangre oculta en heces.	Exploración testicular anual.
<b>Polifarmacia</b>	Revisar fármacos, necesidad terapéutica, interacciones farmacológicas, cumplimiento.	Mismas recomendaciones.

## **DISCUSIÓN**

## DISCUSION

Los resultados de nuestro estudio han evidenciado unos problemas de salud en la población española con SD diferentes a los de la población general y similares a los descritos en población con SD de otros países. Constatando la necesidad de unos cuidados muy específicos por parte de los profesionales sanitarios, no cubiertos en las recomendaciones españolas vigentes para la atención sanitaria al adulto con SD.

### 1. DESCRIPCIÓN DE LA COHORTE DE ADULTOS CON SD

#### 1. Características globales

La cohorte estudiada mostró un perfil demográfico en su distribución por géneros, similar al descrito en estudios epidemiológicos previos sobre población con SD, con discreto mayor predominio de varones en todos los rangos de edad, probablemente reflejo de la mayor mortalidad en el género femenino, consecuencia de la mayor prevalencia de cardiopatías congénitas. Este hecho ha sido observado en otras series analizadas (Stancliffe et al 2012 <sup>114</sup>). Contrarresta con la epidemiología en la población general, donde la mujer prevalece en grupos de mayor edad y cuya esperanza de vida supera a la del varón.

Al estudiar la distribución de la población por grupos de edad, en comparación con los datos resultantes de las macroencuestas de 2008 (Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia; EDAD <sup>8</sup>) y de 1999 (Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estados de Salud; EDDES <sup>17</sup>) (figura 4), se evidencia una mayor esperanza de vida de esta población en nuestro entorno, sin diferencias de género y una disminución de la natalidad. Se observa un notable incremento en población mayor de 35 años fruto de las mejoras socio sanitarias en este colectivo (avances quirúrgicos en el periodo neonatal, mayor atención temprana, implementación de programas de salud...). En el grupo de menor edad la tendencia ha sido descendente, reflejando la menor tasa de nacimientos de recién nacidos con SD

desde 1976-1980. Por ende, el crecimiento de esta población resulta negativo y se prevé esta tendencia se agrave en años sucesivos.

## **2. Características sociodemográficas**

Nuestros datos reflejan mejores niveles de inclusión social, con menores tasas de institucionalización y mayor nivel ocupacional que en épocas anteriores, en las que esta población estaba recluida en instituciones o diluida entre la población general, pero sin realizar actividad alguna.

Esta mejora en la inclusión social también se observa a nivel laboral, donde los grupos generacionales más jóvenes tienen mayores tasas de inserción laboral y de actividad ocupacional. Este grupo de edad se ve más beneficiado probablemente fruto de la asistencia sanitaria y de los apoyos psico-sociales recibidos durante la infancia y adolescencia, así como de las mejoras en las políticas sociales. Los grupos de mayor edad, por el contrario, recibieron menores prestaciones sociosanitarias en la etapa infantil y presentan una elevada presencia de comorbilidades, con su consiguiente pérdida de autonomía y capacidades lo que dificulta la integración laboral. Afortunadamente, no encontramos diferencias entre géneros, a diferencia de la población general, lo que podría ser interpretado como una menor influencia de sesgos culturales y sociales en la población con discapacidad.

El aumento de longevidad de la población con SD supone varios cambios a nivel sociodemográfico evidenciados en nuestro estudio. Los padres, que eran quienes proporcionaban el cuidado diario a sus hijos con SD, envejecen, y carecen de recursos para dedicar la gran atención y dedicación que exigen las etapas avanzadas de la edad adulta de sus hijos. Resulta determinante el hecho de que estas familias suelen ser más pequeñas, en ocasiones sin hermanos y en otras con tan sólo uno o dos. Así se explica la progresiva institucionalización según avanza la edad del individuo con SD y la razón por la que los hermanos van asumiendo progresivamente las responsabilidades en el cuidado del hermano con SD.

### **3. Características antropométricas**

La característica fenotípica de la talla baja observada en la población con SD junto con un exceso de peso, conforman la mayor tendencia del adulto a padecer sobrepeso u obesidad, sin diferencias relevantes entre géneros, y afectando a todos los grupos de edad. Nuestros datos ofrecen una prevalencia de obesidad que supera el 30%, mayor para el grupo de 30 a 50 años; estas cifras son menores que las recogidas en la mayoría de las series previas, donde llega a afectar casi a un 50% de la población (Prasher, 1995<sup>118</sup>), aunque superiores a las referidas por Carfi et al en 2014<sup>119</sup> en una serie italiana, donde se cifró la prevalencia de obesidad tan solo en el 12,1% de los menores de 40 años, y en el 25.9% de los mayores de esa edad. Las diferencias temporales entre las series podrían, al menos, matizar los resultados. Adicionalmente, los diferentes criterios de obesidad utilizados (perímetro de cintura, proporción cintura-cadera, pliegue cutáneo del tríceps), y sus diferentes puntos de corte dificultan la comparación de los resultados; si bien, las menores prevalencias en poblaciones mediterráneas podrían estar en relación con un mayor consumo de dieta mediterránea en Italia y España frente a la dieta anglosajona en poblaciones americanas.

Por otro lado, la población con SD se caracteriza por un proceso de envejecimiento precoz, presentando problemas de salud a edades más precoces que la población general. Así según avanza la edad del sujeto con SD, existe una tendencia lineal decreciente en el IMC, propio del envejecimiento, pero a edades mucho menores que en la población general. Esta disminución de peso en los mayores de 50-55 años también ha sido asociada con la presencia de deterioro cognitivo en la población con SD<sup>120</sup>.

#### 4. Factores de riesgo cardiovascular

La población adulta con SD se considera un modelo “libre de enfermedad cardiovascular”, dada la prácticamente despreciable incidencia de enfermedad cardiovascular que presentan y la baja prevalencia de factores implicados en el riesgo cardiovascular<sup>53, 121</sup>.

Al analizar la prevalencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular en nuestra población, se observó una distribución muy característica, con mayores tasas de sobrepeso y obesidad, así como de dislipemia, en contraste con las bajas tasas de hipertensión arterial y de síndrome metabólico.

La elevada prevalencia de dislipemia sobretodo a expensas de elevación de LDL y de tipo mixto a la que pueden contribuir tanto factores genéticos como ambientales; fue la única variable creciente con la edad.

El hallazgo más frecuente, en relación con los factores de riesgo cardiovascular de los adultos con SD es el relacionado con sus valores de presión arterial. Sorprende la ausencia de hipertensión arterial en los adultos con SD con una tendencia a la hipotensión, ya descrita previamente<sup>121,122</sup> y sin observarse las elevaciones en las cifras de presión arterial sistólica propios de grupos de mayor edad en la población general, muestra del aumento de la rigidez arterial. Resultados que concuerdan con aquellos publicados por diversos autores donde además de demostrar la baja prevalencia de eventos cardiovasculares, han puesto de manifiesto la ausencia de afectación vascular subclínica mediante técnicas no invasivas<sup>53,121-123</sup>.

Las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (DM tipo 2, y glucemia anómala en ayunas) no mostraron tendencias crecientes con la edad, a diferencia de la población general, aunque sí estaban asociadas con un mayor peso del individuo<sup>51,52,124</sup>.

La prevalencia de síndrome metabólico fue sorprendentemente baja (2.6%), resultados similares a los obtenidos por Draheim et al y Winter et al<sup>125, 126</sup>. Probablemente

consecuencia de las bajas cifras de presión arterial y de dislipemia aterogénica (descenso de HDL y elevación de triglicéridos) en este colectivo.

La mayoría de los factores de riesgo cardiovascular eran más prevalentes en los varones, aunque solo hubo significación estadística para la variable de DM tipo 2. Estas diferencias en cuanto al género podrían ser consecuencia del mayor predominio de varones en todos los grupos de edad.

Aun encontrando prevalencias no significativas y sorprendentemente bajas en contraste con las encontradas en la población general, debemos enfatizar los resultados que ofrece nuestro estudio al analizar la prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular en relación con el índice de masa corporal. Como era esperable la presencia de un mayor IMC condicionó el desarrollo de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y lipídico y elevaciones en la presión arterial diastólica.

En definitiva, nuestros resultados concuerdan con los publicados por diversos autores, demostrando el bajo perfil de riesgo cardiovascular de los adultos con SD.

## **5. Problemas de salud**

El presente trabajo aborda de manera integral los diferentes problemas de salud para una cohorte de adultos con SD, poniendo de manifiesto la alta prevalencia de comorbilidades a lo largo de toda la vida adulta, con una prevalencia creciente según avanza la edad. Patologías tratables en su mayoría, cuya ausencia de diagnóstico o tratamiento puede implicar mayor discapacidad.

Las patologías con mayor prevalencia de forma global y afectando a todos los grupos etarios fueron las oftalmológicas afectando a un 84.7% (en especial los defectos de refracción y las cataratas) y la tiroidea en un 82.5% (fundamentalmente el hipotiroidismo). En el grupo de mayor edad cobra especial importancia la patología neuro-psiquiátrica (89.5%), especialmente la demencia tipo enfermedad de Alzheimer y los trastornos depresivos.



Son pocas las publicaciones que analizan múltiples problemas de salud en los adultos con SD desde una perspectiva integradora, como el nuestro. La serie que presenta mayor similitud con nuestro estudio al realizar un análisis de la distribución por edades y por ende comparable, es la publicada en 2008 por Kerins et al obtenida en una unidad geriátrica de un hospital estadounidense<sup>36</sup>. En la mayoría de las comorbilidades médicas la prevalencia es similar, aunque se observan discrepancias en algunos datos, a destacar la tasa de cataratas (14% en la serie americana frente al 36% en la española), la prevalencia de alteraciones del perfil lipídico (23% en nuestra serie frente al 9% en la americana), la patología tiroidea (82.3% en nuestra serie frente al 40%) y las diferencias en la prevalencia de demencia tipo enfermedad de Alzheimer (75% en la serie americana, frente a nuestro 17%). Todo ello se analizará en sucesivos apartados.

## 5.1 Patología oftalmológica

La prevalencia de patología oftalmológica observada en nuestra población de adultos con SD fue muy elevada. La mayoría de las publicaciones que abordan los problemas de visión en la población adulta con SD ponen de manifiesto la especificidad de los defectos de refracción, las cataratas y el keratocono como patología ocular característica de la población adulta con SD<sup>41,127,128</sup>. Por ello se valoraron estas alteraciones en nuestro estudio, observando prevalencias similares a las recogidas por Krinsky et al (2012)<sup>41</sup> sobre población adulta norteamericana con SD, donde la prevalencia total de patología oftalmológica fue de 77.6%, de **cataratas** 42% y de **keratocono** 2.9%. Frente a las nuestras del 85%, 37% y 9.3% respectivamente. También se observó en su estudio una mayor tendencia de cataratas conforme envejece el individuo pero a una edad más precoz que en la población general, propia del envejecimiento prematuro de esta población.

Los datos relativos a los **defectos de refracción** difirieron de un 25.3% en población norteamericana, a un 67% en la nuestra, existiendo publicaciones con muy diversas prevalencias, probablemente consecuencia de la recogida de datos para esta patología de historias clínicas o referidos por el paciente o familiares, pudiendo ser incorrectos o

incompletos, al haber incluido otras patologías como estrabismo o astigmatismo en el grupo de los defectos de refracción. Estos defectos fueron más frecuentes en los grupos de edad más jóvenes al igual que se recoge en otras publicaciones.

Los problemas oftalmológicos y los auditivos adquieren en la población con SD gran importancia dado que pueden exacerbar la discapacidad propia del individuo con SD o incluso conducir a conductas disruptivas, actitudes regresivas o trastornos del estado de ánimo. Su elevada prevalencia, y sus negativas repercusiones obligan al despistaje desde etapas infantiles periódicamente, valorando aumentar su frecuencia conforme aumenta la edad y ante la aparición de deterioros cognitivos, cuadros neuropsiquiátricos o mayor discapacidad.

## **5.2 Patología otorrinolaringológica**

Las diferencias anatómicas presentes en cabeza y cuello de sujetos con SD contribuyen a la aparición de problemas otorrinolaringológicos con mayor frecuencia que la población general. Así las otitis medias, los tapones de cerumen frecuentes y la pérdida de audición neurosensorial son más prevalentes<sup>129,45,44</sup>. La mayoría de las series publicadas corresponden a edad infantil, aunque algunas series longitudinales ponen de manifiesto una progresiva pérdida auditiva conforme avanza la edad del sujeto pudiendo llegar a afectar desde un 50 a un 74% de los adultos con SD dependiendo de los criterios utilizados (Keiser et al, 1981)<sup>43,130</sup>. En nuestra cohorte, se observó patología otorrinolaringológica en todos los grupos de edad, y el déficit neurosensorial afectó a un 11% de la población.

Esta diferencia tan importante entre series anteriores y la nuestra podría ser consecuencia bien de un infradiagnóstico dada la no sistematización actual en la realización de umbrales auditivos, o bien reflejar la mejora en el diagnóstico y tratamiento de las infecciones otorrinolaringológicas en edad infantil de las últimas décadas, disminuyendo notablemente la incidencia de pérdida de audición en este colectivo, como se observa en diferentes series longitudinales (Shott et al, 2006<sup>45</sup>).

Con los resultados actuales, una audiometría anual junto con otoscopia semestral, debería ser sistematizada en la población adulta con SD. Estudios más completos sobre la patología auditiva en la edad adulta orientaran sobre actuaciones futuras, caso de que se sigan observando disminuciones en la prevalencia de pérdida de audición.

### **5.3 Patología cutánea.**

Pese a las múltiples características fenotípicas propias del SD (xerosis cutánea, lengua escrotal, línea palmar única..) y otras características cutáneas derivadas del envejecimiento precoz (pérdida de pelo, arrugas, color grisáceo del cabello), el estudio solo analizó la prevalencia de problemas dermatológicos frecuentes en la población con SD, como son la dermatitis seborreica, la alopecia areata y el acné<sup>131</sup>. Son muy escasas las publicaciones centradas en la patología cutánea en el adulto, siendo la mayoría de las series centradas en población pediátrica.

La **dermatitis seborreica** resultó ser una de las manifestaciones más frecuentes en el adulto, afectando al 20% de nuestra muestra frente al 8% obtenidos por Schepis et al, 2002<sup>131</sup>.

La **alopecia areata**, con una prevalencia en nuestra población casi del 8%, fue similar a otras series; DuVivier et al con un 6%<sup>84</sup> o Carter et al con un 8.9%<sup>132</sup>, Mucho más frecuentes que en la población general (1%) como consecuencia de la vulnerabilidad autoinmunitaria presente en esta población<sup>84</sup>.

Las posibles discrepancias existentes radican en el correcto diagnóstico de la patología. La adecuada higiene cutánea y un examen rutinario de la piel basta para diagnosticar la mayoría de los problemas que puedan surgir.

### **5.4 Patología endocrino-metabólica**

La patología tiroidea es una de las patologías más frecuentes en la población con SD y que junto con los problemas sensoriales, podrían agravar la discapacidad cognitiva y exacerbar otras manifestaciones propias de esta población (xerosis cutánea, estreñimiento, astenia...). Nuestro estudio, corrobora lo observado en múltiples

estudios, con una elevada prevalencia de hipotiroidismo, mayor al envejecer y en mujeres. La prevalencia observada en nuestro estudio es similar a la descrita por Carfi et al en un estudio realizado en Roma <sup>119</sup> (77.8% frente a un 73.3%). Kerins et al <sup>36</sup> describe un 40% en un estudio sobre población americana. Esta discrepancia podría ser consecuencia de la definición de hipotiroidismo en nuestro estudio, pues abarca cuadros de hipotiroidismo primario (autoinmune o no) secundario o subclínico. La prevalencia de hipotiroidismo subclínico (33,3%) fue similar a otras series un 36.5% Prasher y Haque, 2005 <sup>135</sup> (36.5%) y Lavigne et al 2017 (22.6%).

Existe gran controversia sobre la actitud a seguir en caso de hipotiroidismo subclínico en esta población. Varias publicaciones confirman su condición transitoria independientemente de la presencia de autoinmunidad en un gran porcentaje de los casos junto con la ausencia de beneficio para quienes recibieron tratamiento sustitutivo <sup>133-135</sup>.

Estos resultados evidencian la necesidad de una vigilancia regular de las hormonas tiroideas, para realizar un abordaje terapéutico precoz. En caso de hipotiroidismo subclínico en personas con discapacidad, parece prudente, seguir las indicaciones establecidas para la población general, donde se propone en primer lugar confirmar el diagnóstico repitiendo hormonas tiroideas incluyendo anticuerpos antitiroideos en un plazo de 2-3 meses, una vez confirmado se aconseja no iniciar tratamiento sustitutivo hasta que los valores de la TSH superen 10 mIU/l, salvo criterios individuales del sujeto (hormonas antitiroideas, sintomatología o factores de riesgo cardiovascular) y control del perfil tiroideo cada 6 meses <sup>136,137</sup>. En nuestra población, el porcentaje de pacientes que recibían tratamiento era elevado (43%), pero no se recogieron datos sobre los motivos por los que se inició el tratamiento ni sobre la mejoría clínica o la evolución de las hormonas tiroideas.

El **hipogonadismo primario masculino**, es otra patología endocrina habitual en esta población. A pesar de que el número de adultos con SD ha aumentado progresivamente desde hace unas décadas, la información sobre la función gonadal sigue siendo muy limitada, con escasas publicaciones. En nuestro estudio se analizaron

las hormonas sexuales y gonadotrópicas de 45 varones, obteniendo valores compatibles con hipogonadismo en todos ellos. No se incluyó como parte del estudio la exploración de los órganos sexuales masculinos, pero esta se asocia en la población con SD a criptorquidia, testes de pequeño tamaño micropene e infertilidad <sup>57,56</sup>. La criptorquidia, la infertilidad y el hipogonadismo han sido asociados con el cáncer testicular, que supone la el cáncer más frecuente en la población adulta con SD. Esto abre varias actitudes: por un lado resulta imprescindible insistir en la adecuada exploración testicular en los varones con SD periódicamente y por otro plantea la duda sobre el posible beneficio de la terapia sustitutiva con testosterona en aquellos varones candidatos al tratamiento <sup>138</sup>. A día de hoy no existen publicaciones en pacientes con SD que hayan recibido este tratamiento, por ello se debe ser muy cauteloso si se considera como opción terapéutica.

El **déficit de vitamina D** fue similar a otra serie realizada en población general española con unos porcentajes superiores al 60% <sup>139</sup> y a series con población con SD en Italia (77,4%) Satgi et al 2015 <sup>140</sup>. La elevada prevalencia de niveles deficitarios de vitamina D en este colectivo en todos los grupos de edad, su relación con diversas enfermedades crónicas, sobre la regulación inmunológica y sobretodo, sus efectos deletéreos sobre el hueso en una población con elevada presencia de factores de riesgo para osteoporosis (menopausia precoz, hipogonadismo primario, hipotiroidismo, celiaquía, sedentarismo...) justifica su suplementación periódica según las guías vigentes, sin necesidad de realizar niveles de vitamina D en sangre <sup>141</sup>.

La prevalencia real de **déficit de vitamina B12** en la población general española no es conocida, pero su incidencia es mayor conforme aumenta la edad. En nuestra cohorte, afecto a un 8% de la población adulta con SD, siendo mayor en el grupo más anciano (23.5%) <sup>142,143</sup>. En la serie publicada por Prasher et al, 2016 donde compara adultos con SD que desarrollan demencia con respecto a aquellos que no, las cifras de vitamina B12 eran similares a las nuestras, dentro del rango de normalidad, no encontrando diferencias significativas para aquellos adultos que desarrollaron demencia <sup>144</sup>. No obstante, muchos de los factores implicados en su malabsorción (déficit nutricional,

síndromes de malabsorción, anemia perniciosa, tratamientos farmacológicos) están presentes en los sujetos con SD y su déficit se asocia a manifestaciones clínicas (hematológicas, neurológicas y psiquiátricas) de gran importancia. Por ello, parece razonable valorar los niveles de vitamina B12 regularmente en los individuos con SD mayores de 50 años.

## 5.5 Patología cardiológica

La prevalencia de cardiopatías estructurales congénitas en nuestra población mostró dos grupos diferentes. En el primero, se encontraban los individuos menores de 30 años, con una prevalencia similar a la observada en otras series (Espinola-Zavaleta et al, 2015 <sup>145</sup>) alcanzando un 40% de la población y con elevada tasa de intervenciones quirúrgicas cardíacas. Este grupo más joven ha sido quien más se ha beneficiado de una asistencia clínica estructurada y de la mejora en las técnicas diagnósticas y terapéuticas, logrando la mayor supervivencia en aquellos sujetos con cardiopatías congénitas. En el otro extremo, se encuentran los mayores de 30-40 años con una menor prevalencia de cardiopatías congénitas y de intervenciones quirúrgicas cardíacas. Esta diferencia es atribuible a las menores prestaciones socio-sanitarias que recibieron en la edad infantil, junto a una mayor mortalidad infantil en aquellos sujetos nacidos con una cardiopatía congénita anterior a la década de 1980.

Existen varios problemas cardiológicos descritos en la edad adulta que lamentablemente, no fueron objeto de estudio en el presente trabajo; destacando el prolapso mitral, la regurgitación aórtica y mitral y el síndrome de Eisenmeyer. Tener un registro de los mismos sería de gran importancia para establecer unas recomendaciones sobre su adecuado despistaje.

## 5.6 Patología neurológica/neurodegenerativa y psiquiátrica

La estrecha relación existente entre la población adulta con SD y la **demencia tipo Enfermedad de Alzheimer (DTA)** se observa también en nuestro trabajo, donde la tasa media de DTA fue del 17%, pero aumento con la edad exponencialmente de forma que mientras que no hubo ningún diagnóstico en menores de 40 años, superaba

el 10% en el grupo de 40 a 49 años, alcanzaba un 57% en los sujetos de 50 a 59 años, y casi el 80% para aquellos que superaban los 60 años de edad. Son resultados muy similares a los obtenidos por Visser et al <sup>146</sup> al realizar un seguimiento de adultos con SD institucionalizados. Las cifras de otros trabajos varían notablemente, dependiendo principalmente de los criterios e instrumentos diagnósticos empleados. Aunque es evidente que la tasa media oscila en torno a un 15% y que aumenta notablemente con la edad.

La edad media de aparición en nuestro estudio fue de 52 años, similar al obtenido por otros estudios <sup>69</sup> y significativamente menor que el obtenido para la población general (71 años) <sup>147</sup>.

El diagnóstico de DTA resulta muy difícil; las dificultades de los pacientes para cumplimentar los diversos test existentes diseñados para personas sin discapacidad intelectual, la frecuente manifestación del deterioro cognitivo en forma de una conducta disruptiva, un trastorno del ánimo o un decaimiento conocidos como síntomas neuropsiquiátricos asociados a la demencia (BPSD: behavioral and psychological symptoms of dementia <sup>148</sup>), además de la frecuente manifestación de muchas comorbilidades o trastornos del ánimo, en forma de deterioro cognitivo, pudiendo sospechar el profesional sanitario falsamente del inicio de la enfermedad de Alzheimer.

En nuestro estudio el diagnóstico se realizó en base a la entrevista mediante el CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities<sup>109</sup>) tanto con el cuidador principal como con el paciente, apoyándonos en pruebas de neuroimagen y habiendo descartado previamente otras patologías. Esta versión fue validada para la población española en el 2010, y detecta el deterioro en el funcionamiento ejecutivo, alteraciones de conducta o comportamiento (irritabilidad, apatía o inhibición) y pérdida de habilidades sociales incluso previamente a la aparición de los declives en la memoria y orientación <sup>149</sup>. Todos estos síntomas pueden confundirse fácilmente con un trastorno depresivo dado que suelen ser comunes a ambas entidades, pero el

pronóstico y tratamiento difieren. Por ello, resulta fundamental hacer una evaluación muy completa a los 30-35 años, para conocer su estado basal, cognitivo, adaptativo y emocional y a partir de entonces realizar un seguimiento evolutivo que permita detectar el inicio de un posible deterioro. No obstante, a pesar de la amenaza constante que supone la DTA en este grupo de personas, algunos sujetos por motivos desconocidos no la desarrollan <sup>68</sup>.

Existen varias manifestaciones neuropsiquiátricas que pueden preceder o acompañar al deterioro cognitivo. En nuestro estudio se han valorado las crisis epilépticas de aparición tardía, la depresión, la ansiedad y las conductas de agresividad o agitación. Todos ellos pueden aparecer en el contexto de los síntomas asociados a la DTA o bien de forma aislada y ser diagnosticados falsamente de deterioro cognitivo.

Las **crisis epilépticas de aparición tardía** son aquellas cuya aparición es a partir de los 35 años. Tanto en la población general como en el SD puede suponer la primera manifestación de DTA o acompañar a la misma durante toda su evolución. Es muy frecuente asimismo, un patrón epileptiforme en un registro electroencefalográfico sin manifestaciones clínicas, especialmente en la población general. Tanto las crisis epilépticas como la actividad epileptiforme reflejan hiperexcitabilidad cerebral y se asocian a peor evolución clínica y menor esperanza de vida <sup>147</sup>.

La edad media de aparición fue de 48 años de edad, unos 3 o 4 años previo al diagnóstico de DTA, similar a la precocidad con que aparece en la población general <sup>147</sup>. En la población general con DTA, la prevalencia de las mismas supone un 4-10% <sup>147</sup>, mientras que en población con SD llega a superar según la literatura un 75% <sup>42</sup>. Los datos de nuestro estudio ofrecieron prevalencias de casi un 73%, incrementándose significativamente conforme aumentaba la edad del individuo. Aunque existen otras causas que deben ser descartadas de forma urgente ante la aparición de una crisis epiléptica en un adulto con SD, como puede ser un hematoma subdural o una lesión ocupante de espacio, siempre se debe tener en cuenta su asociación con el inicio de una DTA. El diagnóstico correcto de estas crisis epilépticas puede mejorar la calidad de



vida y estudios futuros nos determinarán si además podría retrasar o mejorar la evolución de la DTA.

La población con SD presenta una mayor vulnerabilidad a la **depresión**; factores estresantes a los que están expuestos en su vida diaria y factores más específicos propios de su alteración genética (menor volumen del hipocampo, cambios en los neurotransmisores, trastornos del lenguaje...) <sup>150</sup>, aunque también se puede producir un falso diagnóstico de depresión ante cuadros regresivos por un problema de salud no filiado.

En nuestro estudio, se presentó mayor prevalencia en la mujer al igual que en la población general y siguió una tendencia ascendente hasta alcanzar el máximo (42.7%) en el grupo de 50 a 59 años, para disminuir notablemente en el grupo mayor de 60 años. Esta mayor prevalencia en este grupo de edad podría ser consecuencia de su mayor asociación con la DTA en su inicio o en los estadios iniciales del proceso para después sufrir un descenso en los estadios moderados o avanzados de la DTA. En nuestro análisis no se hizo distinción entre aquellos trastornos depresivos asociados a demencia o aquellos diagnosticados de forma aislada, lo que puede haber sesgado ligeramente los resultados.

La **conducta agresiva o agitación** también puede ser el síntoma inicial de la DTA, pero en este caso, las publicaciones existentes orientan tanto a una manifestación inicial como a un síntoma acompañante a lo largo de todo el proceso de DTA. Esta última es la tendencia que sigue en nuestro estudio. Aumenta de forma paralela tanto al diagnóstico de demencia como con la edad del individuo, alcanzando su máximo en el grupo de mayor edad. Resulta significativo no obstante, que su presencia sea superior aunque no significativamente en el grupo que no desarrollo DTA. Este dato se podría atribuir a que es un síntoma muy frecuente en la población con SD, presente desde edades tempranas, como se observa al analizar este tipo de conducta en los distintos grupos de edad.

Los pacientes diagnosticados de demencia siguen siendo vulnerables a las comorbilidades características de esta población; problemas visuales, auditivos, articulares, tiroideos, todos ellos podrían agravar la discapacidad cognitiva y la movilidad, por ello estos sujetos deben continuar con sus revisiones de salud periódicas.

## 5.7 Patología musculo-esquelética

Los problemas osteoarticulares son consecuencia de la degeneración prematura del hueso y de la enfermedad articular, que al igual que otros problemas de salud ocurren con mayor precocidad en esta población, propio del característico envejecimiento precoz.

Son escasas las series que recogen la prevalencia de **artrosis** en la población con SD. En cualquier caso la comparación entre estudios de artrosis es difícil, principalmente por diferencias en la definición del caso, la edad de los participantes y la localización de la artrosis. La mayoría de los estudios de prevalencia de artrosis utilizan criterios radiográficos para la definición de la enfermedad. Nuestro trabajo, cuyo diagnóstico de artrosis se basa en criterios eminentemente clínicos, solo en ocasiones apoyados por imágenes radiológicas, ofrece un porcentaje de un 4.3%, menor que el obtenido por Kerins et al sobre población americana que alcanzo un 13%, probablemente consecuencia de que su estudio se realizó en una clínica de atención geriátrica, con población más obesa y probablemente con distintos criterios diagnósticos.

Al comparar estas tasas con la población general, los resultados son similares, con gran variabilidad entre las distintas series y las zonas geográficas. Son escasos los realizados en España que aborden la artrosis desde una perspectiva global, pero en el estudio ESPISER para estudiar la prevalencia y el impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española, la prevalencia oscilo desde el 0,1% de la población de 25 a 34 años, hasta el 30% en personas de 65 a 71 años y más del 30% en mayores de 75 años <sup>151</sup>. En contraste con nuestro trabajo, que afecto a un 1.8% de los adultos de 30 a 39 años con una tendencia ascendente hasta afectar al 10.5% de los mayores de 60

años. Es probable que estas cifras reflejen un importante número de casos no diagnosticados, consecuencia del bajo umbral del dolor que presentan estos pacientes, junto con un mayor grado de sedentarismo e inmovilidad.

La característica **laxitud ligamentosa** se puede presentar en forma de inestabilidad atlanto-axoidea o luxaciones articulares. La primera supone un serio riesgo para el paciente, aunque pese a que está presente según la literatura en un 15% de los individuos con SD, tan solo un 2% de los diagnosticados desarrollan compresión del cordón espinal. El porcentaje global de inestabilidad atlanto axoidea en nuestra población es de un 2.3%, aunque la mayor tasa radica en los menores de 30 años (6%). Son cifras menores que las recogidas por El -Khouri et al cuya prevalencia en los adultos con SD de Brasil alcanza el 11.2% para la inestabilidad atlantoaxoidea y un 17% la inestabilidad atlanto-occipital, aunque solo un 3.8% presentaron clínica compatible <sup>71</sup>. La diferencia es muy notable, probablemente influye la controversia existente para el cribado de esta patología, y la no sistematización en la realización de radiologías a todos los adultos con SD en nuestra serie, que si fue realizada en el trabajo de El-Khouri. Estos resultados enfatizan la necesidad de sistematizar un método de cribado y realizar un seguimiento estricto a aquellos que presenten la patología para evitar complicaciones.

El **hallux valgus** también descrito característicamente en esta población, con unas prevalencias del 5% en nuestra población similares a las descritas por Frank CJ et al en 2012 <sup>152</sup> para la población americana. Al igual que en la población general, la prevalencia es mayor en el sexo femenino y conforme aumenta la edad.

El estudio de la **osteoporosis** refleja una importante prevalencia que alcanza todos los grupos de edad, como consecuencia de una menopausia temprana, hipogonadismo primario, sedentarismo, menor tono muscular, patología tiroidea y otros factores de riesgo presentes en esta población. Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Costa et al, 2017 <sup>153</sup>, cuya prevalencia de osteopenia y osteoporosis alcanzo un 50 y un 20% respectivamente, y por Kerins et al, <sup>36</sup> cuya tasa global fue del 22%, aunque alcanzo un 28% en el grupo de edad comprendido entre 40 y 49 años. La edad de

aparición no fue recogida en nuestro estudio, pero se objetiva osteoporosis desde edades muy tempranas, los menores de 30 años presentaban una tasa del 17.2% de osteoporosis. Costa et al <sup>153</sup>, objetivan un inicio de pérdida de masa ósea para este colectivo entre los 25 y los 28 años de edad. No obstante, esta elevada prevalencia a una edad precoz de osteopenia y osteoporosis en los adultos con SD y de factores de riesgo para el desarrollo de fracturas, la correlación con fracturas osteoporóticas fue sorprendentemente baja (Costa et al). Estos hechos se podrían atribuir a una protección consecuencia de la baja estatura y los mayores índices de sobrepeso y obesidad en esta población, aunque también resaltan en su estudio la conveniencia de utilizar otros parámetros en la valoración de la densidad ósea del adulto con SD para determinar el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica bien determinaciones de la DMO por el área o el volumen o puntuación ósea trabecular (TBS: trabecular bone score), en lugar de T-score y del Z-score.

Se requieren estudios más amplios que aborden la incidencia real de fracturas osteoporóticas en este colectivo, junto con posibles medidas preventivas, tratamiento de los factores de riesgo implicados y medicaciones para minimizar la reducción de densidad ósea, incluyendo, calcio, vitamina D y agentes antirresortivos. Tanto estas últimas, como los tratamientos hormonales sustitutivos para hombres o mujeres con SD, deben ser valorados sopesando los riesgos que suponen dichas medicaciones frente a su posible beneficio, dada la ausencia de documentación.

Por el momento resulta fundamental el diagnóstico precoz de osteoporosis y las medidas de prevención tanto para caídas como para minimizar el riesgo de pérdida de densidad ósea.

## 5.8 Patología neumológica

El **Síndrome de apnea hipopnea del sueño** es otra peculiaridad de los adultos con SD. La mayoría de los factores de riesgo para el desarrollo del SAHS se solapan con las características propias del fenotipo del SD (tendencia al sobrepeso/obesidad, hipoplasia facial, cuello grueso, hipertrofia adenoidea y amigdalas, macroglosia, hipotonía...). La prevalencia es diez veces mayor que la obtenida para la población general (2-4%)<sup>154</sup>, llegando a alcanzar en algunas series una tasa del 35-42% para los adultos de este colectivo<sup>60</sup>. En nuestro estudio, las tasas fueron mucho menores, cercanas al 16%, similares a las obtenidas por Kerins et al sobre población americana, que alcanzaron un 19%<sup>36</sup>. El porcentaje fue muy variable entre los grupos de edad, pero fuertemente relacionado con el exceso de peso llegando a alcanzar casi un 74% en los categorizados como obesos. La mayoría eran roncadors y presentaban síntomas de hipersomnias diurna, constituyendo dos preguntas básicas ante la sospecha del síndrome.

Esta patología, se relaciona con alteraciones del comportamiento y neuropsicológicas, pudiendo llegar a exacerbar la discapacidad o el deterioro cognitivo si lo hubiera. Existe evidencia que el tratamiento con CPAP en adultos con SD y SAHS puede conducir a importantes mejoras en la función cognitiva y el comportamiento<sup>60</sup>, aunque se precisan estudios amplios que corroboren estos resultados. La mayoría de los pacientes diagnosticados de SAHS en nuestra serie utilizaban CPAP.

Estos resultados denotan la importancia del despistaje del síndrome en esta población, para lo cual basta con una breve anamnesis, especialmente ante factores de riesgo compatibles, como el exceso de peso. Se debe insistir en la conveniencia de la utilización de la CPAP tanto al paciente como al cuidador.

No se valoraron otras patologías respiratorias en nuestra población adulta con SD ante la menor prevalencia de las mismas, aun suponiendo las infecciones respiratorias una de las principales causas de morbimortalidad.

## 5.9 Patología del aparato digestivo

En el área digestiva las patologías más prevalentes que fueron investigadas en los adultos con SD son la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la enfermedad celiaca y la hepatitis infecciosa vírica.

La **enfermedad por reflujo gastroesofágico** constituye una de las causas más frecuentes de sintomatología. Su etiología no es bien conocida aunque se asocia a alteraciones del sistema nervioso entérico, que producirían una alteración funcional del esófago. Existen series descritas donde la afectación alcanza a un 43% de la población con SD, aunque en su mayoría este porcentaje engloba población infantil <sup>155</sup>. En nuestro estudio, afecto a un 14,4% de la población, porcentaje similar al obtenido por Kerins et al con un 14% <sup>36</sup> y Wallace con un 9% <sup>62</sup> exclusivamente centrados en población adulta con SD. No se observan diferencias entre grupos etarios para ninguno de estos estudios, ni diferencias entre géneros. Muchos estudios reflejan un infradiagnóstico consecuencia de los síntomas atípicos; pérdida de peso, problemas respiratorios, anemia ferropénica... Su presencia puede conllevar complicaciones como esofagitis, hemorragia gastroesofágica, esófago de Barret, neumonía por aspiración y más raramente adenocarcinoma de esófago. Por todo ello, y considerando su elevada prevalencia, siempre debe ser descartada ante clínica o signos compatibles, y debe recibir el tratamiento adecuado con la finalidad principal de evitar complicaciones.

La relación entre la **enfermedad celiaca** y el SD fue descrita por primera vez en 1975 <sup>156</sup> y desde entonces han sido multitud las publicaciones que abordan el tema, ofreciendo series con muy diversas prevalencias, que llegan a alcanzar un 17% <sup>157</sup>, frente al 1% de la población general <sup>158</sup>. La diferencia entre estos datos radica principalmente en los criterios de screening, los diversos tamaños muestrales y las edades de la población estudiada. En población adulta con SD las prevalencias han sido cercanas al 7% según los trabajos de Bonamico et al en 2001 <sup>159</sup> y Pavlovic et al en 2017 <sup>64</sup>. Nuestra población presentó una prevalencia similar a las anteriores con un 6.1%, aunque con mayor prevalencia en el grupo de menor edad. No se registraron síntomas o signos previos al diagnóstico, ni criterios diagnósticos.

Los métodos de cribado en la población con SD han sufrido muchas modificaciones en los últimos años, existiendo aún gran variabilidad según sea la sociedad consultada. Así las guías para población con SD desarrolladas por DSMIG (Down's syndrome Medical Interest Group) de Reino Unido e Irlanda, incluyen entre sus recomendaciones el screening de la Enfermedad Celiaca en caso de síntomas. La Asociación Americana de Pediatría, incluyó el “screening” en 2011, pero solo en presencia de sintomatología, aconsejando el tipaje HLA en caso de dudas diagnósticas<sup>160</sup>. Las recomendaciones de 2015 de las guías NICE<sup>115</sup> (National Institute for Health and Care Excellence) aconsejan la determinación de anticuerpos anti transglutaminasa tipo Ig A en primer lugar, considerando los antiendomiso solo si los anteriores son debilmente positivos. Recomendando el tipaje HLA complementario al diagnóstico en algunos casos. La sociedad Norte-Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) sugiere en sus recomendaciones que el cribaje aislado en la edad infantil es insuficiente y aconseja realizarlo periódicamente. Por último la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) en sus recomendaciones de 2012, aconsejar tipar HLA en primer lugar, y evitar futuras exploraciones en caso de ausencia de HLA-DQ2 y DQ-8. Caso de positividad, los anticuerpos se deberán realizar cada 2 o 3 años<sup>161</sup>.

En nuestro estudio la prevalencia fue similar a la observada en otras series y la mayoría de nuestros pacientes habían sido diagnosticados en etapas infantiles, sin determinación de HLA y algunos de ellos, con criterios dudosos.

Al llegar a la unidad adulta de SD del hospital, eran reevaluados y redefinidos según los criterios diagnósticos de las guías NICE, observando algunos pacientes falsamente diagnosticados de celiaquía basándose en una clínica digestiva inespecífica, positividad para anticuerpos antigliadina y biopsias poco expresivas. Otros, sin clínica pero con anticuerpos positivos, permanecían sin diagnosticar. Con lo cual, la prevalencia real en nuestra población debería ser analizada muy exhaustivamente, recogiendo la clínica previa, los criterios diagnósticos y la respuesta al tratamiento.

Es evidente que la elevada prevalencia de celiaquía en la población con SD obliga al cribado de la misma, pero aún existe fuerte controversia sobre el método y la periodicidad con que se debe realizar. Parece razonable seguir las recomendaciones de la guía NICE, basadas en consensos muy documentados.

La vulnerabilidad a las **hepatitis víricas A, B y C** por parte de la población con SD en comparación con la población general era bien conocida en décadas pasadas. Este problema ha sido solucionado gracias a la implementación sistemática de la vacuna para el VHB en la infancia y la edad adulta. Se observa en nuestro trabajo un cambio en el registro de hepatitis crónica por VHB, siendo más frecuente en aquella población más mayor, que no se benefició de la inmunización en la edad infantil. Estas actividades preventivas se reflejan en edades más jóvenes con mayor porcentaje de pacientes vacunados. Los resultados obtenidos son similares a los obtenidos por Kerins et al <sup>36</sup>, con un 13% de portadores para VHB en mayores de 50 años, frente a los 10.5% recogidos en nuestro trabajo. El estudio realizado por Wallace <sup>62</sup> no es comparable, dado que no se realizaron análisis por grupos de edad. Pese a que el cambio es muy satisfactorio, son muchos los pacientes mayores de 40 años no vacunados. Se debe insistir, en la vacunación de los adultos, comprobando las vacunas recibidas y la correcta respuesta inmunitaria. Huelga recordar que la administración de vacunas constituye una de las actividades preventivas más coste efectiva de las que se dispone y que más ha disminuido la morbi-mortalidad de enfermedades infecciosas.

Por último, un síntoma digestivo muy frecuente en nuestros pacientes con SD, condicionado por el genotipo, es el **estreñimiento**. Este fue valorado presentando una prevalencia de un 23.2%, con similar prevalencia en todos los grupos de edad, la serie de Wallace et al obtuvo un 19% <sup>62</sup>. Estas discretas variaciones probablemente resultan como consecuencia de los distintos tamaños muestrales y de la ausencia de queja por parte del paciente salvo que se realice un interrogatorio muy reglado. Ante esta elevada prevalencia, resulta imprescindible insistir periódicamente en una alimentación muy saludable junto con ejercicio físico.



## 6. Neoplasias

Alcanzada la edad adulta en la población con SD, el riesgo global de cáncer es sorprendentemente bajo y con una patogenia diferente a la de la población general, siendo excepcionales los tumores sólidos y teniendo mayor frecuencia los tumores de células germinales. No obstante, la mayor esperanza de vida de la población con SD y el mayor acceso a factores cancerígenos, podrían modificar estas tasas en el futuro.

Nuestro trabajo, corrobora anteriores resultados, ofreciendo prevalencias globales de cáncer del 0.5%, siendo los más frecuentes aquellos originados en las células germinales del testículo con una frecuencia del 0.3% para los varones adultos con SD. Estos estudios concuerdan con registros de cáncer en población danesa con SD donde encontraron una prevalencia del 0.26% de cáncer testicular en los varones (Hasle et al <sup>162</sup>, la prevalencia global en su serie alcanza el 2.1%, pero no es comparable a la nuestra dado que incluye tanto población adulta como infantil). Este mayor riesgo de cáncer testicular ha sido observado en otros estudios sobre población con SD así como la menor prevalencia de cáncer de órgano sólido siendo excepcional el cáncer de mama (Hasle 2001 <sup>163</sup>, Hill et al 2003 <sup>164</sup>, Satgé et al 1998 <sup>165</sup>).

Estos datos cambian el enfoque en la detección precoz del cáncer para población adulta con SD. En la actualidad existen tres exploraciones indicadas según los protocolos de salud para esta población: las mamografías para la detección precoz del cáncer de mama, la detección de sangre oculta en heces para el cribado de cáncer colorrectal y la citología vaginal para el “screening” del cáncer de cérvix. Las prevalencias de cualquiera de estos tipos de cáncer en la población con SD, no justifica dichos procedimientos, y por el contrario, se debería incluir la exploración testicular sistemática en el varón con SD.

## **7. Uso de medicación**

Los problemas de salud en este colectivo se relacionan proporcionalmente con las medicaciones recibidas. Predominan los tratamientos sustitutivos con hormona tiroidea, así como el aporte de vitamina D de forma global, con similares prevalencias en los distintos grupos de edad y género. Así mismo destacaba la elevada utilización de antidepresivos y neurolépticos en todos los grupos de edad, probablemente secundario a patologías orgánicas no filiadas, que son etiquetados como cuadros depresivos o alteraciones del comportamiento induciendo una prescripción errónea. Estos datos ponen de manifiesto la importancia de descartar problemas orgánicos previo al diagnóstico y tratamiento de alteraciones de tipo neuropsiquiátrico.

Existe un aumento en la prevalencia de tratamientos anticomiciales y para la demencia conforme aumentaba la edad al igual que ocurre con las patologías para las que son prescritas (crisis epiléptica de aparición tardía y demencia tipo enfermedad de Alzheimer).

El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones mantuvo cifras constantes en todos los grupos de edad, proporcionales a la prevalencia de EGRE.

Pese a que los individuos pudieran consumir otros medicamentos (complementos multivitamínicos, laxantes...) no se registró la prevalencia de los mismos.

La elevada prevalencia de tratamientos farmacológicos obliga al profesional sanitario a realizar una revisión pormenorizada de los mismos periódicamente, su indicación, la adherencia y cumplimentación, los efectos secundarios y las interacciones. Tratando siempre de simplificar la adherencia y retirar aquello no necesario o cuyos efectos no sean los esperados.

## **8. Variables analíticas**

Los valores analíticos en nuestra población adulta con SD no mostraron diferencias significativas con respecto a los valores de la población general. Las alteraciones tanto en el hemograma como en la bioquímica sanguínea se correlacionaban en su mayoría con patologías médicas. La única variable que se mantuvo en cifras menores de lo normal en todos los grupos de edad fue la vitamina D, lo cual denota su gran importancia, especialmente en esta población. La discusión sobre la misma se aborda de manera amplia en la patología endocrina. Lo mismo es aplicable a las hormonas sexuales masculinas.

Lamentablemente no se recogió información sobre perfil hormonal en la mujer, que hubiera sido de gran importancia, especialmente para abordar el tema de la osteoporosis y de la demencia.

## **9. Variables de Autoinmunidad**

Se recogió de forma independiente a la clínica u otras patologías médicas la presencia de una serie de variables de autoinmunidad, observando una elevada prevalencia de autoinmunidad analítica en nuestra población adulta con SD. Esta elevada autoinmunidad analítica ha sido descrita previamente. En un estudio sobre población con SD noruega, se analizaron las variables de autoinmunidad presentes en el síndrome de autoinmunidad poliendocrina tipo 1 (Söderbergh et al, 2006) <sup>87</sup> comprobando una elevada presencia de autoanticuerpos en 48 pacientes con SD. Este síndrome de autoinmunidad se relaciona con mutaciones en el gen AIRE, presente en el cromosoma 21, y responsable de la autoinmunidad clínica o analítica de la población con SD.

Resultaría aconsejable analizar estos datos autoinmunes en profundidad, correlacionándolos con la clínica, el diagnóstico de enfermedades autoinmunes y su evolución.

Estos datos reflejan la importancia de no malinterpretar estas variables de autoinmunidad cuando estas aparezcan de forma aislada, etiquetando erróneamente a los pacientes de enfermedades autoinmunes.

## **2. COMPARACIÓN DE GUÍAS PARA LA ATENCIÓN A ADULTOS CON SINDROME DE DOWN VIGENTES EN PAÍSES ANGLOSAJONES Y EN ESPAÑA**

Al analizar las recomendaciones españolas con respecto a las norteamericanas e inglesas, se observan pocas discrepancias.

Una de ellas es la realización de cribado sistemático para detectar la presencia de *Helicobacter pylori*, hecho aconsejado en Estados Unidos y en Reino Unido, mientras que en España, aun no existen recomendaciones para su despistaje ni en las guías específicas ni en el último Consenso Español sobre la infección por *H.Pylori*. Sería conveniente la realización de un estudio amplio que pudiera justificar dicha práctica en nuestro país.

Por otro lado, la detección de la inestabilidad atlanto-axoidea pone de manifiesto gran controversia tanto entre guías como entre profesionales. El escaso riesgo de compresión del cordón espinal en los pacientes afectos, podría ser motivo para evitar el despistaje, pero dado el escaso perjuicio de la irradiación recibida al realizar una radiografía lateral de cuello y el grave daño que supone dicha compresión parece razonable su indicación.

En tercer lugar, existen diferencias en cuanto al despistaje de valvulopatía, tanto en la frecuencia como en el método diagnóstico. En España este se centra en la ecocardiografía con una frecuencia periódica que va aumentando con la edad. En Estados Unidos e Inglaterra, se basan en la auscultación cardiaca para su diagnóstico y solo recomiendan una ecografía a lo largo de la vida adulta. La mayor sensibilidad

ecográfica para su diagnóstico y las importantes complicaciones asociadas, podrían justificar la realización periódica de ecocardiografía en esta población.

El cribado para la Enfermedad Celiaca ha evolucionado mucho en los últimos años, pero continúa siendo muy controvertido según la sociedad consultada tanto en países anglosajones, como en España. Parece razonable seguir las indicaciones de la guía NICE, dado que se basan en la documentación muy actualizada y es previsible que el resto de sociedades vayan actualizando sus recomendaciones en un futuro próximo.

Un aspecto a actualizar en las guías es el relacionado con la prevención de la enfermedad cardiovascular y el despistaje de sus factores de riesgo, que dada su escasa prevalencia no parece justificado. De la misma forma que no lo está el cribado de la enfermedad neoplásica actualmente recomendado en población sin SD.

A pesar de la alta prevalencia y precocidad de la Enfermedad de Alzheimer las guías no dimensionan adecuadamente esta patología cuyo despistaje debería realizarse de forma más estandarizada.

### **3. PROPUESTA DE MODIFICACION DE LAS RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DE LOS PROBLEMAS ESPECÍFICOS DE SALUD DE LA POBLACION ADULTA ACTUAL CON SD.**

Basándonos en los resultados de nuestra población adulta con SD, se han adecuado las recomendaciones vigentes en nuestro país, que permanecían sin actualizar desde 2011 y que no habían sido elaboradas según las características de la población adulta con SD española.

Nuestros datos apoyan las recomendaciones que abordan el despistaje de patología oftalmológica, cutánea, tiroidea, cardiaca, dental, síndrome de apnea del sueño, la inestabilidad atlantoaxoidea, así como el calendario vacunal y la educación para la

salud. Aunque matizaríamos la inclusión en sus programas de salud de exámenes serológicos posvacunales, ante la posible necesidad de revacunaciones o dosis adicionales.

Se han propuesto algunas modificaciones, basándonos en los resultados. Así, la alta prevalencia de déficits auditivos que pueden exacerbar la discapacidad propia del individuo con SD o incluso conducir a conductas disruptivas, deben descartarse realizando otoscopia semestral y audiometría anual. La Enfermedad Celíaca, más frecuente en este colectivo y cuya sintomatología suele ser atípica, debe incluir en su screening el tipaje de HLA en caso de positividad de anticuerpos y sospecha diagnóstica, tratando de evitar la biopsia intestinal en esta población. La alta prevalencia y de forma precoz de la demencia justifica la inclusión en las recomendaciones de una valoración del estado cognitivo, adaptativo y emocional periódicamente a partir de los 30- 35 años; es importante conocer el punto de partida neuropsicológico con el fin de detectar precozmente cualquier deterioro cognitivo. Para el cribado de la osteoporosis, se debería valorar la densidad mineral ósea a partir de los 35 años, el control de los factores de riesgo y la suplementación con vitamina D sistemáticamente independientemente de los niveles en sangre.

Dada la característica distribución patogénica de las neoplasias en esta población, se deberían incluir como única exploración para la detección precoz del cáncer la exploración testicular anual. El despistaje de los factores de riesgo cardiovascular, debería modificarse considerando su escasa prevalencia, evitando especialmente el cribaje de HTA a intervalos menores de 5 años.

El despistaje de *Helicobacter pylori*, parece razonable incluirlo en presencia de factores de riesgo o signos compatibles con su presencia.

## **FORTALEZAS**

El estudio actual tiene importantes fortalezas. Se trata de la mayor serie de adultos con SD analizada en España, con un exhaustivo análisis de variables sociodemográficas, problemas de salud, medicación administrada y variables de laboratorio. Todo ello, valorado desde una perspectiva integral, evaluando todas las variables en función de la edad y del género y adicionalmente algunos problemas de salud según posibles factores de riesgo. Los pacientes fueron reclutados en un lugar idóneo para cumplir los objetivos del estudio, realizando una historia clínica exhaustiva, abarcando todas las posibles comorbilidades en población con SD y descartando otros problemas de salud según recomendaciones correspondientes. Teniendo en cuenta que no hubo criterios de exclusión y que la Unidad de Atención al Adulto con SD de la Hospital de La Princesa recibe atención sanitaria cifras superiores al 30% de la población con SD estimada en la Comunidad de Madrid, se considera que los resultados del estudio podrían ser aplicables, sino a toda, a una gran mayoría de la población adulta con SD de nuestro entorno.

## LIMITACIONES

El estudio presenta varias limitaciones. La limitación principal radica en que se trata de un estudio de prevalencias, dada la naturaleza transversal del mismo, no pudiendo recoger datos de incidencia sobre las distintas patologías, resultados que hubieran aportado información sobre el envejecimiento en esta población y las actitudes a seguir desde el punto de vista sanitario.

Por otro lado, pese a la pormenorizada historia clínica realizada al acudir a la consulta, hubo muchos diagnósticos realizados en otras unidades asistenciales, por profesionales sin experiencia en la atención a población con SD y según criterios diagnósticos dudosos, que quedaron registrados en la historia del paciente pero resultaron erróneos al realizar estudios exhaustivos en nuestra unidad. Lo mismo ocurrió de forma inversa, hubo patologías que por su sintomatología atípica quedaron sin diagnosticar. Estas discrepancias, se analizaron previo a la recogida de datos, tratando de evitar diagnósticos erróneos o infradiagnósticos, pero la naturaleza transversal del estudio, impidió su total exclusión. Por tanto, es posible que algunas prevalencias hayan resultado sobredimensionadas o lo contrario. El análisis de los resultados y su comparación con otras poblaciones ha denotado aquellas que deberían ser analizadas más exhaustivamente.

Otra limitación fue la no inclusión como variable a analizar el tipo de cromosomopatía de cada individuo (trisomía, translocación o mosaicismo). Este dato podría ser muy importante en el desarrollo de algunos problemas de salud, como han descrito en algunos estudios descriptivos, lo cual variaría las recomendaciones de salud según el cariotipo del individuo.

Por último hubo variables no incluidas en el estudio cuyo análisis determinara las actitudes a seguir en la población adulta con SD de nuestro entorno. Entre estas, figuran las cardiopatías adquiridas, la presencia de *Helicobacter pylori* y otros problemas respiratorios, en especial infecciosos. Estos datos denotan la importancia de continuar estudiando esta población e iniciar futuras líneas de investigación.



## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. Los adultos con SD, de nuestro entorno, presentan una elevada prevalencia de múltiples problemas de salud, diferentes a los de la población general, que aumentan según avanza la edad. Las patologías más frecuentes son las oftalmológicas y las tiroideas, aunque a partir de los 45-50 años adquiere especial importancia el deterioro cognitivo y los cuadros neuropsiquiátricos.
2. De forma general, puede decirse que los adultos con SD presentan un proceso de envejecimiento precoz, expresado en patologías cuya aparición es más tardía en la población general, como son las cataratas, la demencia o la patología articular degenerativa. Sin embargo, es llamativa la ausencia de expresión de este envejecimiento en el aparato cardiovascular, no siendo la enfermedad cardiovascular una patología prevalente en esta población.
3. Las guías clínicas para la atención a los adultos con SD vigentes en España, Reino Unido y Estados Unidos son muy similares. Existen discrepancias en cuanto al cribado de las valvulopatías, de la inestabilidad atlantoaxoidea y de la enfermedad celiaca. Asimismo la detección del *Helicobacter pylori* aconsejada en países anglosajones, no figura entre las recomendaciones españolas.
4. Las recomendaciones actuales de las guías clínicas españolas no dimensionan adecuadamente muchos de los problemas de salud de los adultos con SD de nuestro entorno, precisando adecuar algunos aspectos a las peculiaridades de esta población. Entre ellos, destaca la importancia del deterioro cognitivo, de los déficits visuales o auditivos y de la osteoporosis. Además, existen recomendaciones que no estarían justificadas, según nuestros resultados, ejemplo de ello son las mamografías, citologías, sangre oculta en heces o despistaje de factores de riesgo cardiovascular dada la muy baja prevalencia de la patología neoplásica o cardiovascular en esta población.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Down - Ethnic Classification of Idiots - 1866 [Internet]. Disponible en: <http://www.neonatology.org/classics/down.html>
2. Le mongolisme premier exemple d'aberration autosomique humaine [Internet]. Disponible en: <http://publications.fondationlejeune.org/article.asp?filename=fjl046.xml>
3. Jacobs PA, Baikie AG, Court Brown WM, Strong JA. The somatic chromosomes in mongolism. *Lancet Lond Engl.* 1959;1(7075):710.
4. Polani PE, Briggs JH, Ford CE, Clarke CM, Berg JM. A Mongol girl with 46 chromosomes. *Lancet Lond Engl.* 1960;1(7127):721-4.
5. Clarke CM, Edwards JH, Smallpeice V. 21-trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. *Lancet Lond Engl.* 1961;1(7185):1028-30.
6. Howard-Jones N. On the diagnostic term «Down's disease». *Med Hist.* enero de 1979;23(1):102-4.
7. Rodríguez-Hernández ML, Montoya E. Fifty years of evolution of the term Down's syndrome. *Lancet Lond Engl.* 2011;378(9789):402.
8. Base de Datos Estatal de Discapacidad (BDEPD2012) [Internet]. Disponible en: [http://www.imserso.es/interpresent3/groups/imserso/documents/binario/bdepd\\_cd\\_2012.pdf](http://www.imserso.es/interpresent3/groups/imserso/documents/binario/bdepd_cd_2012.pdf)
9. Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD2008). [Internet]. Disponible en: [http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176782&menu=resultados&secc=1254736194716&idp=1254735573175](http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176782&menu=resultados&secc=1254736194716&idp=1254735573175)
10. Huete A. Demografía e inclusión social de las personas con Síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*, 2016; 33:38-50. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/303837160\\_Demografia\\_e\\_inclusion\\_social\\_de\\_las\\_personas\\_con\\_sindrome\\_de\\_Down](https://www.researchgate.net/publication/303837160_Demografia_e_inclusion_social_de_las_personas_con_sindrome_de_Down)
11. Bermejo-Sánchez E, Cuevas L, Ecemc GP del, Martínez-Frías ML. Informe anual del ECEMC sobre vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España: Datos del período 1980-2010 / Annual Report of epidemiological surveillance of congenital anomalies in Spain: Data of the period 1980-2010. *Bol ECEMC.* 2012;0(1):84-121.

12. Wu J, Morris JK. Trends in maternal age distribution and the live birth prevalence of Down's syndrome in England and Wales: 1938-2010. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2013;21(9):943-7.
13. Irving C, Basu A, Richmond S, Burn J, Wren C. Twenty-year trends in prevalence and survival of Down syndrome. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2008;16(11):1336-40.
14. Morris JK, Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *The BMJ [Internet]*. 2009;339. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2767483/>
15. Morris JK, Garne E, Wellesley D, Addor M-C, Arriola L, Barisic I, et al. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(12):2979-86.
16. Cocchi G, Gualdi S, Bower C, Halliday J, Jonsson B, Myrelid A, et al. International trends of Down syndrome 1993-2004: Births in relation to maternal age and terminations of pregnancies. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(6):474-9.
17. Encuesta sobre Discapacidades, Deficiencias y Estado de Salud, 1999. Disponible en: <http://www.ine.es/prodyser/pubweb/discapa/disctodo.pdf>
18. Penrose LS. The incidence of mongolism in the general population. *J Ment Sci*. 1949;95(400):685-8.
19. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet*. 2002;62(5):390-3.
20. Eyman RK, Call TL. Life expectancy of persons with Down syndrome. *Am J Ment Retard AJMR*. 1991;95(6):603-12.
21. Uppal H, Chandran S, Potluri R. Risk factors for mortality in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 2015;59(9):873-81.
22. Zhu JL, Hasle H, Correa A, Schendel D, Friedman JM, Olsen J, et al. Survival among people with down syndrome: a nationwide population-based study in denmark. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2013;15(1):64-9.
23. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. Comparative survival advantage of males with Down syndrome. *Am J Hum Biol Off J Hum Biol Counc*. 2003;15(2):192-5.
24. Bittles AH, Glasson EJ. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2004;46(4):282-6.

25. Wu J, Morris JK. The population prevalence of Down's syndrome in England and Wales in 2011. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2013;21(9):1016-9.
26. Racial Disparities in Median Age at Death of Persons With Down Syndrome --- United States, 1968--1997 [Internet]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5022a3.htm>
27. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health*. 2007;17(2):221-5.
28. Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(4):642-9.
29. Coppus AMW, Evenhuis HM, Verberne G-J, Visser FE, Oostra BA, Eikelenboom P, et al. Survival in elderly persons with Down syndrome. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2311-6.
30. Kaminker P, Armando R. [Down syndrome: first part: clinical and genetic approach]. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(3):249-59.
31. Allen EG, Freeman SB, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA, et al. Maternal age and risk for trisomy 21 assessed by the origin of chromosome nondisjunction: a report from the Atlanta and National Down Syndrome Projects. *Hum Genet*. 2009;125(1):41-52.
32. Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of Down syndrome: Evidence for consistent association among altered meiotic recombination, nondisjunction, and maternal age across populations. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(7):1415-20.
33. Florez J. En el 50º aniversario del descubrimiento de la trisomía 21. *Rev Síndrome de Down*, 2009; 26:104-119. Disponible en: [https://docs.google.com/file/d/0B9IXDjAkqm5qWEpvdzMzbUISams/view?usp=embed\\_facebook](https://docs.google.com/file/d/0B9IXDjAkqm5qWEpvdzMzbUISams/view?usp=embed_facebook)
34. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169(12):1445-52.
35. Asua DR de, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med*. 1 de julio de 2015;26(6):385-91.
36. Kerins G, Petrovic K, Bruder MB, Gruman C. Medical conditions and medication use in adults with Down syndrome: a descriptive analysis. *Syndr Res Pract J Sarah Duffen Cent*. 2008;12(2):141-7.

37. Smith DS. Health care management of adults with Down syndrome. *Am Fam Physician*. 2001;64(6):1031-8.
38. Fish Q. *Down Syndrome: What You CAN Do*. Lulu.com; 2008. 591 p.
39. Cohen WI. Health Care Guidelines for Individuals with Down Syndrome—1999 Revision. En: Cohen WI, Nadel L, E.dnick M, editores. *Down Syndrome [Internet]*. John Wiley & Sons, Inc.; 2002. p. 237-45. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471227579.ch17/summary>
40. Borrell Martinez JM. Cuidados de salud en el adulto con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* 2012; 68(6): 448-452 Disponible en: <http://sid.usal.es/idocs/F8/ART21721/borrel.pdf>
41. Krinsky-McHale SJ, Jenkins EC, Zigman WB, Silverman W. Ophthalmic disorders in adults with down syndrome. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012:974253.
42. Wallace, Robyn A, Dalton, Arthur J. Clinicians' guide to physical health problems of older adults with Down syndrome. *Journal on Developmental Disabilities*, 2006, 12, 1 (Supplement 1), 1-92. Disponible en: [http://oadd.org/wp-content/uploads/2016/12/DS\\_supplement\\_1.pdf](http://oadd.org/wp-content/uploads/2016/12/DS_supplement_1.pdf)
43. Manickam V, Shott GS, Heithaus D, Shott SR. Hearing loss in Down Syndrome revisited - 15 years later. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;88:203-7.
44. Chin CJ, Khami MM, Husein M. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(6):899-904.
45. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006;142C(3):131-40.
46. Lirio Casero J. Protocolo de seguimiento del síndrome de Down. *Pediatr Integral* 2014; XVIII(8): 539-549. [Internet]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/protocolo-de-seguimiento-del-sindrome-de/>
47. Hamada T, Gejyo F, Koshino Y, Murata T, Omori M, Nishio M, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac valvular abnormalities in adults with Down's syndrome. *Tohoku J Exp Med*. 1998;185(1):31-5.
48. Goldhaber SZ, Brown WD, Sutton MG. High frequency of mitral valve prolapse and aortic regurgitation among asymptomatic adults with Down's syndrome. *JAMA*. 1987;258(13):1793-5.

49. Barnett ML, Friedman D, Kastner T. The prevalence of mitral valve prolapse in patients with Down's syndrome: implications for dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988;66(4):445-7.
50. Sanchez-Rodriguez F, Rivera R, Suarez-Gonzalez J, Gonzalez-Claudio G. Prevention of infective endocarditis: a review of the American Heart Association guidelines. *Boletin Asoc Medica P R.* 2008;100(4):25-8.
51. Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with down syndrome. *Diabetes Metab J.* 2014;38(6):464-71.
52. Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2014;35(11):2942-9.
53. Parra P, Costa R, de Asúa DR, Moldenhauer F, Suárez C. Atherosclerotic Surrogate Markers in Adults With Down Syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Hypertens Greenwich Conn.* 2017;19(2):205-11.
54. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci.* 2014;183(1):1-6.
55. Lavigne J, Sharr C, Elsharkawi I, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: Results from a multi-institutional registry study. *Am J Med Genet A.* 2017;173(6):1539-45.
56. 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. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* 2010;17(12):1008-10.
57. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal function in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1987;27(2):449-58.
58. Tenenbaum A, Chavkin M, Wexler ID, Korem M, Merrick J. Morbidity and hospitalizations of adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2012;33(2):435-41.
59. Esbensen AJ. Sleep problems and associated comorbidities among adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 2016;60(1):68-79.
60. Hill EA. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults with Down syndrome. *Breathe Sheff Engl.* 2016;12(4):e91-6.
61. Moore SW. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int.* 2008;24(8):873-83.



62. Wallace RA. Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic. *J Intellect Dev Disabil.* 2007;32(1):45-50.
63. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IMA, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170(12):3098-105.
64. Pavlovic M, Berenji K, Bukurov M. Screening of celiac disease in Down syndrome - Old and new dilemmas. *World J Clin Cases.* 2017;5(7):264-9.
65. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev.* 2005;27(4):246-52.
66. Schupf N, Kapell D, Nightingale B, Rodriguez A, Tycko B, Mayeux R. Earlier onset of Alzheimer's disease in men with Down syndrome. *Neurology.* 1998;50(4):991-5.
67. Florez J. El envejecimiento de las personas con Síndrome de Down. Fundación Síndrome de Down de Cantabria: Temas de interés [Internet]. Disponible en: <http://www.downcantabria.com/articuloV1.htm>
68. Head E, Lott IT, Wilcock DM, Lemere CA. Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(1):18-29.
69. Prasher VP, Sachdeva N, Tarrant N. Diagnosing dementia in adults with Down's syndrome. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(3):249-56.
70. Maclachlan RA, Fidler KE, Yeh H, Hodgetts PG, Pharand G, Chau M. Cervical spine abnormalities in institutionalized adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 1993;37(3):277-85.
71. El-Khoury M, Mourão MA, Tobo A, Battistella LR, Herrero CFP, Riberto M. Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. *World Neurosurg.* 2014;82(1-2):215-8.
72. Hankinson TC, Anderson RCE. Craniovertebral junction abnormalities in Down syndrome. *Neurosurgery.* 2010;66(3 Suppl):32-8.
73. Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(3):141-8.
74. García-Hoyos M, García-Unzueta MT, de Luis D, Valero C, Riancho JA. Diverging results of areal and volumetric bone mineral density in Down syndrome.

Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA. 2017;28(3):965-72.

75. Kanis JA, Mc Closkey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzolo R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* (2013) 24:23–57. DOI 10.1007/s00198-012-2074-y Disponible en: [http://www.esceo.org/sites/esceo/files/publications/European\\_guidance\\_for\\_the\\_diagnosis\\_and\\_management\\_of\\_osteoporos\\_is\\_in\\_postmenopausal\\_women\\_OI\\_2012\\_KANIS\\_et\\_al.pdf](http://www.esceo.org/sites/esceo/files/publications/European_guidance_for_the_diagnosis_and_management_of_osteoporos_is_in_postmenopausal_women_OI_2012_KANIS_et_al.pdf)
76. Identification-and-management-of-patients-at-increased-risk-of-osteoporotic-fracture.pdf [Internet]. [citado 17 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.esceo.org/sites/esceo/files/publications/Identification-and-management-of-patients-at-increased-risk-of-osteoporotic-fracture.pdf>
77. de Carvalho Mrad FC, de Bessa J, de Rezende Duarte AMB, Vieira AAP, Araujo FCC, de Sá Camargo ML, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in individuals with Down syndrome. *J Pediatr Urol*. 2014;10(5):844-9.
78. Dieckmann KP, Rübe C, Henke RP. Association of Down's syndrome and testicular cancer. *J Urol*. 1997;157(5):1701-4.
79. Seltzer GB, Schupf N, Wu HS. A prospective study of menopause in women with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 2001;45(Pt 1):1-7.
80. Schupf N, Zigman W, Kapell D, Lee JH, Kline J, Levin B. Early menopause in women with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR*. 1997;41 ( Pt 3):264-7.
81. Madan V, Williams J, Lear JT. Dermatological manifestations of Down's syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31(5):623-9.
82. McLean S, McHale C, Enright H. Hematological abnormalities in adult patients with Down's syndrome. *Ir J Med Sci*. 2009;178(1):35-8.
83. Protocolo de seguimiento del síndrome de Down [Internet]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2014-10/protocolo-de-seguimiento-del-sindrome-de/>
84. Du Vivier A, Munro DD. Alopecia areata, autoimmunity, and Down's syndrome. *Br Med J*. 1975;1(5951):191-2.
85. Giménez-Barcons M, Casteràs A, Armengol M del P, Porta E, Correa PA, Marín A, et al. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2014;193(8):3872-9.

86. Lima FA, Moreira-Filho CA, Ramos PL, Brentani H, Lima L de A, Arrais M, et al. Decreased AIRE Expression and Global Thymic Hypofunction in Down Syndrome. *J Immunol.* 2011;187(6):3422-30.
87. Söderbergh A, Gustafsson J, Ekwall O, Hallgren A, Nilsson T, Kämpe O, et al. Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2006;95(12):1657-60.
88. Programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down. Ed. FEISD (Federación Española del Síndrome de Down) Down España 2011 Disponible en: [http://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2014/09/90L\\_downsalud.pdf](http://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2014/09/90L_downsalud.pdf)
89. Wilson B, Jones KB, Weedon D, Bilder D. Care of Adults With Intellectual and Developmental Disabilities: Down Syndrome. *FP Essent.* 2015;439:20-5.
90. Bosch JJ. Health maintenance throughout the life span for individuals with Down syndrome. *J Am Acad Nurse Pract.* 2003;15(1):5-17.
91. Toler F. Females with Down syndrome: lost opportunities in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2015;27(7):356-62.
92. Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* 2007;57(534):50-5.
93. Skotko B, Davidson E, Weintraub G. Contribuciones de una clínica especializada para niños y adolescentes con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2013; 30: 50-62. Disponible en: <http://revistadown.downcantabria.com/2013/06/01/contribuciones-de-una-clinica-especializada-para-ninos-y-adolescentes-con-sindrome-de-down/>
94. Määttä T, Määttä J, Tervo-Määttä T, Taanila A, Kaski M, Iivanainen M. Healthcare and guidelines: a population-based survey of recorded medical problems and health surveillance for people with Down syndrome. *J Intellect Dev Disabil.* 2011;36(2):118-26.
95. Nabhan ZM, Eugster EA. Medical care of girls with Turner Syndrome: where are we lacking? *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2011;17(5):747-52.
96. Pagina Principal - Madrid.org - Hospital La Princesa [Internet]. Disponible en: [http://www.madrid.org/cs/Satellite?language=es&pagename=HospitalLaPrincesa/Page/HPRI\\_home](http://www.madrid.org/cs/Satellite?language=es&pagename=HospitalLaPrincesa/Page/HPRI_home)
97. Fundación Síndrome de Down de Cantabria: Revista [Internet].. Disponible en: <http://www.downcantabria.com/revista.htm>

98. Health Care Guidelines - National Down Syndrome Society [Internet].. Disponible en: <http://www.ndss.org/Resources/Health-Care/Health-Care-Guidelines/>
99. Health Care Guidelines for People with Down Syndrome [Internet].. Disponible en: <http://www.ds-health.com/health99.htm>
100. Annual Health Checks | Down's Syndrome Association [Internet]. Disponible en: <https://www.downs-syndrome.org.uk/for-families-and-carers/health-and-well-being/annual-health-checks/>
101. Healthcare Guidelines Synopsis.pdf [Internet]. Disponible en: <http://www.dsconnectionsww.org/pdfs/family-support/Healthcare%20Guidelines%20Synopsis.pdf>
102. Guidance for Essential Medical Surveillance – DSMIG [Internet]. Disponible en: <https://www.dsmig.org.uk/information-resources/guidance-for-essential-medical-surveillance/>
103. Blood pressure measuring devices: recommendations of the European Society of Hypertension [Internet].. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1119736/>
104. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013;31(7):1281-357.
105. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-97.
106. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S4-5.
107. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7.
108. Guía de práctica clínica de la ESH/ESC 2013 para el manejo de la hipertensión arterial [Internet]. Seh-Ielha - Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. 2017. Disponible en: <https://www.seh-ielha.org/guia-practica-clinica-la-eshesc-2013-manejo-la-hipertension-arterial/>

109. CAMDEX-DS\_Manual\_2013\_EXTRACTO.pdf [Internet]]. Disponible en:  
[http://www.web.teaediciones.com/Ejemplos/CAMDEX-DS\\_Manual\\_2013\\_EXTRACTO.pdf](http://www.web.teaediciones.com/Ejemplos/CAMDEX-DS_Manual_2013_EXTRACTO.pdf)
110. DSM-5. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mental [Internet]]. Disponible en:  
<https://www.medicapanamericana.com/Libros/Libro/4949/DSM5-Manual-Diagnostico-y-Estadistico-de-los-Trastornos-Mentales.html>
111. Altman RD. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl.* 1991;27:10-2.
112. Bono CM, Vaccaro AR, Fehlings M, Fisher C, Dvorak M, Ludwig S, et al. Measurement Techniques for Upper Cervical Spine Injuries: Consensus Statement of the Spine Trauma Study Group. *Spine.* 2007;32(5):593–600.
113. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med.* 2009;5(3):263-76.
114. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol.* 2011;47(3):143-56.
115. Coeliac disease: recognition, assessment and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. Disponible en:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng20>
116. Ferran Aranaz M. SPSS para Windows. Análisis Estadístico. Ed. S.A. Mc Graw Hill Interamericana de España.
117. Enke E. Everitt, B.S.: *The Analysis of Contingency Tables.* Second Edition. Chapman & Hall, London, New York, Melbourne, Madras 1992, VIII, 164 pp. £ 22.50. *Biom J.* 1993;35(7):814-814.
118. Prasher VP. Overweight and obesity amongst Down’s syndrome adults. *J Intellect Disabil Res JIDR.* 1995;39 ( Pt 5):437-41.
119. Carfi A, Antocicco M, Brandi V, Cipriani C, Fiore F, Mascia D, et al. Characteristics of adults with down syndrome: prevalence of age-related conditions. *Front Med.* 2014;1:51.
120. Prasher VP, Metseagharun T, Haque S. Weight loss in adults with Down syndrome and with dementia in Alzheimer’s disease. *Res Dev Disabil.* 2004;25(1):1-7.

121. Morrison RA, McGrath A, Davidson G, Brown JJ, Murray GD, Lever AF. Low Blood Pressure in Down's Syndrome: A Link With Alzheimer's Disease? *Hypertension*. 1996;28(4):569-75.
122. Rodrigues AN, Coelho LC, Goncalves WL, Gouvea SA, Vasconcellos MJR, Cunha RS, et al. Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:375-81.
123. Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR. Comparison of Intima-Media Thickness of the Carotid Artery and Cardiovascular Disease Risk Factors in Adults With Versus Without the Down Syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;106(10):1512-6.
124. Fonseca CT, Amaral DM, Ribeiro MG, Beserra ICR, Guimarães MM. Insulin resistance in adolescents with Down syndrome: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2005;5:6.
125. Draheim CC, McCubbin JA, Williams DP. Differences in cardiovascular disease risk between nondiabetic adults with mental retardation with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard AJMR*. 2002;107(3):201-11.
126. de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, Willemsen SP, Evenhuis HM. Metabolic syndrome in 25% of older people with intellectual disability. *Fam Pract*. 2011;28(2):141-4.
127. Merrick J, Koslowe K. Refractive errors and visual anomalies in Down syndrome. *Syndr Res Pract J Sarah Duffen Cent*. 2001;6(3):131-3.
128. Van Splunder J, Stilma JS, Bernsen RMD, Arentz TGMHJ, Evenhuis HM. Refractive errors and visual impairment in 900 adults with intellectual disabilities in the Netherlands. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(2):123-30.
129. Kanamori G, Witter M, Brown J, Williams-Smith L. Otolaryngologic manifestations of Down syndrome. *Otolaryngol Clin North Am*. 2000;33(6):1285-92.
130. Keiser H, Montague J, Wold D, Maune S, Pattison D. Hearing loss of Down syndrome adults. *Am J Ment Defic*. 1981;85(5):467-72.
131. Schepis C, Barone C, Siragusa M, Pettinato R, Romano C. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatol Basel Switz*. 2002;205(3):234-8.
132. Carter DM, Jegasothy BV. Alopecia areata and Down syndrome. *Arch Dermatol*. 1976;112(10):1397-9.
133. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, Boccato S, Rigon F, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: prospective study results and therapeutic considerations. *J Endocrinol Invest*. 1995;18(1):35-40.

134. Prasher VP. Down syndrome and thyroid disorders: a review. *Syndr Res Pract J Sarah Duffen Cent.* 1999;6(1):25-42.
135. Tirosh E, Taub Y, Scher A, Jaffe M, Hochberg Z. Short-term efficacy of thyroid hormone supplementation for patients with Down syndrome and low-borderline thyroid function. *Am J Ment Retard AJMR.* 1989;93(6):652-6.
136. Peeters RP. Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.* 2017;376(26):2556-65.
137. Stott DJ, Rodondi N, Kearney PM, Ford I, Westendorp RGJ, Mooijaart SP, et al. Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism. *N Engl J Med.*;376(26):2534-44.
138. Thirumalai A, Berkseth KE, Amory JK. Treatment of Hypogonadism: Current and Future Therapies. *F1000Research.* 2017;6:68.
139. C. Gómez Alonso, M. Naves Díaz, M. Rodríguez García, J. L. Fernández Martín y J. B. Cannata Andía. Revisión del concepto de «suficiencia e insuficiencia» de vitamina D *Nefrología (Madr.)* 2003;23 Supl 2:73-7. Disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-revision-del-concepto-suficiencia-e-insuficiencia-vitamina-d-X0211699503028853>
140. Stagi S, Lapi E, Romano S, Bargiacchi S, Brambilla A, Giglio S, et al. Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with down syndrome. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:896758.
141. American Geriatrics Society Workgroup on Vitamin D Supplementation for Older Adults. Recommendations Abstracted from the American Geriatrics Society Consensus Statement on Vitamin D for Prevention of Falls and Their Consequences. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62(1):147-52.
142. Ankar A, Bhimji SS. Vitamin, B12 (Cobalamin), Deficiency [Internet]. StatPearls Publishing; 2017. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
143. Oh RC, Brown DL. Vitamin B12 Deficiency. *Am Fam Physician.* 2003;67(5):979-86.
144. Prasher VP, Prasher M. Folate, vitamin B(12), Down syndrome and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2016;31(12):1372-3.
145. Espinola-Zavaleta N, Soto ME, Romero-Gonzalez A, Gómez-Puente LDC, Muñoz-Castellanos L, Gopal AS, et al. Prevalence of Congenital Heart Disease and Pulmonary Hypertension in Down's Syndrome: An Echocardiographic Study. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2015;23(2):72-7.
146. Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in

- institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* AJMR. 1997;101(4):400-12.
147. Beagle AJ, Darwish SM, Ranasinghe KG, La AL, Karageorgiou E, Vossel KA. Relative Incidence of Seizures and Myoclonus in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;60(1):211-23.
  148. Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Res Dev Disabil*. 2009;30(5):827-38.
  149. Ball SL, Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Treppner P, Watson PC. Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21(7):661-73.
  150. Walker JC, Dosen A, Buitelaar JK, Janzing JGE. Depression in Down syndrome: a review of the literature. *Res Dev Disabil*. 2011;32(5):1432-40.
  151. Sociedad Española de Reumatología 2001. Prevalencia e impacto de las enfermedades reumáticas en la población adulta española. Estudio EPISER 2001. Disponible en: [https://www.ser.es/wp-content/uploads/2017/06/Monografia\\_EPISER.pdf](https://www.ser.es/wp-content/uploads/2017/06/Monografia_EPISER.pdf)
  152. Diagnóstico y Tratamiento del Hallux Valgus. Mexico. Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013. Disponible en: <http://www.imss.gob.mx/sites/all/statics/guiasclinicas/618GER.pdf>
  153. Costa R, De Miguel R, García C, de Asúa DR, Castañeda S, Moldenhauer F, et al. Bone Mass Assessment in a Cohort of Adults With Down Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Intellect Dev Disabil*. 2017;55(5):315-24.
  154. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
  155. Macchini F, Leva E, Torricelli M, Valadè A. Treating acid reflux disease in patients with Down syndrome: pharmacological and physiological approaches. *Clin Exp Gastroenterol*. 2011;4:19-22.
  156. Bentley D. A case of Down's syndrome complicated by retinoblastoma and celiac disease. *Pediatrics*. 1975;56(1):131-3.
  157. Pavlovic M, Radlovic N, Lekovic Z, Stojisic Z, Puleva K, Berenji K. When to screen children with Down syndrome for celiac disease? *J Trop Pediatr*. 2010;56(6):443-5.



158. Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, et al. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology*. 2005;128(4 Suppl 1):S57-67.
159. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, et al. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33(2):139-43.
160. Bull MJ. Genetics the C on. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2011;128(2):393-406.
161. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(1):136–160.
162. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet Lond Engl*. 2000;355(9199):165-9.
163. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol*. 2001;2(7):429-36.
164. Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, Mellemkjaer L, Linet M, Adami H-O, et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med*. 2003;163(6):705-11.
165. Satgé D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1998;78(3):207-16.

## **ANEXOS**

## **ANEXOS**

**1. DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN POR EL CEIC DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA**

### **2. PÓSTER:**

28 CONGRESO NACIONAL DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA DE URGENCIAS Y EMERGENCIAS.

Atención en urgencias al paciente adulto con Síndrome de Down. M Quero Escalada, M González Cerrajero, L Hernández Castells, L Sánchez Amo, F Moldenhauer Diaz, C Suárez Fernández, MJ Dominguez García.

### **3. ARTÍCULOS:**

-Aceptada para su próxima publicación en la revista SEMERGEN. RECOMENDACIONES PARA LA ATENCION A LOS ADULTOS CON SINDROME DE DOWN. REVISION DE LA LITERATURA. Revista SEMERGEN. María González-Cerrajero; Miriam Quero-Escalada; Fernando Moldenhauer; Carmen Suárez Fernández

-Actas del IV Congreso Iberoamericano sobre el Síndrome de Down. 2016. ISBN 978-84-608-6325-0. Características de la población con síndrome de Down que desarrolla enfermedad de Alzheimer. María González Cerrajero, Miriam Quero Escalada, Diego Real de Asua, Ramón Costa, Pedro Parra, Fernando Moldenhauer.

-Actas del IV Congreso Iberoamericano sobre el Síndrome de Down. 2016. ISBN 978-84-608-6325-0. Perfil clínico y principales comorbilidades de los adultos españoles con síndrome de Down. Diego Real de Asúa, Miriam Quero, María González, Fernando Moldenhauer, Carmen Suárez.

-Actas del IV Congreso Iberoamericano sobre el Síndrome de Down. 2016. ISBN 978-84-608-6325-0. Hallazgos en la tomografía axial computarizada (TAC) cerebral de los adultos con síndrome de Down. Miriam Quero Escalada, María González Cerrajero, Diego Real de Asua, Ramón Costa, Pedro Parra, Fernando Moldenhauer.

### **4. COMUNICACIONES ORALES:**

Los artículos publicados en las Actas del IV Congreso Iberoamericano sobre el Síndrome de Down (anexo 3) fueron presentadas en dicho congreso en forma de comunicación oral.

oct 3 a las 11:20 AM

**SEMERGEN** <eesserver@eesmail.elsevier.com>Para [mgcerrajero@yahoo.es](mailto:mgcerrajero@yahoo.es)

Estimado/a Dr. Gonzalez-Cerrajero:

El equipo editorial de Semergen: medicina de familia ha evaluado el manuscrito "RECOMENDACIONES PARA LA ATENCION A LOS ADULTOS CON SINDROME DE DOWN. REVISION DE LA LITERATURA. HEALTHCARE RECOMMEDATIONS FOR ADULTS WITH DOWN SYNDROME. LITERATURE REVIEW." (Ref. SEMERGEN-D-17-00162) y considera que puede ser aceptado para publicación en la revista, siempre que se tengan en cuenta las recomendaciones de los evaluadores externos.

Puede encontrar estos comentarios y enviar la nueva versión de su manuscrito en la página web de la revista  
<https://eeslive.elsevier.com/semergen/>:

Your username is: [mgcerrajero@yahoo.es](mailto:mgcerrajero@yahoo.es)

Si no sabe o no recuerda su Password, entre

en: [http://ees.elsevier.com/SEMERGEN/automail\\_query.asp](http://ees.elsevier.com/SEMERGEN/automail_query.asp)

Para enviar la nueva versión, debe entrar

en <https://eeslive.elsevier.com/semergen/> con sus claves de acceso(Usuario: Your username is: [mgcerrajero@yahoo.es](mailto:mgcerrajero@yahoo.es), Contraseña: Si no sabe o no recuerda su Password, entreen: [http://ees.elsevier.com/SEMERGEN/automail\\_query.asp](http://ees.elsevier.com/SEMERGEN/automail_query.asp)) y entrar en la carpeta "Submission Needing Revision" de su Author Main Menu. Haga clic en "Revise submission" para empezar el envío.

Junto a la nueva versión, le rogamos que nos envíe una carta en la que se responda, punto por punto, a las indicaciones de los revisores.

Para no alargar en exceso los tiempos editoriales, le agradeceremos que nos envíe la nueva versión del manuscrito antes del próximo 02/11/2017.

Agradeciéndole la confianza depositada en Semergen: medicina de familia, reciba un cordial saludo.

Semergen: medicina de familia

**Título:**

**RECOMENDACIONES PARA LA ATENCION A LOS ADULTOS CON SINDROME DE DOWN. REVISION DE LA LITERATURA.**

**Autores:**

María González-Cerrajero (1); Miriam Quero-Escalada (2); Fernando Moldenhauer (3); Carmen Suárez Fernández (3).

(1). Centro de Salud Guzmán el Bueno, Madrid. España. (2). Médico de Familia. Servicio de Urgencias. Hospital de Fuenlabrada, Madrid. España. (3). Unidad de Down del adulto. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. España

**Conflictos de intereses.**

No existen conflictos de interés en ninguno de los componentes de este artículo.

**Resumen.**

La población con Síndrome de Down (SD) ha experimentado un aumento en su esperanza de vida en las últimas décadas. Esto conlleva un aumento en el riesgo de desarrollar patologías propias de la trisomía 21 asociadas al envejecimiento. Es necesario un alto nivel de sospecha por parte del profesional, ya que las dificultades en la comunicación, su posible escasa expresividad clínica y su alto umbral del dolor, dificultan muchas veces su diagnóstico. Resulta por ello fundamental que los profesionales de la salud conozcan las recomendaciones específicas para atender adecuadamente a la población adulta con SD. El objetivo del presente artículo es describir las comorbilidades más frecuentes en los adultos con SD, así como divulgar las recomendaciones de salud para esta población, comparando las principales guías publicadas y evaluando su adecuación a las características de la población adulta actual con SD.

Palabras clave: Síndrome de Down, adulto, guías de salud, comorbilidades, envejecimiento.

**Title:**

**HEALTHCARE RECOMMEDATIONS FOR ADULTS WITH DOWN SYNDROME. LITERATURE REVIEW.**

**Abstract.**

In the last decades, life expectancy for individuals with Down Syndrome (DS) has increased significantly. This fact entails a higher risk for developing numerous medical conditions associated with the aging of adults with DS. A high level of awareness is required, because behavioural problems, unusual presentations or their characteristic higher pain threshold may lead to misdiagnosis. Health care professionals must know their medical surveillance needs in order to provide the highest quality in medical care as possible. The aim of this article is to describe the most frequent comorbidities in DS adults, summarize the specific preventive recommendations after comparing the main guidelines published, and evaluate them according to their specific needs.

Key Words: Down Syndrome, adult, guidelines, health care, comorbidities, aging.

## Introducción.

En el último medio siglo el avance científico ha determinado grandes cambios biopsicosociales para la población con síndrome de Down (SD) alcanzando una vida más prolongada y de mayor calidad. Los avances en la cirugía cardíaca (antaaño principal causa de mortalidad perinatal), junto con la inestimable labor del pediatra, quien durante décadas ha cuidado de la salud del niño con SD, han mejorado las tasas de morbi-mortalidad infantil. La atención temprana ha aportado una mejora sustancial en su grado de autonomía e integración social. Todo ello ha permitido que en la actualidad alcancen la edad adulta e incluso la senectud, cuando su esperanza de vida hace un siglo apenas alcanzaba los 20 años de edad.<sup>(2-4)</sup>

Según sobrepasan la adolescencia, son los médicos de atención primaria quienes deben coger el testigo a los pediatras y continuar con las labores iniciadas por estos, pero en muchas ocasiones desconocen los riesgos y problemas específicos asociados a la trisomía 21. Surge así la necesidad de disponer de protocolos de atención específicos que guíen a los diferentes profesionales sanitarios y a la familia, puesto que se precisa la colaboración de todos los allegados a la persona con SD para alcanzar el mayor bienestar sociosanitario posible.<sup>(5-7)</sup>

El clínico debe estar alerta ante la aparición de patologías propias del SD, el diagnóstico de condiciones que pueden quedar enmascaradas por su dificultad de comunicación y la detección de alteraciones especialmente psiquiátricas desencadenadas por cambios en sus condiciones de vida.

Es imprescindible que el sanitario tenga siempre una visión global del paciente, tanto física y psíquica, como social, teniendo en cuenta todo ello a hora de obtener una historia y de realizar una exploración, evitando atribuir síntomas o signos a su discapacidad. Huelga mencionar los beneficios que supone el tratamiento precoz de algunas condiciones, especialmente en una población con discapacidad intelectual.<sup>(8-10)</sup>

## Evolución de las recomendaciones para la atención a adultos con SD.

La Dra. Mary Coleman en 1981, fue pionera en la creación de unas pautas para la atención sanitaria en personas con SD. En años posteriores, profesionales de diversas disciplinas implicados en los cuidados del paciente con SD, crearon el DSMIG (Down Syndrome Medical Interest Group) cuyos miembros fueron publicando nuevas versiones sobre pautas de actuación. Cabe destacar la elaborada en el año 1999 por el Dr William Cohen; *Health Care Guidelines for individuals with DS*, que fue publicada en el Down Síndrome Quarterly (Vol 4, Number 3).<sup>(11)</sup>

Basándose en estas guías americanas, en 1985, se elabora la primera guía de salud en España "*Puesta al Día sobre aspectos médicos, psicológicos, educativos, profesionales y familiares en el síndrome de Down*", publicada en la primera revista de habla española especializada en el síndrome de Down; Revista Síndrome de Down. Desde entonces, estas guías han tenido 5 actualizaciones, la última de ellas en el año 2011. Fecha en la cual también se publicaron guías para la atención oftalmológica, ginecológica, de salud mental, en urgencias y odontológica. Todas ellas disponibles en internet.<sup>(11)</sup>

El objetivo del presente artículo es por un lado divulgar las comorbilidades descritas en esta población y por otro, realizar una comparación entre las guías de salud específicas en España con las existentes en EEUU y en Reino Unido (DSMIG-USA, y DSMIG-DSA *Down Syndrome Association*<sup>13</sup>) así como evaluar su adecuación a las patologías más prevalentes presentadas por este colectivo.

## **Patologías más frecuentes en los adultos con SD y recomendaciones para su detección.**

Existen escasas publicaciones que describan las patologías más prevalentes en los adultos con SD. En la Tabla 1 se resumen las patologías más prevalentes en los adultos con SD en una muestra española, correspondiente a la Unidad de Down del Adulto del Hospital Universitario de La Princesa<sup>(14)</sup>, que constituye la mayor serie hasta la actualidad publicada en España, en comparación con una serie norteamericana<sup>(15)</sup>.

Entre las patologías más frecuentes, y con una especial relevancia por sus implicaciones en la capacidad de aprendizaje, comunicación e integración social, están los déficits sensoriales.

Los **problemas visuales**<sup>(16)</sup> presentan una alta prevalencia (46-100%). Son frecuentes los defectos de refracción, el estrabismo, las cataratas y el queratocono. Además, se encuentra con frecuencia blefaritis y obstrucción del conducto lacrimo-nasal. Existe consenso en las distintas guías comparadas sobre la necesidad de una revisión oftalmológica anual o bienal que incluya refracción y fondo de ojo durante toda la edad adulta.

Los **déficits auditivos**<sup>(17-19)</sup> neurosensoriales o de conducción se objetivan en un 50-70 % de las personas. En muchas ocasiones no se diagnostican hasta la edad adulta por las dificultades de comunicación, y pueden ser las causantes de condiciones psiquiátricas asociadas. El cribado de patología auditiva mediante exploración otológica y auditiva se aconseja de forma bienal en España, y anual en Estados Unidos y en el Reino Unido.

La **cardiopatía congénita** es una de las patologías más características, con una tasa de hipertensión pulmonar mayor y a una edad precoz. En la edad adulta adquieren especial relevancia el prolapso mitral y la insuficiencia aortica. Existe asimismo, una alta frecuencia de endocarditis, taquiarritmias, síncope e infecciones respiratorias asociadas.<sup>(20-22)</sup>

Las recomendaciones de las diferentes guías para detectar estas patologías difieren entre sí. La guía española, aconseja la realización de una ecografía cardiaca cada 10 años desde la adolescencia hasta cumplir 40 años y a partir de esa edad cada 5 años. Mientras que en EEUU y Reino Unido, se aconseja siempre una auscultación cardiaca caso de precisar procedimiento dental y al menos la realización de una ecografía cardiaca en la edad adulta.<sup>(12, 13, 21)</sup>

Todas las guías destacan la necesidad de realizar profilaxis de endocarditis bacteriana caso de existir cardiopatía, valvulopatía o hipertensión pulmonar.<sup>(23, 24)</sup>

La **enfermedad cardiovascular arterioesclerótica**<sup>(25-27)</sup> es casi inexistente. A pesar de existir mayores tasas de sobrepeso y de sedentarismo y la dislipemia una prevalencia creciente, la incidencia de enfermedad cardiovascular es prácticamente despreciable, habiéndose considerado el SD como un modelo "libre de enfermedad cardiovascular". La prevalencia de otros factores de riesgo como tabaquismo, hipertensión arterial y diabetes son muy bajas. Es por ello sorprendente que a pesar de este riesgo tan bajo, las guías acuerdan realizar despistaje anual de diabetes, dislipemia y síndrome metabólico. Asimismo, la guía española incluye el cribaje anual de hipertensión arterial, a pesar de ser una población caracterizada por la hipotensión, característica que ha sido implicada en la protección cardiovascular que los adultos con SD presentan.

La **patología endocrina**<sup>(20, 28,29)</sup> más frecuente es el hipotiroidismo, afectando a un 50% de los adultos. Existen mayores tasas de hipotiroidismo subclínico y de alteraciones tiroideas autoinmunes. El despistaje se debe realizar con la determinación anual de TSH y T4. En nuestro país caso de existir hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos, se recomienda una vigilancia semestral.

En cuanto a la **patología respiratoria**, es imprescindible tener presente que las infecciones respiratorias constituyen en la actualidad una de las principales causas de morbi-mortalidad<sup>(29-31)</sup>. Contribuyen a su aparición la inmunodeficiencia de origen multifactorial que presentan, junto con anomalías anatómicas y funcionales del tracto respiratorio y de otros órganos como el aparato digestivo o cardiaco.

Otra patología respiratoria que merece una especial mención es el **síndrome de apnea-hipoapnea del sueño**<sup>(20, 32, 33)</sup>. Con una prevalencia del 50-80% se ve favorecida especialmente por las características anatómicas de esta población; la hipotonía de la lengua, el cuello corto,

la hipertrofia de adenoides, y la retrognatia. El diagnóstico se realiza mediante polisomnografía basándose en criterios clínicos como ronquidos, hipersomnia diurna, sueño fragmentado no siendo valorable el test de Epworth. Su diagnóstico y tratamiento puede mejorar el rendimiento cognitivo. Se aconseja una correcta anamnesis y exploración de las vías aéreas para su cribado.

No parece existir una mayor predisposición a padecer asma con respecto a la población general. Pero en caso de sospecharla, su diagnóstico debe basarse en criterios clínicos, dada la dificultad para la realización de una espirometría.<sup>(20)</sup>

La patología más común en el área digestiva es el **estreñimiento**<sup>(20, 34, 35)</sup>. A ella contribuye principalmente la hipotonía muscular, pero se ve exacerbada por otras condiciones; el hipotiroidismo, la vida sedentaria o una alimentación inadecuada.

Es importante tener en cuenta la mayor incidencia de **enfermedad celiaca**<sup>(20, 35, 36)</sup> (llegando a alcanzar tasas de un 12%), con mayor frecuencia de manifestaciones atípicas, pasando desapercibida en muchas ocasiones. Existe consenso en la realización de cribado sistemático para celiaquía en el adulto asintomático al menos una vez en la vida, mediante la detección de Anticuerpos antitransglutaminasa tipo Ig A junto con Ig A global. En caso de obtener un resultado positivo, las guías inglesas y americanas, aconsejan seguir indicaciones de las guías NICE<sup>(36)</sup>, realizando biopsia intestinal, aunque esta no sería necesaria si los anticuerpos antitransglutaminasa superasen diez veces su valor normal. En caso de ausencia de HLA DQ2 y HLA DQ8, podría evitarse dicho despistaje. En cualquier momento de la vida, si surgen trastornos de ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme o anemia o si existieran otras enfermedades autoinmunes como diabetes o hipotiroidismo siempre habría que descartar celiaquía.

Por otro lado, a pesar de no observar una mayor tasa de ***Helicobacter pylori***, si existen mayores factores de riesgo para su presencia (institucionalización, mayor hipersalivación, menor higiene...) y esta suele ser asintomática. En EEUU y Reino Unido, se aconseja realizar un test del aliento para descartar la presencia de *H. Pylori* y actuar en caso de positividad según el consenso existente<sup>(20,35)</sup>. Las guías españolas por el momento no aconsejan esta práctica.<sup>(12, 38)</sup>

Aunque existen algunos **rasgos conductuales** propios del SD, como la obstinación, cierto retraimiento social, conducta compulsiva y alto grado de soliloquios, entre el 27 y el 35% de los pacientes pueden presentar algún tipo de **enfermedad mental**; trastornos del ánimo, de conducta, obsesivos compulsivos o cuadros psicóticos.

Según envejecen el riesgo de desarrollar **enfermedad de Alzheimer (EA)**<sup>(39-42)</sup> aumenta exponencialmente. En términos medios la prevalencia oscila en torno a un 15%, pero aumenta con la edad de forma muy significativa alcanzando aproximadamente un 80% a los 60 años.

A partir de los 35-40 años todos los pacientes presentan alteraciones cerebrales neuropatogénicas propias de la EA. La edad de aparición es variable, pero es significativa la



precocidad con que se inicia en esta población, aproximadamente veinte años antes. A diferencia de la de la población general, los pacientes con SD muestran síntomas propios de la corteza prefrontal y son característicos los fallos en la función ejecutiva. Podemos encontrar crisis epilépticas hasta en un 80 % de los pacientes que la desarrollan.

Las distintas guías coinciden en aconsejar una valoración neuropsiquiátrica periódica. Se debe realizar un examen clínico completo que permita excluir otros procesos médicos (enfermedades endocrinas, metabólicas...), pérdidas sensoriales o alteraciones del ánimo y una exhaustiva entrevista clínica tanto con el paciente como con el cuidador puesto que el diagnóstico es difícil de realizar.

La **laxitud ligamentosa** tan frecuente en esta población, es la causante de la inestabilidad o subluxación atlantoaxoidea, presente en un 5-15%. En su gran mayoría son formas asintomáticas. Se describen también con mayor frecuencia luxaciones o subluxaciones rotulianas, pies planos, escoliosis y hallux valgus. Alcanzada la etapa adulta se deben considerar los problemas osteoarticulares de cadera y la osteoporosis. <sup>(20, 43, 44)</sup>

Para la detección de inestabilidad atlantoaxoidea, las guías ofrecen distintos consejos. En España y Estados Unidos, aconsejan realizar una radiología simple de raquis cervical en posición neutra, hiperflexión e hiperextensión al menos una vez en la vida adulta. A pesar de esta recomendación, muchos profesionales consideran que la radiación que reciben con esta prueba no justifica el posible beneficio y en general no lo aconsejan. Así en el Reino Unido la radiología de rutina no está recomendada, solo se debe considerar si cervicalgia, torticollis o alteración neurológica.

Existe consenso en cuanto a la exploración bienal osteoarticular, valorando la necesidad de pruebas complementarias para descartar osteoporosis. Muchos profesionales aconsejan realizar densitometría ósea cada 2 años en los mayores de 40-45 años con SD. <sup>(45)</sup>

Entre los **problemas genitourinarios** del adulto cabe destacar el cáncer testicular, 6 veces más frecuente que en los varones de la población general. Para su detección, la guía americana recomienda la exploración testicular anual en el adulto con determinación de PSA en varones mayores de 50 años. En España una vez descartada la criptorquidia en la edad infantil, no está indicada dicha exploración. <sup>(46, 47)</sup>

En las mujeres debemos tener en cuenta que la **fertilidad** es normal y que la menopausia acontece una media de 6 años antes que en la población general <sup>(48)</sup>. En España, y en el Reino Unido las guías aconsejan abordar la función sexual y el método anticonceptivo en consenso con la familia. En el Reino Unido además aconsejan la determinación sanguínea de FSH para descartar menopausia tras 6 meses sin menstruar.

La **patología dermatológica** más habitual es la xerosis cutánea, la dermatitis seborreica, la alopecia areata y la forunculosis. Es relativamente sencillo realizar un adecuado cribado de estas patologías, todas las guías aconsejan examen rutinario de la piel.

La condición **hematológica** más constante en los adultos es la presencia de macrocitosis que no reviste significado patológico <sup>(49)</sup>. A pesar de la característica mayor prevalencia de leucemia en la edad infantil, este riesgo desaparece al llegar a la vida adulta, por lo que su despistaje no está indicado.

En cuanto a la **patología bucodental**, a pesar de la menor propensión a padecer caries, las alteraciones funcionales y enfermedad periodontal son más frecuentes. Así como la halitosis, y el bruxismo de predominio diurno. El factor más importante para la prevención de caries es la exposición a fluoruro junto con la correcta higiene de la cavidad bucal después de cada

comida. Las guías aconsejan una visita anual al dentista durante toda la vida adulta. <sup>(12, 13)</sup>

Existe consenso en el estricto cumplimiento del **calendario vacunal** considerando a esta población como de riesgo por su inmunodeficiencia. En la edad adulta se debe comprobar la vacunación previamente recibida, poniendo especial énfasis en las vacunas de la hepatitis A y B, la antitetánica (con sus correspondientes dosis de recuerdo), la antineumocócica (VNP23 recibiendo una segunda dosis caso de confirmarse una inmunodeficiencia a los 5 años de la primera, y en mayores de 50 años la administración de una dosis de VNC 13) y la antigripal de forma anual. <sup>(5, 12, 13)</sup>

Además de las recomendaciones específicas, todas las guías concuerdan que estos pacientes deben beneficiarse de los mismos **programas de actividades preventivas** que la población general. <sup>(2-6, 9, 20)</sup> Estas abarcan promoción de estilos de vida y recomendaciones para la prevención y detección precoz de enfermedades cardiovasculares, infecciones, salud mental y cáncer. La mayoría de los consejos se solapan con los recogidos en las guías específicas para SD, con la salvedad de las exploraciones realizadas para el diagnóstico precoz del cáncer, entre las que destacan la realización de mamografías, citologías y detección de sangre oculta en heces. Son exploraciones cuestionables, pues a pesar del mayor riesgo de tumores germinales y de linfomas, el riesgo de desarrollar tumores sólidos es prácticamente inexistente en esta población. Hecho relacionado con la menor presencia de factores externos carcinógenos y el exceso de genes supresores del cáncer presentes en el cromosoma 21. <sup>(50-53)</sup>

### **Educación para la salud** <sup>(12, 13, 20, 54)</sup>

Durante toda la edad adulta, las guías recomiendan abordar anualmente recomendaciones sobre el estilo de vida. Cuidar la higiene corporal, realizar alimentación sana y ejercicio físico, fomentar la práctica de actividades sociales, de ocio y tiempo libre, adoptar medidas de prevención para enfermedades de transmisión sexual y de hábitos tóxicos.

Se debe valorar el riesgo social tanto de la persona con SD como del cuidador, solicitando la ayuda de servicios sociales caso de ser necesario.

De forma periódica se deben revisar las medicaciones administradas, y retirar todo aquello que no sea necesario con el fin de facilitar la adherencia, evitar interacciones y efectos secundarios.

En la tabla 3 se resumen las recomendaciones de salud específicas para esta población comparando las distintas guías analizadas.

### **Seguimiento de patologías previamente adquiridas**

Existen otras patologías médicas que acompañan al sujeto con SD desde la infancia o adolescencia y que deben recibir el seguimiento correspondiente a lo largo de la edad adulta. En general, tanto el tratamiento como el seguimiento de las patologías no difieren del de la población general. <sup>(2, 20)</sup>

### **Comparación y adecuación de las recomendaciones**

Las recomendaciones españolas son muy similares a las norteamericanas e inglesas. Fundamentalmente discrepan en tres puntos. Uno de ellos es la realización de cribado sistemático para detectar la presencia de *Helicobacter pylori*, hecho aconsejado en Estados Unidos y en Reino Unido, mientras que en España, aun no existen recomendaciones para su despistaje ni en las guías específicas ni en el último Consenso Español sobre la infección por *H.Pylori*. Sería conveniente la realización de un estudio amplio que pudiera justificar dicha práctica en nuestro país.

Por otro lado, la detección de la inestabilidad atlanto-axoidea pone de manifiesto gran controversia tanto entre guías como entre profesionales. Dado el escaso perjuicio de la irradiación recibida al realizar una radiografía lateral de cuello y el grave daño que supone dicha inestabilidad, mientras no existan pruebas mejores para poder detectarla parece razonable su indicación.

En tercer lugar, existen diferencias en cuanto al despistaje de valvulopatía, tanto en la frecuencia como en el método diagnóstico. En España este se centra en la ecocardiografía con una frecuencia periódica que va aumentando con la edad. En Estados Unidos e Inglaterra, se basan en la auscultación cardíaca para su diagnóstico y solo recomiendan una ecografía a lo largo de la vida adulta. La mayor sensibilidad ecográfica para su diagnóstico y las importantes complicaciones asociadas, podrían justificar la realización periódica de ecocardiografía en esta población.

Un aspecto a actualizar en las guías es el relacionado con la prevención de la enfermedad cardiovascular y el despistaje de sus factores de riesgo, que dada su escasa prevalencia no parece justificado. De la misma forma que no lo está el cribado de la enfermedad neoplásica que actualmente está recomendado en población sin SD.

A pesar de la alta prevalencia y precocidad de la Enfermedad de Alzheimer las guías no dimensionan adecuadamente esta patología cuyo despistaje debería realizarse de forma más estandarizada.

### **Conclusiones y recomendaciones finales**

El aumento de la esperanza de vida que presentan las personas con SD obliga al profesional sanitario al conocimiento de sus peculiaridades y de las recomendaciones de salud específicas. Estas deben ser ampliamente difundidas y fácilmente accesibles tanto por sanitarios como por los allegados de la persona con SD.

El objetivo final de reforzar los conocimientos sobre dichas recomendaciones de salud es poder contribuir a añadir calidad de vida a los años en todas sus dimensiones; emocional, física y social, desarrollo personal, autonomía e integración, tanto en la vida adulta como en su vejez. Es preciso continuar investigando para poder conocer mejor la historia natural de las patologías médicas que afectan al individuo con SD, y de esta forma poder prevenirlas, diagnosticarlas o tratarlas logrando así las máximas cotas de salud posible.

## Bibliografía

1. Bermejo E, Cuevas L, Mendioroz J, Martínez-Frías ML. Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 24 años. *Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol.* 2004; 5:58-82
2. Borrel J. Cuidados de salud en el adulto con Síndrome de Down. *Rev esp pediatr* 2012; 68(6): 448-452
3. Farriols C. Aspectos específicos del envejecimiento en el síndrome de Down. *Rev Médica Internacional sobre el síndrome de Down.* 2012; 16: 3-10.
4. Síndrome de Down, Aspectos médicos actuales. *Fundació Catalana Síndrome de Down;* 2005
5. Wilson B, Jones KB, Weedon D, Bilder D. Care of Adults With Intellectual and Developmental Disabilities: Down Syndrome. *FP Essent.* 2015 Dec; 439:20-5.
6. Ross WT1, Olsen M1. Care of the adult patient with Down syndrome. *South Med J.* 2014 Nov;107(11):715-21. doi: 10.14423/SMJ.000000000000193.
7. Jensen KM1, Taylor LC, Davis MM. Primary care for adults with Down syndrome: adherence to preventive healthcare recommendations. *J Intellect Disabil Res.* 2013 May;57(5):409-21. doi: 10.1111/j.1365-2788.2012.01545.x. Epub 2012 Mar 28.
8. Carfi A, Antocicco M, Brandi V, Cipriani C, Fiore F, Mascia D, et al. Characteristics of adults with down syndrome: prevalence of age-related conditions. *Front Med (Lausanne).* 2014 Dec 3;1:51. doi: 10.3389/fmed.2014.00051. eCollection 2014.
9. Bosch JJ. Health maintenance throughout the life span for individuals with Down syndrome. *J Am Acad Nurse Pract.* 2003 Jan; 15(1):5-17.
10. Smith DS. Health care management of adults with Down syndrome. *Am Fam Physician.* 2001 Sep 15;64(6):1031-8.
11. Cohen, W.I.; The Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG), Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 Revision (Down syndrome preventive medical checklist). *Down Syndrome Quarterly,* 1999, 4, 3, 1-16.
12. Programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down. Ed. FEISD (Federación Española del Síndrome de Down) *Down España* 2011; 89 [http://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2014/09/100L\\_guias.pdf](http://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2014/09/100L_guias.pdf).
13. Pautas de atención sanitaria para adultos con Síndrome de Down del Reino Unido. <https://www.dsmig.org.uk/information-resources/guidance-for-essential-medical-surveillance/>  
<https://www.downs-syndrome.org.uk/for-families-and-carers/health-and-well-being/health-series/>
14. Real de Asua D, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med.* 2015 Jul;26(6):385-91. doi: 10.1016/j.ejim.2015.05.003. Epub 2015 May 27. PMID: 26025226
15. Kerins G, Petrovic K, Gruman C. Medical conditions and medication use in adults with Down Syndrome: a descriptive analysis. *Down Syndrome Research and Practice* 2008; 12: 141-7.
16. Krinsky-McHale SJ, Jenkins EC, Zigman WB, Silverman W. Ophthalmic disorders in adults with down syndrome. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012; 2012:974253. doi: 10.1155/2012/974253. Epub 2012 Apr 18.
17. Manickam V1, Shott GS2, Heithaus D3, Shott SR4. Hearing loss in Down Syndrome revisited - 15 years later. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016 Sep; 88:203-7. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.07.012. Epub 2016 Jul 14.
18. Chin CJ1, Khami MM2, Husein M3. A general review of the otolaryngologic manifestations of Down Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014 Jun;78(6):899-904. doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.012. Epub 2014 Mar 20.

19. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006 Aug 15;142C(3):131-40.
20. Wallace, Robyn A, Dalton, Arthur J. Clinicians' guide to physical health problems of older adults with Down syndrome. *Journal on Developmental Disabilities*, 2006, 12, 1 (Supplement 1), 1-92.
21. Hamada T, Gejyo F, Koshino Y, Murata T, Omori M, Nishio M et al. Echocardiographic evaluation of cardiac valvular abnormalities in adults with Down's syndrome. *Tohoku J Exp Med.* 1998 May; 185(1):31-5.
22. Goldhaber SZ, Brown WD, Sutton MG. High frequency of mitral valve prolapse and aortic regurgitation among asymptomatic adults with Down's syndrome. *JAMA* 1987 Oct 2;258(13):1793-5.
23. Barnett ML, Friedman D, Kastner T. The prevalence of mitral valve prolapse in patients with Down's syndrome: implications for dental management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988 Oct;66(4):445-7.
24. British Heart Foundation. Endocarditis dental warning cards. [bhf.org.uk](http://bhf.org.uk). 2003.
25. Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with down syndrome. *Diabetes Metab J.* 2014 Dec;38(6):464-71. doi: 10.4093/dmj.2014.38.6.464. Epub 2014 Dec 15.
26. Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2014 Nov;35(11):2942-9. doi: 10.1016/j.ridd.2014.07.038. Epub 2014 Aug 8.
27. Parra P, Costa R, Real de Asua, D, Moldenhauer F, Suarez C. Atherosclerotic Surrogate Markers in Adults With Down Syndrome:A Case-Control Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2016;00: 1–7.
28. Lavigne J, Sharr C, Elsharkawi I, Ozonoff A,, Baumer N, Brasington C, et al. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: Results from a multi-institutional registry study. *Am J Med Genet A.* 2017 Jun;173(6):1539-1545. doi: 10.1002/ajmg.a.38219. Epub 2017 Mar
29. Jensen, K. M., & Bulova, P. D. (2014). Managing the care of adults with Down's syndrome. *BMJ*, 349, g5596.
30. Tenenbaum A, Chavkin M, Wexler ID, Korem M, Merrick J. Morbidity and hospitalizations of adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2012 Mar-Apr;33(2):435-41. doi: 10.1016/j.ridd.2011.09.026. Epub 2011 Dec 1.
31. Henderson A1, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract.* 2007 Jan;57(534):50-5.
32. Esbensen AJ. Sleep problems and associated comorbidities among adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2016 Jan;60(1):68-79. doi: 10.1111/jir.12236. Epub 2015 Nov 2.
33. Hill EA. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome in adults with Down syndrome. *Breathe (Sheff).* 2016 Dec;12(4):e91-e96. doi: 10.1183/20734735.012116.
34. Moore SW. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int.* 2008 Aug; 24(8):873-83. doi: 10.1007/s00383-008-2188-7. Epub 2008 Jul 17.
35. Wallace RA. Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic. *J Intellect Dev Disabil.* 2007 Mar; 32(1):45-50.
36. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IM, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016 Dec;170(12):3098-3105. doi: 10.1002/ajmg.a.37879. Epub 2016 Sep 8.

37. National Institute for Clinical Excellence [NICE]. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease – Quick reference guide. Nice clinical guideline 86. London: National Institute for Clinical Excellence [NICE]; 2015.
38. Gisbert JP, Molina-Infante J, Amador J, Bermejo F, Bujanda L, Calvet X et al. IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Dec; 39(10):697-721. doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.05.003. Epub 2016 Jun 21.
39. Florez J. Enfermedad de y síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down*. 2010; 27:63-76.
40. Head E, Lott IT, Wilcock DM, Lemere CA. Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13(1):18-29.
41. Dekker AD, Strydom A, Coppus AM, Nizetic D, Vermeiren Y, Naudé PJ et al. Behavioural and psychological symptoms of dementia in Down syndrome: Early indicators of clinical Alzheimer's disease? *Cortex*. 2015 Dec; 73:36-61. doi: 10.1016/j.cortex.2015.07.032. Epub 2015 Aug 13.
42. Prasher VP, Sachdeva N, Tarrant N. Diagnosing dementia in adults with Down's syndrome. *Neurodegener Dis Manag*. 2015; 5(3):249-56. doi: 10.2217/nmt.15.8.
43. El-Khoury M, Mourão MA, Tobo A, Battistella LR, Herrero CF, Riberto M. Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. *World Neurosurg*. 2014 Jul-Aug; 82(1-2):215-8. doi: 10.1016/j.wneu.2014.02.006. Epub 2014 Feb 14.
44. Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 Aug 15;142C(3):141-8.
45. García-Hoyos M, García-Unzueta MT, de Luis D, Valero C, Riancho JA. Diverging results of areal and volumetric bone mineral density in Down syndrome. *Osteoporos Int*. 2017 Mar;28(3):965-972. doi: 10.1007/s00198-016-3814-1. Epub 2016 Nov 12.
46. de Carvalho Mrad FC, de Bessa J Jr, de Rezende Duarte AM, Vieira AA, Araujo FC, de Sá Camargo ML, et al. Prevalence of lower urinary tract symptoms in individuals with Down syndrome. *J Pediatr Urol*. 2014 Oct;10(5):844-9. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.02.011. Epub 2014 Mar 22
47. Suzuki K, Nishimi D, Yagishita T, Takanami M, Hiruta N. Testicular tumor in Down syndrome. *Int J Urol*. 2005 Oct; 12(10):925-7.
48. Seltzer GB, Schupf N, Wu HS. A prospective study of menopause in women with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2001 Feb; 45(Pt 1):1-7.
49. McLean S, McHale C, Enright H. Hematological abnormalities in adult patients with Down's syndrome. *Ir J Med Sci*. 2009 Mar;178(1):35-8. doi: 10.1007/s11845-008-0223-2. Epub 2008 Nov 20.
50. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 2000 Jan 15; 355(9199):165-9.
51. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol*. 2001 Jul;2(7):429-36.
52. Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. *Genet Med*. 2016 Nov; 18(11):1151-1157. doi: 10.1038/gim.2016.23. Epub 2016 Mar 31.
53. Chicoine B, Roth M, Chicoine L, Sulo S. Breast cancer screening for women with Down syndrome: lessons learned. *Intellect Dev Disabil*. 2015 Apr; 53(2):91-9. doi: 10.1352/1934-9556-53.2.91.
54. Toler F. Females with Down syndrome: lost opportunities in primary care. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015 Jul; 27(7):356-62. doi: 10.1002/2327-6924.12194. Epub 2014 Nov 19.

## Tablas

Tabla 1: Patologías más prevalentes en los adultos con SD atendidos en la Unidad de Down del hospital Universitario de La Princesa (Real de Asúa et al<sup>14</sup>) en comparación con una serie obtenida en un Hospital Universitario Metropolitano de Estados Unidos (Kernig et al<sup>15</sup>).

Problema médico	Prevalencia en la Unidad de Down del Hospital de La Princesa. España Real de Asua et al. <sup>(14)</sup>	Prevalencia en Hospital Universitario metropolitano de EEUU Kerins et al. <sup>(15)</sup>
	N=144, Edad media 35+-12	N=141 Edad media 50.98
Problemas oculares	81%	ND
errores de refracción	67%	ND
cataratas	31%	14%
queratocono	7%	ND
Alteraciones de audición	37%	ND
Cardiopatía congénita	31%	18%
Sobrepeso	>50%	ND
Hipertensión arterial	0%	3%
Dislipemia	10%	9%
Apnea Obstructiva del Sueño	ND	19%
Afección respiratoria	ND	18%
Alteraciones tiroideas	56%	40%
Enfermedad Celiaca	8%	ND
Estreñimiento	33%	ND
Patología osteoarticular (artrosis)	3%	13%
Inestabilidad Atlo axoidea	5%	ND
Trast. de conducta (agresividad/agitación)	10%	ND
Trastornos del estado anímico	26%	32%
Demencia	10%	75%
Enfermedad por Reflujo Gastroesofagico	14%	14%
Osteoporosis	ND	24%
Patología cutánea	60%	26%
Crisis epilépticas	8%	21.3%
Portador hepatitis B	5%	13%
Cáncer	ND	2%

ND: no disponible

Tabla 2. Recomendaciones según guías de salud para población SD española<sup>12</sup> en comparación con las existentes en EEUU y en Reino Unido (DSMIG-USA, y DSMIG-DSA<sup>13</sup>).

Problema médico	Recomendación según guía española <sup>12</sup>	DSMIG- USA, DSMIG-DSA <sup>13</sup>
<b>Trastornos oftalmológicos</b>	Revisión anual o bienal que incluya refracción y fondo de ojo.	Misma recomendación.
<b>Trastornos otorrinolaringológicos</b>	Inspección otológica y auditiva cada 2 años.	Revisión anual.
<b>Patología Cardíaca</b>	Ecografía cardiaca cada 10 años hasta los 40 años, posteriormente cada 5 años. Revisión de cardiopatías previamente diagnosticadas. Profilaxis endocarditis infecciosa si presencia de	Auscultación cardiaca periódica, y siempre previa a cualquier procedimiento dental. Una ecografía cardiaca en la edad adulta.

	valvulopatias, cardiopatía o hipertensión pulmonar.	
<b>Síndrome Apnea del Sueño</b>	Anamnesis sobre trastornos del sueño (ronquidos, somnolencia diurna, pausas de apnea). Inspección vías aéreas. En caso de sospecha, derivación a neumología para realización de polisomnografía respiratoria.	Mismas recomendaciones.
<b>Trastornos tiroideos</b>	Control anual de función tiroidea (T4, TSH). Semestral si hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos presentes.	Mismas recomendaciones.
<b>Enfermedad Celiaca</b>	Detección de anticuerpos antitransglutaminasa IgA e Ig A total, al menos una vez en la vida adulta si asintomático. Caso de positividad, valorar biopsia intestinal. Descartar celiaquia si trastornos de ritmo intestinal, distensión abdominal, tristeza, artritis, dermatitis herpetiforme o anemia o si existieran otras enfermedades autoinmunes como diabetes o hipotiroidismo.	Mismas recomendaciones, no siendo necesaria la biopsia si niveles de anticuerpos antitransglutaminasa >10 veces el valor normal. Si ausencia de HLA DQ2 y HLA DQ8, podría evitarse el despistaje.
<b><i>Helicobacter pylori</i></b>	Sin recomendaciones.	Cribado sistemático mediante test del aliento.
<b>Trastornos de conducta y del estado de animo</b>	Evaluación neuropsicológica periódica	Mismas recomendaciones.
<b>Demencia</b>	Evaluación neuropsicológica periódica. En caso de sospechar deterioro cognitivo excluir otros procesos médicos (hipotiroidismo, déficit de vitamina B12, alteraciones del ánimo, interacciones farmacológicas...). Si se confirmase la demencia debe ser valorado por médico especialista (medicina interna, geriatría, neurología).	Mismas recomendaciones.
<b>Patología osteoarticular y osteoporosis</b>	Exploración osteoarticular cada 2 años. Valorar riesgo de osteoporosis.	Mismas recomendaciones.
<b>Inestabilidad Atlantoaxoidea</b>	Radiología simple de raquis cervical en posición neutra, hiperflexión e hiperextensión al menos una vez durante la vida adulta si asintomático.	DSA solo aconseja radiología si cervicalgia, torticolis o alteración neurológica. USA. Misma recomendación que guía española.
<b>Patología Genitourinaria</b>	Descartar criptorquidia.	Exploración testicular anual PSA si > 50 años.
<b>Patología ginecológica</b>	Abordar sexualidad y contracepción. Mismas recomendaciones para mamografía y	Mismas recomendaciones, y determinación de FSH tras más de 6



	citología que la población general.	meses sin menstruar.
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>	Determinación plasmática anual de colesterol, glucemia, peso, IMC, y tensión arterial.	Determinación de colesterol, glucemia, peso, IMC y Hemoglobina glicada.
<b>Patología cutánea</b>	Higiene cutánea, examen rutinario de la piel	Mismas recomendaciones.
<b>Patología dental</b>	Higiene de la cavidad bucal. Exposición a flúor. Revisión odontológica anual.	Mismas recomendaciones.
<b>Infecciones</b>	Estricto cumplimiento del calendario vacunal. (antitetánica, hepatitis A y B, antigripal y antineumocócica; VNP 23 y VNC 13)	Mismas recomendaciones.
<b>Polifarmacia</b>	Revisar fármacos, necesidad terapéutica, interacciones farmacológicas, correcto cumplimiento.	Mismas recomendaciones.

---

Fuente: Elaboración propia.



## Características de la Población con Síndrome de Down que desarrolla la Enfermedad de Alzheimer.

### Profile of People with Down Syndrome who develop Alzheimer's Disease.

González, M., Hospital Universitario de La Princesa, [mgcerrajero@yahoo.es](mailto:mgcerrajero@yahoo.es)

Quero, M., Hospital Universitario de La Princesa, [miriam.quero@hotmail.com](mailto:miriam.quero@hotmail.com)

Real de Asua, D., Hospital Universitario de La Princesa, [diego.realdeasua@gmail.com](mailto:diego.realdeasua@gmail.com)

Costa, R., Hospital Universitario de La Princesa, [ramoncostasegovia@gmail.com](mailto:ramoncostasegovia@gmail.com)

Parra, P., Hospital Universitario de La Princesa, [pedroatletico@hotmail.com](mailto:pedroatletico@hotmail.com)

Moldenhauer, F., Hospital Universitario de La Princesa,  
[fernando.moldenhauer@salud.madrid.org](mailto:fernando.moldenhauer@salud.madrid.org)

Suarez, C., Hospital Universitario de La Princesa, [csuarezf@salud.madrid.org](mailto:csuarezf@salud.madrid.org)

**Resumen:** Introducción: La estrecha relación observada entre el síndrome de Down (SD) y la enfermedad de Alzheimer (EA) en diferentes estudios resalta la necesidad de indagar en las características de aquellos individuos con síndrome de Down que desarrollen la enfermedad de Alzheimer. El objetivo del estudio es comparar las características demográficas y nosológicas de los sujetos con SD afectas o no de EA. Se realizó un estudio transversal sobre 71 adultos atendidos en consulta de SD en el Hospital de La Princesa (Madrid) entre 2012 y de 2015. Se analizan y comparan características biográficas (apoyo familiar, residencia, laboral) comorbilidades (enfermedades metabólicas y psiquiátricas, déficit neurosensorial) y tratamientos recibidos. Resultados: De 71 pacientes observados, 21 presentaban EA, con una edad media de 53,24 (DT 5,5). La edad media de aparición de EA fue de 50,38 (DT 5,6), siendo 52% mujeres. Tenía apoyo familiar (66,7%) y residía en domicilio (66,7%), Vs 33,3% que lo hacía en residencia. 28,6% no realizaban ninguna actividad, 14,3% asistían a un centro ocupacional y 4,8% había alcanzado la inserción laboral. Las comorbilidades más frecuentes eran hipotiroidismo (71,4%), déficit visual (cataratas; 71,4% y defectos de refracción 71,4%) y comorbilidades psiquiátricas (depresión 42,9% y epilepsia de aparición tardía 33,3%). El tratamiento con tiroxina, donezepilo y psicotrópicos era frecuente (61,9%, 66,7% y 47,6% respectivamente). En el grupo sin EA, la edad media era 49,42 con igualdad de sexos. La mayoría residía en domicilio (58%), tenía apoyo familiar (64%) y asistía a centro ocupacional (58%). La frecuencia de hipotiroidismo, déficit visual y comorbilidad psiquiátrica era menor que en el grupo anterior (52%, 46% y 34% respectivamente). En nuestro estudio si bien no se aprecian diferencias significativas en las características demográficas de ambos grupos (probablemente por el tamaño muestral) si son destacables en lo referente a las alteraciones tiroideas, visuales o psiquiátricas.

**Palabras clave:** Síndrome de Down, Trisomía 21, Enfermedad de Alzheimer, comorbilidad, envejecimiento

**Abstract:** Introduction: The link between Down Syndrome (DS) and Alzheimer's Disease (AD) in different studies shows the need to determine the characteristics of those individuals with DS who develop AD. The aim of this research is to compare demographic and clinical conditions and analyze the differences in

*two groups of adults with DS, with and without comorbid dementia. Methods: Cross sectional study of 71 adults with DS, seen in the Down Syndrome Consultation in La Princesa Hospital in Madrid, from 2012 and 2015. Demographic data (living and occupational situation, caregivers, age and gender), clinical conditions (metabolic and mental disorders, sensorial loss) and treatments received were analyzed and described between both groups. Results: 21 patients had developed AD, with an average age of 53,24 years (DS 5,5) and 52% were women. The mean age of developing AD was 50,38 (DS 5,6). 66,7% lived at home and were taken care of by their own family whereas 33,3% lived at a residence. 28,6% weren't performing any working activity, with respect to 14,3% who attended an occupational centre and 4,8% who were employed. The most frequent medical conditions were hipothyroidism (71,4%), visual impairments (cataracts 71,4%, refraction disorders 71,4%) and mental disorders (depression 42,9%, seizure above 30 years old 33,3%). Treatments with tyroxine, acetylcholinesterase inhibitors, and antipsychotics were frequent (61,9%, 66,7% and 47,6%). The mean age in the group without AD was 49,42 years with gender equality. Most lived at home (58%), their cregivers were relatives (64%), and attended an occupational centre (58%). Hipothyroidism, visual impairments and mental disorders were less frequent than in the group with AD (52%, 46% and 34%). Conclusions: Our study shows similar demographic characteristics in both groups, however there are differences in hipothyroidism, sight loss or mental disorders. Further research is needed in these items to improve the prevention, diagnosis and treatment of this pathology.*

**Keywords:** Down Syndrome, Trisomy 21, Alzheimer's Disease, commorbidity, aging

## Introducción

El Síndrome de Down fue descrito por primera vez por J. Langdon Down en 1866, aunque no fue hasta 1959 que Lejeune identificó la copia extra del cromosoma 21 en el cariotipo de los pacientes con síndrome de Down. Los continuos avances médicos han supuesto un cambio radical en la expectativa de vida de las personas afectas, virando desde los 9 años como término medio en 1929, hasta alcanzar e incluso superar los 60 años a día de hoy con una importante mejora en la calidad de vida (Glasson et al, 2002. Bittles et Glasson 2004). Esta mayor expectativa de vida ha supuesto un aumento en la prevalencia de algunas patologías médicas con diferencias clínicas con respecto al resto de la población (Roizen et Patterson 2003, Barnhart et Connolly, 2016. Real de Asua et al 2015). Entre ellas es de destacar la enfermedad de Alzheimer (Head et al, 2012, Florez J 2010).

Según envejecen los pacientes con SD el riesgo de desarrollar síntomas propios de la enfermedad de Alzheimer aumenta exponencialmente. Diferentes trabajos ofrecen prevalencias muy diversas, pero siempre mayores que en población sin SD. Mientras que entre los 20 y 29 años, ningún estudio ha encontrado demencia en adultos con SD, en el rango de 30 a 39 años la prevalencia se ha estimado entre un 0 y un 33%; incrementándose en el rango de edad de 40 a 49 años, aunque con variaciones entre 5,7 y 55%, cifras que alcanzan el 60% en algunos estudios en el rango de 50 a 59 años (Visser et al 1997, Zigman et al, 1995, Zigman y Lott, 2007). En términos medios la prevalencia parece estar en torno a un 15% (Tyrrell et al 2001, Coppus et al 2006, Head et al 2012), pero aumenta con la edad de forma muy llamativa, y lo más significativo es la precocidad con que esta enfermedad se inicia en la población con SD, aproximadamente veinte años antes que en la población general (Niewnhuis-Mark, 2009).

El diagnóstico de la EA es difícil de realizar en esta población. Antes de diagnosticar un inicio de deterioro cognitivo es preciso realizar un examen clínico completo que permita descartar otros procesos como alteraciones depresivas, cambios conductuales, pérdidas sensoriales, etc... y una exhaustiva entrevista clínica tanto con el paciente como con el cuidador principal que informe de los cambios cognitivos que ha experimentado el paciente junto con el inicio de los mismos.

A diferencia de la EA en la población general, los pacientes con SD muestran síntomas propios de la corteza prefrontal; cambios de conducta y comportamiento, deficiente comunicación social y fallos en la función ejecutiva que se observan en etapas precoces del envejecimiento y sugieren la progresión a la EA ( Burt et al 1998, Holland et al 2000, Devenny et al 2000).

A pesar de que no todos los individuos con SD desarrollan la EA, todos los pacientes a partir de los 35-40 años presentan alteraciones cerebrales neuropatogénicas propias de la EA. La sobreexpresión génica de la Proteína Precursora del Amiloide (APP) causada por la trisomía 21, con su consiguiente derivación al péptido  $\beta$  amiloide, que se deposita formando placas amiloides y la presencia de ovillos neurofibrilares formados por la proteína tau (MAPT) son la expresión morfológica de ello (Head et al 2004, Rovelet –Lecrux et al 2006, Theuns et al 2006) Por otro lado, el exceso de estrés oxidativo mantenido a lo largo de toda la vida, conlleva alteraciones mitocondriales, facilitando el envejecimiento y muerte de las células neuronales junto con una

disminución de la actividad colinérgica desde etapas bien tempranas (Cenini et al 2012, Head et al 2011). Todo ello se asocia con cambios degenerativos, disminución progresiva del volumen cerebral, especialmente en la corteza prefrontal y expansión de los ventrículos cerebrales. Estos hallazgos son objetivables en pruebas de neuroimagen a partir de los 30-35 años. (Haier et al 2008).

Se estima que aproximadamente transcurren un mínimo de 10 años desde la aparición de alteraciones neuropatológicas propias de la EA hasta el inicio de la enfermedad. Pero no todos la desarrollan. Conseguir averiguar los procesos que determinan o previenen el desarrollo de la enfermedad supone un reto para todos los profesionales. En este estudio se describen las características médicas y biográficas de una cohorte de adultos con SD analizando las diferencias entre aquellos que desarrollan la enfermedad de Alzheimer y aquellos que no.

### **Material y métodos**

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo sobre una cohorte de 71 adultos con Síndrome de Down atendidos en la consulta monográfica para atención integral a adultos con síndrome de Down, del departamento de medicina interna, del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid. Única consulta de estas características existente en la Comunidad de Madrid. Se recogieron datos durante el periodo 2012- 2015. El estudio se realizó adoptando los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica. Obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa considerando el proyecto ética y metodológicamente aceptable. No fue precisa la realización de consentimiento informado dado el carácter retrospectivo del estudio y la no intervención sobre los sujetos del mismo. Se cumplió con la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal vigente en la legislación española.

Los pacientes incluidos habían sido diagnosticados de SD mediante estudio de cariotipo (trisomía 21, no existiendo traslocaciones ni mosaicismos). Se seleccionaron aquellos pacientes con edades superiores a los 40 años distribuyéndoles en dos grupos según la presencia o no de enfermedad de Alzheimer. La elección como punto de corte de 40 años fue debido a que de los pacientes atendidos en nuestra consulta ninguno menor de 40 años presentaba EA. Veintiún pacientes habían sido diagnosticados de EA según criterios CIE-10 o DSM IV para el diagnóstico de EA. Además se habían excluido mediante las correspondientes pruebas médicas complementarias, otras causas médicas que pudieran ser los causantes del deterioro de las funciones cognitivas. A todos los pacientes, salvo en casos de falta de colaboración se les realizó una prueba de neuroimagen para apoyar el diagnóstico.

En todos los pacientes se analizaron variables demográficas: edad (años) y sexo. Variables biográficas: ocupación: inserción laboral, centro ocupacional, centro de día, etc. Lugar de residencia; vivienda familiar, residencia, piso tutelado. Cuidador principal: padres, hermanos, institucional. Patología tiroidea (hipotiroidismo). Alteraciones sensoriales (defectos de refracción, cataratas, keratocono, hipoacusia neurosensorial), enfermedades neuropsicológicas (epilepsia de aparición tardía con más de 30 años, ansiedad, depresión). Edad de inicio de enfermedad de Alzheimer. Se analizaron asimismo varios parámetros bioquímicos en análisis clínicos rutinarios realizados tras

10 horas de ayuno: ácido úrico (mg/dL), vitamina B12 (pg/mL) y vitamina D (mg/mL). También se recogieron datos sobre el tratamiento médico recibido (ansiolíticos, antidepresivos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, antiepilépticos, neurolépticos, levotiroxina, vitamina B12).

### **Análisis estadístico**

Los datos se analizaron mediante SPSS versión 15.0 para windows. Se analizó la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en la cohorte estudiada, junto con la edad media de aparición y las diferencias según el sexo. Se realizó un estudio comparativo de la prevalencia de las distintas comorbilidades médicas en ambos grupos (hipotiroidismo, defecto de refracción, cataratas, hipoacusia neurosensorial, epilepsia, depresión, ansiedad, déficit de vitamina B12 y vitamina D) y de los tratamientos médicos recibidos (ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, levotiroxina, suplementos de vitamina B12). También se analizaron diferencias en la biografía individual entre ambos grupos (vivienda habitual, cuidador principal, y ocupación laboral). Los resultados cualitativos se expresan mediante frecuencias (porcentajes) y los cuantitativos mediante medias con desviación estándar.

### **Resultados**

Se incluyeron 71 pacientes con SD mayores de 30 años, atendidos consecutivamente. El rango de edad comprendía de 40 a 62, 50,7% mujeres y 49,3% varones.

De ellos, 21 (un 29,5%) presentaban EA, con una edad media mayor que el grupo sin EA de 53,24 años (DT 5,5) siendo un 52% mujeres. La edad media de aparición de EA fue de 50,38 (DT 5,6); en el rango de edad de 40 a 49 años un 47% (n10), en el rango de 50 a 59 años un 38% (n 8), y en el rango de 60 a 69 años un 9,5% (n2).

Un 66,7% tenía apoyo familiar (un 42,9% de los padres y un 23,8% de los hermanos) y residía en domicilio (66,7%), mientras un 33,3% lo hacía en residencia. Con respecto a la vida laboral, un 28,6% no realizaban ninguna actividad, un 14,3% asistía a centros ocupacionales y el 4,8% había alcanzado la inserción laboral. Las comorbilidades médicas más frecuentes eran hipotiroidismo (71,4%), alteraciones visuales (cataratas; 71,4% defectos de refracción 71,4% y keratocono 9,5%) y comorbilidades psiquiátricas (depresión 42,9%, epilepsia de aparición tardía 33,3% y ansiedad 4,8%). Casi la mitad de los pacientes, un 47,6% presentaban déficit de vitamina D y un 19% de vitamina B 12. El tratamiento más prevalente era con inhibidores de la acetilcolinesterasa (66,7%), la tiroxina y los neurolépticos eran frecuentes (61,9%, y 47,6% respectivamente). Un 38,1% usaban antidepresivos, un 9,5% ansiolíticos y el 14,3 recibía vitamina B12.

En el grupo sin EA, con igualdad de sexos, la edad media era 49,42 (DT 4,7 en el rango de 40 a 49 años un 52% (n26), en el rango de 50 a 59 años un 46% (n23) y en el rango de 60 a 69 años un 2% (n1). La mayoría residía en domicilio (58%) frente a 34% que lo hacía en residencia y un 4% en pisos tutelados. El apoyo familiar era lo más habitual (64%) con por parte de padres (42%) como de hermanos (22%). Frente a un 30% cuyos cuidadores provenían de la residencia. Un 4% estaba insertado laboralmente, asistía a centro ocupacional el 58%. Un 18% no realizaba ninguna labor ocupacional, y un 6%

asistía a un centro de día. La frecuencia de comorbilidades médicas era menor que en el grupo anterior. Padecían hipotiroidismo un 52%, defectos de refracción un 60%, cataratas el 46%, e hipoacusia neurosensorial un 12%. Entre las patologías psiquiátricas la más habitual era la depresión (20%), presentaban ansiedad un 14% y epilepsia de aparición tardía un 4%. El tratamiento más prevalente era la tiroxina (44%), un 32% usaba psicotrópicos, un 26% antidepressivos, el 14% ansiolíticos y un 4% suplementos de vitamina B12 e inhibidores de la acetilcolinesterasa.

### **Discusión**

Los estudios de prevalencia de EA en la población con SD ofrecen cifras que varían sustancialmente entre el 7 y el 50%, probablemente por la dificultad de establecer un diagnóstico en base exclusivamente a criterios clínicos en una población con dificultad intelectual y las distintas edades de las series estudiadas. Las cifras que ofrece nuestro estudio se asemejan a otros estudios realizados. Asimismo, el inicio de la clínica compatible con la EA es considerablemente más baja que en la población general y se asemeja a la ofrecida en otros estudios. Pasados los 60 años la prevalencia desciende notablemente probablemente por la mortalidad mayor en edades más tempranas de los adultos con SD y enfermedad de Alzheimer frente a los que no la padecen. Algunos estudios indagan en la posible mayor susceptibilidad de las mujeres con SD de padecer EA, particularmente a partir de la menopausia. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas, siendo el porcentaje de mujeres y hombre similares en los rangos de edad de los distintos grupos.

Las variables demográficas fueron similares en ambos grupos. Son destacables las diferencias en las patologías médicas comparadas en ambos grupos. El hipotiroidismo es más prevalente, los trastornos visuales (tanto defectos de refracción como cataratas), la hipoacusia neurosensorial y la patología neuropsiquiátrica. Existen pocos estudios que relacionen el hipotiroidismo con el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer, en nuestro análisis tan solo se recoge la presencia del mismo. No se analizan los valores de las hormonas tiroideas, ni de los anticuerpos. Con respecto a los defectos sensoriales tanto visuales como auditivos pueden producir reacciones de conducta que hagan sospechar una enfermedad de Alzheimer, por ello es tan importante descartarlos siempre antes de realizar un diagnóstico. Nuestro grupo con enfermedad de Alzheimer presentaba mayor prevalencia de alteraciones sensoriales pero se descartó mediante una evaluación completa que fueran los responsables del deterioro cognitivo. La comorbilidad neuropsiquiátrica es habitual en todo paciente diagnosticado de EA, y las prevalencias observadas en nuestro estudio son similares tanto a la población general con EA como a la población con SD y EA.

### **Conclusión**

Los resultados de nuestro estudio denotan la necesidad de promover estudios que permitan un conocimiento más profundo de las características de estos sujetos con SD que desarrollan EA y las variables asociadas a su desarrollo para poder poner en marcha medidas encaminadas a su prevención, si posible, diagnóstico y tratamiento más precoz. El avance en este conocimiento puede tener implicaciones no solo en la

población con SD sino también en población general.



## Bibliografía

- Down, J. L. (1866). Observations on an ethnic classification of idiots. *Mental Retardation*, 33(1), 54–56.
- Lejeune, J., Gautier, M., & Turpin, R. (1959). Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Séances De l'Académie Des Sciences*, 248(11), 1721–1722.
- Glasson, E. J., Sullivan, S. G., Hussain, R., Petterson, B. A., Montgomery, P. D., & Bittles, A. H. (2002). The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clinical Genetics*, 62(5), 390–393.
- Bittles, A. H., & Glasson, E. J. (2004). Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(4), 282–286.
- Roizen, N. J., & Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *Lancet*, 361(9365), 1281–1289. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X)
- Barnhart, R. C., & Connolly, B. (2007). Aging and Down syndrome: implications for physical therapy. *Physical Therapy*, 87(10), 1399–1406. <http://doi.org/10.2522/ptj.20060334>
- Real de Asua, D., Quero, M., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2015). Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 385–391. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.003>
- Flórez, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*, Vol 27, 63-76.
- Visser, F. E., Aldenkamp, A. P., van Huffelen, A. C., Kuilman, M., Overweg, J., & van Wijk, J. (1997). Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *American Journal of Mental Retardation: AJMR*, 101(4), 400–412.
- Zigman, W. B., & Lott, I. T. (2007). Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(3), 237–246. <http://doi.org/10.1002/mrdd.20163>
- Zigman WB, Schupf N, Sersen E, Silverman W. (1995) Prevalence of dementia in adults with and without Down síndrome. *Am J Ment Retard*; 100:403-12.
- Tyrrell J, Cosgrave M, Mc Carron M, Mc Pherson J, Calvert J, Kelly A, et al. (2001). Dementia in people with Down Syndrome. *Int Geriatr Psychiat*; 16: 1168-74.
- Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ Visser F, van Gool P, Eikelenboom P et al. (2006) Dementia and mortality in persons with Down síndrome. *J intellect Disabil res*: 50:768-77.
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F. (2000) Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *J Intellect Disabil Res.*; 44(Pt. 2): 138–46.
- Burt DB, Loveland KA, Primeaux-Hart S, Chen YW, Phillips NB, Cleveland LA, Lewis KR, Lesser J, Cummings E. (1998) Dementia in adults with Down syndrome: diagnostic

challenges. *Am J Ment Retard.* 103(2):130–45.

Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, Sersen G, Silverman WP. (2000). Sequence of cognitive decline in dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.*; 44(Pt 6):654–65.

Head E, Lott IT. (2004). Down syndrome and beta-amyloid deposition. *Curr Opin Neurol.*; 17(2):95– 100.

Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Meur NL, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillet S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Campion D. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet.*; 38(1):24–6.

Theuns J, Brouwers N, Engelborghs S, Sleegers K, Bogaerts V, Corsmit E, De Pooter T, van Duijn CM, De Deyn PP, Van Broeckhoven C. (2006) Promoter mutations that increase amyloid precursor- protein expression are associated with Alzheimer disease. *Am J Hum Genet.*; 78(6):936–46.

Nistor M, Don M, Parekh M, Sarsoza F, Goodus M, Lopez GE, Kawas C, Leverenz J, Doran E,

Lott IT, Hill M, Head E. (2007) Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiol Aging.*; 28(10):1493–506.

Head E, Doran E, Nistor M, Hill M, Schmitt FA, Haier RJ, Lott IT. (2011) Plasma amyloid-beta as a function of age, level of intellectual disability, and presence of dementia in Down syndrome. *J Alzheimers Dis.*; 23(3):399–409.

Cenini G, Dowling AL, Beckett TL, Barone E, Mancuso C, Murphy MP, Levine H, Lott IT, Schmitt FA, Butterfield DA, Head E. (2012) Association between frontal cortex oxidative damage and beta-amyloid as a function of age in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta.*; 1822(2):130– 8.

Haier RJ, Head K, Head E, Lott IT. (2008) Neuroimaging of individuals with Down's syndrome at-risk for dementia: evidence for possible compensatory events. *Neuroimage.*; 39(3):1324–32.



## Hallazgos en la tomografía axial computerizada (tac) cerebral en adultos con síndrome de down.

### Findings in brain TC in adults with down's syndrome.

Quero, M. Hospital Universitario de La Princesa, [miriam.quero@hotmail.com](mailto:miriam.quero@hotmail.com)

González, M. Hospital Universitario de La Princesa, [mgcerrajero@yahoo.es](mailto:mgcerrajero@yahoo.es)

Real de Asua, D. Hospital Universitario de La Princesa, [diego.realdeasua@gmail.com](mailto:diego.realdeasua@gmail.com)

Costa, R. Hospital Universitario de La Princesa, [ramoncostasegovia@gmail.com](mailto:ramoncostasegovia@gmail.com)

Parra, P. Hospital Universitario de La Princesa, [pedroatletico@hotmail.com](mailto:pedroatletico@hotmail.com)

Moldenhauer, F. Hospital Universitario de La Princesa, [fernando.moldenhauer@salud.madrid.org](mailto:fernando.moldenhauer@salud.madrid.org)

Suárez, C. Hospital Universitario de La Princesa, [csuarezf@salud.madrid.org](mailto:csuarezf@salud.madrid.org)

**Resumen:** La relación entre síndrome de Down y Enfermedad de Alzheimer está demostrada. Por la presencia de una copia extra del cromosoma 21, los adultos mayores de 40 años con síndrome de Down, desarrollan las características neuropatológicas de este tipo de demencia. Antes incluso de que aparezca sintomáticamente pueden observarse las alteraciones radiológicas características de la misma. El objetivo del estudio es describir los hallazgos encontrados en TAC cerebral en adultos con síndrome de Down. Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal con 52 adultos atendidos en el consulta monográfica en un hospital de Madrid entre 2012 y 2015. Realizando evaluaciones periódicas y solicitando estudio de neuroimagen en personas mayores de 35 años sin deterioro cognitivo o como apoyo al diagnóstico. Resultados: La edad media de los adultos incluidos fue 50,8 años (DT 8) e igualdad de sexos, realizando primer TAC a una edad media de 49,3 años. Sólo un 28,8% presentaban deterioro cognitivo previo a la realización de la prueba de imagen, aunque un 34,6% resultaron con hallazgos radiológicos propios de la EA. Los signos radiológicos encontrados fueron atrofia cortical 51,9%, ensanchamiento ventricular 38,5%, ensanchamiento de surcos 36,5%, ensanchamiento de la cisura de Silvio 13,5% y atrofia del hipocampo 1,9%. En un 15,4% los hallazgos fueron compatibles con alteraciones vasculares. Al 25% de estos pacientes se les realizó un segundo TAC a una edad media de 53,7 años, en su gran mayoría, por empeoramiento clínico (76,9%) En estos casos, los hallazgos fueron compatibles con EA en un 84,6%. La esperanza de vida en las personas con síndrome de Down ha aumentado significativamente en los últimos años lo que ha hecho que se incremente la prevalencia de enfermedades específicas, incluida la enfermedad de Alzheimer. Resulta imprescindible indagar en este campo para establecer los posibles beneficios de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

**Palabras clave:** Síndrome de Down, tomografía axial computerizada, enfermedad de Alzheimer, demencia, envejecimiento.

**Abstract:** *The association between Down's syndrome and Alzheimer's disease has been shown in different studies. Due to the extra 21st chromosome, adults older than 40 years with Down's syndrome develop the neuropathological features found in this type of dementia. Prior to the development of symptoms, neuroimaging tests may show specific Alzheimer's alterations. The aim of this study is to describe the findings in brain CT scan in adults with Down's syndrome. A cross-sectional study with 52 patients seen in Down's Syndrome consultation from La Princesa's University Hospital (Madrid) between 2012 and 2015 was carried out. Clinical evaluations were made periodically and brain CT scan was obtained for adults with Down's syndrome older than 35 years old regardless of the diagnosis of cognitive impairment. Results: The average age was 50,8 years old (SD 8), with the same proportion of men and women. The first brain CT scan was performed at the average age of 49.3 (SD 8). Only 28.8% of patients had cognitive impairment prior to the neuroimaging test; 34.6% of those patients showed imaging features of Alzheimer's disease. The more frequent radiological findings were: cortical atrophy (51,9%), ventricles widening (38,5%), sulci widening (36,5%), Sylvian fissure widening (13,5%) and hippocampal atrophy (1,9%). In 15,4% of cases, findings were due to cerebrovascular incidents. A second brain CT scan was made to 25% of patients at an average age of 53,7 years old (SD 6.4), mostly because symptoms of cognitive impairment appeared (76,9%). The results were consistent with Alzheimer's disease in 84,6% of cases. Significant improvements in the lifespan of adults with Down's syndrome has led to an increasing risk of developing certain pathologies, including Alzheimer's disease. The effects of an early diagnosis and treatment should be assessed by further research.*

**Key words:** *Down's syndrome, brain CT scan, Alzheimer's disease, dementia, Aging.*

## **Introducción**

El síndrome de Down constituye la causa de discapacidad intelectual de origen genético más frecuente en la población mundial afectando aproximadamente a 1/700-800 nacidos vivos (Rachidi, 2008). Por el cromosoma 21 triplicado, existe sobreexpresión de varios genes localizados en el mismo lo que da lugar a un aumento del estrés oxidativo, el envejecimiento prematuro con edad biológica aumentada y mortalidad más temprana (Ait Yahya-Graison, 2007; Baird y Sadovnick, 1988). Gracias a los importantes avances en la atención médica, educación y en el apoyo social, la esperanza de vida de los adultos con síndrome de Down y su calidad de vida se han incrementado progresivamente en las últimas décadas (Jensen, 2013; Roizen, 2003; Yang, 2012) aumentando la edad media de muerte de los 25 años en 1983 a los 55-60 años en la actualidad (Farriols, 2012; Zigman, 2013).

Existe un riesgo en las personas con esta trisomía para presentar en la edad adulta, patologías específicas, diferentes de las de los niños con síndrome de Down y de la población general (Kerins, 2008; Baird y Sadovnick, 1988) entre ellas, la demencia por enfermedad de Alzheimer cuya tasa de aparición es mayor que en personas sin esta trisomía y además aparece a una edad más temprana (hasta 20 años antes) (Nieuwenhuis-Mark, 2009). A medida que van envejeciendo los pacientes con síndrome de Down, la prevalencia de enfermedad de Alzheimer aumenta de forma muy llamativa. Los porcentajes, que difieren en las distintas series, se encuentran en torno al 13% en el rango de edad de 40-49 años hasta el 48% en los mayores de 50 años (Real de Asua, 2015)

El cromosoma 21 contiene varios genes que se piensa que juegan un papel primordial en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. La sobreexpresión del gen de la proteína precursora de amiloide (APP) que está localizado en dicho cromosoma, conduce al desarrollo más temprano de placas de  $\beta$ -amiloide y la acumulación de ovillos neurofibrilares por acumulación de la proteína tau (MAPT), produciéndose patología cerebral, daño oxidativo, neuroinflamación y pérdida de neuronas. Estos hallazgos aparecen en todos los adultos con síndrome de Down a partir de una determinada edad, pero no todos desarrollarán la clínica por lo que, se piensa, que deben existir mecanismos compensadores que todavía hace falta investigar, que actúan de forma protectora y hacen que se retrase la aparición de los síntomas. (Head, 2016)

Se han publicado guías para ayudar en el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de personas con discapacidad intelectual y demencia, pero el manejo resulta todavía difícil. La evaluación clínica continúa siendo el pilar fundamental para el diagnóstico, utilizando los test de evaluación y el estudio de neuroimagen como herramientas de apoyo (Prasher, 2015).

Es importante resaltar que si para hablar de demencia, es necesario objetivar un deterioro intelectual global y progresivo que implica una pérdida de habilidades e interferencia en la vida diaria, en el caso, del síndrome de Down hay que tener en cuenta el nivel previo de cada una de las personas ya que, la forma en que se manifiesta, dependerá del funcionamiento intelectual y el grado de dependencia previos (Esteba-Castillo, 2012). El deterioro suele comenzar con síntomas poco específicos por lo que será necesario el

seguimiento longitudinal de cada individuo y se recomienda realizar varias valoraciones para evitar hacerlo de forma incorrecta en una única consulta (Prasher, 2015).

El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer exige, en primer lugar, descartar mediante la realización de exámenes clínicos y análisis, otros procesos intercurrentes (tabla 1) que puedan estar afectando en el funcionamiento intelectual de las personas con síndrome de Down.

Depresión y otros problemas psicológicos
Apnea del sueño
Trastorno tiroideo
Déficit de vitamina B12
Enfermedades metabólicas (renales, diabetes, anomalías del calcio)
Enfermedad celíaca
Pérdida de audición o de visión
Inestabilidad atlo-axoidea u otros problemas cervicales
Cardiopatías
Trastornos convulsivos
Hidrocefalia con presión normal
Efectos secundarios de los medicamentos
Dolor crónico por diversas causas (cólicos, artrosis, etc.)

Tabla 1. Procesos patológicos que se deben descartar antes de diagnosticar enfermedad de alzheimer en las personas con síndrome de down (Benejam, 2009)

Los síntomas iniciales de la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down pueden ser distintos a los del resto de la población. Comienzan, en muchos casos, con cambios en el carácter y en la personalidad, en la motivación o por cambios en el comportamiento social, por lo que se cree que los criterios diagnósticos CIE-10 (Tabla 2) son más apropiados que otros que ponen más énfasis en déficits en múltiples áreas cognitivas y no tanto en los cambios comportamentales (Benejam, 2012). Suelen aparecer síntomas propios de la disfunción de la corteza prefrontal tales como la indiferencia, falta de cooperación, apatía, deficiente comunicación social y alteraciones en las diversas manifestaciones del funcionamiento adaptativo (Flórez, 2010).

*Deterioro de la memoria*

Evidente sobre todo para el aprendizaje de nueva información, aunque en los casos más graves también puede afectarse la evocación previamente aprendida. La alteración incluye tanto el material verbal como el no verbal.

*Deterioro de otras habilidades cognoscitivas*

Caracterizado por un deterioro en el juicio y pensamiento, tales como la planificación y organización, y en el procesamiento general de la información. Debe verificarse el deterioro en relación a un nivel más alto de funcionamiento previo.

*Conciencia del entorno*

Ausencia de obnubilación de la conciencia durante un período lo suficientemente largo que permita la demostración del deterioro de la memoria y de otras funciones cognitivas

*Deterioro del control emocional, motivación o un cambio en el comportamiento social*

Los cambios se manifiestan al menos por uno de los siguientes: 1) Labilidad emocional; 2) Irritabilidad; 3) Apatía; 4) Embrutecimiento del comportamiento social.

*Duración*

Para que el diagnóstico clínico sea seguro, el deterioro de la memoria y de las otras habilidades cognoscitivas debe haberse presentado al menos durante 6 meses

Tabla 2: Criterios generales de demencia CIE-10. (McGuire, 2010)

En la morfología cerebral del adulto con síndrome de Down existen algunas anomalías presentes desde el desarrollo y otras que aparecen y progresan por el envejecimiento prematuro que se asemejan a las encontradas en la enfermedad de Alzheimer. Todas las personas con síndrome de Down mayores de 40 años desarrollan las lesiones neuropatológicas características de la enfermedad de Alzheimer aunque no todas la manifestarán clínicamente.

Se puede ver una atrofia generalizada de la corteza cerebral, más llamativa en lóbulos temporales, así como cambios en el parahipocampo/hipocampo, el tálamo, el núcleo caudado y el lóbulo frontal acompañándose de una dilación secundaria del sistema ventricular (Prasher, 2015; Esteba-Castillo, 2012)

El objetivo de este estudio es describir los hallazgos radiológicos encontrados en un grupo de pacientes adultos con síndrome de Down a partir de los 35 años con o sin deterioro cognitivo. Dado que es a partir de esa edad cuando comienzan a describirse los datos de demencia ayudaría a establecer pautas de diagnóstico y tratamiento precoces.

## **Material y métodos**

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo longitudinal con 52 adultos con diagnóstico de Síndrome de Down que son atendidos en la consulta monográfica que fue creada para su atención integral en 2005 por el departamento de Medicina Interna en el Hospital Universitario de La Princesa en Madrid (única en esta comunidad) en la que, desde entonces, se atienden más de novecientos adultos principalmente de la Comunidad

de Madrid. El estudio se ha realizado adoptando los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica. Se ha obtenido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa que ha considerado el proyecto y la hoja de información al paciente de consentimiento informado para ser incluido en el estudio, como ética y metodológicamente aceptables. Así mismo, se ha cumplido la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal según la normativa vigente en la legislación española.

Los pacientes incluidos han sido seleccionados atendiendo primero al diagnóstico de síndrome de Down mediante cariotipo, con edad  $\geq 35$  años quedando divididos en dos grupos según la sospecha clínica de deterioro cognitivo de acuerdo con los criterios CIE-10 para el diagnóstico de demencia y habiéndose excluido otros procesos patológicos que pueden llevar al diagnóstico erróneo de una demencia mediante los exámenes oportunos. Dado que el objeto de estudio es la prueba de neuroimagen, han sido excluidos todos aquellos adultos en los que, por cualquier causa, no ha sido posible su realización.

Se han evaluado clínicamente, mediante entrevista clínica, en consultas periódicas, conjuntamente con familiares y/o cuidadores principales para recabar la información necesaria para establecer el nivel basal de autonomía y habilidades de cada uno de los pacientes y cuáles están siendo las características de su envejecimiento, pudiendo contar, en los casos necesarios, con la ayuda de la psicóloga clínica y el psiquiatra del hospital especializados en la atención a pacientes adultos con síndrome de Down.

Se ha solicitado estudio basal de neuroimagen en personas a partir de 35 años con sospecha de deterioro cognitivo como apoyo al diagnóstico y en aquellos que no mostraban datos clínicos de deterioro cognitivo como estudio basal para observar los cambios y poder correlacionarlos con los cambios clínicos. En algunos casos, al objetivarse empeoramiento clínico o con duda en el diagnóstico se solicitó un segundo TAC.

El análisis de los datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 20.0.0, IBM Corp). Los sujetos fueron clasificados dentro de los grupos de acuerdo a la sospecha diagnóstica de deterioro cognitivo y según el sexo para obtener como objetivo principal la prevalencia de los diferentes hallazgos radiológicos que aparecen en los TAC cerebrales junto con la edad media de aparición y de realización del primer TAC así como la de aparición de mayor deterioro. Las variables cualitativas han sido expresadas como frecuencias absolutas (porcentajes) y las cuantitativas como media  $\pm$  desviación estándar.

## **Resultados**

Se revisaron 52 personas con edad media de 50,8 años ( $\pm 8$ ) e igualdad de sexos, cuyo primer TAC se realizó a una edad media de 49,3 años ( $\pm 8$ ), los signos radiológicos encontrados de forma global fueron atrofia cortical 51,9%, ensanchamiento ventricular 38,5%, ensanchamiento de surcos 36,5%, ensanchamiento de la cisura de Silvio 13,5% y atrofia del hipocampo 1,9%. En un 15,4% los hallazgos fueron compatibles con alteraciones vasculares. Al 25% de estos pacientes se les realizó un segundo TAC a una



edad media de 53,7 años ( $\pm 6,4$ ), en su gran mayoría, por empeoramiento clínico (76,9%)  
En estos casos, los hallazgos fueron compatibles con EA en un 84,6%. (Tabla 3)

En los pacientes evaluados, con sospecha de deterioro cognitivo, se objetivaron principalmente cambios conductuales y de atención, en algunos casos desencadenados por procesos de base afectiva reactivos por cambios en el entorno, cierto deterioro instrumental, a veces precisaban mayor supervisión para las actividades básicas de la vida diaria o se objetivaba menos habilidad cotidiana con una pérdida de memoria reciente, estos cambios cada vez son más llamativos según va evolucionando la enfermedad (Figura 1).

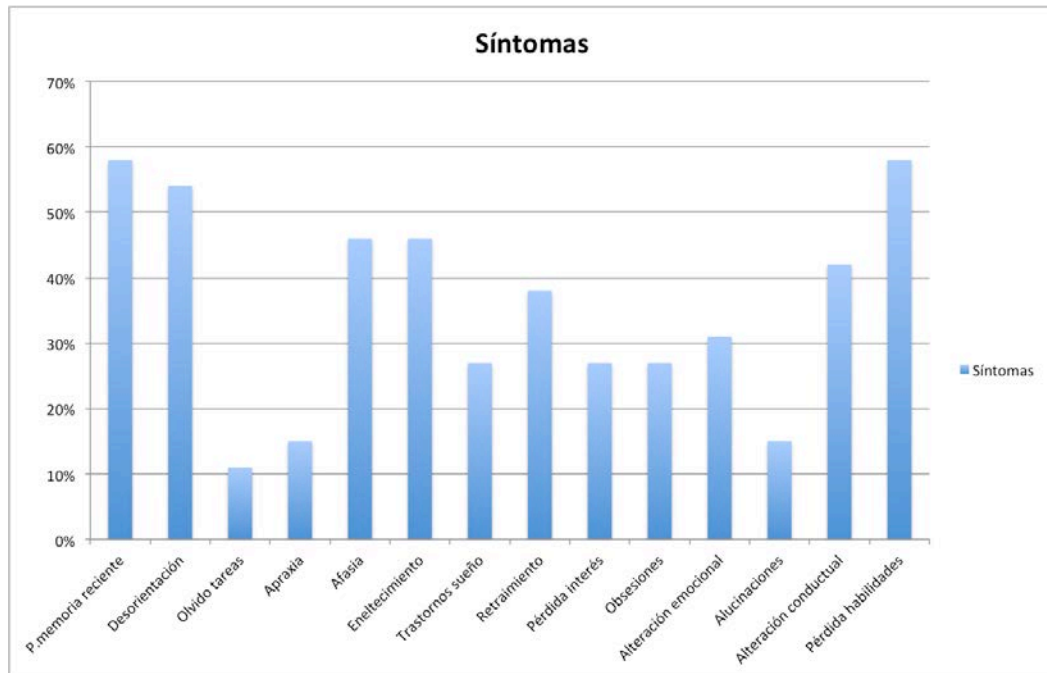


Figura 1. Síntomas de deterioro cognitivo en nuestra muestra

Al dividir a los pacientes por grupos encontramos que sólo un 28,8% de los 52 del total de la muestra presentaban deterioro cognitivo previo a la realización de la prueba de imagen, aunque un 34,6% resultaron con hallazgos radiológicos propios de la EA. En este grupo, la media de edad era de 55,5 años ( $\pm 6,5$ ), mayor que en el grupo sin sospecha de deterioro cognitivo, habiéndose realizado el primer TAC a una edad media de 54,2 años ( $\pm 6,7$ ), siendo un 46,6% hombres. Los hallazgos radiológicos fueron atrofia cortical 80%, ensanchamiento ventricular 53,3%, ensanchamiento de surcos 46,6%, ensanchamiento de la cisura de Silvio 6,6% y atrofia del hipocampo 6,6%. En un 33,3% se objetivaron alteraciones vasculares. Los hallazgos fueron compatibles con enfermedad de Alzheimer en un 60%.

En el grupo sin sospecha clínica de deterioro cognitivo (71,1%) , la media de edad era 47,6 años ( $\pm 7,8$ ) habiéndose realizado el primer TAC a una edad media de 47,3 años ( $\pm 7,5$ ),

siendo un 51,3% hombres. Los hallazgos radiológicos fueron atrofia cortical 40,5%, ensanchamiento ventricular 32,4%, ensanchamiento de surcos 32,4%, ensanchamiento de la cisura de Silvio 16,2%, alteraciones vasculares en un 8,1%. Los hallazgos fueron compatibles con enfermedad de Alzheimer en un 24,3%.

<i>Características</i>	Total (n=52)	Sospecha DC (n=15)	No sospecha DC (n=37)	2 TAC(n=13)
Edad	50,8 años (±8)	55,5 años (±6,5)	47,6 años (±7,8)	53,7 años (±6)
Sexo (varón)	26 (50%)	7 (46,6%)	19 (51,3%)	4 (30,7%)
Edad primer TAC	49,3 años (±8)	54,2 años (±6,7)	47,3 años (±7,5)	
<i>Hallazgos Radiológicos</i>				
Atrofia cortical	27 (51,9%)	12 (80%)	15 (40,5%)	
Ensanchamiento ventrículos	20 (38,5%)	8 (53,3%)	12 (32,4%)	
Ensanchamiento surcos	19 (36,5%)	7 (46,6%)	12 (32,4%)	
Ensanchamiento cisura Silvio	7 (13,5%)	1 (6,6%)	6 (16,2%)	
Atrofia hipocampo	1 (1,9%)	1 (6,6%)	0	
Alteraciones vasculares	8 (15,4%)	5 (33,3%)	3 (8,1%)	
Hallazgos radiológicos EA	18 (34,6%)	9 (60%)	9 (24,3%)	11 (84,6%)
Empeoramiento clínico				10 (76,9%)

Tabla 3. Hallazgos radiológicos en TAC (DC: deterioro cognitivo, EA: enfermedad de Alzheimer, TAC: tomografía axial computerizada)

En relación a los síntomas diagnósticos de deterioro cognitivo, es llamativo la importante aparición de trastornos de memoria en nuestro estudio que no está claramente establecido en las fases iniciales de Enfermedad de Alzheimer en síndrome de Down en diferentes revisiones, quizá por no haber hecho distinciones entre los distintos grados de deterioro cognitivo, habiendo realizado una valoración global de los datos clínicos que aparecen en el curso de la enfermedad.

Se ponen de manifiesto cuáles son las alteraciones radiológicas más frecuentemente encontradas, similares a las de otras series, sobre todo la atrofia cortical generalizada con ensanchamiento de ventrículos como mecanismo compensador y como existe un gran empeoramiento radiológico en relación con el agravamiento de los síntomas clínicos de demencia.

También cabe destacar, los altos porcentajes de alteraciones vasculares en los hallazgos de neuroimagen que se ha visto que tiene importante contribución en la demencia en la población general pero que todavía no están bien estudiados en el síndrome de Down. Los adultos con síndrome de Down muestran una baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (no existe arteriosclerosis y se objetivan cifras bajas de tensión arterial) y la patología cerebrovascular se relaciona con el depósito de amiloide en las paredes de arterias y arteriolas, lo que se conoce como angiopatía amiloide cerebral y que se relaciona principalmente con la aparición de microhemorragias.

## **Conclusiones**

La relación neuropatológica entre el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer está ampliamente demostrada así como una mayor prevalencia de este tipo de demencia con respecto a la población general y su aparición más temprana en relación con la presencia de trisomía del cromosoma 21.

Según ha aumentado la esperanza de vida en el síndrome de Down, se han desarrollado estudios en los que se trata de establecer la prevalencia real de esta enfermedad en el SD mostrando datos muy dispares lo que pone de manifiesto, la dificultad que todavía existe para el diagnóstico preciso de deterioro cognitivo en pacientes en los que, en la mayoría de ocasiones, por la dificultad para expresarse o por el nivel previo de autonomía, se pueden confundir con otras entidades. Lo que, en ocasiones, lleva al retraso en el diagnóstico y en el tratamiento del que se beneficiarían en etapas más tempranas.

Dado que también es sabido que en el síndrome de Down, antes incluso de que aparezcan síntomas de deterioro cognitivo, pueden objetivarse hallazgos radiológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer, es necesario trabajar en este campo para tratar de correlacionar los hallazgos radiológicos con fases tempranas de diagnóstico fusionando los datos clínicos con la neuroimagen y establecer unas pautas de actuación mediante estudios más ambiciosos que se puedan generalizar al resto de la población con síndrome de Down.

## Bibliografía

- Rachidi, M., & Lopes, C. (2008). Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: a consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 12(3), 168–182. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.08.010>.
- Aït Yahya-Graison, E., Aubert, J., Dauphinot, L., Rivals, I., Prieur, M., Golfier, G., ... Potier, M.-C. (2007). Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. *American Journal of Human Genetics*, 81(3), 475–491. <http://doi.org/10.1086/520000>.
- Farriols, C. (2012). Specific aspects of ageing in Down's syndrome. *International Medical Review on Down Syndrome*, 16, 3-10.
- Baird, P. A., & Sadovnick, A. D. (1988). Life expectancy in Down syndrome adults. *Lancet*, 2(8624), 1354–1356.
- Jensen, K. M., & Davis, M. M. (2013). Health care in adults with Down syndrome: a longitudinal cohort study. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 57(10), 947–958. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01589.x>.
- Roizen, N. J., & Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *Lancet*, 361(9365), 1281–1289. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X).
- Yang, Q., Rasmussen, S. A., & Friedman, J. M. (2002). Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*, 359(9311), 1019–1025.
- Zigman, W. B. (2013). Atypical aging in down syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 18(1), 51–67. <http://doi.org/10.1002/ddrr.1128>
- Kerins, G., Petrovic, K., Bruder, M. B., & Gruman, C. (2008). Medical conditions and medication use in adults with Down syndrome: a descriptive analysis. *Down's Syndrome, Research and Practice: The Journal of the Sarah Duffen Centre / University of Portsmouth*, 12(2), 141–147. <http://doi.org/10.3104/reports.2009>
- Nieuwenhuis-Mark, R. E. (2009). Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Research in Developmental Disabilities*, 30(5), 827–838. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.01.010>
- Real de Asua, D., Quero, M., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2015). Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 385–391. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.003>
- Head, E., Lott, I. T., Wilcock, D. M., & Lemere, C. A. (2016). Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology. *Current Alzheimer Research*, 13(1), 18–29.
- Prasher, V. P., Sachdeva, N., & Tarrant, N. (2015). Diagnosing dementia in adults with Down's syndrome. *Neurodegenerative Disease Management*, 5(3), 249–256.

<http://doi.org/10.2217/nmt.15.8>

- Esteba-Castillo, S., García, J., Novell, R.. (2012). Perfiles neuropsicológicos: guía para la evaluación e intervención del deterioro cognitiva en las personas con síndrome de Down. enero 20, 2016, de Fundación Iberoamericana Down21 Sitio web: <http://www.down21materialdidactico.org/revistaadultos/revista12/perfiles-neuropsicologicos.asp>
- McGuire, D. Chicoine, B. (2010). Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Santander: Fundación Iberoamericana Down21.
- Benejam B. (2009). Síntomas de demencia en el síndrome de Down. *International Medical Review on Down Syndrome*, 13, 18-21.
- Flórez, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revisa síndrome de Down*, 27, 63-76.



## Perfil clínico y principales comorbilidades de los adultos españoles con síndrome de Down

### Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome

**Real de Asúa, D.**, Unidad de Atención a Adultos con Síndrome de Down, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España, [diego.realdeasua@gmail.com](mailto:diego.realdeasua@gmail.com)

**Quero, M.**, Unidad de Atención a Adultos con Síndrome de Down, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España, [miriam.quero@hotmail.com](mailto:miriam.quero@hotmail.com)

**González, M.** Unidad de Atención a Adultos con Síndrome de Down, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España, [mqcerrajero@yahoo.es](mailto:mqcerrajero@yahoo.es)

**Moldenhauer, F.**, Unidad de Atención a Adultos con Síndrome de Down, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España [fernando.moldenhauer@salud.madrid.org](mailto:fernando.moldenhauer@salud.madrid.org)

**Suárez, C.**, Unidad de Atención a Adultos con Síndrome de Down, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España [csuarezf@salud.madrid.org](mailto:csuarezf@salud.madrid.org)

**Resumen:** La esperanza de vida de las personas con síndrome de Down (SD) ha aumentado drásticamente en las últimas décadas. El objetivo del presente trabajo es describir las principales características demográficas y clínicas de una cohorte de adultos con SD y analizar sus diferencias según edad y sexo. Se realizó un estudio transversal retrospectivo sobre personas con SD elegidas mediante muestreo consecutivo de entre las atendidas en el periodo entre enero 2012 y marzo 2013. Se analizaron variables socio-demográficas, antropométricas, clínicas (patologías previas, medicación activa y cuestionario dietético) y de laboratorio. Los resultados se compararon entre grupos (SD vs controles), ajustados por edad y sexo. Los adultos con SD tenían  $35 \pm 12$  años de edad (rango 17–65), y el 51% eran varones. La mayor parte de los sujetos vivían en su residencia familiar (112, 78%), y los padres eran los cuidadores principales en un 73% de los casos. La patología oftalmológica (117 adultos, 81%), dermatológica (86, 60%), tiroidea (81, 56%), gastrointestinal (73, 51%), y psicopatológica (58, 40%) fueron las más frecuentemente encontradas. Las cataratas (14, 61%), queratocono (4, 17%), demencia (11, 48%), y las crisis comiciales (6, 26%) fueron más frecuentes en adultos con SD mayores de 50 años ( $p < 0.001$  for the comparisons). No se encontraron diferencias clínicamente relevantes en el análisis por sexos. Las medicaciones más frecuentemente utilizadas fueron levotiroxina (70 sujetos, 48.6%), vitamina D (50, 34.7%), antidepresivos (32, 22%), and antipsicóticos (31, 21.5%). Como conclusiones, los adultos con SD presentan una elevada prevalencia de múltiples comorbilidades médicas tratables, propias de un proceso de envejecimiento precoz, incluso a partir de la tercera década de la vida. Entre ellas, destacan la patología oftalmológica, las alteraciones tiroideas, el deterioro cognitivo y la psicopatología. Por este motivo, la atención especializada en el contexto de equipos multidisciplinares se convierte en imprescindible en esta población.

**Palabras clave:** síndrome de Down, comorbilidad, hipotiroidismo, obesidad, demencia

**Abstract:** *Background: The life expectancy of adults with Down syndrome (DS) has significantly increased in the last decades. We aim to describe the main demographic and clinical characteristics of a cohort of adults with DS, and analyse their differences according to age and gender groups. Methods: Cross-sectional study of 144 adults with DS from the outpatient clinic of a tertiary care hospital in Madrid, Spain, recruited between February 2012 and March 2013. Demographic data (age, gender, living situation, caregivers, and working situation), clinical conditions, prior medications, and laboratory data were measured and compared between groups. Results: Adults with DS were  $35 \pm 12$  years old (range 17–65), and 51% were males. Most subjects lived with their families (112, 78%), and parents were the main caregivers in 73% of cases. However, older adults with DS lived more frequently in residential facilities. Each subject presented an average of  $5 \pm 2$  clinical problems. Eye (117 adults, 81%), skin (86, 60%), thyroid (81, 56%), gastrointestinal (73, 51%), and psychopathological disorders (58, 40%) were amongst the most frequent clinical conditions of adults with DS. Cataracts (14, 61%), keratoconus (4, 17%), dementia (11, 48%), and seizures (6, 26%) were more frequent amongst individuals with DS over 50 years ( $p < 0.001$  for the comparisons). No relevant differences were found between genders. The medications most frequently prescribed were levothyroxine (70 subjects, 48.6%), vitamin D (50, 34.7%), antidepressants (32, 22%), and antipsychotics (31, 21.5%). Conclusions: Adults with DS present a wide spectrum of potentially treatable medical conditions, making specially-trained multidisciplinary teams a dire need for this population.*

**Keywords:** *Down syndrome, comorbidity, hypothyroidism, obesity, dementia*

## 1. Introducción

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente en recién nacidos vivos (RNV) y la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita<sup>i</sup>. Su incidencia oscila entre 1/660 y 1/1000 o más RNV<sup>ii</sup>. Los principales factores que determinan esta incidencia variable son el uso de técnicas de diagnóstico prenatal, la edad materna a la gestación, la edad gestacional al diagnóstico y las interrupciones voluntarias del embarazo. En las últimas décadas se ha observado un aumento considerable y progresivo de la esperanza de vida de las personas con SD<sup>iii</sup>. Las principales causas de esta mejoría son los progresos en las técnicas de cirugía cardíaca, la mayor eficacia en el tratamiento y prevención de infecciones, particularmente del aparato respiratorio, y el desarrollo de estructuras de apoyo psicosocial más completas<sup>iv</sup>.

No obstante, sigue existiendo una grave carencia de información sobre el proceso de envejecimiento tanto en los adultos con SD, como en el resto del colectivo de personas con discapacidad intelectual. Las estimaciones más recientes sobre la prevalencia de diversas comorbilidades en la población adulta con SD se han realizado mediante estudios poblacionales que utilizaban códigos diagnósticos de certificados de defunción o de informes de hospitalización<sup>v</sup>; o mediante series retrospectivas centradas en aspectos concretos (oftalmológicas, deterioro cognitivo, celiaquía, patología cardiovascular, etc.)<sup>vi</sup>. Los escasos estudios llevados a cabo desde una perspectiva integradora apuntan que estas personas tienen problemas de salud propios y particularidades clínicas que los diferencian tanto de la población pediátrica con este síndrome como de la población adulta general<sup>vii</sup>. Debido a las dificultades metodológicas de los estudios anteriores resulta difícil establecer una base sólida sobre la que fundamentar “la búsqueda de soluciones prácticas y concretas para la atención médica integral (...) de las personas con síndrome de Down”<sup>viii</sup>. Es por ello que el objetivo del presente trabajo es describir las características socio-demográficas, clínicas, analíticas y de uso de medicación de una cohorte de adultos con SD, y analizar las diferencias en la prevalencia de estas comorbilidades en función de la edad y el género.

## 2. Pacientes y métodos

### 2.1 Entorno organizativo del estudio

El estudio ha sido llevado a cabo en la Unidad de atención a adultos con SD del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa, en Madrid. El hospital es un centro terciario de carácter público cuyas áreas generales dan servicio a una población aproximada de 350.000 personas. La Unidad de Atención a Adultos con SD, única unidad de referencia en la Comunidad de Madrid, se estableció en el año 2005. Desde entonces asiste a más de 900 personas, lo que supone un 15 - 18% de la prevalencia estimada de SD en la Comunidad Autónoma de Madrid. La evolución demográfica de esta asistencia se resume en la figura 1.



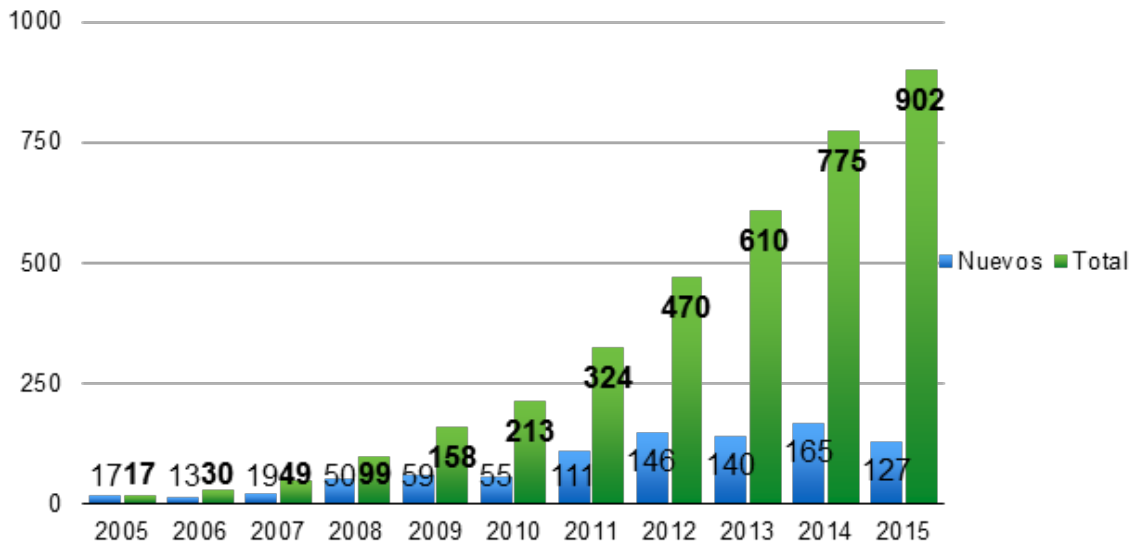


Figura 1. Evolución demográfica de la asistencia a la Unidad de atención a adultos con SD del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa (en número de pacientes/año)

## 2.2 Diseño del estudio

Se realizó un estudio transversal retrospectivo sobre personas con SD elegidas mediante muestreo consecutivo de entre las atendidas por primera vez en la unidad en el periodo comprendido entre febrero 2012 y marzo 2013. El estudio se llevó a cabo conforme a los principios de la Declaración de Helsinki (1996). El comité de ética para la investigación clínica del Hospital Universitario de La Princesa consideró innecesario solicitar el consentimiento informado de los pacientes debido a la ausencia de intervención y a la naturaleza retrospectiva del estudio. Todos los datos fueron tratados con la máxima confidencialidad, de acuerdo con la legislación vigente.

## 2.3 Medidas y variables

Se recogieron las siguientes variables:

- Variables socio-demográficas: edad (años), género, vivienda habitual (domicilio familiar, residencia, piso tutelado, etc.), cuidador principal (padres, hermanos, institucional, etc.) y situación laboral (centro de día, centro ocupacional, inserción laboral, etc.).
- Variables antropométricas: peso (kg), talla (cm), índice de masa corporal (IMC, kg/m<sup>2</sup>).
- Patologías previas (se recogieron aquellos diagnósticos realizados antes de o durante la primera valoración en la Unidad): a) factores de riesgo vascular: PA sistólica y diastólica (mmHg) y frecuencia cardiaca (lpm), antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz, dislipemia y/o síndrome metabólico, glucemia anómala en ayunas o diabetes mellitus, hiperuricemia, horas de actividad física semanal, y/o consumo de tabaco o alcohol; b) patología oftalmológica: cataratas o cirugía sobre el cristalino, queratocono o cirugía corneal previa, y/o déficits de refracción; c) patología otorrinolaringológica: tapones de cerumen frecuentes, otitis de repetición, amigdalectomía, y/o adenoidectomía; d) patología dermatológica: dermatitis

seborreica, alopecia areata, acné, y/o foliculitis de repetición; e) tiropatías: hipo- o hipertiroidismo; f) patología cardiológica: cardiopatías congénitas (tanto detectadas en edad infantil como adulta), y porcentaje de las mismas corregidas quirúrgicamente; g) patología neurológica: demencia, y/o crisis comiciales; h) patología psiquiátrica: ansiedad, depresión, agitación/agresividad, y/u otra patología psiquiátrica (como tics, obsesiones, rituales, etc.); i) patología músculo-esquelética: artrosis, inestabilidad atlo-axoidea, y/o *hallux valgus*; j) patología gastrointestinal: celiaquía, enfermedad por reflujo gastroesofágico, estreñimiento, y/o infección por virus de hepatitis B.

- Se recogieron las siguientes categorías de medicación activa: ansiolíticos, antidepressivos, neurolépticos, anticomiciales, inhibidores de acetilcolinesterasa o antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), antiinflamatorios (tanto no esteroideos como glucocorticoides), suplementos vitamínicos del grupo B o D, antirresortivos, anticonceptivos orales o terapia hormonal sustitutiva, hipotensores, hipoglucemiantes (tanto orales como insulina), estatinas y/u otros hipolipemiantes, inhibidores de la bomba de protones y levotiroxina.
- Variables analíticas: Tras la primera valoración clínica en la Unidad, se realizó una extracción sanguínea a todos los adultos con SD como parte de su evaluación clínica habitual. Dicha técnica se llevó a cabo en condiciones estandarizadas, tras un mínimo de 8-10 horas de ayuno. Todas las determinaciones bioquímicas se realizaron en un analizador Roche/Hitachi® modular-D. En todos los pacientes se determinó hemoglobina (g/dL), VCM (mm<sup>3</sup>), leucocitos (miles/mm<sup>3</sup>), plaquetas (miles/mm<sup>3</sup>), glucosa (mg/dl), creatinina (mg/dl), colesterol total (mg/dl), HDL (mg/dl), LDL (mg/dl), TG (mg/dl), ácido úrico (mg/dL), T4 libre (ng/dL), TSH (mcU/mL), ácido fólico (ng/ml) y vitamina B12 (pg/ml), PTH intacta (pg/ml) y 25-OH-vitamina D (ng/ml).

## 2.4 Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el software SPSS (SPSS 20.0.0, IBM Corp., Armonk, New York, USA). Los resultados cualitativos se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que los cuantitativos se presentan como media  $\pm$  desviación estándar (DE). Se separó la muestra en estratos etarios (menores de 30 años, 30-39 años, 40-49 años y mayores de 50 años) y se compararon las diferentes prevalencias de comorbilidades y uso de medicación entre grupos. Adicionalmente, se realizó un análisis comparativo por género. La comparación de variables cualitativas se realizó según el método de  $\chi^2$  o test exacto de Fischer. Se utilizó ANOVA para variables cuantitativas, con la corrección de Bonferroni cuando fue necesaria. Todas las pruebas estadísticas se analizaron de manera bilateral. Los resultados con  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

### 3. Resultados

La población inicial de estudio se compuso de 144 adultos con SD de edad media  $35 \pm 12$  años, con un rango de edad entre 17 y 65 años. Se observó una proporción similar de ambos sexos en todos los grupos etarios.

#### 3.1 Características sociodemográficas de los adultos con SD

La proporción de adultos con SD que vivía en el domicilio familiar disminuyó conforme aumentó la edad de los sujetos, desde el 85% de los sujetos menores de 30 años hasta el 56% de los mayores de 50 años ( $p=0.056$ ). De manera inversa, la proporción de sujetos institucionalizados (17 sujetos en total, 12%) aumentó significativamente según el grupo etario, desde un 2% de los menores de 30 años hasta un 35% de los mayores de 50 años ( $p<0.001$  para la distribución). En paralelo a este cambio demográfico, se observó también un cambio de cuidador principal. Los padres fueron los cuidadores principales del 83% de los adultos menores de 30 años, para ser progresivamente sustituidos por hermanos o cuidadores institucionales conforme mayores fueron los adultos con SD ( $p<0.001$  y  $p<0.01$  para las respectivas distribuciones). En tercer lugar, se objetivó un mayor grado de inserción laboral en adultos jóvenes con SD frente a adultos mayores (5 menores de 30 años [9%] u 11 adultos entre 30 y 39 años [25%] vs. un sujeto entre 40-49 años o ninguno mayor de 50 años;  $p<0.01$ ). No se encontraron diferencias relevantes en el análisis estratificado por sexos.

#### 3.2 Principales comorbilidades de los adultos con SD

El número medio de comorbilidades por sujeto fue de  $5 \pm 2$ , sin que se encontrasen diferencias significativas entre grupos de edad. Más de la mitad de los sujetos de la muestra presentó patología oftalmológica (117 sujetos, 81%), dermatológica (60%), tiroidopatías (56%), y/o problemas gastrointestinales (50.7%). El hipotiroidismo y la patología psiquiátrica, especialmente los cuadros depresivos, fueron especialmente prevalentes en todos los grupos de edad. Las alteraciones oftalmológicas, como las cataratas y el queratocono ( $p<0.001$  y  $p<0.05$  respectivamente para cada distribución), la patología músculo-esquelética, principalmente artrosis y *hallux valgus* ( $p$  no significativa en ambas comparaciones), y las patologías neurológicas, tanto demencias como crisis comiciales ( $p<0.001$  para ambas distribuciones), se encontraron de forma significativamente más frecuente en los mayores de 50 años. Por contra, se observó una mayor prevalencia de cardiopatías (así como unos porcentajes mayores de pacientes intervenidos quirúrgicamente), celiaquía o inestabilidad atlo-axoidea en los grupos de sujetos más jóvenes, particularmente entre menores de 30 años. No se encontraron diferencias relevantes en el análisis por sexos, tanto en la muestra global como en los distintos subgrupos.

#### 3.3 Medicación más frecuentemente utilizada por los adultos con SD

El consumo medio de fármacos por sujeto fue de  $2.2 \pm 1.4$ . Se observó un elevado porcentaje de adultos en tratamiento sustitutivo con levotiroxina (70/144, 48.6%), así como con vitamina D (50/144, 34.7%). El consumo de antidepresivos y antipsicóticos

también fue elevado (32/144 [22%] y 31/144 [21.5%] respectivamente). Los adultos mayores de 50 años recibieron con una frecuencia significativamente mayor psicofármacos y fármacos contra el deterioro cognitivo que el resto de grupos etarios (antipsicóticos: 10 adultos con SD mayores de 50 años [43%] vs 8 menores de 30 [15%]; anti-demencia: 8 adultos con SD mayores de 50 años [35%] vs. ningún sujeto menor de 40 años;  $p < 0.05$  y  $p < 0.001$  respectivamente). También se detectó una prescripción mayor de antidepresivos y de anticomiciales en los mayores de 50 años, si bien estas diferencias no alcanzaron significación estadística.

### 3.4 Variables de laboratorio habituales de los adultos con SD

En general, los adultos con SD presentaron valores normales en todos los parámetros del hemograma y de bioquímica general. Como hallazgo principal se observó un aumento progresivo de las cifras de LDL y TG con la edad (LDL:  $107 \pm 25$  mg/dL en menores de 30 años vs.  $147 \pm 35$  mg/dL en mayores de 50 años; TG:  $87 \pm 38$  mg/dL vs.  $115 \pm 54$  mg/dL en los mismos grupos;  $p < 0.001$  y  $p < 0.05$  respectivamente). No se encontraron otras diferencias clínicamente relevantes en las comparaciones entre grupos.

## 4. Discusión

El trabajo actual pone de manifiesto la elevada prevalencia de comorbilidades tratables presente en los adultos con SD, incluso a partir de la tercera década de la vida. Entre éstas, la patología oftalmológica (en un 81% de los sujetos), fundamentalmente las cataratas y el queratocono, las alteraciones tiroideas (56%), fundamentalmente el hipotiroidismo, los problemas neurológicos (12.5%), como demencias y crisis comiciales, y la psicopatología (40%), especialmente la depresión, cobran especial importancia.

Existen muy pocas series que aborden de manera integral la prevalencia de comorbilidades médicas en los adultos con SD. Kerins y cols. describen una prevalencia similar de condiciones clínicas en una cohorte estadounidense de adultos con SD<sup>ix</sup>. Sin embargo, en su serie destaca una prevalencia de demencia mucho mayor que la actual (81% en el subgrupo de adultos mayores de 50 años [n=64] vs. 48% en la serie actual [n=23]) y una proporción sustancialmente menor de cataratas (14% vs. 61% en el mismo grupo etario). Como posibles motivos para explicar esta discrepancia encontramos los siguientes: a) el diagnóstico de demencia en ambos estudios ha sido fundamentalmente clínico, sin arreglo a criterios diagnósticos estructurados, por lo que dichos porcentajes pueden reflejar grados distintos de deterioro cognitivo, por lo que probablemente son resultados poco comparables; y b) el estudio de Kerins y cols. se llevó a cabo en una clínica de atención geriátrica, entre cuyos principales motivos de derivación se encontraba la pérdida de capacidades de los sujetos con discapacidad, lo que puede sesgar la prevalencia de deterioro cognitivo. En un estudio realizado por Henderson y cols. sobre una población de adultos con SD en el área de Newcastle, Reino Unido, la prevalencia de múltiples comorbilidades también fue a grandes rasgos similar a las actuales, si bien la ausencia de análisis de la distribución de las patologías por grupos de edad en dicha serie hace difícil realizar una comparación más exhaustiva<sup>7</sup>. Tyrrell y cols. describieron una prevalencia de demencia en adultos irlandeses con SD de 13.3%<sup>x</sup>. En

este trabajo se observó asimismo una mayor prevalencia de crisis comiciales o mioclonías en el grupo de sujetos con demencia, en quienes la edad media de inicio de demencia estaba en 54 años. Estos resultados son muy similares a los presentados en el trabajo actual. Por todo ello se puede concluir que no se han encontrado grandes diferencias en cuanto a la prevalencia global de comorbilidades entre los presentes resultados y los de las cohortes anglosajonas previas.

Los resultados actuales definen dos poblaciones distintas de adultos con SD. En un extremo se encuentra el grupo de adultos jóvenes con SD (menos de 30 años). En muchos casos, éstos han recibido a lo largo de las primeras décadas de vida una asistencia clínica estructurada, basada en protocolos de actuación para la detección precoz de múltiples comorbilidades, todos ellos desarrollados en los últimos 15 - 20 años<sup>xi</sup>. La mayor prevalencia de cardiopatías congénitas, celiaquía o inestabilidad atlo-axoidea, así como un mayor porcentaje de adenoidectomías o intervenciones cardíacas en este grupo de edad son reflejo de una mayor estandarización y de una evaluación clínica más sistemática que, junto a una mejoría en las técnicas diagnósticas, permiten un control más estricto e intensivo de diversas patologías. El mayor porcentaje de integración laboral de estos adultos al momento de nuestra valoración puede estar en relación tanto con las mejorías médico-quirúrgicas, como con una mayor disponibilidad de apoyos en la esfera psico-social durante la infancia. En el extremo opuesto encontramos a los adultos con SD mayores de 45-50 años. Estas personas contaron probablemente con unas prestaciones socio-sanitarias menos desarrolladas en las primeras décadas de su vida, y con una asistencia clínica menos organizada. Además, otra explicación para la menor prevalencia de cardiopatía congénita en este grupo de edad es que los resultados actuales podrían reflejar un sesgo de voluntario sano. La pérdida del apoyo paterno y el progresivo aumento en la complejidad de su asistencia podría explicar el mayor porcentaje de sujetos institucionalizados en este segmento.

El estudio actual tiene importantes fortalezas. En primer lugar se trata de la mayor serie de adultos con SD publicada en España. En segundo lugar, se ha realizado una recogida exhaustiva de comorbilidades, uso de medicación y variables socio-demográficas y de laboratorio. En tercer lugar, todos los análisis estadísticos se ajustaron por edad y sexo para evitar posibles variables de confusión. Teniendo en cuenta la práctica ausencia de criterios de exclusión durante el reclutamiento de sujetos, y que los individuos asistidos en la Unidad de atención a adultos con SD podrían representar un 10-15% de la población total de adultos con SD de la Comunidad de Madrid, los autores estiman que los presentes resultados puedan ser generalizables a la población adulta con SD de nuestro entorno.

Sin embargo, el trabajo actual también tiene potenciales limitaciones. En primer lugar, la naturaleza transversal del estudio impide analizar la incidencia de las distintas patologías, lo que permitiría un conocimiento más detallado del proceso de envejecimiento de estos individuos. En segundo lugar, carecemos de una recogida sistemática de datos sobre comorbilidades respiratorias, importantes en esta población dada la elevada incidencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño. En tercer lugar, dado que los porcentajes recogidos reflejan los diagnósticos atribuidos a los pacientes en el momento de la primera valoración en nuestra Unidad, se podría dudar de la calidad de los mismos, ya que pudieron haber sido hechos por personal sanitario sin experiencia en la atención de personas con discapacidad. Para evitar esta limitación decidimos

registrar los diagnósticos previos una vez realizada la primera consulta en nuestra unidad. Finalmente, los autores reconocen también la posibilidad de que las familias que han buscado la atención en nuestra Unidad puedan contar con familiares con SD con necesidades más complejas.

## **5. Conclusiones**

En resumen, hemos observado una elevada prevalencia de múltiples comorbilidades médicas tratables en los adultos con SD. Creemos que este hecho justifica la necesidad formar y consolidar equipos multidisciplinares de trabajo, coordinados por médicos generalistas, especialmente entrenados en la atención a personas con discapacidad. El estudio actual puede ser considerado un paso inicial para futuras líneas de investigación, que permitan describir de manera más definitiva el proceso de envejecimiento en esta población y así mejorar su asistencia a lo largo del mismo.

## Bibliografía

---

- <sup>i</sup> Roizen NJ, Patterson D. Down's Syndrome. *Lancet*. 2003;361:1281-9.
- <sup>ii</sup> Florez J, Ruiz E. Síndrome de Down. En: Del Barrio JA ed. Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones. Madrid: FEAPS; 2006. [acceso 12 junio 2014]. Disponible en: <http://www.feaps.org/archivo/publicaciones-feaps/libros/coleccion-feaps/308-sindromes-y-apoyos-panoramica-desde-la-ciencia-y-desde-las-asociaciones.html>.
- <sup>iii</sup> Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's Syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population based study. *Lancet*. 2002;359:1019-25.
- <sup>iv</sup> Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet*. 2002;62:390-3.
- <sup>v</sup> Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:642-9.
- <sup>vi</sup> van Splunder J, Stilma JS, Bernsen RM, Evenhuis HM. Prevalence of visual impairment in adults with intellectual disabilities in the Netherlands: cross-sectional study. *Eye (Lond)*. 2006;20:1004-10.
- <sup>vii</sup> Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract*. 2007;57:50-5.
- <sup>viii</sup> Conclusions of the 6th World Congress on Down syndrome. Madrid, 23rd-26th October 1997. *Down Syndr Res Pract*. 1998;5:47-8.
- <sup>ix</sup> Kerins G, Petrovic K, Bruder MB, Gruman C. Medical conditions and medication use in adults with Down Syndrome: A descriptive analysis. *Downs Syndr Res Pract*. 2008;12:141-7.
- <sup>x</sup> Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, et al. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16:1168-74.
- <sup>xi</sup> Programa español de salud para personas con síndrome de Down. Down España. 2011[consultado 12 abril 2014]. Disponible en [http://www.sindromedown.net/adjuntos/cPublicaciones/90L\\_downsalud.pdf](http://www.sindromedown.net/adjuntos/cPublicaciones/90L_downsalud.pdf).