



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

**ESTUDIO DE
LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
EN EL SÍNDROME DE DOWN**

TESIS DOCTORAL
Miriam Quero Escalada

DIRECTORA
Prof. Dra Carmen Suárez Fernández

Octubre 2017



Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

**ESTUDIO DE
LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
EN EL SÍNDROME DE DOWN**

**TESIS DOCTORAL
Miriam Quero Escalada**

**DIRECTORA
Prof. Dra Carmen Suárez Fernández**

Octubre 2017

A mi madre,
por dárme todo y hacerme llegar a ser quien soy.

A José Ángel, mi peregrino,
por caminar conmigo, ilusionarte a cada momento con mis alegrías y
levantarme siempre cuando me faltan las fuerzas.

A mi hermano *Jorge,*
por acompañarme en la vida.

A Ange,
mi amiga, mi hermana.

A mi padre.

AGRADECIMIENTOS

A la Prof. Dra Carmen Suárez, mi directora de tesis. Gracias por ayudarme en este proyecto. Gracias por tu confianza, tu tiempo, tu apoyo y acogerme de nuevo en el Hospital de La Princesa.

A la Dra María González, mi compañera en este reto y siempre amiga.

Al Dr Fernando Moldenhauer por iniciarme en el conocimiento de las personas con síndrome de Down.

A la Dra Gema Vega por conseguir que el esfuerzo se plasme en resultados.

A Laura y a Lourdes, por ayudarme y darme ánimo siempre.

A Montserrat Domínguez y Juan Medino, de la biblioteca del Hospital Universitario de Fuenlabrada, por atender mis peticiones y dudas con la mayor diligencia.

Gracias a mi familia y amigos, a todos los que hacéis conmigo el camino.

ÍNDICE

Agradecimientos.	Pág. 9
Índice.	Pág. 11
Abreviaturas.	Pág. 17
Resumen.	Pág. 21
Abstract.	Pág. 23
1. INTRODUCCIÓN.	Pág. 25
1.a. Apunte histórico.	Pág. 27
1.b. Fisiopatología.	Pág. 27
1.c. Diagnóstico y epidemiología del síndrome de Down en España.	Pág. 28
1.d. Evolución demográfica.	Pág. 31
1.e. Aspectos clínicos de la edad adulta.	Pág. 32
1.f. Demencia en el síndrome de Down.	Pág. 34
1.f.1. Definición de demencia.	Pág. 34
1.f.2. Epidemiología.	Pág. 34
1.f.3. Fisiopatología.	Pág. 35
1.f.4. Diagnóstico.	Pág. 37
I. Clínica.	Pág. 37
II. Test neuropsicológicos.	Pág. 39
III. Pruebas de imagen.	Pág. 42
1.f.5. Tratamiento.	Pág. 43
I. Tratamiento en la población general.	Pág. 44
II. Tratamiento en el síndrome de Down.	Pág. 45

2. JUSTIFICACIÓN.	Pág. 47
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.	Pág. 51
4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.	Pág. 51
5. MATERIAL Y MÉTODOS.	Pág. 55
5.a. Ámbito de desarrollo del estudio.	Pág. 57
5.b. Diseño del estudio.	Pág. 57
5.c. Población del estudio.	Pág. 58
5.c.1. Criterios de inclusión y exclusión.	Pág. 58
5.c.2. Diagnóstico de demencia.	Pág. 58
5.d. Recogida de datos.	Pág. 60
5.e. Variables del estudio.	Pág. 61
5.e.1. Características generales.	Pág. 61
5.e.2. Características socio-demográficas.	Pág. 61
5.e.3. Características antropométricas.	Pág. 61
5.e.4. Factores de riesgo cardiovascular.	Pág. 61
5.e.5. Comorbilidades.	Pág. 62
I. Patología oftalmológica.	
II. Patología otorrinolaringológica.	
III. Patología dermatológica.	
IV. Patología endocrino-metabólica.	
V. Patología cardiológica.	
VI. Patología musculoesquelética.	

VII. Patología respiratoria. Trastornos del sueño.	
VIII. Patología gastrointestinal.	
IX. Patología neurológica y/o psiquiátrica.	
5.e.6. Medicación activa habitual.	Pág. 64
5.e.7. Variables analíticas.	Pág. 65
5.e.8 Pruebas de neuroimagen.	Pág. 66
5.e.9. Variables de seguimiento.	Pág. 67
I. Alteraciones en memoria. Alteraciones en orientación.	
II. Alteraciones en otras habilidades cognitivas.	
III. Alteraciones en personalidad, conducta y autocuidado.	
5.e.10. Tratamiento específico para la demencia.	Pág. 68
I. Tratamiento farmacológico.	
II. Efectos secundarios.	
III. Evolución según el tipo de tratamiento.	
5.e.11. Evolución clínica.	Pág. 69
I. Crisis epilépticas de inicio tardío.	
II. Infecciones.	
III. Ingresos hospitalarios.	
IV. Visitas a urgencias.	
V. Mortalidad.	
5.f. Análisis estadístico.	Pág. 69
5.g. Aspectos éticos.	Pág. 71
6. RESULTADOS.	Pág. 73

6.a. Descripción de la cohorte de pacientes con síndrome de Down	Pág.75
6.b. Resultados del análisis comparativo de paciente con síndrome de Down con y sin enfermedad de Alzheimer.	Pág.78
6.b.1. Características socio-demográficas.	Pág. 80
6.b.2. Características antropométricas.	Pág.82
6.b.3. Riesgo cardiovascular.	Pág.82
I. Valores medios de las variables relacionadas con riesgo cardiovascular.	Pág. 83
II. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.	Pág. 84
6.b.4. Principales comorbilidades.	Pág. 85
I. Patología oftalmológica.	Pág. 86
II. Patología otorrinolaringológica.	Pág. 87
III. Patología dermatológica.	Pág. 87
IV. Patología endocrino-metabólica.	Pág. 88
V. Patología cardiológica.	Pág. 89
VI. Patología musculoesquelética.	Pág. 90
VII. Patología respiratoria. Trastornos del sueño.	Pág. 90
VIII. Patología digestiva.	Pág. 91
IX. Patología neurológica y/o psiquiátrica.	Pág. 92
X. Medicación utilizada en adultos con síndrome de Down con y sin enfermedad de Alzheimer	Pág. 93
XI. Variables de laboratorio.	Pág. 94
XII. Variables con diferencias significativas en adultos con enfermedad de Alzheimer.	Pág. 96

6.c. Resultado del análisis comparativo de las pruebas de imagen de pacientes con SD con y sin EA	Pág. 98
6.d. Resultados descriptivos de la evolución de los pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.	Pág. 101
6.d.1. Alteraciones de memoria.	
Alteraciones en orientación.	Pág. 101
6.d.2. Alteraciones en otras habilidades cognitivas.	Pág. 102
6.d.3. Alteraciones en personalidad, conducta y autocuidado.	Pág. 103
6.d.4. Tratamiento específico para la demencia.	Pág. 108
I. Terapia prescrita.	Pág. 108
II. Efectos secundarios.	Pág. 109
III. Evolución según el tipo de tratamiento.	Pág. 109
6.d.5. Evolución clínica.	Pág. 109
I. Crisis epilépticas de inicio tardío.	
II. Infecciones.	
III. Ingresos hospitalarios.	
IV. Visitas a Urgencias.	
6.d.6. Mortalidad.	Pág. 111
7. DISCUSIÓN.	Pág. 113
Fortalezas y Limitaciones.	Pág. 131
8. CONCLUSIONES.	Pág. 135
9. BIBLIOGRAFÍA.	Pág. 139

10. ANEXOS.

Anexo 1. Documento de aprobación del protocolo de investigación por el CEIC del Hospital Universitario de La Princesa.	Pág. 163
Anexo 2. Comunicaciones a congresos.	Pág. 164
Anexo 3. Publicaciones en la línea de investigación.	Pág. 165

ABREVIATURAS.

BDEPD2012: Base de datos estatal de discapacidad.

CAMDEX-DS: *Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's syndrome and Others Intellectual Disabilities.*

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades.

DM: Diabetes mellitus.

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana.

EA (AD): Enfermedad de Alzheimer.

ECEMC: Estudio Colaborativo español de malformaciones congénitas.

EDAD2008: Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de dependencia.

ESC: Sociedad Europea de Cardiología.

ESH: Sociedad Europea de Hipertensión.

GABA: ácido gamma-aminobutírico.

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

HOMA: Homeostasis assessment model.

HOMA-IR: Homeostasis assessment model- Insulinorresistencia.

HOMA- β : Homeostasis assessment model- función de célula beta.

IMC: Índice de masa corporal.

LDL: Lipoproteínas de baja densidad.

NCEP-ATPIII: National Cholesterol Education Program (Adult Treatment Panel III).

NMDA: N-metil-D-aspartato.

PA: Presión arterial.

PTH: Hormona paratiroidea.

PET: Tomografía de emisión de positrones.

RNM: Resonancia nuclear magnética.

RNV: Recién nacidos vivos.

SD (DS): Síndrome de Down.

T4: Tiroxina.

TAC (CAT): Tomografía axial computarizada.

TG: Triglicéridos.

TSH: Hormona estimulante del tiroides.

VCM: Volumen corpuscular medio.

RESUMEN.

ANTECEDENTES: El síndrome de Down (SD) es la primera causa genética de discapacidad intelectual afectando a 1/700-800 nacidos vivos. Los avances en las últimas décadas, han aumentado su esperanza de vida y, como consecuencia, la incidencia de problemas de salud relacionados con la edad como los trastornos neurodegenerativos. La enfermedad de Alzheimer es casi universal en los adultos con SD.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO: Describir y comparar las características sociodemográficas y clínicas de una cohorte española de adultos con SD con y sin demencia por EA. Estimar la prevalencia de EA en una cohorte de adultos con SD e identificar factores asociados a la misma. Describir la evolución clínica de los adultos con EA.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional transversal de una cohorte retrospectiva de personas con SD elegidas mediante muestreo consecutivo de entre las personas atendidas en la Unidad de Atención a adultos con SD desde 2005 hasta diciembre de 2016, donde se ha realizado un estudio caso-control de pacientes con y sin EA. Sub-estudio observacional longitudinal de cohortes de los 68 pacientes diagnosticados de EA.

RESULTADOS: Se analizaron 400 adultos con SD de los que, 68 pacientes, 17% (IC: 13,3%-20,7%), fueron diagnosticados de EA (edad media 55 ± 5 años), aumentando la prevalencia con la edad y sin diagnósticos por debajo de los 40 años. No se encontraron diferencias en la prevalencia por género. La institucionalización fue más frecuente en los adultos con EA. La patología endocrino-metabólica fue la más prevalente en los adultos con EA. Fueron más frecuentes en este grupo frente a aquellos sin EA el hipotiroidismo (88,2%) y patologías, relacionadas con la edad, como las cataratas (57,4%), artrosis (11%) y hallux valgus (11%). Dentro de las comorbilidades neuropsiquiátricas, la

epilepsia de aparición tardía (36,5%) más frecuente en estadíos más avanzados de la enfermedad, la depresión (51,5%) y la agitación-agresividad (32,4%) fueron más prevalentes entre los adultos con EA frente a aquellos sin esta patología. Aparecieron alteraciones en la TAC en relación con patología cerebral tipo EA antes de los 40 años, incluso en adultos sin EA. La atrofia cortical generalizada y ensanchamiento de surcos con dilatación de ventrículos como mecanismo compensador fueron significativamente más frecuentes en los adultos con EA. La forma de presentación de la EA en el SD es atípica con alteraciones del comportamiento y disfunciones ejecutivas en estadíos tempranos para aparecer posteriormente alteración de memoria y del lenguaje y apraxias principalmente con aumento progresivo de la dependencia en las fases más avanzadas.

CONCLUSIONES: La EA es muy prevalente en los adultos con Síndrome de Down, apareciendo en el 17 % de la cohorte estudiada. La edad, crisis tardías y depresión se relacionan de manera significativa e independiente con la aparición de EA. La probabilidad de desarrollar EA en los mayores de 50 años con atrofia en el TAC es del 92%. Los síntomas conductuales y déficits ejecutivos son los más frecuentes al inicio de la enfermedad, apareciendo alteración de memoria reciente y apraxias con la evolución de la misma y mayor dependencia y crisis convulsivas en estadíos avanzados.

ABSTRACT.

BACKGROUND: Down syndrome (DS) is the leading genetic cause of intellectual disability affecting 1/700-800 live births. The advances in the last decades have increased their life expectancy and, as a consequence, the incidence of health related problems such as neurodegenerative disorders. Alzheimer's disease is almost universal in adults with DS.

OBJECTIVES OF THE STUDY: To describe and to compare the sociodemographic and clinical characteristics of a Spanish cohort of adults with DS with and without dementia due to AD. To estimate the prevalence of AD in a cohort of adults with DS and to identify factors associated with it. To describe the clinical course of adults with AD.

MATERIAL AND METHODS: A cross-sectional observational study of a retrospective cohort of people with DS chosen by means of a consecutive sample of people treated at the Adult Care Unit with DS from 2005 to December 2016, where a case-control study of patients with and without AD has been performed. Sub-study of longitudinal observational cohorts of the 68 patients diagnosed with AD.

RESULTS: A total of 400 adults with DS were analyzed. Of these, 68 patients, 17% (CI: 13.3%-20.7%) were diagnosed with AD (mean age 55±5 years), increasing the prevalence with age and without diagnoses under 40 years. No differences were found in gender prevalence. Institutionalization was more frequent in adults with AD. Endocrine-metabolic pathology was the most prevalent in adults with AD. Hypothyroidism (88,2%) and age-related pathologies such as cataracts (57.4%), osteoarthritis (11%) and *hallux valgus* (11%) were more frequent in this group than those without AD. Among neuropsychiatric comorbidities, late-onset epilepsy (36.5%) more frequent in more advanced stages of the disease, depression (51.5%) and agitation-

aggressiveness (32.4%) were more prevalent among adults with AD compared to those without this pathology. CAT alterations appeared in relation to AD before age 40, even in adults without AD. Generalized cortical atrophy and widening of grooves with dilation of ventricles as a compensatory mechanism were significantly more frequent in adults with AD. The form of presentation of AD in the DS is atypical with behavioral alterations and executive dysfunctions in early stages to later appear alteration of memory and language and apraxias mainly with progressive increase of the dependency in the more advanced phases.

CONCLUSIONS: AD is very prevalent in adults with Down's Syndrome, appearing in 17% of the cohort studied. Age, late epileptic seizures, and depression are significantly and independently associated with the onset of AD. The probability of developing AD in those older than 50 years with atrophy in the CAT is 92%. Behavioral symptoms and executive deficits are the most frequent at the onset of the disease, with recent memory alteration and apraxia with the evolution of the same and greater dependence and seizures in advanced stages.

INTRODUCCIÓN.

1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) constituye la cromosopatía y causa de discapacidad intelectual de origen genético más frecuente en la población mundial¹.

1.a. Apunte histórico.

Aunque el síndrome se había descrito miles de años antes, fue en 1866 cuando John Langdon Down, realizó su descripción clínica de los aspectos más comunes de esa anomalía y de sus diferentes formas². Utilizando la expresión “mongoles”, se centró principalmente en dos únicas manifestaciones indicando que, “las facultades de coordinación eran anormales y tenían una circulación débil”³. Casi un siglo después, en 1959 Jérôme Lejeune y Marthe Gautier en Francia y Patricia Jacobs en el Reino Unido, descubrieron que el síndrome de Down, respondía a una alteración genética debida a un tercer cromosoma 21. Así se descubre el primer sustrato genético para el retraso mental, identificándose la primera cromosomopatía⁴.

A pesar de su prolongada historia, es en la segunda mitad del siglo XX, cuando se lograron grandes avances científicos, como la identificación de las distintas variantes citogenéticas responsables del cuadro, la mayor precisión de la clínica y su historia natural⁵.

1.b. Fisiopatología.

El síndrome de Down, se origina por una anomalía cromosómica numérica⁶, en la mayoría de los casos (95%) por una trisomía completa del cromosoma 21 (47,+21). El resto se debe a translocaciones robertsonianas (3-4%) o mosaicismos (47,+21/46) (1-2%) en el mismo cromosoma, lo que conduce, a una trisomía parcial de la mayoría de su contenido⁷. Este exceso de material genético hace que estas personas, puedan presentar malformaciones

congénitas en varios órganos y sistemas. La discapacidad intelectual y la pequeña estatura, son las dos características más constantes; bajo peso al nacer, características dismórficas y falta de desarrollo, son otros problemas frecuentemente observados. La presencia de mosaicismo puede conducir a variabilidad en el fenotipo⁶.

1.c. Diagnóstico y epidemiología del síndrome de Down en España.

La trisomía del cromosoma 21, afecta aproximadamente a 1/700-800 nacidos vivos⁸. Su diagnóstico se realiza mediante el análisis cromosómico, iniciado prenatalmente por factores de riesgo identificados o, postnatalmente, por la apariencia característica del recién nacido⁹.

En España, no ha existido una política uniforme para el cribado y diagnóstico prenatal de las anomalías cromosómicas y, actualmente, existe una gran diversidad respecto a lo que se aplica en cada comunidad autónoma¹⁰. Entre los factores de riesgo para esta cromosopatía se encuentra, aunque no únicamente, la edad avanzada de la madre en la concepción que guarda, una relación directa con la incidencia de diagnósticos de síndrome de Down¹¹ y en el que se basaba, en los años 80, los primeros programas de prevención. Se indicaba la realización de procesos invasivos, principalmente la amniocentesis, a gestantes mayores de 35 años¹². En los años posteriores, ha existido un incremento de la tasa de detección prenatal con el desarrollo de programas de cribado de cromosopatías. Su objetivo es identificar, más específicamente, las gestaciones de riesgo y disminuir, las complicaciones derivadas de las técnicas invasivas. Se utilizan diversos marcadores bioquímicos, que se han ido implantando progresivamente a nivel internacional, lo que ha hecho que, aunque haya existido un aumento de la edad materna, no ha contribuido, de forma significativa, en la prevalencia¹³.

En la figura 1¹⁴, se puede observar que, el grupo en el que se aprecia mayor descenso de frecuencia, es en el de madres de más de 35 años porque

es, en ese rango de edad, al que va dirigido, de forma especial, el diagnóstico prenatal.

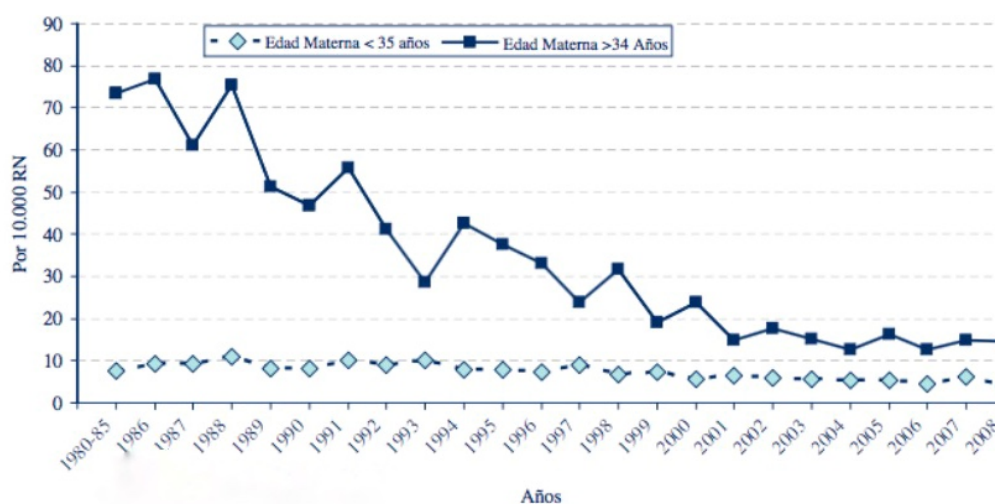


Figura 1. Distribución anual de la frecuencia de SD al nacimiento, por intervalos de edad materna.

A pesar de que en España existen múltiples fuentes para conocer la incidencia y prevalencia de discapacidad en general, en el caso del SD se reducen, debido a su magnitud y dispersión.

Para la **prevalencia**, se cuenta con la Base de Datos Estatal de Discapacidad (BDEPD2012) y la Encuesta de Discapacidad, Autonomía Personal y Situaciones de Dependencia (EDAD2008). La BDEPD2012¹⁵, sitúa la población con SD, en 16.550 personas (45% mujeres) con la información disponible sobre la población reconocida oficialmente con certificado de discapacidad en las 17 comunidades autónomas. La EDAD2008¹⁶ está realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) con un gran tamaño muestral, lo que garantiza la fiabilidad de sus datos y permite conocer, aspectos básicos de la estructura de la población por edad y sexo¹⁷ (**Figuras 2 y 3**). Esta estima que, la población con SD de 6 ó más años (faltan fuentes que permitan conocer la población de 0 a 5 años de edad a través de encuestas), es de 35.000 personas (41% mujeres), en espera de actualizar los datos en el último año. La discrepancia entre una y otra fuente se explica porque, en el caso de la BDEPD2012, en ocho comunidades autónomas (Andalucía,

Baleares, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Extremadura, Galicia, Navarra y La Rioja), el registro es muy escaso o casi nulo por problemas en relación con la transmisión de los datos, no porque no existan personas con SD en esas comunidades, pero con la ausencia de información que ello conlleva.

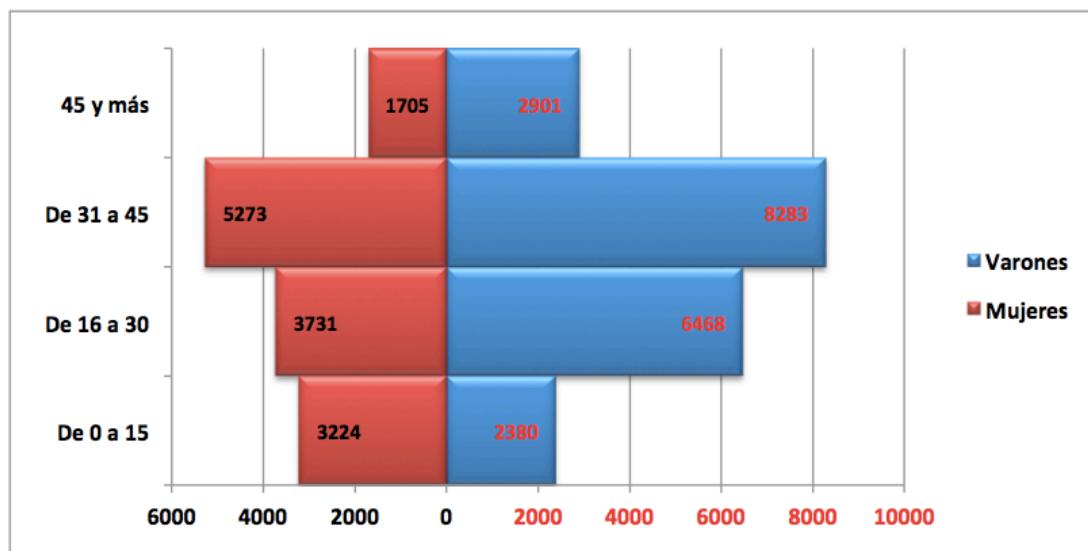


Figura 2. Pirámide de población con SD en España, año 2008. Fuente: EDAD2008, patrón municipal 2009 y ECEMC2012¹⁷.

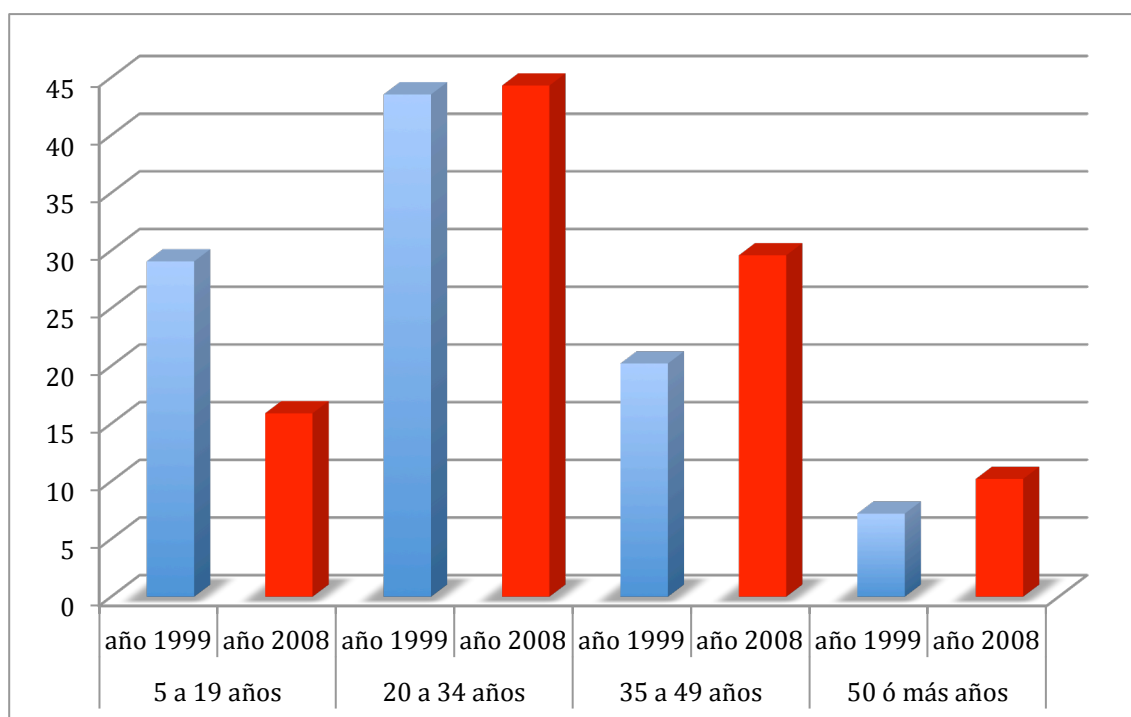


Figura 3. Estructura de la población por grupo de edad, entre los años 1999 y 2008. Porcentaje y tendencia lineal¹⁷. Fuente EDAD2008.

Para la **incidencia**, se dispone del Estudio colaborativo español de malformaciones congénitas (ECEMC), un programa de investigación que registra, desde 1976, las alteraciones congénitas que se observan en niños recién nacidos (**Figura 2**). Se ha observado una disminución persistente de la incidencia en las últimas décadas desde los 16 nacimientos a finales de los años 70 a los 5,5 actuales, por cada 10.000 nacidos vivos. Si este descenso se mantiene, el crecimiento vegetativo de esta población resultará negativo de manera constante (**Figura 4**).

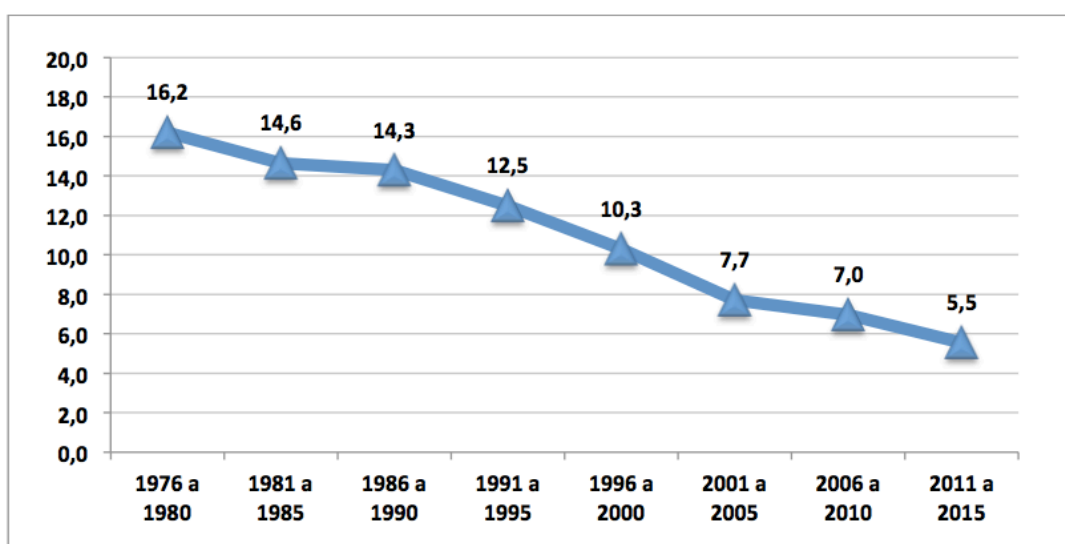


Figura 4. Incidencia de población con SD desde 1976-2015 en España. Tasa de nacimientos por cada 10.000 RNV. Datos a partir de ECEMC (1976-2012)¹⁸ y estimado (2012 a 2015). Fuente¹⁷.

1.d. Evolución demográfica.

La esperanza de vida de los adultos con síndrome de Down se ha incrementado progresivamente en las últimas décadas. Gracias a las mejoras en su calidad de vida, la edad media de muerte ha aumentado de los 35 años en 1983 a los casi 70 años en la actualidad¹⁹. Este incremento, se ha relacionado con avances generales en la medicina asistencial, con mejoras en la cirugía cardíaca en la primera infancia, la prevención de las infecciones de la niñez, el acceso más amplio a la atención sanitaria y un mejor apoyo psicosocial global¹⁹. A pesar del aumento de las tasas de supervivencia, sigue

existiendo un riesgo de mortalidad por edades, mayor en las personas con SD que, en las que tienen discapacidad por otras causas y en la población general²⁰. Las causas del aumento de las tasas de mortalidad en las etapas tempranas de la vida se deben, principalmente, al aumento de la incidencia de cardiopatías congénitas y leucemia, mientras que en la edad adulta, pueden deberse a una aparente tendencia hacia el envejecimiento prematuro²¹. La insuficiencia respiratoria, la demencia y la neumonía han sido las comorbilidades más significativamente relacionadas con la mortalidad en la población adulta del síndrome de Down²².

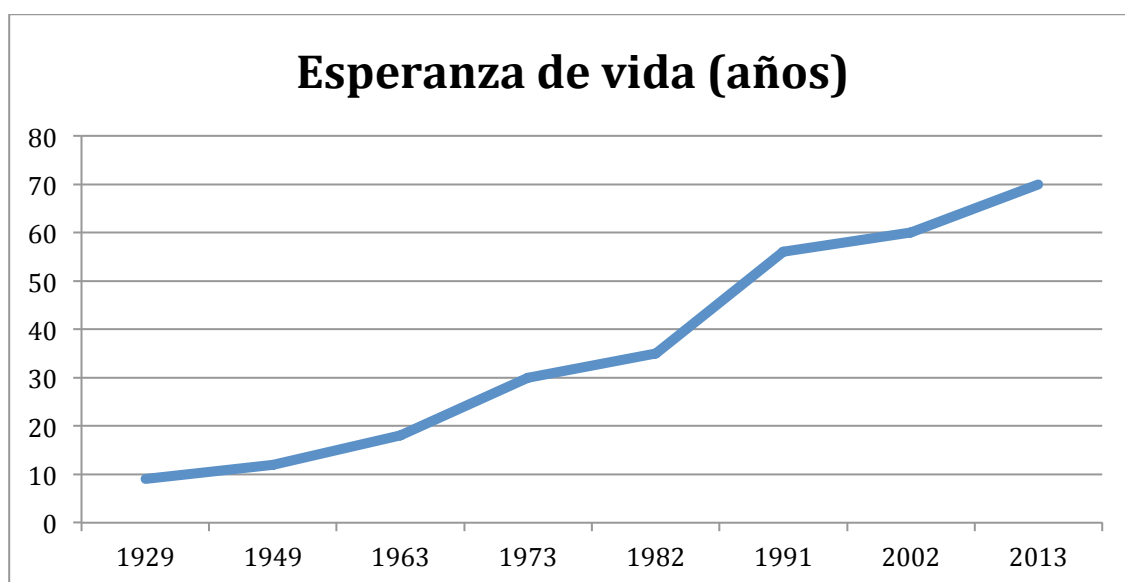


Figura 5. Elaboración propia. Evolución de la esperanza de vida de las personas con SD a nivel internacional. Fuente: ^{23,24}.

1.e. Aspectos clínicos de la edad adulta.

La trisomía del cromosoma 21, condiciona una serie de características fenotípicas, malformaciones congénitas y otros problemas de salud con diferente grado de afectación individual²⁵. Se ha comprobado la asociación de muchos trastornos neurológicos, endocrinos y metabólicos, con el fenotipo del SD²⁶. Existe todavía una importante brecha de información sobre el proceso de envejecimiento de los individuos con SD²⁷. Se sabe que los adultos con síndrome de Down presentan una elevada prevalencia de comorbilidades

propias del envejecimiento precoz²⁸ que, según la mayoría de los estudios, se presentan como problemas únicos que difieren de los de la población pediátrica con SD y de los de la población adulta general^{29,30}. Hay escasa información acerca de los mecanismos moleculares implicados pero se sugiere que, la trisomía 21, aumenta la edad biológica de algunos tejidos²⁴. La sobreexpresión de varios genes localizados en dicho cromosoma daría lugar a menor longitud de los telómeros leucíticos y a un aumento del estrés oxidativo por sobreexpresión de la superóxido dismutasa y cistationina beta sintasa¹.

Independientemente de la etiología, se ha visto que hay órganos y sistemas que se ven más frecuentemente afectados³⁰. En la **figura 6** se muestra la elevada prevalencia de algunas comorbilidades tratables presentes en los adultos con SD. La patología oftalmológica aparece hasta en el 81% de los sujetos (fundamentalmente las cataratas y el queratocono), las alteraciones tiroideas en el 52%, especialmente el hipotiroidismo, los problemas neurológicos en el 12,5% como la demencia por enfermedad de Alzheimer o las crisis comiciales, cuyas incidencias aumentan con la edad. Las enfermedades psiquiátricas en el 40% de los casos con especial atención a la depresión y las enfermedades digestivas en el 51%.

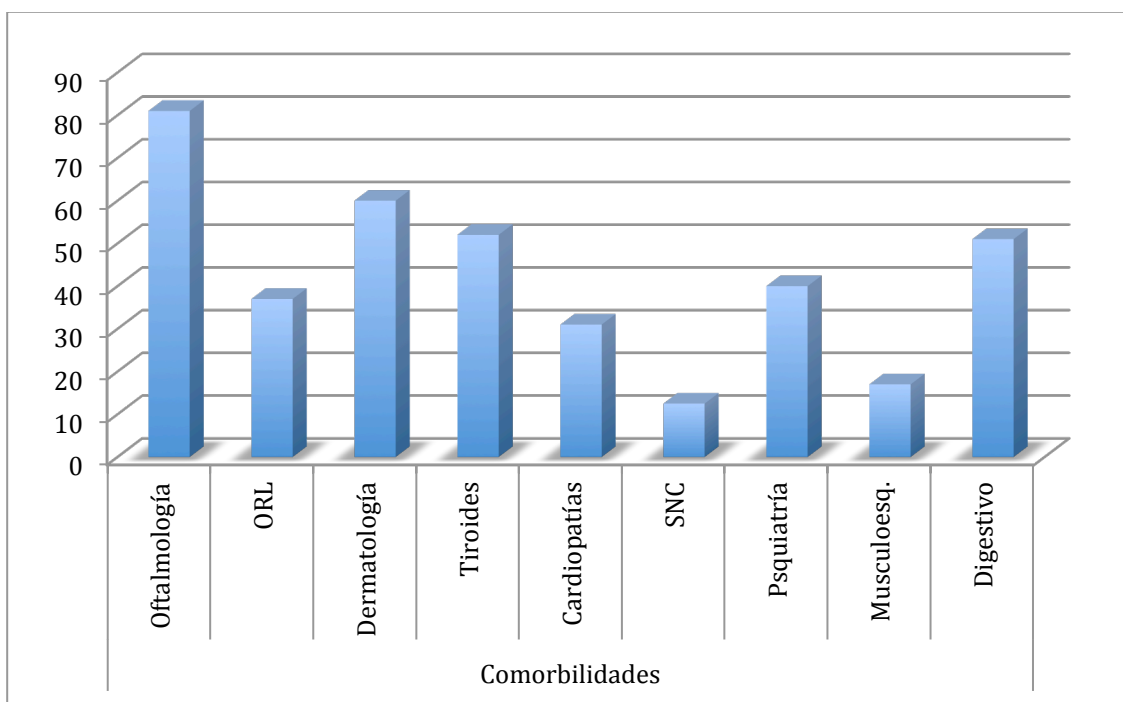


Figura 6. Elaboración propia. Porcentajes de los principales problemas médicos de los adultos con SD. Fuente ¹

ORL: patología otorrinolaringológica, SNC: patología neurológica, musculoesq: patología musculo-esquelética.

1.f. Demencia en el síndrome de Down.

1.f.1. Definición de demencia.

Se entiende por demencia, un síndrome caracterizado por un deterioro progresivo de las funciones superiores, adquirido y con preservación del nivel de consciencia, debido a un proceso patológico crónico cerebral. Debe existir afectación de uno o más dominios cognitivos e implica, una pérdida de las habilidades adaptativas siendo, lo suficientemente grave, como para interferir en la vida diaria. Dentro de las demencias primarias, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más frecuente y una de las principales causas de morbi-mortalidad con el envejecimiento. Se caracteriza clínicamente por un deterioro progresivo e irreversible de la cognición y el comportamiento³¹.

1.f.2. Epidemiología.

En la población general existe un riesgo estimado de demencia por enfermedad de Alzheimer de casi 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 10 hombres³². La prevalencia de la enfermedad se dobla cada 5 años a partir de los 60, de forma que afecta a un 1% de los pacientes a los 60 años, a un 2% a los 65 años y a un 4% a los 70 años.

Se ha visto que la enfermedad de Alzheimer es particularmente común en adultos con síndrome de Down²⁴, casi universal, con una prevalencia mayor que en la población general apareciendo además, a una edad más temprana, hasta 20 años antes³³. 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 de unas series a otras, se encuentran entorno al 13 % en el rango de edad de 40-49 años, hasta el 48% en los mayores de 50 años¹ y del 67% a partir de los 70 años²⁴.

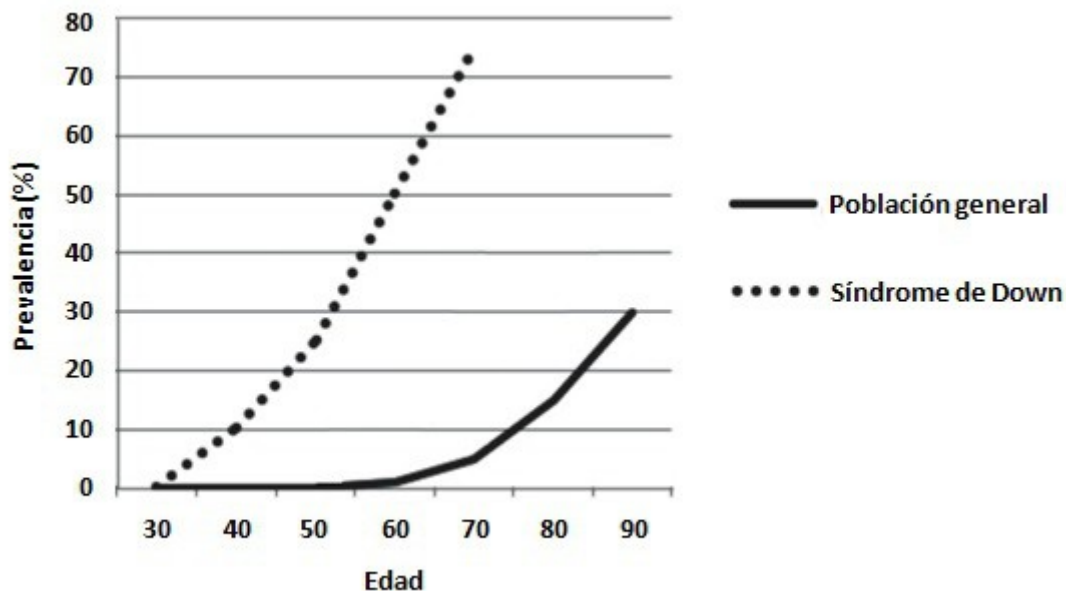


Figura 7. Estimación de prevalencia de demencia por edad en población general y SD.

En cuanto a las diferencias por género en el riesgo de EA en el SD, se han publicado pocos estudios y con resultados ambiguos. Parece que las mujeres, tienen más probabilidades que los hombres de padecer demencia a cualquier edad, como en la población general³⁴.

1.f.3. Fisiopatología.

La EA es un trastorno neurodegenerativo caracterizado histopatológicamente por acúmulo en la corteza cerebral de placas de β amiloide extracelular y ovillos neurofibrilares intracelulares de proteína tau hiperfosforilada. Con la progresión de la enfermedad se observa muerte neuronal y atrofia cerebral causando deterioro cognitivo y demencia³¹.

Ya en 1948, Jervis³⁵ relacionó cambios de personalidad y deterioro con hallazgos característicos postmortem de la EA, en tres personas con SD de 37 a 47 años de edad, dando pie al inicio de las investigaciones en ese campo. El mecanismo exacto por el cual se produce, todavía no se conoce completamente³⁶. 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 cromosoma³⁷, conduciría a la sobreproducción y el desarrollo más temprano de placas de β -amiloide extracelular lo que produce neurotoxicidad directamente relacionada con la formación de ovillos neurofibrilares intracelulares por acumulación de proteína tau. Recientemente, este proceso, se ha relacionado con dos mecanismos diferentes: la inducción de estrés oxidativo³⁸ y la activación de la microglía como mediador de la neuroinflamación en el cerebro produciendo la pérdida de neuronas³⁹.

Estos signos distintivos de la EA, aparecen en todos los adultos con SD a partir de una determinada edad. Prácticamente todos los individuos por encima de los 40 años⁴⁰, acumulan en la corteza cerebral placas de β amiloide y ovillos neurofibrilares de proteína tau, pero no todos desarrollarán los síntomas clínicos de la demencia⁴¹. Hace falta investigar tanto los mecanismos de activación como los protectores de EA que hacen que, se retrase la aparición de los síntomas^{36,42}. Algunos de estos mecanismos se han relacionado con procesos como angiogénesis, hipoxia y reserva cognitiva.

La degeneración de la sustancia blanca cerebral asociada a la enfermedad cerebrovascular aumenta el riesgo de EA en la población general sin embargo, hay poca evidencia que corrobore este hecho en los pacientes con SD⁴³ que parecen estar protegidos de incidentes cerebrovasculares (ausencia de aterosclerosis, presión arterial baja y angiopatía amiloide cerebral significativa³⁶) pero que tienen una red cerebral microvascular y una integridad endotelial significativamente disminuida en comparación con los controles y similares a los pacientes con EA esporádica⁴⁰. Se propone, en este sentido, que una disminución de la angiogénesis conduzca a la pérdida neuronal en el SD.

Neuroquímicamente, hay un déficit en una serie de neurotransmisores cerebrales, como la acetilcolina, la neuroadrenalina y la serotonina⁴⁴. De acuerdo con estudios con modelos murinos se ha descrito, una inhibición excesiva de tipo GABA en el hipocampo que podría alterar la plasticidad de las sinapsis y el procesamiento mnésico lo que además, tiene implicaciones de cara al tratamiento⁴⁵.

1.f.4. Diagnóstico:

I. Clínica.

En la población general, la presentación clínica comienza con el déficit de memoria progresiva como una las características clave y precoz de la demencia⁴⁶ pero en el SD los primeros síntomas pueden ser sutiles y a veces confundirse con un deterioro o declive asociado a la edad por los efectos del envejecimiento. Las investigaciones recientes sugieren que, la forma de presentación de la EA en el SD es atípica, lo que hace más difícil el diagnóstico. Los primeros síntomas de la demencia de la EA en personas con SD se caracterizan por cambios en la personalidad, el comportamiento y déficit en el funcionamiento ejecutivo que son más prominentes y aparentemente preceden al deterioro en la memoria episódica⁴⁷. Los individuos suelen mostrar indiferencia, apatía, irritabilidad, lentitud, falta de motivación y terquedad, o el aumento de la impulsividad⁴⁸.

En un principio se pensó, que ésto se debía a la presencia de una distribución distinta de las placas seniles entre la población general y la población con SD. Sin embargo, se ha visto que, al igual que el resto de personas con EA³⁹, en el SD, las áreas más afectadas son, en etapas tempranas, el estriado seguido de regiones prefrontal-cíngulo-parietales rostrales, fronto-caudales, rostral temporal, corteza sensorimotora primaria y occipital y finalmente corteza parahipocampal, tálamo y amígdala⁴⁹.

El órgano más constantemente afectado en el SD es el cerebro. La disregulación provocada por la trisomía del cromosoma 21, origina de manera constante alteraciones en el desarrollo y función del cerebro que forman parte de la discapacidad intelectual⁵⁰. Esta población presenta un lóbulo frontal menos desarrollado con déficits en la integridad de los tractos frontales⁵¹ que empeora por la disposición de β -amilode. Se cree por tanto, que estos cambios de presentación puedan estar relacionados con la pérdida neuronal en este área en la que la reserva es menor. Se han descrito déficits prefrontales de las funciones ejecutivas ya en personas con síndrome de Down que no tienen

demencia⁵² lo que apoya la idea de que los trastornos de la función ejecutiva, provienen de las anomalías precedentes del desarrollo y señala la necesidad de evaluar de manera longitudinal a las personas con SD⁵³.

De manera similar a otras formas de EA, la progresión de la misma afecta a más dominios cognitivos⁵⁴ apareciendo un patrón común de deterioro que se caracteriza por una disminución temprana de la memoria reciente con relativo mantenimiento de la remota y la orientación con afectación más tardía del lenguaje, habilidades visoespaciales y apraxia⁵¹.

Además de por demencia progresiva, la EA se caracteriza por una mayor incidencia de actividad convulsiva que, en el SD, es mayor que en la población general, apareciendo hasta en un 46% en los mayores de 50 años (epilepsia mioclónica senil el tipo más frecuente)⁵⁵. La epilepsia de inicio tardío en ausencia de demencia es poco frecuente y una aparición repentina de convulsiones en adultos mayores con SD es altamente sugestiva de EA, se asocia con un curso más agresivo de la misma⁵⁶ y una mayor tasa de mortalidad asociada a la demencia⁵⁷. Inicialmente se pensaba que la epilepsia podría ser secundaria a la neurodegeneración producida por el depósito de proteína A β pero datos más recientes sugieren que, las alteraciones en los neurotransmisores en el balance excitatorio-inhibitorio (con aumento de la neurotransmisión inhibitoria con el envejecimiento) provocarían crisis epilépticas y podría contribuir al deterioro cognitivo⁵⁸.

El diagnóstico de demencia en el SD es por tanto más complicado. Hay que tener en cuenta en primer lugar, las diferencias interindividuales. Las personas con SD presentan una enorme variabilidad a nivel cognitivo⁵⁹. Del funcionamiento intelectual y el grado de dependencia previos dependerá la forma en que se manifieste la demencia⁶⁰. Diferentes estudios destacan además, la importancia que el entorno puede tener sobre determinados factores genéticos, es decir, lo que se conoce como epigenética que sugiere que, más allá del determinismo genético, el entorno también va a condicionar los perfiles cognitivos de las personas con SD²⁴ mediante la interacción específica del individuo con su ambiente a lo largo de toda su vida.

La función cognitiva de las personas con SD antes de desarrollar demencia, está por debajo de la media poblacional⁶¹. La discapacidad

intelectual es su rasgo más sobresaliente, la mayoría tienen un cociente intelectual inferior a 70⁴⁶ y suelen poseer perfiles neurocognitivos y neuroconductuales únicos que surgen en períodos específicos del desarrollo⁶². El aprendizaje, determinadas formas de memoria y el lenguaje, se encuentran afectados de manera particular en el síndrome de Down^{63,64} a lo que se asocia la neurodegeneración de tipo Alzheimer.

II. Test neuropsicológicos.

El diagnóstico de demencia requiere evidencia de un deterioro progresivo de la memoria, en un número de otros dominios cognitivos y en las habilidades de vida diaria que es igual para este grupo que para la población en general⁶⁵. Por lo tanto, se necesitan procedimientos estandarizados de recopilación de datos y diagnósticos validados para el diagnóstico diferencial en las personas con SD.

En los últimos años, se ha investigado en el desarrollo de pruebas diagnósticas para la detección de demencia en el síndrome de Down y otras causas de discapacidad intelectual. Una de las escalas más utilizadas a nivel internacional es el *Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's syndrome and Others Intellectual Disabilities* (CAMDEX-DS). El CAMDEX fue desarrollado originariamente en 1986 como una herramienta estandarizada para el diagnóstico del deterioro cognitivo en la población general, fue publicado por primera vez en 1988⁶⁶. En 1998 apareció una nueva versión revisada *Cambridge Examination for mental disorders of the Elderly* (CAMDEX-R) del que se realizó la adaptación para personas con discapacidad intelectual, CAMDEX-DS publicada en 2006⁶⁷ y del que se dispone una adaptación y validación para la población española con SD⁶⁸. Aporta una metodología estructurada y estandarizada incorporando en un único instrumento la información necesaria para el diagnóstico precoz de demencia, su diagnóstico diferencial, diferenciando el déficit cognitivo secundario a la propia deficiencia intelectual y el déficit cognitivo secundario al proceso degenerativo y facilita estrategias de apoyo y tratamiento para mejorar la calidad de vida de estos pacientes⁶⁹. Es una batería neuropsicológica que se puede administrar a personas con grado de discapacidad leve y moderada con

cierto nivel de lenguaje. Está estructurado en tres partes, el inventario CAMDEX-DS, la guía para el diagnóstico clínico y directrices para la intervención.

En el caso de esta prueba, se pone mayor énfasis en una primera parte en que se realiza una entrevista al informante, familiar o cuidador que conozca bien al paciente, en ausencia del mismo, para recoger información sobre la historia clínica, los síntomas que presenta y valorar el nivel más alto de funcionamiento que ha adquirido la persona, el deterioro observado de acuerdo con las distintas áreas cognitivas y la presencia de problemas de salud mental y/o física con la finalidad de llegar a un diagnóstico diferencial poniendo especial énfasis en la importancia de los cambios observados con respecto al nivel de funcionamiento basal. Posteriormente, en una segunda sección, se realizan evaluaciones directamente al propio paciente mediante entrevista clínica y examen cognitivo lo que permite explorar la orientación, el lenguaje, memoria, atención, praxis, gnosia y abstracción.

En la segunda parte, se debe realizar una evaluación completa en la que se descarten toda una serie de cuadros patológicos que pueden cursar con una sintomatología similar al deterioro cognitivo, que se pueden tratar y tienen un pronóstico muy diferente a la demencia (**tabla 1**) y documentar que existe una progresión, un declive en varias áreas específicas para lo que es imprescindible el conocimiento del nivel de funcionamiento previo tanto en los aspectos cognitivos como en los aspectos funcionales de habilidades y conductas adaptativas.

Tabla 1. Procesos patológicos que se deben descartar antes de realizar el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en las personas con SD ⁶¹.

Depresión y otros problemas psicológicos
Apnea del sueño
Trastorno tiroideo
Déficit de vitamina B12
Enfermedades metabólicas (renales, diabetes, anomalías del calcio)
Pérdida de audición o de visión
Problemas del sueño: apneas

Cardiopatías
Trastornos convulsivos
Hidrocefalia con presión normal
Efectos secundarios de los medicamentos
Dolor crónico por diversas causas (cólicos, artrosis, etc.)

Finalmente se aplican los criterios clínicos para la demencia tipo Alzheimer. La información obtenida mediante estas entrevistas es utilizada para determinar si se cumplen los criterios de la CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) y del DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana). Por último se ofrecen unas directrices de actuación después del diagnóstico.

Tabla 2. Criterios generales de demencia CIE-10⁷⁰.

<p>Deterioro de la memoria.</p> <p>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.</p>
<p>Deterioro de otras habilidades cognoscitivas.</p> <p>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.</p>
<p>Conciencia del entorno.</p> <p>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.</p>
<p>Deterioro del control emocional, motivación o un cambio en el comportamiento social.</p> <p>Los cambios se manifiestan al menos por uno de los siguientes: 1) Labilidad emocional; 2) Irritabilidad; 3) Apatía; 4) Alteración del comportamiento social.</p>
<p>Duración.</p> <p>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.</p>

Tabla 3: Criterios DSM-IV para diagnóstico de demencia⁷¹.

Deterioro de la memoria
Al menos uno de los siguientes trastornos cognoscitivos: a) Afasia. b) Apraxia. c) Agnosia. d) Trastorno en el funcionamiento ejecutivo.
Los trastornos identificados en los puntos I y II interfieren en forma relevante con las actividades profesionales y sociales y representan una declinación significativa del nivel previo de funcionamiento.
Los déficits no ocurren exclusivamente durante el curso de un delirium.

III. Pruebas de imagen.

Como apoyo a la evaluación clínica contamos con las pruebas de neuroimagen con las que, además, se pueden excluir lesiones cerebrales estructurales que pueden presentarse con deterioro cognitivo (por ejemplo lesiones tumorales). La tomografía axial computarizada ha demostrado que es una técnica factible, segura⁷² y en comparación con la resonancia magnética, más corta y mejor tolerada⁵³ sobre todo en este tipo de pacientes.

Se ha visto que todas las personas con SD muestran los cambios neuropatológicos propios de la enfermedad de Alzheimer en torno a los 40 años⁴³ y la mayoría sufre deterioro cognitivo a los 60 años⁷³.

En la neuroanatomía del SD nos encontramos, por lo tanto, con las anomalías propias del desarrollo inicial debido a la trisomía y la atrofia progresiva que aparece con la edad, por la evolución natural y por las modificaciones propias de la EA. Varios estudios demuestran que existe un inicio de los cambios neuropatológicos característicos antes del inicio clínico de la demencia^{74,75} evidenciándose que a los 35 años pueden estar presentes deposición amiloidea, placas seniles y ovillos neurofibrilares,

predominantemente en la amígdala, hipocampo y área de asociación cortical del lóbulo frontal, temporal y parietal⁷⁶.

En los jóvenes con síndrome de Down, las técnicas de neuroimagen han demostrado disminución del volumen total cerebral con menor número y profundidad de los surcos cerebrales, hipoplasia de lóbulos frontales, reducción del cerebelo y del tronco encefálico, hipocampo, amígdala y sustancia blanca, pero preservación de las regiones parietal y subcortical que guardan proporción con la reducción global del cerebro⁷⁷. Los estudios en adultos con SD han encontrado menores volúmenes en general y en cerebelo, circunvolución del cíngulo, lóbulo frontal, lóbulos temporales superiores, y el hipocampo. En asociación con la demencia de la EA se ha visto la atrofia regional típica en el hipocampo, parahipocampo y el cíngulo posterior, que se extiende a las regiones temporo-parietales y afecta gradualmente a la mayoría del tejido cortical con dilatación secundaria del sistema ventricular, mientras que la protuberancia, el cerebelo y las cortezas motoras y visuales se conservan relativamente^{75,78}.

Durante décadas, se había pensado que el diagnóstico de EA sólo se podía confirmar mediante la biopsia cerebral o la autopsia. Sin embargo, ya en 2004 se descubrió el primer ligando para la visualización del amiloide cerebral mediante medicina nuclear⁷⁹ que, atravesando la barrera hematoencefálica, se une selectivamente a las fibrillas de amiloide cerebral con su detección mediante tomografía de emisión de positrones (PET) para revelar la carga de amiloide fibrilar cerebral⁸⁰ que mejora la precisión diagnóstica *in vivo*⁴⁹.

1.f.5 Tratamiento.

Los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la demencia ha hecho que comience a cambiar el abordaje global del tratamiento de la misma, desde un manejo conservador y sintomático que, todavía constituye el pilar fundamental, hasta uno más biológico y médicamente más específico⁸¹.

I. Tratamiento en la población general.

Ya en los años setenta se descubrió que la actividad de la colinacetiltransferasa era menor en los cerebros de los pacientes con EA lo que conlleva a una disminución de la síntesis de acetilcolina y la correlación de este déficit con la intensidad de la demencia y con los marcadores histológicos de la enfermedad lo que desencadenó numerosos estudios de intentos terapéuticos de sustitución colinérgica ⁸². Los precursores de acetilcolina resultaron ser ineficaces y los agonistas de los receptores colinérgicos postsinápticos tenían efectos secundarios inaceptables ⁸³. Los **inhibidores de la colinesterasa** (donepezilo, rivastigmina y galantamina), que aumentan la transmisión colinérgica por la inhibición de la colinesterasa en la hendidura sináptica y parece que también modulan las vías de transducción de señales acopladas a la producción tóxica de amiloide y la fosforilación de la proteína-tau y el flujo sanguíneo cerebral lo que puede tener un efecto modulador de la enfermedad ⁸⁴, tienen un perfil de efectos secundarios más favorable, están aprobados en para el tratamiento de demencia en fase leve a moderada y el uso de donepezilo y rivastigmina se ha extendido a estadios moderados y graves, parece que producen una mejoría de las funciones cognitivas durante los primeros meses de tratamiento ⁸³.

Otro fármaco para el tratamiento de este tipo de demencia, es la **memantina**. Es un antagonista del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato indicada en estadios moderados a severos de la enfermedad. El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio de las neuronas corticales y del hipocampo ⁸¹. Uno de los receptores activados por el glutamato es el receptor NMDA, que está involucrado en el aprendizaje y la memoria ⁸¹ y cuya estimulación excesiva conduce a la excitotoxicidad implicada en la neurodegeneración que parece que está disminuida por este fármaco ⁸⁴.

La vitamina E (alfa-tocoferol) y la selegilina (un inhibidor de la monoaminoxidasa) se han estudiado en la EA por sus propiedades antioxidantes. En general, los datos disponibles sugieren que la vitamina E produce un modesto beneficio en el retraso de la progresión funcional en pacientes con demencia leve a moderada, sin efecto sobre el rendimiento

cognitivo. No se ha objetivado ninguna ventaja para el uso de selegilina, que además tiene más efectos secundarios ⁸¹.

Todavía no existe un papel establecido para las estatinas en la prevención y tratamiento de la enfermedad de Alzheimer aunque se han realizado investigaciones. Algunos estudios demostraron tendencias de mejoría con el uso de las mismas en demencia por EA leve a moderada ⁸⁵ y con las estatinas en general ⁸⁶. En otros estudios y revisiones de artículos ⁸⁷ se ha visto que no hay pruebas suficientes para recomendar la atorvastatina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada, ya que no se han encontrado beneficios ⁸⁸. Se ha planteado la hipótesis de un efecto preventivo basado en una asociación directa entre el procesamiento amiloide y el colesterol en el cerebro, ya que en los modelos preclínicos, las estatinas reducen la carga amiloide y la disminución de la inflamación y un efecto indirecto a través de la disminución del riesgo de accidente cerebrovascular ya que, incluso pequeños infartos cerebrales empeoran la gravedad de la enfermedad de Alzheimer ⁸⁹.

II. Tratamiento en el síndrome de Down.

En relación a los tratamientos existentes para la enfermedad de Alzheimer, se ha admitido que, en particular los inhibidores de la acetilcolinesterasa, pueden ser beneficiosos en individuos con síndrome de Down que tienen demencia, pero no existe evidencia concluyente de su eficacia⁹⁰ ya que, aunque cada vez existen más estudios publicados, se realizan con pocos pacientes ⁹¹. Entre estos fármacos, el donepezilo con el que se han hecho algunos pequeños ensayos clínicos en EA que incluyeron adultos con SD, sugieren efectos beneficiosos, incluyendo una menor confusión y mejoría cognitiva ⁹² no estadísticamente significativas.

Por otra parte, la memantina en relación con el SD, se ha utilizado en varios estudios con modelos de ratón para intentar normalizar la función de la transmisión glutaminérgica en el hipocampo y se ha visto una mejora en los

déficit de memoria y aprendizaje⁶⁰ además parece modificar la progresión sintomática en cognición, funcionalidad y conducta⁹³.

En algunos estudios⁹³ se ha comprobado el beneficio de la terapia dual con donepezilo más memantina en pacientes con SD y EA aunque no de forma estadísticamente significativa en términos de mejora tanto de la función cognitiva, funcionamiento global y sobre todo, la conducta especialmente tras la introducción de memantina.

Los tratamientos antioxidantes y antiinflamatorios que se han iniciado en los modelos de ratón con SD son prometedores, junto con los fármacos moduladores de los transmisores como los inhibidores de los receptores GABA y los fármacos potenciadores de la noradrenalina⁹¹.

No está claro tampoco si las personas con SD y EA se benefician de la rehabilitación cognitiva u otras intervenciones no farmacológicas, hay pocos estudios publicados con limitaciones importantes⁹⁴. Algunos estudios han demostrado que, en individuos con discapacidad intelectual como ocurre en la población general, un mayor nivel de funcionamiento cognitivo (desarrollado a lo largo de la vida) se traduce en un menor declive y un menor riesgo de desarrollar EA. Por lo tanto, uno de los objetivos de la rehabilitación cognitiva para individuos con discapacidad intelectual sin demencia es reforzar estos factores protectores al estimular a estos individuos a desarrollar su potencial y apoyando su participación en la vida laboral, estimulando la realización de ejercicio físico, la socialización y un estilo de vida activo⁹⁵.

En general, el tratamiento farmacológico de la epilepsia en SD no es diferente del que se realiza en la población general. La respuesta a la farmacoterapia convencional demuestra un resultado relativamente bueno con un buen control de las crisis a largo plazo⁹⁶. No existe uniformidad de criterios para decidir el fármaco más apropiado⁹⁷. En algunos estudios^{98,99}, así mismo realizados con escaso número de pacientes, se ha utilizado el tratamiento con valproato, levetiracetam¹⁰⁰ y topiramato¹⁰¹, este último utilizado con cuidado ya que puede producir mayor deterioro de la cognición, controlando rápidamente las convulsiones tónico-clónicas mioclónicas y generalizadas en estos pacientes.

JUSTIFICACIÓN.

2. JUSTIFICACIÓN.

La esperanza de vida de los adultos con síndrome de Down se ha incrementado progresivamente hasta los casi 70 años en la actualidad. Ello conlleva a un aumento de la incidencia de problemas de salud relacionados con la edad como los trastornos neurodegenerativos.

La demencia por enfermedad de Alzheimer es una patología cuya frecuencia en esta población es superior a la de la población sin SD. Su diagnóstico presenta dificultades, lo que induce a que se realicen diagnósticos erróneos o tardíos, condicionando un retraso en la intervención y el tratamiento que hace que aparezcan otros trastornos asociados que serían prevenibles.

En este trabajo se pretende caracterizar los cambios clínicos como factores relacionados con la demencia, en la población con SD para poder realizar el diagnóstico lo antes posible y aplicar tempranamente terapias preventivas y modificadoras de la enfermedad.

**HIPÓTESIS DE TRABAJO.
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.**

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

La prevalencia de EA en los adultos con SD es elevada. Existen factores de riesgo asociados que permiten identificar la población a riesgo y la clínica es el pilar diagnóstico fundamental.

4. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

El objetivo principal de este trabajo es describir y comparar las características sociodemográficas y clínicas de una cohorte española de adultos con SD con y sin demencia por EA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Estimar la prevalencia de EA en una cohorte de adultos con SD.
2. Identificar factores asociados a demencia por EA en los adultos con síndrome de Down.
3. Comparar los hallazgos morfológicos cerebrales evaluados mediante tomografía axial computarizada y resonancia nuclear magnética en los adultos con/sin demencia.
4. Describir la evolución clínica de los adultos con SD que presentaban EA.

MATERIAL Y METODOS.

5. MATERIAL Y METODOS.

5.a. Ámbito de desarrollo del estudio.

El estudio se ha realizado en la Unidad de atención a adultos con SD del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa, única de referencia en la comunidad de Madrid. Este hospital es un centro terciario de atención pública que da servicio a una población aproximada de 350.000 personas. La Unidad de adultos con SD se creó en 2005 para dar una atención integral y personalizada a las necesidades específicas de personas con SD como continuidad a los cuidados establecidos durante la infancia debido al espectacular aumento de su esperanza de vida en los últimos años.

Al inicio, valorando únicamente a personas del antiguo Área 2, se atendieron un total de 1200 pacientes nuevos. En el año 2013 se decidió su ampliación a toda la comunidad de Madrid dentro de la libre elección de especialista y hospital, observándose una incidencia anual creciente hasta los 168 pacientes nuevos a lo largo del año 2015 y con un número de consultas de seguimiento de hasta 5600 en total desde su inicio, con 1419 solamente en el año 2015.

5.b. Diseño del estudio.

Se ha realizado un estudio observacional transversal de una cohorte retrospectiva de personas con SD elegidas mediante muestreo consecutivo de entre las personas atendidas en la Unidad de atención a adultos con SD desde su inicio 2005 hasta diciembre de 2016, donde se ha realizado un estudio caso-control de pacientes con y sin EA. Además se ha realizado un sub-estudio observacional longitudinal de cohortes de los 68 pacientes diagnosticados de EA (según el apartado 5.c.2) que habían sido incluidos en el muestreo del estudio previo.

5.c. Población a estudio.

Se reclutaron 400 adultos con SD valorados consecutivamente en la Unidad de atención a adultos con SD desde 2005 hasta diciembre 2016. De ellos se identificaron a 68 adultos con demencia que constituyen la población diana de este estudio

5.c.1. Criterios de inclusión y exclusión.

Los pacientes han sido reclutados consecutivamente utilizando como **criterios de inclusión** ser mayores de 14 años (que corresponde a la edad de atención adulta en el sistema sanitario) y la presencia de trisomía 21 (completa, parcial o mosaicismos) por el análisis cromosómico documentado o bien referido en anamnesis a familiares confirmado por la presencia de las características fenotípicas de SD. No se utilizaron criterios específicos de exclusión.

La población global fue clasificada en función de la presencia o ausencia de demencia en base a los criterios establecidos en el apartado 5.c.2.

5.c.2. Diagnóstico de demencia.

Dado que los datos de las diferentes comorbilidades se recogieron en la primera consulta, en alguna ocasión, el diagnóstico de EA, fue previo a esta primera valoración en cuyo caso, fue ratificado por el médico responsable de la Unidad de Atención a adultos con síndrome de Down del Hospital Universitario de La Princesa, especialista en este campo, evitando así que se pudiera hacer de forma errónea, por personas sin experiencia en la atención de pacientes con discapacidad. Esta se basó en la entrevista informante del CAMDEX-DS con un familiar o cuidador principal de cada adulto (que lo conociera desde al menos 6 meses) para valorar la presentación clínica y el grado de deterioro cognitivo a lo largo del tiempo determinándose el alcance y

la naturaleza de los cambios en la personalidad, la conducta, memoria y de habilidades para la vida diaria con el inicio de la demencia. El interrogatorio se estructuró en varias partes⁶⁹:

- Valoración global para establecer el mejor nivel de funcionamiento del paciente previo al inicio de la sintomatología, incluyendo preguntas sobre educación y empleo, habilidades básicas y vida independiente.

- Deterioro cognitivo funcional: centrado en el deterioro de las áreas funcionales que se sabe que están afectadas en la demencia: habilidades de la vida diaria, memoria y la orientación, otras habilidades cognitivas, la personalidad, la conducta y en autocuidado.

- Estado de salud mental: para el diagnóstico diferencial teniendo en cuenta en concreto la depresión, ansiedad, trastorno paranoide y el delirium.

Se ha comprobado que el uso de esta entrevista por sí misma, permite recoger información suficiente y estructurada capaz de reflejar los cambios conductuales y de personalidad así como de memoria y de otras áreas cognitivas¹⁰² para realizar un diagnóstico válido y fiable de demencia en pacientes en la población general¹⁰³ y en aquellos con discapacidad intelectual⁶⁵. Se ha utilizado en varios estudios como herramienta de corte para diferenciar entre los sujetos con discapacidad intelectual aquellos con deterioro cognitivo por demencia de los que no^{33,104}.

Posteriormente se realizó una entrevista personal con cada paciente realizando a su vez una exploración física completa y solicitud de estudio de laboratorio completo y valoración por otros especialistas (Oftalmología, Otorrinolaringología, Neumología, Digestivo, Neurología) en los casos necesarios para descartar los procesos patológicos que puedan llevar al diagnóstico erróneo de una demencia, pudiendo contar además con la ayuda de la Psicóloga clínica y Psiquiatra del hospital especializados en la atención a pacientes adultos con SD.

Finalmente se utilizó la información obtenida para comprobar que se cumplen los criterios clínicos necesarios para el diagnóstico de demencia (tabla 2 y tabla3).

Como apoyo a la evaluación clínica y analítica se utilizaron las pruebas de neuroimagen, principalmente la tomografía axial y en algunos casos la resonancia magnética.

5.d. Recogida de datos.

Utilizando la experiencia clínica con este tipo de pacientes, criterios validados en el diagnóstico de cada tipo de enfermedad y revisando la literatura científica hasta ahora publicada en este campo, se ha creado una base de datos en Microsoft Access® y se ha efectuado la recogida de la información correspondiente a la primera visita, revisando las historias clínicas informatizadas desde 2012 hasta diciembre de 2016 sin mantener contacto con los pacientes ni realizar modificación alguna de la información.

La revisión de la literatura publicada para los temas generales se realizó a través de una revisión bibliográfica basada principalmente en una estrategia de búsqueda en la base de datos MEDLINE utilizando como sistema de búsqueda Pubmed a través del tesoro MESH utilizando la palabra clave: “Down syndrome”, combinándolo con el operador booleano AND con: “genetic”, “adult”, “epidemiology”, “health care”, “comorbidity”, “dementia”, “Alzheimer’s disease”, “epilepsy”, “diagnosing”, “blood test”, “neuroimaging”, “therapeutics”, “therapy”, “donepezil”, “rivastigmine”, “cholinesterase inhibitors” utilizando como límite las publicaciones de los últimos quince años salvo en la parte de la revisión histórica. Así mismo se creó una alerta con los términos “Down syndrome” AND “adults” con el sistema RSS para recibir las novedades publicadas semanalmente. Se revisaron otras publicaciones en la plataforma UpToDate con los mismos términos.

Además se han consultado revistas y páginas web relativas al síndrome de Down a nivel tanto nacional^{105,106,107,108,109} como internacional^{110,111} en las que se ofrece información y se dan recomendaciones de salud para los pacientes con SD y para sus familias.

5.e. Variables del estudio.

En la muestra se recogieron las siguientes variables:

5.e.1. Características generales:

- Año de nacimiento.
- Edad (años en el momento de recogida de los datos).
- Género (hombre/mujer).

5.e.2. Características socio-demográficas:

- Vivienda habitual (domicilio familiar, residencia, piso tutelado, otros).
- Cuidador principal (padres, hermanos, institucional, otros).
- Actividad habitual (centro de día, centro ocupacional, inserción laboral, no realiza ninguna actividad).

5.e.3. Características antropométricas:

- Peso (Kg): medido con báscula calibrada.
- Talla (cm): medido con estadímetro validado.
- Índice de masa corporal (Kg/m^2).

5.e.4. Factores de riesgo vascular:

- Presión arterial sistólica y diastólica (medidas en mmHg).
- Frecuencia cardiaca (lpm) .

Medidas en consulta con un dispositivo oscilométrico validado según las recomendaciones de la ESH/ESC¹¹².

- Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz de acuerdo a los criterios ESH/ESC, familiares de primer grado varones < 55 años / mujeres

< 65 años¹¹².

- Dislipemia y/o síndrome metabólico, diagnosticado de acuerdo a los criterios NCEP-ATPIII¹¹³.

- Diabetes mellitus, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA)¹¹⁴.

- Hiperuricemia. (> 7 mg/dL)¹¹⁵.

5.e.5. Comorbilidades^{30,24} (se recogieron aquellos diagnósticos realizados antes de o durante la primera valoración en la Unidad):

I) Patología oftalmológica:

- Cataratas (uni o bilaterales) o cirugía sobre el cristalino.

- Queratocono o cirugía corneal previa.

- Déficits de refracción.

II) Patología otorrinolaringológica:

- Tapones de cerumen frecuentes.

- Otitis de repetición.

- Déficit neurosensorial.

III) Patología dermatológica:

- Dermatitis seborreica.

- Alopecia areata.

- Acné, y/o foliculitis de repetición.

IV) Patología endocrino-metabólica:

- Enfermedades del tiroides: hipo o hipertiroidismo.

- Déficit de vitamina B12.
- Déficit (10-30 ng/mL) o insuficiencia de vitamina D (<10 ng/dL)
- Enfermedades de paratiroides (diagnóstico bioquímico según los niveles de calcio/vitamina D y hormona paratiroidea):
 - Hiperparatiroidismo primario: calcio normal o alto, vitamina D normal y hormona paratiroidea alta.
 - Hiperparatiroidismo secundario: calcio normal o bajo, vitamina D baja y hormona paratiroidea alta.

V) Patología cardiológica:

- Cardiopatías congénitas (tanto detectadas en edad infantil como adulta).
- Cardiopatías corregidas quirúrgicamente.

VI) Patología músculo-esquelética:

- Osteoartrosis.
- *Hallux valgus*.
- Osteoporosis densitométrica.

VII) Patología respiratoria. Trastornos del sueño:

- Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, diagnosticado según los criterios de la AASM ¹¹⁶.
- Roncador según la valoración subjetiva de familiares.
- Hipersomnia diurna, según criterio familiar-médico.
- Portador de CPAP.

VIII) Patología gastrointestinal:

- Celiaquía, diagnóstico por autoanticuerpos +/- clínica (incluidos cambios en la

situación funcional, comportamiento o cognitiva) +/- respuesta a la retirada de gluten +/- biopsia duodenal ¹¹⁷.

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico, diagnóstico clínico +/- endoscópico.
- Estreñimiento.

IX) Patología neurológica y/o psiquiátrica:

- Demencia (diagnosticada según lo establecido en el punto 5.c.2).
- Crisis comiciales/mioclónías de inicio tardío. Diagnosticadas a partir de los 30 años. Edad de comienzo.
- Crisis diagnosticadas antes de los 30 años.
- Ansiedad.
- Depresión.
- Agitación/ agresividad.

5.e.6. Medicación activa habitual³⁰.

- Ansiolíticos
- Antidepresivos
- Neurolépticos
- Anticomiciales
- Fármacos para el tratamiento de la demencia: Inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas del receptor de N-metil-D-aspartato (NMDA), otros.
- Suplementos vitamínicos del grupo B.
- Suplementos vitamínicos del grupo D.
- Hipoglucemiantes
- Estatinas y/u otros hipolipemiantes.
- Hipouricemiantes.

- Inhibidores de la bomba de protones.
- Levotiroxina.

5.e.7. Variables analíticas: Recogidas tras la primera consulta en la Unidad realizándose una extracción sanguínea a todos los adultos con SD como parte de su evaluación clínica habitual. Se llevó a cabo en condiciones estandarizadas, tras un mínimo de 8-10 horas de ayuno determinándose:

- Hemoglobina (g/dL).
- Volumen corpuscular medio (mm³).
- Concentración de hemoglobina corpuscular media (g/dL).
- Leucocitos (miles/mm³).
- Plaquetas (miles/mm³).
- Glucosa (mg/dl).
- Hemoglobina glicosilada (%).
- Creatinina (mg/dl).
- Fosfatasa alcalina (U/L)
- Colesterol total (mg/dl)
- Colesterol-HDL (mg/dl).
- Colesterol-LDL (mg/dl).
- Triglicéridos (mg/dL).
- Ácido úrico (mg/dL).
- 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).
- Estradiol (pg/mL).
- Testosterona (ng/mL).
- PTH intacta (pg/ml).
- 25-OH-vitamina D (ng/ml).
- Insulina (μ U/mL)
- Índices HOMA:
 - HOMA-insulinorresistencia (HOMA-IR): $[\text{glucosa (mg/dL)} \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL})] / 405$. Diagnóstico de resistencia a insulina a partir del punto de corte de 3.8 ¹¹⁸.
 - HOMA-función de célula beta (HOMA- β): $[360 \times \text{insulina } (\mu\text{U/mL})] / [\text{glucosa(mg/dL)} - 63]$ (en porcentaje).

5.e.8. Pruebas de neuroimagen:

- Tomografía axial computarizada (TAC) diagnóstica:
 - Hallazgos encontrados característicos de la enfermedad de Alzheimer:
 - Atrofia cortical.
 - Ensanchamiento de surcos.
 - Ensanchamiento de ventrículos.
 - Ensanchamiento de cisura de Silvio.
 - Atrofia hipocampal.
 - Alteraciones vasculares.
 - Diagnóstico radiológico de enfermedad de Alzheimer.
- Realización de resonancia nuclear magnética:
 - Hallazgos:
 - Incremento de ventrículos laterales.
 - Atrofia cortical.
 - Atrofia de cuerpo calloso.

- Atrofia hipocampal.
 - Diagnóstico radiológico de enfermedad de enfermedad de Alzheimer.
- TAC de seguimiento:
- Tiempo transcurrido desde la TAC diagnóstica.
 - Motivo por el que se realizó la prueba de seguimiento.
 - Si hubo empeoramiento radiológico.
 - Hallazgos morfológicos más frecuentemente encontrados:
 - Aumento de la atrofia cortical.
 - Aumento del ensanchamiento de surcos.
 - Aumento del ensanchamiento de ventrículos.
 - Aumento del ensanchamiento de la cisura de Silvio.
 - Aumento de la atrofia del hipocampo.

5.e.9. Variables de seguimiento:

De forma adicional, para el sub-estudio de la evolución clínica de los pacientes con demencia, se evaluaron aquellos síntomas que se ha visto en otros artículos publicados que se relacionan con la enfermedad de Alzheimer en la población general y/o en adultos con síndrome de Down de acuerdo con los criterios diagnósticos comentados en el apartado 5.c.2. Se recogió la aparición de rasgos que antes no tenía o el empeoramiento de síntomas ya presentes en la personalidad, conducta o cognición como consecuencia de la evolución de la enfermedad. Siempre fueron evaluados bajo criterio clínico del mismo médico, responsable de la Unidad de atención a asultos con SD del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa que atendía a los pacientes en las visitas sucesivas para comparar la progresión en la enfermedad.

Se analizaron individualmente cada uno de los síntomas siguientes:

I. Alteraciones en memoria. Alteraciones en orientación:

- Trastornos de la memoria reciente.

- Trastorno de la memoria remota.
- Dificultades viso-espaciales.

II. Alteraciones en otras habilidades cognitivas:

- Alteraciones en el lenguaje.
- Apraxia.
- Agnosia
- Alteraciones en el funcionamiento ejecutivo.

III. Alteraciones en personalidad, conducta y autocuidado:

- Alteración en las habilidades de la vida diaria.
- Trastornos de la conducta alimentaria.
- Trastornos del sueño.
- Trastornos de salud mental: delirio, trastornos del estado de ánimo, trastorno paranoide.
- Alteración en el control de esfínteres.

Se describen cuatro posibles escenarios en relación con cada síntoma:

1. No presentan el síntoma en ningún momento de su seguimiento
2. Presentan el síntoma al inicio del deterioro cognitivo.
3. Presentan el síntoma una vez evolucionada su enfermedad.
4. Presentan el síntoma en estadios avanzados de su enfermedad.

5.e.10. Tratamiento específico para la demencia:

I. Tratamiento farmacológico: donepezilo, rivastigmina, memantina, tratamientos alternativos (por ejemplo estatinas).

II. Efectos secundarios. Intolerancia a tratamiento con necesidad de suspensión del mismo.

III. Evolución según el tipo de tratamiento.

5.e.11. Evolución clínica:

I. Crisis epilépticas de inicio tardío.

II. Infecciones.

III. Ingresos hospitalarios.

IV. Visitas a Urgencias.

V. Mortalidad.

5.f. Análisis estadístico.

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

Para el análisis global se dividió la muestra inicial en adultos con/sin demencia por grupos etarios (menores de 30 años, 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años y mayores de 60 años) y por género, realizando una comparación de las diferentes prevalencias de comorbilidades y uso de medicación entre los grupos.

En el sub-estudio de demencia se ha realizado un estudio de los síntomas presentes al inicio del diagnóstico de la misma y aquellos que aparecen como resultado de su evolución.

Los métodos estadísticos utilizados fueron los siguientes (IBM SPSS. SPSS Statistics 22.0 Command Syntax Reference. SPSS Inc. 2013):

- Estadística descriptiva de las variables cuantitativas (procedimiento DESCRIPTIVE) para la descripción de las muestras: media, desviación estándar, máximo, mínimo, etc¹¹⁹.
- Estadística descriptiva de las variables cualitativas (procedimiento FRECUENCIES), con la obtención de frecuencias y porcentajes de las categorías¹¹⁹.
- 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^{119,120}.

- Test de Kolmogorov-Smirnov para una muestra (procedimiento NPTESTS) para determinar si las variables cuantitativas del estudio provienen de una distribución normal¹¹⁹.

- Test no paramétrico de Mann-Whitney (procedimiento NPTESTS) para la comparación de una variable cuantitativa entre dos grupos¹¹⁹.

- Test no paramétrico de Kruskal-Wallis (procedimiento NPTESTS) para la comparación de una variables cuantitativa entre más de dos grupos¹¹⁹.

En todos los análisis el nivel de significación considerado ha sido del 5% (p valor < 0,05 con IC 95%).

- Se ha realizado un análisis de regresión logística siendo la variable dependiente la aparición de EA (sí/no) y las variables independientes IMC categorizado, dislipemia (sí/no), patología tiroidea (con sus tres categorías), cardiopatía congénita corregida quirúrgicamente (sí/no), crisis de aparición tardía (sí/no), depresión (sí/no), agitación-agresividad (sí/no), edad (como variable continua) y género. Se utilizó el método paso a paso con inclusión de variables hacia atrás con valor de corte $p \leq 0,10$.

- Análisis de regresión logística siendo la variable dependiente la aparición de EA (sí/no) y las variables independientes las variables de los hallazgos radiológicos de la TAC junto con las variables analíticas del punto anterior. Se utilizó, igualmente, el método paso a paso con inclusión de variables hacia atrás con valor de corte $p \leq 0,10$.

5.g Aspectos éticos.

Los estudios se han llevado a cabo 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 (ANEXO 1) que ha considerado el proyecto como ética y metodológicamente aceptables sin ser necesario la obtención de consentimiento informado para ser incluido en el estudio ya que no se realizó intervención y el estudio es de naturaleza retrospectiva. Así mismo, se ha cumplido la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal de acuerdo con la legislación vigente cifrando los datos de filiación para mantener la estricta confidencialidad.

RESULTADOS.

6. RESULTADOS

6.a. Descripción de la cohorte de pacientes con síndrome de Down.

La cohorte está formada por 400 adultos con una edad media de 39 ± 12 años, rango de edad entre los 17 y 69 años. El 55% eran varones (220) y el 45% eran mujeres (180).

La distribución de la cohorte global por edad y género se resume en la **tabla 4**, las características sociodemográficas en la **tabla 5**, las características antropométricas y factores de riesgo cardiovascular en la **tabla 6**, las principales comorbilidades en la **tabla 7** y los principales valores de laboratorio en la **tabla 8**. Finalmente, en la **Tabla 9** se resumen los principales hallazgos radiológicos de la TAC.

Tabla 4. Distribución de la cohorte global por edad y por género. Porcentaje (número de sujetos).

Edad (años)	Total	Varón	Mujer
<30 años	24,7%(99)	60,6%(60)	39,4%(39)
30-39 años	28,2%(113)	53,9%(61)	46,1%(52)
40-49 años	23,5%(94)	55,3%(52)	44,7%(42)
50-59 años	18,7%(75)	50,6%(38)	49,4%(37)
>60 años	4,7%(19)	47,4%(9)	52,6%(10)

Tabla 5. Características sociodemográficas de la cohorte global.

Características	Porcentaje (número de sujetos)
Vivienda	
Domicilio	79,4%(304)
Residencia	17,5%(67)
Piso tutelado	3,1%(12)
Cuidador principal	
Padres	69,9%(267)
Hermanos	10,7%(41)

Institucional	17,5%(67)
Otros	1,8%(7)
Actividad habitual	
Nada	13,2%(50)
Centro de día	9,8%(37)
Centro ocupacional	57,9%(219)
Inserción laboral	9,5%(36)
Otros	9,5%(36)

Tabla 6. Características antropométricas y factores de riesgo cardiovascular de la cohorte global.

	Media± desviación estándar
Peso (Kg)	62,9±13
Talla (cm)	1,5±0,09
IMC (Kg/m²)	27,6±6,49
PAS (mmHg)	101,9±13,4
PAD (mmHg)	65,4±9,7
FC (lpm)	66,4±10,6
Col total (mg/dL)	189,5±38,9
Col LDL (mg/dL)	122,3±32,7
Col HDL (mg/dL)	53,1±12,3
Triglicéridos (mg/dL)	94,3±43,1
Glucemia (mg/dL)	94,6±17,5
HbA1c (%)	5,3±0,3

IMC: índice de masa corporal, PAS: presión arterial sistólica (mmHg), PAD: presión arterial diastólica (mmHg), FC: frecuencia cardiaca (lpm), Col: colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), glucemia (mg/dL). HbA1c: hemoglobina glicada (%).

Tabla 7. Principales comorbilidades de la cohorte completa.

	N válido	Porcentaje (número sujetos)
Patología oftalmológica	393	84,7%(333)
Patología ORL	390	33,8%(132)
Patología cutánea	396	28,5%(113)
Patología endocrinometabólica	400	94,3%(378)
Patología cardiaca	395	25,1%(99)
Patología neuropsiquiátrica	399	50,2%(201)
Patología musculoesquelética	398	21,9%(87)
Patología respiratoria	390	47,9%(187)
Patología digestiva	397	49%(195)

Tabla 8. Principales parámetros de laboratorio de la cohorte global.

	Media± desviación estándar
Hb (g/dL)	15.2 ± 1,5
Leucos (miles/mm ³)	5.7 ± 1,6
plaqs (miles/mm ³)	231.4 ± 49,2
Cr (mg/dL)	0.9 ± 0,2
T4L (ng/dL)	1.2 ± 0,4
TSH (mcU/mL)	4.4 ± 3,8
Fólico (ng/mL)	7.6 ± 3,7
B12 (pg/mL)	429.3 ± 149,1
PTH (pg/mL)	42.2 ± 22,9
VitD (ng/mL)	24.2 ± 11,1

Hb: hemoglobina, leucos: leucocitos, Plaqs: plaquetas, Cr: creatinina, B12: vitamina B12, PTH: hormona paratiroidea, VitD: vitamina D.

Tabla 9. Hallazgos radiológicos de la TAC de la cohorte completa.

	N válido	Porcentaje (número de sujetos)
TAC	142	53,40%
Atrofia cortical	142	37,3% (53)
Ensanchamiento de Surcos	142	43,7% (62)
Ensanchamiento ventrículos	141	34,8% (49)
Ensanchamiento cisura Silvio	138	13% (18)
Atrofia de hipocampo	138	1,4% (2)
Alteraciones vasculares	142	7,7% (11)
Diagnóstico radiológico de EA	142	37,3% (53)

TAC: tomografía axial computarizada, EA: enfermedad de Alzheimer.

Al comparar los hallazgos en la TAC por grupos de edad se observa que comienzan a aparecer alteraciones morfológicas en edades muy tempranas, incluso en aquellas en las que no existe diagnóstico de EA como son los pacientes menores de 40 años (**Figura 8**).

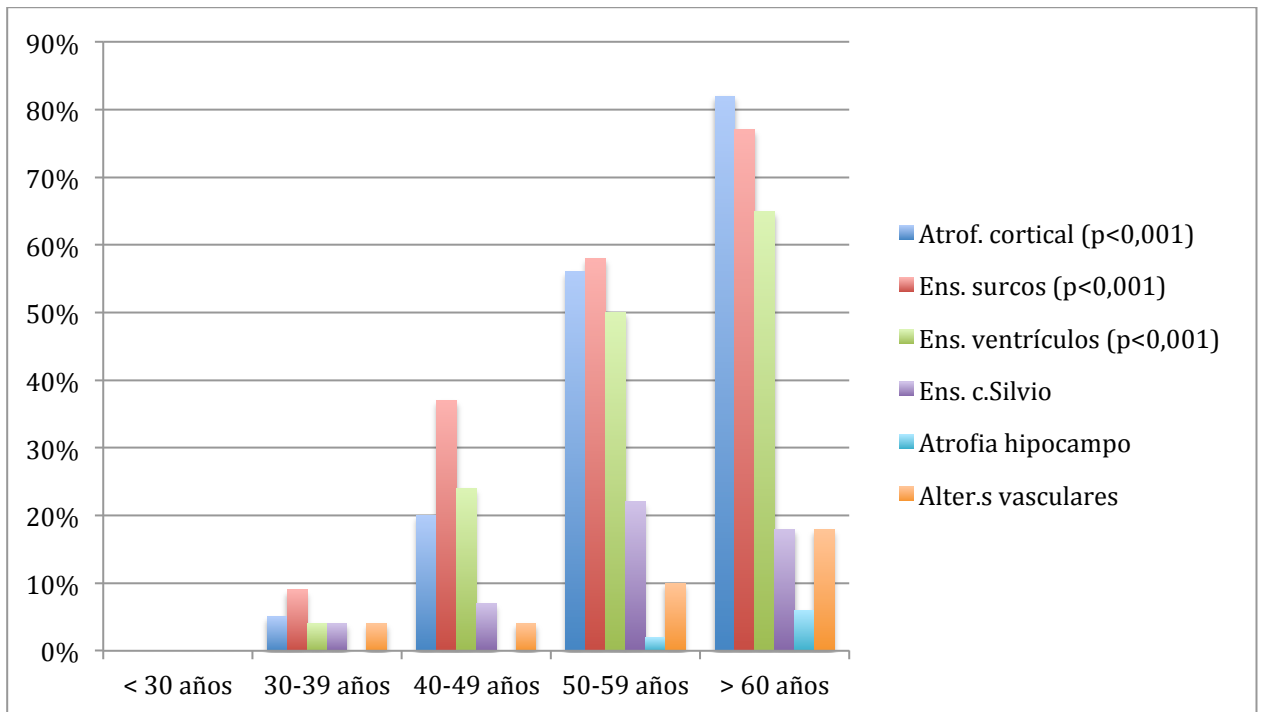


Figura 8. Evolución de los hallazgos de la TAC por grupos de edad.
 Atrof: Atrofia, Ens: ensanchamiento, Alt: alteración.

De los 400 adultos con SD de los que se compone la muestra, 68 pacientes, 17% (IC: 13,3%-20,7%), fueron diagnosticados de EA de acuerdo con los criterios DSM-IV para diagnóstico de demencia.

6.b. Resultados del análisis comparativo de pacientes con síndrome de Down con y sin enfermedad de Alzheimer.

La edad media de pacientes con EA fue de 55 ± 5 años, siendo 35 (51,5%) varones y 33 (48,5%) mujeres. La edad media de los pacientes sin EA fue 36 ± 10 años siendo 185 (55,7%) varones y 147 (44,3%) mujeres. La comparación de ambos grupos, muestra diferencias en su distribución por edad pero no por género. **Tabla 10** y **tabla 11**.

Tabla 10. Diferencias entre adultos con SD con y sin EA por grupo de edad y género. Porcentaje (número de sujetos).

Edad (años)	p	EA		Sin EA	
		Varón	Mujer	Varón	Mujer
< 30 años		-	-	100%(60)	100%(39)
30-39 años		-	-	100%(61)	100%(52)
40-49 años	0,72	9,6%(5)	11,9%(5)	90,4%(47)	88,1%(37)
50-59 años	0,57	60,5%(23)	54,1%(20)	39,5%(15)	45,9%(17)
>60 años	0,90	77,8%(7)	80%(8)	22,2%(2)	20%(2)

No se identificó ningún sujeto con EA por debajo de los 40 años. La prevalencia de EA se incrementó con la edad y la probabilidad de tener demencia aumenta de manera lineal con la edad ($\chi^2=143,11$; $p<0,0001$). **Tabla 11.**

Tabla 11. Distribución por grupos de edad de los adultos con SD con y sin EA. Porcentaje (número de sujetos)

Edad	N válido	Demencia por EA		p	OR	IC 95% OR
		Sí	No			
<30 años	99	0	100% (99)	<0,001	-	
30-39 años	113	0	100%(113)		-	
40-49 años	94	10,6% (10)	89,4% (84)		1	-
50-59 años	75	57,3% (43)	42,7% (32)		11,2	5,1-25,1
>60 años	19	78,9% (15)	21,1% (4)		35,5	8,7-113,7

6.b.1. Características sociodemográficas.

La mayoría de los pacientes con EA vivían en su domicilio, siendo los padres los cuidadores principales, aumentando la institucionalización al hacerlo la edad ($p < 0,001$). De forma global, la institucionalización fue más frecuente en los pacientes con EA. Un 64% de sujetos con EA acudían a un centro de día o centro ocupacional, no realizando ningún tipo de actividad diaria un tercio de los pacientes; no se encontraron diferencias por género en la actividad habitual realizada (**Tabla 12**).

TABLA 12. Características sociodemográficas globales de los adultos con SD con/sin EA. Porcentaje (número de sujetos)

Características	N válido	EA		P
		Sí	No	
Vivienda	382			<0,001
Domicilio		63,1% (41)	82,6% (262)	
Residencia		35,4%(23)	13,9% (44)	
Piso tutelado		1,5% (1)	3,5% (11)	
Cuidador principal	381			<0,001
Padres		33,8% (22)	77,2% (244)	
Hermanos		32,3% (21)	6,3% (20)	
Institucional		32,3% (21)	14,6% (46)	
Otros		1,5% (1)	1,9% (6)	
Actividad habitual	377			<0,001
Nada		35,5% (22)	8,9% (28)	
Centro de día		19,4% 12)	7,9% (25)	
Centro ocupacional		43,5% (27)	60,6% (191)	
Inserción laboral		0%	11,4% (36)	
Otros		1,6% (1)	11,1% (35)	

En la distribución por grupos de edad se observa que la proporción de adultos que vivía de forma habitual en el domicilio va disminuyendo a medida que aumenta la edad (97,8% en los menores de 30 años frente al 60% a partir de los 60 años); incrementándose el porcentaje de institucionalización al aumentar la edad (2,2% en los menores de 30 años frente al 40% de los

mayores de 60 años con EA y el 75% del mismo grupo de edad sin EA). Paralelo a este cambio sociodemográfico, se observa un cambio en el cuidador principal. En los adultos más jóvenes, los padres fueron los cuidadores principales (96,7%) para ir siendo sustituidos, por hermanos o cuidadores institucionales, al aumentar la edad. No se encontraron diferencias en su distribución por género.

En la **figura 9** se muestra la actividad habitual realizada por los adultos diagnosticados de EA y en la **figura 10** la de los adultos sin EA ambos según edad.

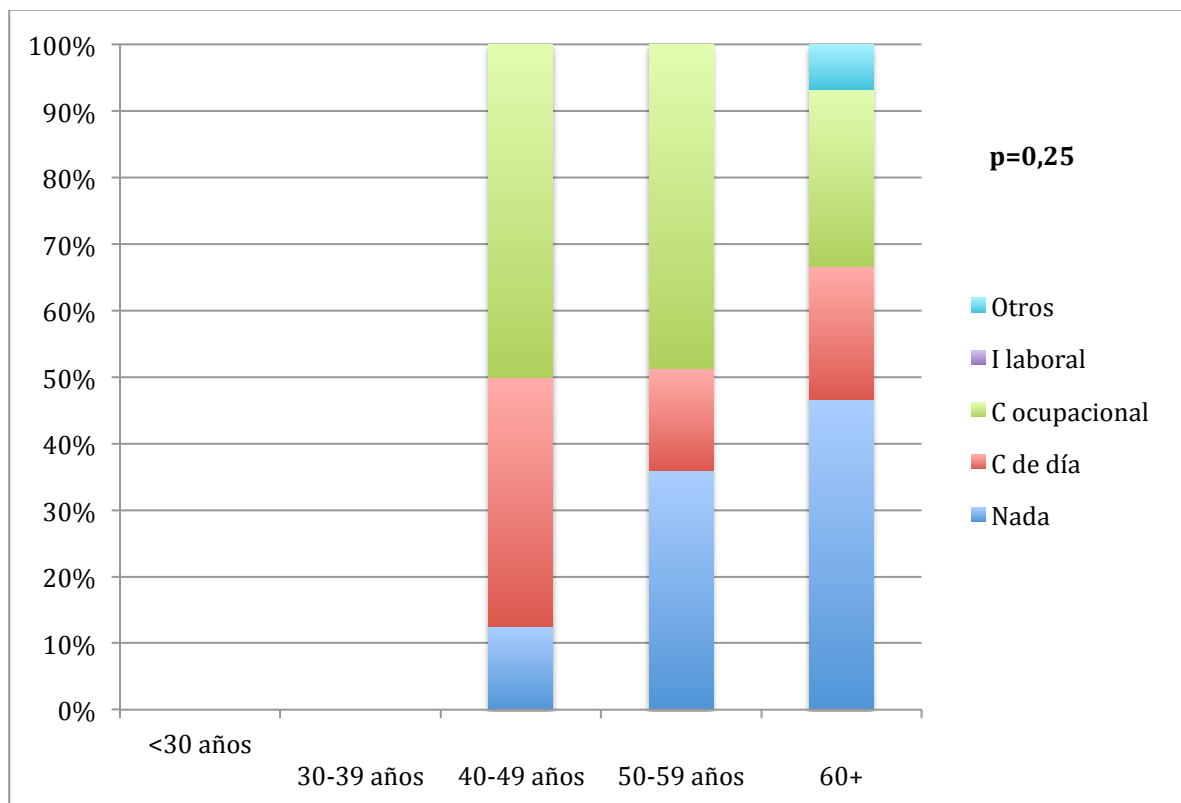


Figura 9. Actividad habitual de los adultos con EA por grupos de edad.
C: centro, I: inserción.

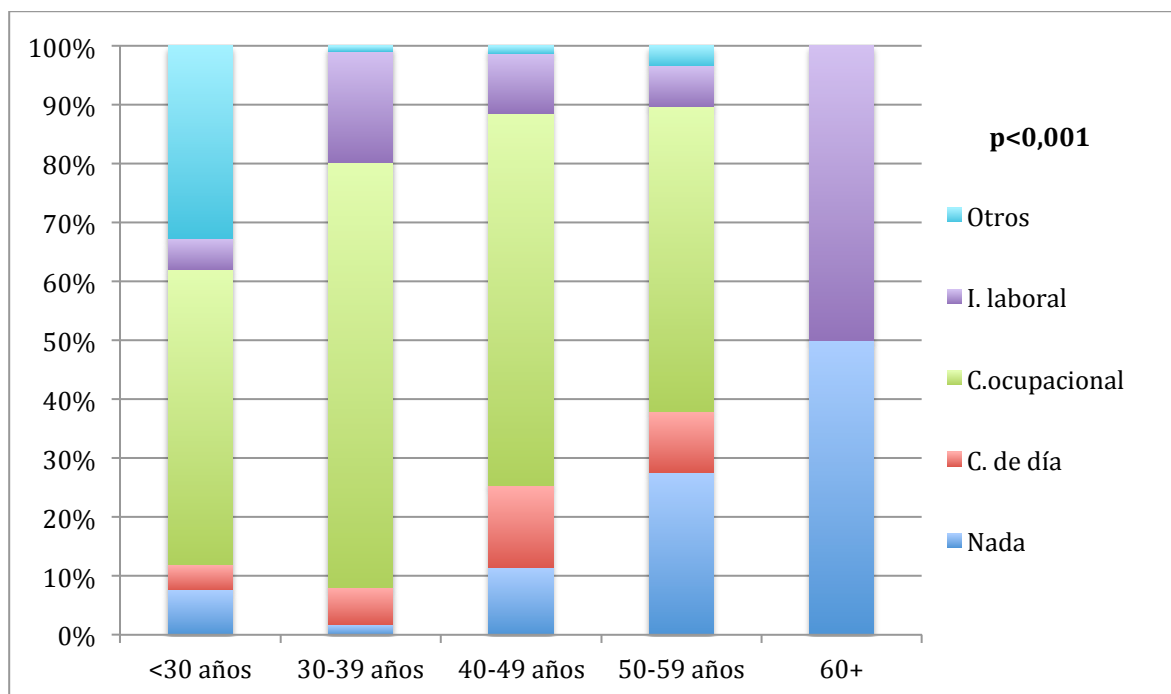


Figura 10. Actividad habitual de los adultos sin EA por grupos de edad.
C: centro, I: inserción.

6.b.2. Características antropométricas.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en los valores obtenidos en los parámetros antropométricos entre los adultos con SD con y sin EA salvo un menor IMC en aquellos con EA. (Tabla 13)

Tabla 13. Características antropométricas de los adultos con SD con/sin EA. (media±desviación estándar)

	N válido	con EA	sin EA	p
Peso	246	60,35±12,5	63,3±13,1	0,28
Talla	218	1,48±0,06	1,51±0,09	0,07
IMC	218	25,7±9,3	27,9±5,8	0,004

IMC: índice de masa corporal.

Tampoco al estratificar por edad se observan diferencias significativas en peso, talla o IMC; observándose una disminución no significativa en el peso en los adultos con EA según va aumentando la edad ($p=0,31$). En los adultos

sin EA, el peso disminuye a partir de los 50 años de forma estadísticamente significativa y posteriormente se mantiene casi constante ($p < 0,001$). A excepción de un peso mayor en los hombres que en las mujeres sin EA, no se encontraron otras diferencias significativas por géneros entre los adultos con y sin EA. (Tabla 14)

Tabla 14. Características antropométricas de los adultos con SD con/sin EA según grupos etarios. (media±desviación estándar)

	<30 años		30-39 años		40-49 años		p	50-59 años		p	>60 años		p
	EA	sinEA	EA	sinEA	EA	SinEA		EA	sinEA		EA	sinEA	
Peso	-	59,14 ±12,8	-	66,72 ±13,39	67,5 ±4,3	65,93 ±12,6	0,46	59,8 ±13,6	57,5 ±8,6	0,82	55,1 ±7,9	58 ±2,8	0,8
Talla	-	1,51 ±0,09	-	1,51 ±0,09	1,5 ±0,06	1,52 ±0,11	0,67	1,48 ±0,06	1,48 ±0,09	0,87	1,48 ±0,06	1,5 ±0,12	1
IMC	-	26,18 ±5,5	-	29,7 ±5,9	30,1 ±4,3	27,5 ±7,4	0,59	24,7 ±10,3	26,14 ±3,9	0,6	13,47 ±16,28	24,89 ±7,5	0,8

IMC: índice de masa corporal. EA: con EA, sinEA: sin EA.

6.b.3. Riesgo cardiovascular.

I. Valores medios de las variables relacionadas con riesgo cardiovascular.

Al comparar las variables asociadas a riesgo cardiovascular entre los sujetos con y sin EA solamente alcanzó significación estadística un mayor valor de PAD en los sujetos con demencia (+5,2 mmHg), cumpliendo criterios de normotensión en ambos casos. (Tabla 15)

Tabla 15. Valores medios de las variables relacionadas con riesgo cardiovascular. Diferencias entre adultos con/sin EA (media±desviación estándar)

	EA	sinEA	p
PAS (mmHg)	104,2±13,6	101,5±13,4	0,28
PAD (mmHg)	69,8±9,2	64,6±9,7	0,02
FC (lpm)	64,4±8,2	66,7±11	0,59
Col total (mg/dL)	186,6±34,8	190,1±1	0,86
Col LDL (mg/dL)	123,7±27,5	122,1±33,9	0,62
Col HDL (mg/dL)	50,3±9,6	53,7±12,8	0,38
Triglicéridos(mg/dL)	80,4±22,7	96,8±45,5	0,1
Glucosa (mg/dL)	93,2±6,5	94,8±18,9	0,9
HbA1c (%)	5,28±0,2	5,3±0,41	0,62
Insulina (μU/mL)	10,05±4,4	11,02±7,2	0,9
HOMA-IR	2,3±1	2,6±2	0,8
HOMA-β	113,7±48,2	127,3±67,4	0,57

PAS: presión arterial sistólica (mmHg), PAD: presión arterial diastólica (mmHg), FC: frecuencia cardiaca (lpm), Col: colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), HbA1c: hemoglobina glicada (%), glucemia (mg/dL), insulina (μU/mL), HOMA-IR: homeostatic Model Assessment, HOMA-IR: índice de resistencia a insulina, HOMA-β: funcionalidad de la célula beta.

El análisis comparativo de las variables relacionadas con riesgo cardiovascular, entre adultos con/sin EA por grupos de edad o por géneros, no mostró diferencias significativas.

II. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular.

El único factor de riesgo significativamente más prevalente en los sujetos con EA respecto a los que no la presentaban fue la dislipemia, siendo menor el porcentaje de sobrepeso. (**Tabla 16**).

La distribución de factores de riesgo dentro de los sujetos con EA por género, mostró una significativa mayor prevalencia de obesidad en mujeres y de hipeuricemia en varones, no existiendo diferencias en la prevalencia de dislipemia o diabetes mellitus. Ningún paciente presentó hipertensión arterial.

Tabla 16. Prevalencia de factores de riesgo vascular. Diferencias entre adultos con/sin EA. Porcentaje (número de sujetos)

Características	N válido	Global	EA	Sin EA	P
IMC 25-29,9 (sobrepeso)	216	35,2% (75)	23,3% (7/30)	36,6% (68/186)	0,004
IMC>30 (obesidad)	216	32,9% (70)	33,3% (10/30)	32,3% (60/186)	0,79
AF ECV	382	10,2% (39)	9,2% (6/65)	10,4% (33/317)	0,77
Dislipemia	398	23,1% (92)	41,2% (28/68)	19,4% (64/330)	<0,001
DM	396	7,6% (30)	7,6% (5/66)	7,6% (25/330)	1
Hiperuricemia	360	18,1% (70)	16,9% (11/65)	20% (59/295)	0,57

IMC: índice de masa corporal, sinEA: sin EA. DM: diabetes mellitus, AF ECV: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular precoz.

No se encontraron diferencias significativas según la edad salvo en el grupo entre 40-49 años con mayor prevalencia de dislipemia y síndrome metabólico en el grupo con EA y de hiperuricemia en el grupo sin EA entre 50-59 años.

6.b.4. Principales comorbilidades.

El número medio de comorbilidades que presentaban los adultos fue de $5,9 \pm 2,3$, siendo mayor entre los con EA ($7,25 \pm 2,4$) que en los que no la tienen ($6,18 \pm 2,2$) ($p < 0,001$), sin encontrarse diferencias ni por edad ni por género.

La patología más prevalente en toda la población fue la endocrinometabólica seguida de la oftalmológica. Las patologías neuropsiquiátricas y digestiva, fueron más prevalentes en los pacientes con EA. No se observan diferencias significativas en el resto de comorbilidades. (Tabla 17)

Tabla 17. Prevalencia de comorbilidades. Diferencias entre adultos con/sin EA. Porcentaje (número de sujetos).

	N válido	Con EA	Sin EA	p
Pat oftalmológica	393	89,7%(61)	83,7%(272)	0,21
Pat ORL	390	37,3%(25)	33,1%(107)	0,51
Pat cutánea	396	24,2%(16)	29,4%(97)	0,39
Pat endocrinometabólica	400	95,6%(65)	94%(312)	0,60
Pat cardiaca	395	16,6%(11)	26,7%(88)	0,36
Pat neuropsiquiátrica	399	72,1% (49)	39,3% (130)	<0,001
Pat musculoesquelética	398	23,9%(16)	21,5%(71)	0,66
Pat respiratoria	390	39,7%(25)	49,5%(162)	0,15
Pat digestiva	397	62,7%(42)	46,4%(153)	0,01

Pat: patología. ORL: Otorrinolaringológica.

I. Patología oftalmológica.

La prevalencia global de patología oftalmológica en la muestra es de 84,7%. Al comparar los adultos con y sin EA, se observa una mayor prevalencia de catarata (57,4%) y de Keratocono (11,8%) en los adultos con EA frente a los adultos sin EA (32,6% y 8,8%) respectivamente. La prevalencia de defectos de refracción es alta en ambos casos, mayor en aquellos adultos sin EA, aunque esta diferencia no es estadísticamente significativa. No se observan diferencias en la distribución por géneros ni por grupos de edad al compararse los sujetos con y sin EA (Tabla 18).

Tabla 18. Prevalencia global de patología oftalmológica. Diferencias entre adultos con/sin EA. Porcentajes (número de sujetos).

Características	N válido	Global	Con EA	Sin EA	p
Catarata	387	36,9%(143)	57,4% (39/68)	32,6% (104/319)	<0,001
Ketarotocono	387	9,3% (36)	11,8% (8/68)	8,8% (28/319)	0,44
Refracción	390	69,7%(272)	65,7% (44/67)	70,6% (228/323)	0,42

II. Patología otorrinolaringológica.

No se encontraron diferencias en la prevalencia de las patologías otorrinolaringológicas analizadas entre los adultos con y sin EA. (**Tabla 19**).

Tabla 19. Prevalencia global de patología otorrinolaringológica. Diferencias entre adultos con/sin EA.

Características	N válido	Global	Con EA	Sin EA	p
Tapones	366	20,8%(76)	22,6% (14/62)	20,4% (62/304)	0,69
Otitis	374	13,4%(50)	11,1% (7/63)	13,8% (43/311)	0,52
Déficit neurosensorial	390	11%(43)	16,4% (11/67)	9,9% (32/323)	0,12

III. Patología dermatológica.

Sólo se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de acné, siendo más frecuente en el grupo sin EA. (**Tabla 20**).

Tabla 20. Prevalencia global de patología dermatológica. Diferencias entre adultos con/sin EA.

Características	N válido	Global	Con EA	Sin EA	p
Dermatitis seborreica	395	18,7%(74)	18,2% (12/66)	8,8% (62/329)	0,9
Alopecia	395	7,6% (30)	6,1% (4/66)	7,9% (26/329)	0,6
Acné	396	4,8% (19)	0%	5,8% (19/329)	<0,05

IV. Patología endocrino-metabólica.

La patología endocrinometabólica es la más prevalente en el total de la muestra, objetivándose en el 94,3% de forma global. En la **tabla 21** se exponen los resultados comparativos entre los adultos con y sin EA.

Tabla 21. Prevalencia global de patología endocrina metabólica. Diferencias entre adultos con/sin EA Porcentaje (número de sujetos)

Características	N válido	Global	Con EA	Sin EA	p
Tiroides	400				<0,05
Hipotiroidismo		77,8% (311)	88,2% (60/68)	75,6% (251/332)	
Hipertiroidismo		4,7% (19)	0%	5,7% (19/332)	
Déficit vitB	384	8,6% (33)	15,4% (10/65)	7,2% (23/319)	<0,05
Vitamina D					0,98
Insuficiencia vitD	383	65,4% (251)	65,2% (43/66)	65,3% (207/317)	
Déficit vitD	383	8,6% (33)	9,1% (6/66)	8,5% (27/317)	
HiperPTH					0,8
HiperPTH 1aio	379	0,3% (1)	0%	0,3% (1/315)	
HiperPTH 2aio	379	5% (19)	6,3% (4/64)	4,8% (15/315)	

Vit: vitamina, HiperPTH: hiperparatiroidismo, 1aio: primario, 2aio: secundario.

La prevalencia de hipotiroidismo fue significativamente mayor en los sujetos con EA frente a los que no la tenían, aumentando la diferencia a partir de los 50 años e incrementándose con la edad.

Dentro del grupo con EA el 100% de los adultos diagnosticados de hipotiroidismo realizan tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea presentando una situación eutiroidea.

El 64,3% de los pacientes diagnosticados de EA habían sido diagnosticados de hipotiroidismo previa a su valoración en la consulta y

realizaban tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea; el resto (23,9%) al iniciar su valoración en la consulta y como parte del diagnóstico diferencial del deterioro cognitivo. Un 2,9% de pacientes con EA presentaban un hipotiroidismo subclínico, sin tratamiento sustitutivo.

Analizando la muestra por géneros se observa que la patología tiroidea, es significativamente más frecuente en mujeres que en varones sin EA ($p < 0,01$). No se objetivaron diferencias por género en el grupo con EA.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en las prevalencias de las patologías endocrinometabólicas evaluadas en función de la edad, entre sujetos con y sin EA, salvo en el caso de mayor prevalencia de hipotiroidismo en los demenciados entre 50-59 años y mayor de hipertiroidismo en los adultos sin EA de edad media.

Se analizaron, así mismo, los déficits vitamínicos encontrándose una prevalencia elevada de insuficiencia de vitamina D del 65,4%, similar adultos con y sin EA. Al comparar por grupos de edad, se observa que en los adultos con EA, la prevalencia aumenta conforme van envejeciendo, sin embargo en los adultos sin EA es más alta la prevalencia hasta los 39 años para luego disminuir en los grupos de edad entre 40 y 59 años ($p > 0,5$). Las diferencias entre géneros no fueron significativas.

Se realizó el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario en un 0,3% y secundario a déficit de vitamina D en un 5% del global de la muestra sin encontrarse diferencias significativas en función de la EA, edad o género.

Se observa un mayor déficit de vitamina B en los adultos con EA, aumentando esta hipovitaminosis en ambos grupos a medida que aumenta la edad, aunque sin alcanzar significación estadística.

V. Patología cardiológica.

No se encontraron diferencias significativas en la prevalencia de cardiopatías congénitas entre los sujetos con o sin EA (**tabla 22**), salvo en

cuanto a la corrección quirúrgica, más frecuente en el grupo sin EA. No se encuentran diferencias una vez considerada la edad ni el género.

Tabla 22. Prevalencia global de patología cardiológica. Diferencias entre adultos con/sin EA. Porcentaje (número de sujetos)

Características	N válido	Global	Con EA	Sin EA	p
Cardiopatía congénita	395	25,1% (99)	16,6% (11/66)	26,7% (88/329)	0,36
Corrección quirúrgica	395	11,6% (46)	1,5% (1/66)	13,7% (45/329)	0,005

VI. Patología musculo-esquelética.

Se encuentran diferencias significativas en la prevalencia de artrosis y hallux valgus en los sujetos con y sin EA, como en relación con la edad, pero no por géneros.

Tabla 23. Prevalencia de patología musculoesquelética. Diferencias entre adultos con/sin EA. Porcentaje (número de sujetos)

Características	N válido	Global	EA	Sin EA	p
Artrosis	398	4,3% (17)	10,4% (7/67)	3% (10/331)	0,006
Hallux	396	5,1% (20)	10,4% (7/67)	4% (13/329)	0,02
Osteop.DMO	145	22% (32)	15,2% (5/33)	24,1% (27/112)	0,27

SinEA: sin EA, Osteop.DMO: osteoporosis densitométrica.

VII. Patología respiratoria. Trastornos del sueño.

Las patologías respiratorias más relevantes fueron los trastornos del sueño (**Tabla 24**). No se encontraron diferencias significativas entre los sujetos con y sin EA, no siguiendo ningún patrón claro en relación con la edad. Con

respecto al género, solamente en la población sin EA se encontraron prevalencias mayores de hipersomnias y de utilización de CPAP en varones.

Tabla 24. Prevalencia de trastornos del sueño. Diferencias entre adultos con/sin EA. Porcentaje (número de sujetos)

Características	N válido	Global	Con EA	Sin EA	p
SAHS	196	15,8% (31)	18,6% (8/43)	15% (23/153)	0,57
Roncador	388	45,1% (175)	36,1% (22/61)	46,8% (153/327)	0,12
Hipersomnia	389	21,3% (83)	24,2% (15/62)	20,8% (68/327)	0,54
CPAP	396	6,8% (27)	7,5% (5/67)	6,7% (22/329)	0,81

SAHS: Síndrome de apnea-hipopnea del sueño, hipersomnia: hipersomnia diurna, CPAP: presión positiva continua a vías respiratorias.

VIII. Patología digestiva.

La patología digestiva más frecuente es el estreñimiento (**Tabla 25**), sin diferencias ni entre los sujetos con/sin EA ni por edad o género.

Tabla 25. Prevalencia de patología digestiva. Diferencias entre adultos con/sin EA. Porcentaje (número de sujetos)

	N válido	Global	Con EA	Sin EA	p
Celiquía	395	6,1% (24)	6,2% (4/65)	6,1% (20/330)	0,97
RGE	396	14,4% (57)	19,7% (13/66)	13,3% (44/330)	0,17
Estreñimiento	396	23,2% (92)	27,3% (18/66)	22,4% (74/330)	0,39

RGE: reflujo gastroesofágico.

IX. Patología neurológica y/o psiquiátrica.

La prevalencia de este tipo de patología es un 50,2% en la muestra total, en la que se incluye el 17% de diagnósticos de enfermedad de Alzheimer cuya prevalencia aumenta con la edad hasta el 78,9% en los mayores de 60 años ($p < 0,001$) **Tabla 11**.

En la **tabla 26** se realiza una comparativa entre adultos con y sin EA de las patologías neuropsiquiátricas analizadas.

Tabla 26. Prevalencia global de patología neuropsiquiátrica. Diferencias entre adultos con/sin EA. Porcentajes (número de sujetos)

Características	N válido	Global	Con EA	Sin EA	p
Crisis de aparición tardía	399	7,75% (31)	36,8% (25/68)	1,8% (6/331)	<0,001
Crisis antes de 30 años	399	3,25% (13)	4,4% (3/68)	3% (10/399)	0,42
Ansiedad	399	11% (44)	8,8% (6/68)	11,5% (38/399)	0,52
Depresión	398	29,1%(116)	51,5% (35/68)	24,5% (81/330)	<0,001
Agitación-agresividad	399	21,6% (86)	32,4% (22/68)	19,6% (65/331)	0,05

Se observa que la prevalencia de crisis de aparición tardía (36,8% frente al 1,8%, $p < 0,001$) es significativamente mayor en los adultos con EA que en aquellos que no están diagnosticados de EA, así como la presencia de depresión (51,5% vs 24,5%; $p < 0,001$).

La agitación y agresividad es más frecuente en los adultos con EA (32,4% frente a 19,6%) y la ansiedad en los adultos sin EA (11,5% vs 8,8%), aunque ambos sin significación estadística.

Al comparar por grupos de edad, se observa que la prevalencia de crisis tardías es significativamente mayor en los adultos con EA vs los adultos sin EA, particularmente en el grupo de edad entre 40-49, en el grupo de 50-59

años (39,5% frente a 3,1%) y en los mayores de 60 años en que no hay ningún paciente con crisis sin EA ($p < 0,001$).

La depresión fue más frecuente en los sujetos con EA en el rango de edad entre los 40 a los 59 años ($p < 0,05$) mientras que en el grupo de edad mayor de 60 años fue más frecuente en los sujetos sin EA aunque de forma no estadísticamente significativa.

En los pacientes con EA se observa, a medida que aumenta la edad, un aumento de la agitación y agresividad así como una disminución del porcentaje de diagnóstico de depresión.

Al estratificarlo por géneros, no se encontraron diferencias significativas estadísticamente pero existe una prevalencia mayor de crisis tardías entre los hombres que entre las mujeres; patologías como depresión y ansiedad son más frecuentes en las mujeres y en el caso de la depresión particularmente en mujeres con EA ($p = 0,05$). La agitación/agresividad es más frecuente en los hombres, en ambos grupos (con y sin EA).

X. Medicación utilizada en adultos con síndrome de Down con y sin enfermedad de Alzheimer.

La prescripción media por adulto fue de $3,93 \pm 1,5$ fármacos entre los adultos con EA y $2,25 \pm 1,8$ fármacos entre los adultos sin EA, siendo esta diferencia significativa. No hay diferencia por género ni por edades.

El consumo de fármacos se muestra en la **tabla 27**. Con independencia de los fármacos específicos para el tratamiento de su patología neurológica y de suplementos de vitamina B y Levotiroxina, no se demuestran diferencias entre ambos grupos.

Tabla 27. Fármacos prescritos más en adultos con SD. Diferencias en adultos con y sin EA. Porcentaje (número de sujetos)

Tratamientos	N válido	con EA	sin EA	p
Ansiolíticos	382	6,3% (4)	6,3% (20)	0,98
Antidepresivos	382	47,6% (30)	23,5% (75)	<0,001
Neurolépticos	382	49,2% (31)	33,2% (106)	0,01
Anticomiciales	400	35,28% (24)	3,3% (11)	<0,001
T. enf. Alzheimer	387	83,6% (56)	0%	<0,001
Sup.vitamina B	382	16% (10)	6,3% (20)	<0,05
Sup. vitamina D	382	68,3% (43)	52,7% (168)	0,67
Antidiabéticos	382	1,6% (1)	5,3% (17)	0,30
Estatinas	382	15,9% (10)	8,2% (26)	0,13
Hipouricemiantes	382	3,2% (2)	3,8% (12)	0,70
IBP	382	14,3% (9)	16% (51)	0,15
Levotiroxina	382	95% (60)	72% (230)	<0,05

T: tratamiento, enf: enfermedad, Sup: suplementos, IBP: inhibidores de la bomba de protones.

En su distribución por géneros, se observó una mayor prescripción de medicación para el tratamiento de la EA a las mujeres que a los hombres así como un aumento del mismo con la edad. No se encontraron diferencias en el resto de tratamientos ni tampoco en su distribución por grupos de edad.

XI. Variables de laboratorio.

En la **tabla 28** se muestran las principales variables de laboratorio a excepción de las relacionadas con riesgo cardiovascular recogidas en las **tabla 15**. No se encontraron diferencias entre adultos con o sin EA así como en su distribución por géneros y edades.

Tabla 28. Variables analíticas en adultos con SD. Diferencias entre adultos con y sin EA. (media±desviación estándar)

	con EA	sin EA	p
Hb g/dL	14,5±1,6	15,3±1,5	0,14
VCM mm³	91,8±7	93,2±4,2	0,52
CHCM g/dL	33,8±1,1	34,1±0,9	0,79
leucos miles/mm³	5,5±1,4	5,7±1,7	0,73
plaqs miles/mm³	325,3±65,3	231,3±45,3	0,82
Cr mg/dL	0,8±0,1	0,9±0,2	0,25
Falc U/L	78,6±16,9	82,4±16,9	0,76
Calcio mg/dL	9,3±0,3	9,2±0,3	0,66
PI mg/dL	3,7±0,4	3,7±0,4	0,79
Ferritina ng/mL	145,5±122,2	169,4±230	0,99
T4L ng/dL	1,1±0,1	1,2±0,4	0,66
TSH mcU/mL	4±4	4,5±3	0,20
Fólico ng/mL	7,5±3,1	7,5±3,7	0,71
vitB12 pg/mL	409,8±144,9	433,3±150,5	0,44
PTH pg/mL	34,9±8,9	44±24,8	0,10
VitD ng/mL	27,1±15,8	23,6±9,9	0,60

Hb: hemoglobina, VCM: volumen corpuscular medio, CHCM: concentración de hemoglobina corpuscular media, leucos: leucocitos, Plaqs: plaquetas, Cr: creatinina, Falc: fosfatasa alcalina, PI: fósforo inorgánico, vitB12: vitamina B12, PTH: hormona paratiroidea, VitD: vitamina D.

XII. Variables con diferencias significativas en adultos con síndrome de Down con/sin enfermedad de Alzheimer.

A modo de resumen, las diferencias significativas encontradas entre los sujetos con y sin EA se muestran en la siguiente tabla (**tabla 29**).

Tabla 29. Variables asociadas con el diagnóstico de EA. Modelo bivalente.

Variable	Categoría	Con EA	Sin EA	p
Edad		55	36	<0,001
Vivienda				<0,001
	Domicilio	63,10%	82,60%	
	Residencia	35,40%	13,90%	
	Piso tutelado	1,50%	3,50%	
C.principal				<0,001
	Padres	33,80%	77,20%	
	Hermanos	32,30%	6,30%	
	Institucional	32,40%	14,60%	
A.habitual				<0,001
	Nada	35,50%	8,90%	
	C.de día	19,40%	7,90%	
	C.ocupacional	43,50%	60,60%	
	I.laboral	0%	11,40%	
IMC (Kg/m ²)		25,70%	27,90%	0,004
PA (mmHg)	PAD	69,80	64,60	0,02
Dislipemia(mg/dL)		41,20%	19,40%	<0,001
Pat.oftalmol.	Catarata	57,40%	32,60%	<0,001
Pat.dermatol.	Acné	0%	5,8%	0,04
Pat.endocrina				<0,05
	Hipotiroidismo	88,20%	75,60%	
	Hipertiroidismo	0%	5,70%	
Pat.metabólica	Déficit vitB	15,40%	7,20%	<0,05
Pat.cardio	Corrección quirúrgica	1,50%	13,70%	0,005
Pat.m-esquel.	Artrosis	10,40%	3%	0,006
	Hallux valgus	10,40%	4%	0,02
Pat.neuro-psiq.	Crisis tardías	36,80%	1,80%	<0,001
	Depresión	51,50%	24,50%	<0,001
	Agit-agresividad	32,4%	19,6%	0,05

C:cuidador, A: Actividad, I: inserción, IMC: índice de masa corporal. PA: presión arterial, PAD: presión arterial diastólica, Pat: patología, oftalmol: oftalmológica, dermatol: dermatológica, endomet: endocrino-metabólica, m-esquel: musculo-esquelética, neuro-psiq: neuropsiquiátrica, Agit: agitación.

Como resultado del análisis de regresión logística, se obtuvo que las variables: edad, crisis tardías y depresión se relacionan de manera significativa e independiente con la aparición de EA.

Tabla 30. Resultado del análisis multivariante de regresión logística para la variable dependiente EA.

	N válido	OR	IC 95% OR	p
Edad (años)	400	1,32	1,19-1,46	<0,0001
Crisis tardías	31	7,89	1,18-52,77	0,03
Depresión	116	5,64	1,61-11,78	0,007

6.c Resultado del análisis comparativo de las pruebas de imagen de pacientes con síndrome de Down con y sin enfermedad de Alzheimer.

Se han evaluado los hallazgos radiológicos en la TAC característicos de la enfermedad de Alzheimer (atrofia cortical ensanchamiento de surcos, de ventrículos y de cisura de Silvio y atrofia de hipocampo) así como las alteraciones vasculares (**tabla 31**)

Se realizaron 24 RNM en algún momento de la evaluación de los pacientes, los hallazgos específicos se describen en la **tabla 32** en adultos con y sin EA.

De los 142 pacientes a los que se les había realizado una TAC, se repitió en el seguimiento a 24 pacientes; a 18 de ellos por empeoramiento clínico y a 6 por otros motivos. El porcentaje de empeoramiento en los pacientes a los que se repitió la prueba, su relación con el empeoramiento clínico y los hallazgos morfológicos encontrados se describen en la **tabla 33**, comparándose en presencia o ausencia de EA.

Tabla 31. Hallazgos radiológicos en la primera TAC realizada en adultos con SD con/sin EA. porcentaje (número de sujetos)

	Con EA	Sin EA	p
TAC	94,1% (64)	39,4% (78)	<0,001
Atrofia cortical	71,9% (46)	9% (7)	<0,001
Ensanchamiento surcos	71,9% (46)	20,5% (16)	<0,001
Ensanchamiento ventrículos	63,5% (40)	11,5% (9)	<0,001
Ensanchamiento cisura Silvio	18,3% (11)	9% (7)	0,1
Atrofia de hipocampo	3,3% (2)	0%	0,1
Alteraciones vasculares	14,1% (9)	2,6% (2)	0,01
Diagnóstico RX EA	75% (48)	6,4% (5)	<0,001

TAC: tomografía axial computarizada, Diagnóstico RX EA: diagnóstico radiológico de enfermedad de Alzheimer.

Tabla 32. Hallazgos radiológicos de la RNM en adultos con SD con/sin EA.
Porcentaje (número de sujetos)

	Con EA	Sin EA	p
RNM	20,8% (11)	7,1 (13)	0,004
Incremento ventrículos laterales	72,7% (8)	7,7%(1)	0,001
Atrofia cortical	72,7%(8)	15,4%(2)	0,005
Atrofia cuerpo calloso	10% (1)	0%	0,24
Atrofia de hipocampo	20% (2)	0%	0,09
Diagnóstico radiológico de EA	72,7% (8)	7,7% (1)	0,001

RNM: resonancia nuclear magnética.

Se realizó TAC de seguimiento (media de $1,5 \pm 0,7$ años tras la TAC basal), en 1,8% de los adultos sin EA, frente al 35,5% con EA ($p < 0,001$), y más frecuentemente en aquellos que presentaron empeoramiento clínico (82,6%), observándose un agravamiento radiológico en el 78,3% de los casos ($p < 0,05$). Los hallazgos morfológicos más frecuentes encontrados en los pacientes con empeoramiento fueron principalmente la progresión de la atrofia con aumento de surcos de la convexidad y dilatación compensadora de los ventrículos. (**Tabla 33**).

Tabla 33. Hallazgos radiológicos de la TAC seguimiento en adultos con SD con/sin EA. porcentaje (número de sujetos)

	Con EA	Sin EA	p
TAC Seguimiento	35,5% (22)	1,8% (2)	<0,001
Motivo empeoramiento	82,6% (19)	0%	0,009
Agravamiento radiológico	78,3% (18)	0%	0,01
Aumento atrofia cortical	83,3% (15)	-	-
Aumento ensanchamiento surcos	61,1% (11)	-	-
Aumento ensanchamiento. ventrículos	38,9% (7)	-	-
Aumento atrofia cisura Silvio	22,3% (4)	-	-
Aumento atrofia hipocampo	5,5% (1)	-	-

TAC: tomografía axial computarizada.

Al comparar por grupo de edad se observa una significativa mayor atrofia cortical en los adultos con EA, aumentando en ambos grupos al hacerlo la edad. De igual forma, es significativa, la diferencia en la prevalencia del ensanchamiento de surcos y ventrículos, mayor en los adultos con EA, aumentando con la edad. No existen diferencias significativas en la prevalencia

de ensanchamiento de cisura de Silvio, ni en la atrofia del hipocampo al comparar los hallazgos por edades entre los adultos con y sin EA.

Mientras que las diferencias halladas entre los adultos con y sin EA se mantienen por grupos de edad, no se encontraron diferencias significativas entre géneros.

Se analizó en los 142 pacientes que tenían TAC, si las variables de los hallazgos radiológicos de la misma junto con las variables clínicas del análisis de regresión logística anterior (dislipemia, patología tiroidea, cardiopatía congénita corregida quirúrgicamente, crisis de aparición tardía, depresión, agitación-agresividad, edad y género), tenían influencia en la EA (Tabla 35)

Tabla 35. Resultados del análisis de regresión logística de los hallazgos radiológicos de la TAC junto con las variables clínicas.

	N válido	OR	IC 95% OR	p
Atrofia cortical	53	9,12	2,82-29,52	<0,0001
Crisis tardías	31	13,25	2,47-71,18	0,003
Edad (continua)	400	1,25	1,13-1,38	<0,0001

Ningún paciente sin EA tenía el antecedente de crisis tardía y atrofia por lo que no se puede evaluar la interacción de dichas variables. Tampoco se pudo evaluar la interacción entre estas variables con la edad porque existen pacientes menores de 40 años sin EA.

Se encontró que, los pacientes mayores de 50 años que no tienen atrofia cortical en la TAC, tienen una probabilidad de tener EA del 61,5%; probabilidad que aumenta al 92% en adultos >50 años que sí tienen atrofia en la TAC, siendo la interacción significativa con $p < 0,0001$ (OR: 6,09; IC 95% OR: 1,67-22,30). Esta interacción es máxima enfrentando a los pacientes menores de 50 años sin atrofia cortical en la TAC, cuya probabilidad de tener EA es del 3,2%, con los mayores de 50 años con atrofia cortical en la TAC, en cuyo caso la probabilidad de padecer EA es del 92% (OR:27,9, IC 95%:11,23-69,52).

6.d. Resultados descriptivos de la evolución de los pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.

El tiempo medio de seguimiento de los 68 pacientes diagnosticados de demencia fue de $3,4 \pm 1,7$ años, desde 2008 (en que se comienza el seguimiento del primer paciente diagnosticado de demencia) hasta 2016, con un nº de visitas medias anuales de $3,7 \pm 1,1$ visitas.

A continuación se presentan los resultados de las diferentes manifestaciones neuropsiquiátricas (de acuerdo con los criterios diagnósticos de demencia DSM IV), diferenciando para cada síntoma si éste apareció al inicio del diagnóstico de la EA, durante la evolución o al final de la enfermedad.

6.d.1 Alteraciones en memoria y alteraciones en la orientación en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En la **figura 11** se exponen las alteraciones en memoria y orientación. Ya en la primera visita se objetivó trastorno en la memoria reciente en el 20%, pérdidas de la memoria remota en el 4% y dificultades viso-espaciales en relación con desorientación espacial en el 21% de los pacientes.

Había alteración de la memoria reciente en el 40% de los adultos, de la memoria remota en el 3% y pérdidas viso-espaciales en 37% de los casos con el deterioro en la evolución de la enfermedad de la enfermedad. Únicamente se registraron estas últimas en un 3%, como síntomas nuevos, al final de la enfermedad.

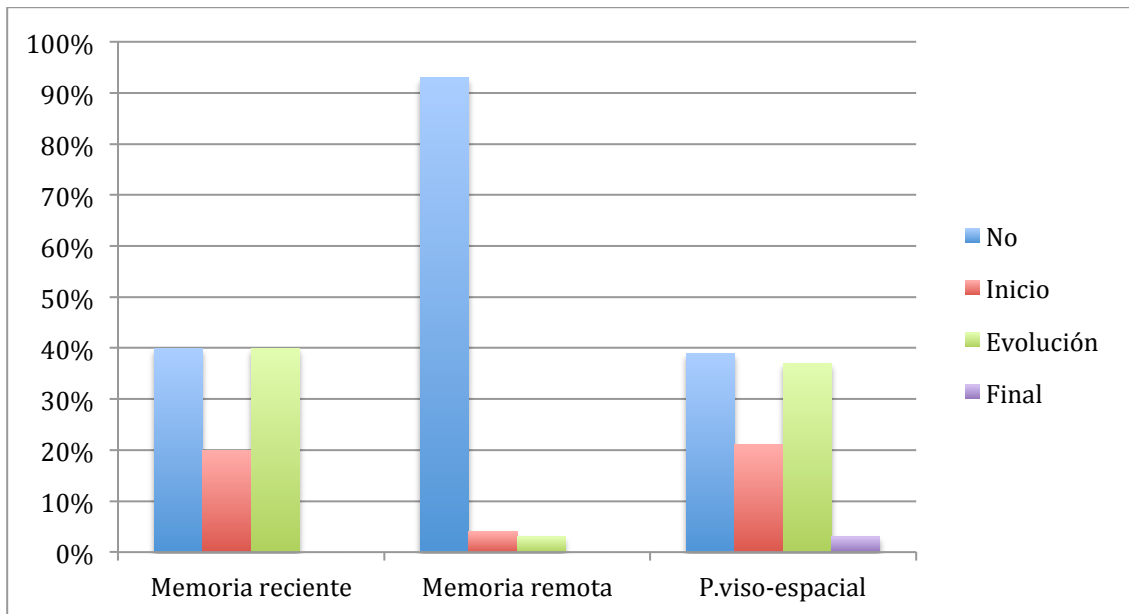


Figura 11. Alteraciones en memoria. Alteraciones en orientación en pacientes con EA.

P: pérdida

6.d.2. Alteraciones en otras habilidades cognitivas.

En la **figura 12** se muestra la evolución de otras habilidades cognitivas. Aparecieron alteraciones en el lenguaje tales como pérdida de fluidez, riqueza del vocabulario y de capacidad para la expresión o la comprensión verbal en el 13% como síntomas al inicio de la enfermedad, 37% en el curso de la enfermedad y 6% al final de la misma volviéndose incluso un lenguaje ininteligible.

En el 33% de los casos, se registró la aparición de apraxia y en el 38% olvido de tareas, como síntomas iniciales de la enfermedad y en el 45% y 28%, respectivamente, en la evolución de la enfermedad. En el 3% comenzó a manifestarse la apraxia en las etapas finales de la enfermedad, sobre todo, en relación a la apraxia de la marcha. Se llegó, en algunos casos, tras la pérdida gradual de autonomía, a la inmovilización casi total en los estadios finales y una dependencia progresiva para las actividades de la vida diaria.

También se objetivaron tasas elevadas de alteración en el funcionamiento ejecutivo con alteración de memoria operativa y de la

capacidad de flexibilidad mental y planificación, apareciendo en el 43% al inicio de la enfermedad, en el 22% como evolución de la misma y sólo en el 4% en los estadios más avanzados. La agnosia se documentó en sólo el 3% como síntoma en el curso de la enfermedad.

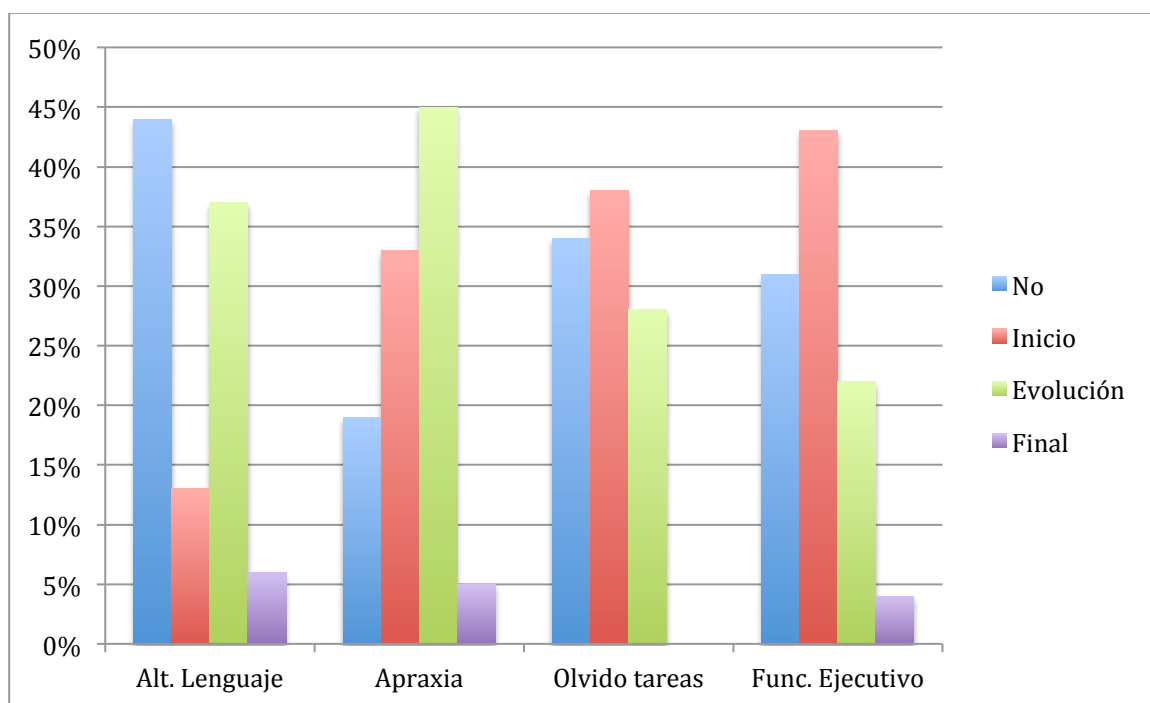


Figura 12. Alteraciones en otras habilidades cognitivas en pacientes con EA.

Alt: alteraciones, Func. Ejecutivo: alteraciones en el funcionamiento ejecutivo.

6.d.3. Alteraciones en personalidad, conducta y autocuidado.

Los trastornos de conducta (**figura 13**) fueron los que se objetivaron con mayor frecuencia como síntomas iniciales de la EA, apareciendo en el 53% de los casos. Se manifestaron como enlentecimiento en las tareas en el 47% y cambios en la personalidad en el 40% pudiendo aparecer mayor terquedad, conflictos con personas de su entorno, descuido en sus pertenencias, apatía y en algunos casos conducta antisocial. Los trastornos del sueño aparecieron fundamentalmente en el curso de la enfermedad (29%) con dificultad para conciliar el sueño, inquietud y deambulación nocturna principalmente.

En cuanto a trastornos de salud mental (**figura 14**) se objetivaron trastornos en el estado del ánimo, en un porcentaje similar, como sintomatología al inicio o en el curso de la EA (22% y 24%). La aparición de obsesiones con conductas y movimientos repetidos, o empeoramiento de las ya presentes, se detectó en un 16% como síntoma inicial. Se objetivaron alucinaciones, principalmente visuales, en un porcentaje pequeño (10%) sobre todo en la evolución de la enfermedad.

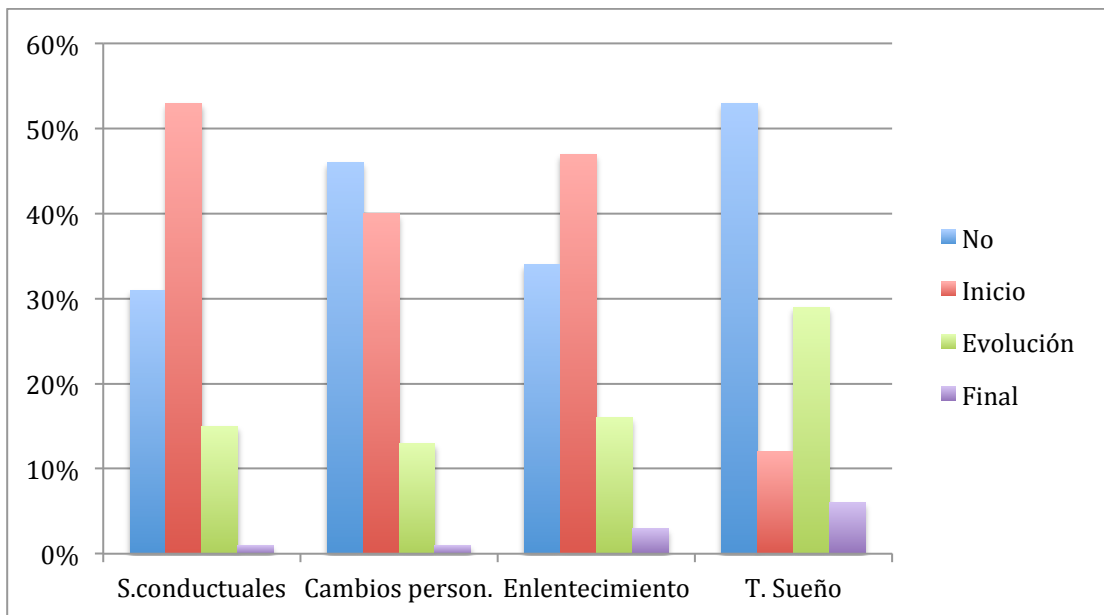


Figura 13. Alteraciones de conducta en pacientes con EA.

T. sueño: trastornos del sueño, s: síntomas, person: personalidad.

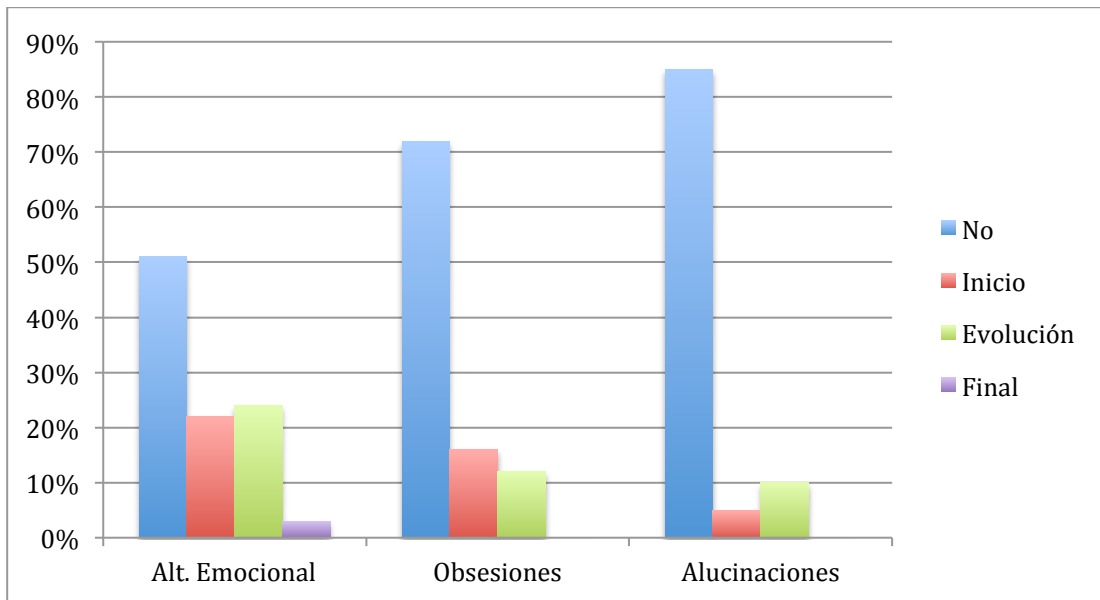


Figura 14. Alteraciones de personalidad en pacientes con EA.

Alt: alteración.

Las alteraciones en las funciones habituales (**figura 15**) aparecen en porcentajes similares tanto al inicio como en el curso de la EA. La probabilidad de aparición de estos síntomas al final de la enfermedad es más baja, en fases avanzadas aparece en un 20%. Se observa, sobre todo, la falta de independencia para las actividades básicas de la vida diaria. Esto conlleva a una disminución progresiva del rendimiento diario y de la posibilidad de llevar a cabo actividades habituales en el taller ocupacional o en el centro de día respectivamente, pérdida de las habilidades para el manejo de utensilios domésticos y para el autocuidado.

El trastorno de la conducta alimentaria no fue muy frecuente encontrándose en el 7% de los adultos como síntoma inicial, en un 16% en la evolución de la enfermedad. En el 3% se expresó como hábito compulsivo y desordenado de la comida, en la mayoría de los casos con disminución de la ingesta por pérdida de apetito y la consiguiente disminución de peso. La alteración de esfínteres apareció de forma más frecuente con la evolución de la enfermedad, sobre en estadios avanzados en el 26%.

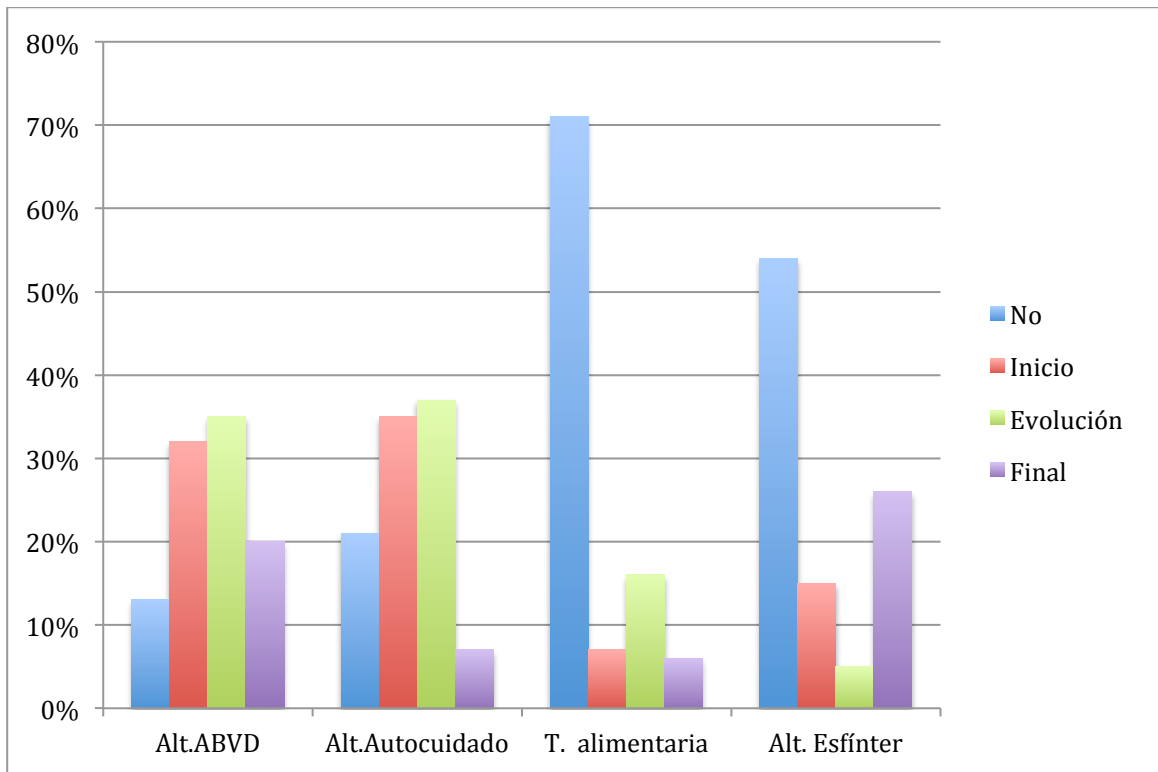


Figura 15. Alteraciones en funciones habituales en pacientes con EA.

Alt: alteración. ABVD: actividades básicas de la vida diaria, T. Alimentaria: trastorno de conducta alimentaria.

La aparición de los síntomas en relación con la fase de evolución de la EA se muestra en las siguientes figuras (**Figuras 16, 17 y 18**).

Se objetiva un trastorno inicial del comportamiento con irritabilidad, agresión, incluso autolesión, lentitud psicomotora, apatía así como déficits ejecutivos. Con la evolución de la enfermedad se observa alteración en la memoria reciente, apraxias, alteración del lenguaje y de habilidades visoespaciales y finalmente, en estadios avanzados, existe mayor dependencia, pérdida de la movilidad, incontinencia y falta de comunicación.

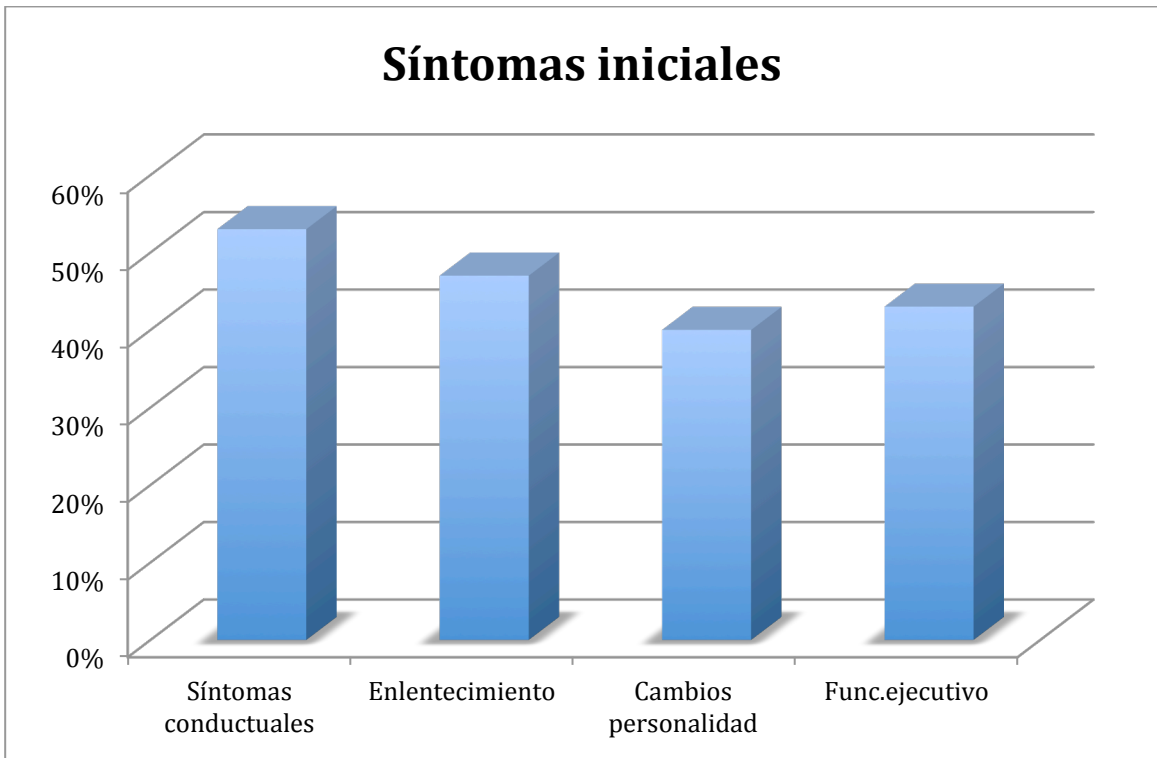


Figura 16. Síntomas al inicio del diagnóstico de EA.
 Func: funcionamiento.

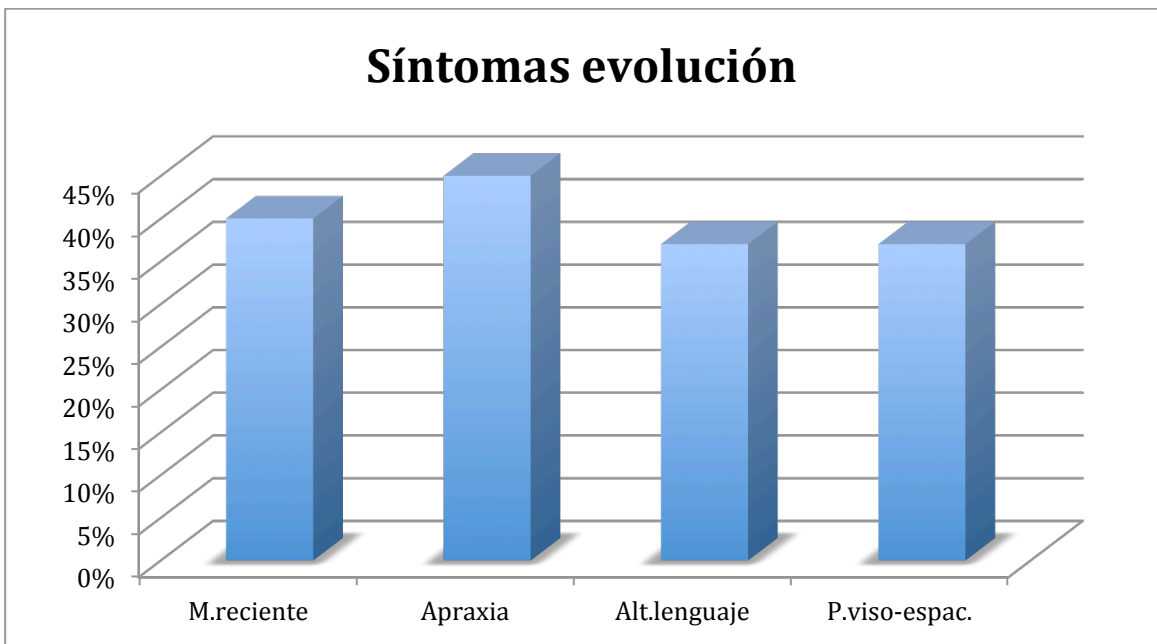


Figura 17. Síntomas durante la evolución de la enfermedad en pacientes con EA.
 M: memoria, Alt: Alteración, P.viso-espac: pérdida viso-espacial.

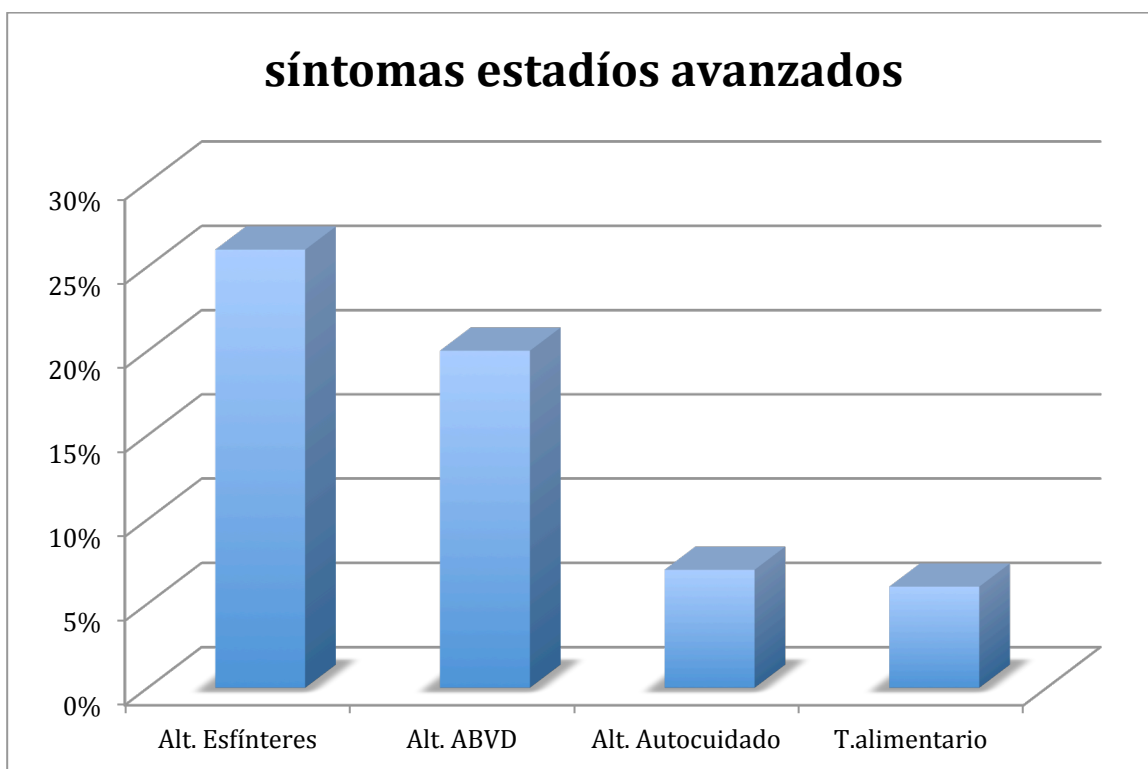


Figura 18. Síntomas en fases avanzadas en pacientes con EA.

Alt: alteración, ABVD: actividades básicas de la vida diaria, T: trastorno.

6.d.4 Tratamiento específico de la demencia.

I. Terapia prescrita.

El tratamiento específico de la demencia se realizó en el 84% de los pacientes que la padecen. El fármaco prescrito más frecuentemente fue **Donepezilo** en un 79%; la **memantina** se utilizó en el 3% como inicio del tratamiento, en el 10,3% tras la supresión de Donepezilo por intolerancia y en el 20.6% como terapia conjunta. La **melatonina** se utilizó en el 3% como terapia del insomnio y la **simvastatina** en el 7% como adyuvante. La **rivastigmina** se utilizó solamente en el 1,5% de los casos. La terapia no farmacológica como apoyo a lo anterior se realizó en el 59%.

II. Efectos secundarios.

Se registró, en algunos casos, intolerancia al tratamiento farmacológico, sin relacionarse específicamente con un preparado en particular.

Las manifestaciones más frecuentes fueron la agitación nocturna (que precisó el uso de antipsicóticos), trastornos del sueño, facilitación de las crisis e intolerancia gástrica y náuseas. Hubo que suspender el tratamiento en el 39,7% de los casos.

III. Evolución según tipo de tratamiento.

Se objetivó estabilización inicial de la demencia, tras la instauración del tratamiento, en el 45.6%, siendo el porcentaje mayor (56%) en los tratados con Donepezilo, frente a aquellos que no lo tomaban (8%) ($p < 0,05$).

Se constató un empeoramiento clínico importante, en el 53% de los pacientes con EA. Aunque evolucionaron mejor los tratados con Donepezilo, frente a los que no lo recibían (empeoramiento del 50% frente al 61,5%), esta diferencia no fue significativa. No se encontraron diferencias en la evolución con el resto de tratamientos (Memantina, asociación de Donepezilo y Memantina ni con la terapia no farmacológica)

6.d.5. Evolución clínica.

I. Se diagnosticaron **crisis epilépticas** tardías en el 36,8% de los pacientes con EA. Estas eran tanto mioclonías como crisis tónicoclónicas generalizadas sin diferencia significativa en la presentación de ambas. Se objetivaron en el 58,3% de los pacientes con empeoramiento llamativo de los síntomas de EA ($p < 0,001$). Además, la mayoría de ellas, (56%) aparecieron una vez evolucionada la enfermedad.

El tratamiento de las crisis se realizó, fundamentalmente, con Levetiracetam en el 77%, valproato en el 23% (uno de los pacientes que inició el tratamiento con éste último, tuvo que ser sustituido por Levetiracetam por persistencia de sintomatología) y Lamictal en el 3,8%. Se consiguió el control de las mismas en la mayor parte (70%), persistiendo sólo en algunos casos (9%) como mioclonías ocasionales.

II. Las infecciones más frecuentemente objetivadas fueron las respiratorias (36,8%), las de origen dermatológico (15%) y las urinarias (14,7%).

III. Un 42,6% de los pacientes previsaron **ingreso hospitalario**, en general por infecciones. En la mayoría de los casos estas fueron de origen respiratorio (48,3%) y urinarias complicadas en el 17,2%. El 10,3% ingresó a causa de patología abdominal (por suboclusión intestinal, abscesos abdominales y proctosigmoiditis), 7% por infecciones de origen dermatológico con formación de abscesos cutáneos y el 6,9% por tromboembolia pulmonar. Un paciente por hematoma subdural tras caída y traumatismo craneoencefálico en el contexto de una crisis epiléptica y otro por accidente isquémico transitorio e ictus establecido cardioembólico.

IV. Se registraron **visitas a urgencias en el 55,9%** de los casos en relación con:

- Mal control de crisis epilépticas conocidas o inicio de las mismas en el 29% y síncope neuromediados en el 10,5%.
- Trombosis venosa profunda en miembros inferiores corroborada con ecografía doppler en el 16% de los casos.
- Síntomas relacionados con la propia patología neurológica o por posibles efectos secundarios del tratamiento tales como agitación, agresividad, alteración en la marcha, pérdida de apetito, malestar abdominal o gastroenteritis en el 21%.
- Infección urinaria en el 5,2% sin que se precisara el ingreso.

- Otras visitas fueron por infecciones respiratorias más banales, flebitis, conjuntivitis y urticaria.

6.d.6. Mortalidad.

Cuatro de los adultos con demencia han fallecido tras una media de seguimiento de $2,75 \pm 0,5$ años. Su media de edad era $55,5 \pm 4,7$ años con edades comprendidas desde 51 a 62 años en el contexto de enfermedad de Alzheimer evolucionada. Uno de ellos por sepsis de origen respiratorio por broncoaspiración, otro por muerte súbita y dos de causa desconocida.

DISCUSIÓN.

7. DISCUSIÓN.

En este trabajo se muestran las características de los adultos con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer, patología altamente prevalente en este colectivo, atendidos en una Unidad de referencia de la Comunidad de Madrid.

1. Características generales de la muestra.

Los adultos con SD presentan una serie de patologías como manifestación de su envejecimiento precoz, que aparecen incluso, a edades tempranas y que deben ser tratadas impidiendo que produzcan una discapacidad mayor. Entre ellas, destacan la patología oftalmológica en el 84% de los sujetos, principalmente las cataratas, las alteraciones tiroideas, fundamentalmente el hipotiroidismo (80%); los problemas neuropsiquiátricos, objetivados en el 50%, como demencia (17%) y crisis comiciales (8%), cobran especial importancia según aumenta la edad. Todas estas patologías presentan prevalencias superiores a las de la población de la misma edad sin SD.

El estudio de las características sociodemográficas de los adultos con SD, muestra que, de forma global, la mayoría residen en el domicilio familiar, principalmente tutelados por sus padres y un alto porcentaje de sujetos asistían a un centro ocupacional.

1.1. Prevalencia de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down.

Una de las principales patologías asociadas al SD es la demencia tipo Alzheimer.

Los resultados de diferentes estudios, tanto transversales como longitudinales, muestran un amplio rango al estimar su prevalencia, en gran parte determinada por las diferentes edades de las series estudiadas. En nuestro caso, encontramos una prevalencia del 17%, cifra similar a la comunicada en otras series, como la de Tyrrell y cols.¹²¹ (13,3%) o la de Henderson y cols.²⁹ (16%); sin embargo, hay autores que comunican prevalencias tan llamativas como Kerins y cols.³⁰ (75,9%) o incluso 97,4% en la serie de McCarron y cols.¹²²

Esto pone de manifiesto la dificultad para el diagnóstico y la disparidad de criterios utilizados para el mismo, probablemente incluyéndose pacientes con diferentes grados de deterioro cognitivo. En el caso de los estudios con prevalencias tan altas, es la mayor edad de la cohorte el principal factor determinante. Adicionalmente, en estos estudios, el lugar de reclutamiento de los sujetos es determinante. Así, por ejemplo, el estudio de Kerins y cols.³⁰, se llevó a cabo en una clínica de atención geriátrica cuyo principal motivo de derivación fue la pérdida de capacidades de adultos con discapacidad, y en el de McCarron y cols.¹²², en una clínica perteneciente al servicio de Apoyo a la Discapacidad en Irlanda, lo que explica los resultados.

Aunque empiezan a aparecer estudios que muestran prevalencias a partir de los 30 años, en el estudio de Holland y cols.¹²³ de un 3-4% y de un 33% en el estudio de Franceshi y cols.¹²⁴, en general el diagnóstico se establece, como en el estudio actual, a partir de los 40 años^{125,48,126}.

Lo que se muestra en todos los estudios es, una clara tendencia al aumento de la prevalencia con la edad objetivándose en algunos casos, cifras de hasta el 100% en adultos mayores de 70 años, como es el caso de Visser y cols.¹²⁵.

Existen pocos estudios y, con resultados contradictorios, en los que se haya analizado la influencia del género en el desarrollo de demencia en SD. Lai y cols.³⁴ revelaron un riesgo 1,77 veces mayor en mujeres que en hombres, similar al de la población general, evidenciable sobre todo a edades más tempranas. Sin embargo, Schupf y cols.¹²⁷ encontraron un riesgo tres veces mayor en varones que en mujeres, que se comenzó a observar en los grupos de edad por encima de los 50 años, y que fue más evidente en mayores de 60

años. En el estudio actual no se encontraron diferencias en cuanto al género, de forma global ni por grupos de edad.

En relación con la influencia que el género pueda tener en el desarrollo de demencia, algunas investigaciones han demostrado un papel protector de los estrógenos en la enfermedad de Alzheimer, relacionando la reducción de los niveles endógenos en las mujeres posmenopáusicas con un mayor riesgo de demencia por dicha enfermedad¹²⁸. El principal efecto de la disminución de estrógenos es la aparición de la misma a una edad más temprana y aumento del riesgo en general^{129,130}. Como siempre que se analiza el efecto de los estrógenos es imprescindible demostrar su influencia independiente de la edad.

2. Comparación de las características de los adultos con síndrome de Down con/sin enfermedad de Alzheimer.

2.1. Características sociodemográficas.

De acuerdo con el registro de las entidades de Down España¹³¹, existe un incremento significativo de la tasa de sujetos activos entre la población con síndrome de Down. Aunque este aumento se aprecia en todos los grupos de edad, se manifiesta, sobre todo, en el grupo de los más jóvenes donde 1 de cada 6 está activo. Las medidas de empleo dirigidas al colectivo de personas con discapacidad han sido fundamentales para el acceso al mercado laboral de las personas con SD que ha tenido lugar en los últimos años. Se han desarrollado servicios para facilitar el funcionamiento en las actividades de la vida diaria y ayudas a las familias a acceder a apoyos familiares adecuados¹³². Esto se ve reflejado en nuestro estudio, donde la mayor parte de los adultos residen en el domicilio familiar, con sus padres como cuidadores principales, y en el mayor acceso a programas específicos de formación profesional, con hasta 67,7% de adultos que acudían a centro de día y centro ocupacional (64% dentro del grupo con EA).

Lógicamente, se observa una mayor tendencia a la institucionalización en el grupo con EA y un aumento progresivo con el envejecimiento. Igualmente, existía una mayor tendencia a no realizar ninguna actividad habitual y nula inserción laboral al aumentar la edad de forma similar a otros trabajos publicados¹³³. Temple y cols.⁹⁵ demostraron que, el nivel educativo, los años en una institución y el empleo, estaba relacionado con la función cognitiva y con el desarrollo de demencia en población con SD de manera comparable a los resultados obtenidos en la población general¹³⁴. En este caso es difícil diferenciar la dirección causa-efecto. Por un lado puede existir un riesgo mayor de desarrollo de EA en los pacientes institucionalizados y con menor estimulación habitual pero, al no poder establecer el momento de aparición de la EA, puede ser consecuencia de esta misma o que se encuentre en un estadio avanzado con más problemas físicos o incluso que, dado que además tiene mayor edad, se trate de adultos con más grado de discapacidad inicial que requieran mayor apoyo social o familiar, lo que puede derivar en la institucionalización del paciente cuando la familia no puede afrontar los cuidados del enfermo.

No se objetivaron diferencias significativas al compararlos por géneros, tanto en el grupo con EA como el que no la tiene. Esto llama la atención ya que, al contrario que en la población general, las mujeres tienen las mismas posibilidades de inserción laboral y acuden con frecuencia similar a un centro de día o centro ocupacional, reflejo del apoyo psicosocial global a las personas con discapacidad sin distinción de géneros.

2.2. Características antropométricas.

Se ha estudiado la relación que puede existir entre el peso y el desarrollo de demencia en la población general. Gustafson y cols.¹³⁵ relacionaron el sobrepeso con la aparición de demencia en mujeres en edades avanzadas, pero no así en los hombres, con un riesgo de hasta del 36% al aumentar el índice de masa corporal. En población con síndrome de Down, hay pocos estudios; Kenshole y cols.¹³⁶ revelan porcentajes similares en ese

aspecto. En el estudio actual, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al peso relacionadas con la presencia de EA pero sí en los valores de índice de masa corporal que, es significativamente menor en los adultos con EA objetivándose además, un descenso llamativo conforme aumenta la edad probablemente en relación con los problemas de alimentación asociados a la EA.

Por otro lado, en algunos estudios se ha relacionado el índice de masa corporal con los niveles de estrona, principal fuente de estrógeno¹³⁷ cuyos niveles pueden estar en relación con el desarrollo de demencia. Patel y cols. revelaron la asociación de un IMC más alto con unos niveles más elevados de estrógenos con lo que la obesidad peri y postmenopáusica podría tener un efecto beneficioso en la cognición. En los resultados presentados en este estudio, si bien se observa un mayor índice de masa corporal en las mujeres sin EA en comparación con las que sí la tienen, no es estadísticamente significativo. Además, se ha encontrado una mayor prevalencia de obesidad en las mujeres frente a los hombres con EA, y frente a las mujeres que no tienen EA, lo que no estaría en concordancia con los resultados de los trabajos anteriores¹³⁷.

2.3. Riesgo cardiovascular.

Mientras que el envejecimiento precoz de los adultos con síndrome de Down, conlleva a una aparición precoz de algunas patologías que se desarrollan de forma más tardía en la población general¹³⁸, no ocurre así en la patología cardiovascular que aparece con frecuencia muy baja^{139,140,141}. A pesar de ello, en este estudio, se ha observado una alta prevalencia de dislipemia en el total de la muestra que es significativamente mayor en el grupo con EA, cuya expresión como enfermedad cardiovascular está ausente.

En la población general, se ha sugerido que, niveles elevados de colesterol en suero pueden actuar como factor de riesgo para la enfermedad de Alzheimer¹⁴². El síndrome de Down se ha relacionado con uno de los factores de riesgo genéticos más consistentes y significativos encontrados hasta el

momento para la demencia de EA²¹ en la población típicamente en desarrollo que se encuentra en el cromosoma 19, el gen de la Apolipoproteína E (ApoE). Está implicado en el transporte de colesterol y el metabolismo lipídico en plasma¹⁴³ y está asociado con una mayor acumulación de proteína β -amiloide en el cerebro. Algunos autores han sugerido que existe interacción entre el genoma de ApoE, el nivel sérico de colesterol y la demencia por EA^{144,145}. Estos hallazgos han sido inconsistentes ya que, el colesterol total no siempre se relaciona con el aumento del riesgo y la gravedad de la demencia, por ejemplo, Romans y cols. observaron que los niveles de colesterol estaban inversamente relacionados con el riesgo de demencia.

En cuanto a los valores medios de las variables relacionadas con el riesgo cardiovascular, existe una mayor cifra de sobrepeso dentro de los adultos sin EA, sin embargo la proporción de obesidad es mayor entre los que tiene EA y probablemente en relación con esto, dentro de la normotensión, se objetiva una cifra mayor de presión arterial diastólica entre los adultos que tienen demencia.

Todo esto podría estar en el contexto de lo establecido en algunos estudios en que se ha comprobado que, una dieta más saludable¹⁴⁶ y ejercicio físico regular que contribuiría a una mayor control de los factores anteriores, se relaciona con una menor probabilidad de desarrollar enfermedad de Alzheimer¹⁴⁷.

2.4. Principales comorbilidades.

Existen pocos estudios que aborden de forma integral la prevalencia de comorbilidades médicas en los adultos con SD con demencia, a pesar de que parece ser la causa más importante de morbilidad y mortalidad entre adultos con síndrome de Down¹⁴⁸. McCarron y cols. investigaron en su estudio en 2005, las comorbilidades en adultos con síndrome de Down con y sin enfermedad de Alzheimer¹⁴⁹ objetivando un número mayor de patologías entre las personas con demencia, similar a nuestros hallazgos. Describen una prevalencia mayor en personas con EA de epilepsia, trastornos pulmonares

(incluyendo dificultades respiratorias e infecciones recurrentes, deficiencias visuales y auditivas, depresión, alteración en la movilidad, artritis y patología gástrica) comorbilidades muy prevalentes en los adultos con EA en el estudio actual, algunas de las cuales pueden estar asociadas al propio deterioro cognitivo, pero no en todas las comorbilidades.

McCarron y cols.^{57,122} realizan además un estudio, para evaluar las características de la demencia, la edad de inicio y las comorbilidades asociadas en una cohorte de 77 mujeres mayores de 35 años con SD con un seguimiento longitudinal, (previamente publicado a los 14 años⁵⁷), comparando las características entre los sujetos con y sin demencia y tras 20 años de seguimiento¹²². Se establece una edad media al diagnóstico de demencia de 55 años, sin diagnósticos por debajo de los 45 años. En nuestro estudio, los pacientes con diagnóstico de EA tienen una edad media igualmente de 55 años sin poder establecer el momento exacto del inicio de la demencia.

En estos estudios de McCarron y cols., se describe la relación de demencia con la epilepsia, sin encontrarse diferencias significativas en el resto de enfermedades estudiadas, en los grupos con y sin demencia tras 14 años de seguimiento. Encuentran una prevalencia similar a la encontradas por nosotros, después de 20 años, en cuanto a patología oftalmológica, cardíaca y de diabetes. Encuentran una prevalencia de 1,3% de hipertensión, patología ausente en nuestro estudio y concordante con lo establecido en la literatura, en la que lo habitual es la ausencia de hipertensión arterial en esta población^{140,141}. Es llamativo en su serie, la alta prevalencia de hipertiroidismo, del 61,3%, no comunicado por otros autores ni encontrada en nuestra serie.

2.4.a. Factores asociados al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en adultos con síndrome de Down.

Después de analizar en la muestra las diferencias entre los adultos con y sin EA mediante análisis bivariante, se encontró que, la patología más frecuente en los adultos con EA fue la endocrinometabólica, siendo la

prevalencia de hipotiroidismo mayor significativamente que en los adultos sin EA y más alta que en otras series (33% en el estudio de McCarron⁵⁷ en la que no se encuentran diferencias con los adultos sin EA como en el estudio de Prasher y cols.¹²⁶). Esto puede ser debido a que, en nuestro estudio se ha incluido dentro del diagnóstico de hipotiroidismo tanto el primario, el secundario y el subclínico.

El hallazgo de esta alta prevalencia, podría tener gran importancia ya que, es el hipotiroidismo, una de las causas tratables de demencia. Una gran mayoría de los adultos habían sido diagnosticados antes de su valoración inicial en la consulta, algunos diagnosticados ya de EA estaban recibiendo tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea. El resto fueron diagnosticados en el estudio del deterioro cognitivo, según se establece en las guías^{69,61}, con la analítica solicitada en la primera valoración en la consulta. El 100% de los diagnosticados de hipotiroidismo recibían tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea encontrándose en situación eutiroidea, por lo que no parece asumible su influencia sobre el deterioro cognitivo detectado. También se objetiva un mayor déficit de vitamina B igualmente sustituido.

En un 2,9% se detectó hipotiroidismo subclínico, tras haber sido diagnosticado de EA; es decir, se encontraban eutiroideos en el momento del diagnóstico, por lo que se descarta igualmente su contribución en el deterioro inicial.

Así mismo, patologías que pueden influir en el diagnóstico de demencia y que han aparecido más frecuentemente en los adultos con EA, que han sido diagnosticados y tratados en los casos posibles, han sido las alteraciones visuales y auditivas, alteraciones musculoesqueléticas, síndrome de apnea obstructiva del sueño las cardiopatías, crisis epilépticas y la depresión¹⁵⁰.

En cuanto a las alteraciones visuales, se han observado en mayor proporción las cataratas y en relación con la patología musculoesquelética artrosis y hallux, hallazgos todos ellos relacionados con el envejecimiento. Estas patologías son frecuentes en los adultos con síndrome de Down²⁴ y aumentan con la edad. La proporción mayor en el grupo con EA puede tener relación con la mayor media de edad en el mismo.

Una patología importante a considerar en esta población por su impacto en la calidad de vida y su alta prevalencia es la apnea obstructiva del sueño. La apnea obstructiva del sueño está presente en el síndrome de Down ya desde la infancia²⁵ y es muy frecuente en los adultos pudiendo alcanzar una prevalencia de hasta el 60%¹⁵¹ en relación con las características anatómicas de la vía aérea superior de esta población. No se observan diferencias entre los grupos con y sin EA aunque sí una mayor tendencia al uso de CPAP en las edades medias 40-59 años en los adultos con EA.

En el presente estudio se han recogido los datos de patología cardiológica congénita, que alcanzan la edad adulta. No se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la presencia de dichas patologías entre los adultos con y sin EA, sí una menor corrección quirúrgica en el grupo con deterioro cognitivo. Esto probablemente esté en relación con la menor media de edad en el grupo sin EA que han recibido una asistencia médica más estructurada basada en protocolos para la detección precoz de las diferentes patologías desarrollados en los últimos 15-20 años^{152,153} lo que lleva a un mayor diagnóstico, aunque no significativo, y un mayor porcentaje de corrección quirúrgica. Estas patologías, en cualquier caso, han sido formas más leves que han permitido el envejecimiento de los adultos con SD alcanzando una edad media de 55 años por lo que, probablemente tampoco estén influyendo en el desarrollo de la demencia aunque no se puede descartar.

La agitación o agresividad se puede manifestar como unos de los síntomas iniciales de la EA¹⁵⁴ o como un síntoma acompañante a lo largo de todo el curso de la enfermedad y, según las conclusiones del estudio de Huxley y cols¹⁵⁵ aparecen con más frecuencia y de forma más severa en los pacientes con demencia. En nuestro estudio se detecta un aumento de esta sintomatología conforme aumenta la edad de forma paralela el aumento del diagnóstico de EA y aparece, rozando la significación estadística, de forma más frecuente en los adultos con EA. Algunos autores como Deb y cols.¹⁵⁶ han relacionado la aparición de estos síntomas indirectamente con la frustración que puedan causar problemas en el lenguaje o incapacidad para seguir las instrucciones.

Después de realizar el análisis multivariante, incluyendo las variables en las que se encontraron diferencias significativas entre los adultos con y sin EA en el análisis bivariante (IMC categorizado, dislipemia, patología tiroidea, cardiopatía congénita corregida quirúrgicamente, crisis de aparición tardía, depresión, agitación-agresividad, edad y género), se identificaron como variables independientes asociadas significativamente a la EA: la edad, crisis tardías y depresión. Nuestros hallazgos son coincidentes con los publicados por otros autores como McCarron y cols.¹²² que ya describieron esta relación, estableciendo que la depresión, es una característica de la enfermedad de Alzheimer en personas con discapacidad intelectual, también descrito previamente Tyrrell y cols.¹²¹. Estudios en la población general¹⁵⁷, como lo realizado por Novais y cols. comprobaron que, la depresión, es una de las enfermedades psiquiátricas más frecuentes en la demencia. Esto es importante de cara a realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Se ha identificado además, la depresión, como uno de los principales factores a tener en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de la demencia; la identificación y el tratamiento de los síntomas depresivos pueden aumentar la calidad de vida de algunas personas con síndrome de Down y demencia¹⁵⁸. Algunos autores como Auty y cols.¹⁵⁹ revelan que hay ciertos cambios cognitivos, conductuales y emocionales que, en fases iniciales, pueden ser muy sutiles y, por ello, se hace imprescindible realizar un seguimiento riguroso y longitudinal.

Las crisis epilépticas en pacientes con enfermedad de Alzheimer y en adultos con síndrome de Down son muy frecuentes¹⁶⁰. Se ha observado una distribución bimodal en su forma de presentación, apareciendo en hasta 40% en edades inferiores a los 20 años, principalmente como espasmos infantiles, y posteriormente con la misma proporción en la tercera década de la vida como convulsiones tónico-clínicas y mioclonías¹⁶⁰. Algunos tipos de epilepsia en el SD pueden estar asociados con la coexistencia de enfermedad de Alzheimer, sugiriendo una fisiopatología subyacente común entre ambas patologías⁷³. Puri y cols.¹⁶¹ establecieron la relación entre las crisis de aparición tardía y el desarrollo de demencia, no siendo así con las de inicio temprano que se asociaban a ausencia de la misma. En el estudio actual, se ha encontrado la

relación entre crisis de aparición tardía y el desarrollo de EA sin encontrarse diferencias significativas en las de inicio temprano.

Menéndez y cols.⁷³ objetivaron que la epilepsia aumentó con la edad, alcanzando el 46% en los mayores de 50 años, porcentaje similar al de nuestro estudio, sin embargo no hemos encontrado aumento de su prevalencia con la edad, probablemente por la pérdida de tamaño muestral al segregar en los diferentes grupos etarios.

2.4.b. Tratamientos más frecuentemente utilizados.

Existe una mayor prescripción de fármacos entre los adultos con EA frente a los que no la tienen, ya que es también este grupo el que tiene mayor número de comorbilidades, predominado los tratamientos neuropsiquiátricos y los sustitutivos con hormona tiroidea, así como el aporte de vitaminas en aquellos sujetos con déficits de las mismas. El tratamiento prescrito para el deterioro cognitivo, se ha basado principalmente en fármacos inhibidores de la colinesterasa (Donepezilo en el 79% de los casos), consiguiéndose una estabilización inicial de los síntomas en el 45,6%, siendo la evolución más favorable en los tratados con donepezilo, pero sin encontrarse diferencias significativas con el resto de tratamientos.

En estudios en la población general se ha visto que la presencia de síntomas neuropsiquiátricos puede conducir a un mayor deterioro funcional en pacientes con demencia¹⁶² y la farmacoterapia se considera necesaria en esos casos o cuando perturban también el entorno familiar¹⁶³. En el tratamiento de la depresión, se ha encontrado que, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), son útiles en el tratamiento de la agitación y la paranoia en pacientes con EA¹⁶³. Puede ser necesario recurrir a medicación complementaria para tratar síntomas acompañantes, como antipsicóticos o ansiolíticos e hipnóticos¹⁶⁴. El tratamiento de las crisis se realizó según las directrices del tratamiento en las que se recomienda un manejo similar a la población general⁹⁶.

En algunos pacientes con EA, ya en las fases avanzadas, se han suspendido tratamientos farmacológicos de cara a priorizar los cuidados y el confort del paciente previniendo la deshidratación, la neumonía por aspiración y las úlceras por presión¹⁶⁵.

3. Pruebas de imagen cerebral.

El cerebro de las personas con síndrome de Down tiene anomalías del neurodesarrollo y un alto riesgo de enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, debido al depósito de placas de β -amiloide, desde aproximadamente los 40 años de edad⁴⁹. Los estudios postmortem en adultos con SD y en modelos murinos¹⁶⁶, han encontrado diferentes anomalías cerebrales, incluyendo una reducción del peso cerebral, una disminución del número y de la profundidad de surcos cerebrales, ventrículos dilatados e hipoplasia de estructuras cerebrales como el tronco encefálico, el cerebelo y los lóbulos frontal y temporal^{167,168}. Los estudios de imagen, realizados en vivo, en adultos con SD han corroborado estos hallazgos mostrando una hipoplasia cerebral generalizada y una ampliación ventricular^{169,170}.

En nuestro estudio, el estudio de neuroimagen se ha realizado principalmente con TAC (142 sujetos), que ha demostrado ser una técnica factible y segura⁷². Sólo en 24 sujetos se realizó RNM. La RNM tiene un papel importante pero limitado en el manejo de la EA en la población con SD, ya que es preciso utilizar en la mayoría de los casos sedación intravenosa con los problemas que ello conlleva. En ambos, se han puesto de manifiesto alteraciones radiológicas similares a las de otras series, sobre todo la atrofia cortical generalizada y ensanchamiento de surcos con dilatación de ventrículos como mecanismo compensador, que son lógicas y significativamente más frecuentes en los adultos con EA. Estos hallazgos aparecen también en sujetos sin EA, apoyando el hecho de que las personas sin EA con SD presentan anomalías en la neuroimagen asociadas a su discapacidad subyacente, determinadas por la presencia de la copia extra del cromosoma 21⁵³, lo que

supone el depósito del β -amilode y la existencia de mecanismos protectores frente al desarrollo de enfermedad de Alzheimer³⁶.

Se ha objetivado al realizar un segundo TAC en el seguimiento un gran empeoramiento radiológico, en relación con el agravamiento de los síntomas clínicos de la EA que, en este caso, supone una mayor atrofia cortical y, en menor medida, ensanchamiento de surcos y dilatación de ventrículos. No se han observado diferencias entre los que tienen EA a medida que avanza la edad, probablemente en relación con la segregación de la muestra al dividirlos por grupos de edad.

Como se ha visto previamente, la población con SD está protegida, a priori, de incidencias cerebrovasculares mayores que aumentan el riesgo de EA en población general y que, además, contribuyen a la progresión más rápida de la enfermedad¹⁷¹.

La alteración vascular en el SD, se relaciona con la angiopatía amiloidea cerebral. Esta se refiere, al depósito de amiloide en las paredes de los vasos leptomeníngeos y corticales, lo que disminuye la integridad endotelial y puede conducir a microhemorragias y, según algunos estudios^{172,173}, asociarse a hemorragias extensas. Se produce sobre todo, en los mayores de 55 años y aumenta exponencialmente con la edad en el SD³⁶. Aunque hacen falta más estudios, se acepta la relación entre la proteína β -amilode, los alelos del ApoE y el desarrollo de enfermedad de Alzheimer y la angiopatía amiloidea cerebral, con hemorragias lobulares, también en el SD¹⁷⁴.

4. Descripción de la evolución de los pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.

El inicio y la progresión de las manifestaciones clínicas de la EA en las personas con SD son más precoces y rápidas que en la población general. Los adultos con SD presentan una enorme variabilidad a nivel cognitivo, lo que, unido a los mecanismos patogénicos propios de los déficits cognitivos hacen difícil su valoración. La detección temprana de cambios tipo EA es siempre

difícil en el SD, porque pueden atribuirse al bajo rendimiento cognitivo que caracteriza el síndrome, o a los efectos inespecíficos del envejecimiento.

Lautarescu y cols.¹⁷⁵, han realizado y publicado en 2017, una revisión sistemática evaluando los estudios longitudinales, con el fin de identificar los cambios cognitivos y conductuales que ocurren durante el periodo prodrómico y las primeras etapas de la EA en la población con SD. De forma similar a nuestro estudio, algunas investigaciones como la de Ball y cols.⁴⁷ o Holland y cols.⁴⁸, demuestran que existe una presentación atípica en el SD. En comparación con la población general, para la cual la pérdida de memoria a corto plazo (episódica) es el indicador más común asociado con el inicio de la EA, en personas con síndrome de Down, los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia y el deterioro de las funciones ejecutivas, se observan comúnmente durante las etapas preclínica y temprana y pueden preceder a la pérdida de memoria¹⁷⁵. Estas alteraciones siguen apareciendo, aunque de forma menos frecuente, en el curso de la enfermedad¹⁷⁶.

En nuestro estudio, los trastornos de salud mental, relacionados con la EA tanto en los resultados actuales como en la literatura^{126,122} se diagnosticaron con la misma frecuencia a lo largo de toda la enfermedad y se objetivaron empeoramiento de obsesiones, ya presentes (frecuentes en el SD), o aparición de las mismas y alucinaciones en un porcentaje pequeño de sujetos.

Otros trabajos, como el de Deb y cols.¹⁵⁶, obtuvieron resultados muy similares a los de la población general con una marcada alteración de la memoria reciente, con preservación de la memoria remota, según lo narrado por los cuidadores, de forma retrospectiva, lo que puede llevar al olvido de la secuencia de los mismos. En nuestro estudio, si bien la revisión de las historias se ha realizado de forma retrospectiva, se ha seguido la evolución en la consulta a lo largo de las diferentes visitas. En algunos casos, comienza a aparecer fallos para recordar información reciente o incluso olvido de tareas de forma temprana, pero su deterioro es más llamativo con la evolución de la enfermedad, más de acuerdo con los resultados de Ball y cols.⁴⁷.

En la misma línea de los estudios de Ball y cols.⁴⁷ y Holland y cols. , de forma progresiva, va apareciendo y empeorando, también, apraxia con

dificultad para vestirse, utilización de los cubiertos o para lavarse los dientes, junto a alteración en el lenguaje y mayor desorientación.

Las alteraciones en las actividades de la vida diaria, si bien aparecen en nuestro estudio en las etapas medias de la enfermedad, empeoran progresivamente, conduciendo a una prácticamente total dependencia en las etapas más avanzadas; es en estas etapas finales cuando más frecuentemente aparecen la alteración de esfínteres y las crisis epilépticas de inicio tardío. Las etapas avanzadas de EA en el SD son comparables a las de la población general, como describen Strydom y cols¹⁷⁷ o Praser y cols.¹²⁶ con falta de respuesta al medio ambiente, pérdida de movilidad, pérdida de habilidades de comunicación, incontinencia y convulsiones como principales manifestaciones clínicas.

Las personas con SD tienen una incidencia elevada de infecciones, generalmente del tracto respiratorio superior, caracterizadas por su mayor gravedad y evolución más tórpida. Son atribuibles, parcialmente, a los defectos del sistema inmune²⁴ junto a factores no inmunológicos, que incluyen las alteraciones anatómicas y reflujo gastroesofágico¹⁷⁸. A esto se añade, en los pacientes con EA, una mayor frecuencia y mortalidad.¹⁷⁹ Son estas infecciones las responsables de la mayor parte los ingresos y visitas a urgencias, en nuestro estudio.

Llama la atención, la alta prevalencia de enfermedad tromboembólica, tanto de trombosis venosa profunda como de tromboembolia pulmonar. En la revisión de la literatura, no se ha encontrado documentada ninguna relación específica entre este tipo de patología y el SD, por lo que es lógico pensar que esté en relación con la inmovilidad debida a la propia EA.

FORTALEZAS Y LIMITACIONES

FORTALEZAS.

El estudio actual tiene una serie de fortalezas. Es el de mayor tamaño muestral en adultos con SD de los publicados en España, con un exhaustivo análisis de variables sociodemográficas, comorbilidades, medicación administrada y variables de laboratorio, lo que permite tener una información global sociosanitaria.

Teniendo en cuenta que no se utilizaron criterios específicos de exclusión, y que la Unidad de Atención a Adultos con SD del Hospital Universitario de La Princesa presta atención sanitaria a más del 30% de la población con SD estimada en la Comunidad de Madrid, se considera que los resultados del estudio podrían ser aplicables, a la población adulta con SD de nuestro entorno.

Además, hay que destacar la gran facilidad que los pacientes y sus familiares tienen para acceder a esta consulta, tanto en las primeras visitas como en las posteriores de seguimiento, lo que, en el caso del estudio de la EA, hace posible la detección de cualquier cambio en el comportamiento cognitivo y funcionamiento de cada paciente, facilitando el diagnóstico y seguimiento, a tiempo real, de la demencia.

LIMITACIONES

El trabajo actual también tiene algunas limitaciones. El diseño transversal sólo permite conocer prevalencias y no incidencias de enfermedades.. Además, no está incluido en el estudio el tipo de cromosomopatía de cada individuo (trisomía, translocación o mosaicismo) lo que conduce a una variabilidad en la forma de presentación de cada patología, y no conocemos el grado de discapacidad de cada individuo previo al desarrollo del deterioro cognitivo, que también podría estar influyendo en el desarrollo de la demencia.

En el estudio de seguimiento, en que se valora la evolución clínica de los pacientes diagnosticados de EA, no se ha analizado la relación entre la severidad del deterioro cognitivo y las diferentes comorbilidades.

CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES.

1. Los adultos con SD presentan una elevada prevalencia de distintas patologías como manifestación de un envejecimiento precoz; con especial importancia a partir de los 45-50 años, los trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer (EA).

2. La EA es muy prevalente en los adultos con Síndrome de Down, apareciendo en el 17 % (IC: 13,3%-20,7%) de la cohorte estudiada. Esta prevalencia aumenta de forma muy importante con la edad hasta el 79% en los mayores de 60 años. No existen diagnósticos por debajo de los 40 años en la cohorte estudiada.

3. Aunque la mayoría de los sujetos con EA residen en el domicilio familiar, siendo los padres los cuidadores principales, se observa una mayor tendencia a la institucionalización, a no realizar ninguna actividad habitual, con aumento progresivo con el envejecimiento, explicable por la mayor edad y la pérdida de funcionalidad. La patología endocrino-metabólica fue la más prevalente en los adultos con EA. Los sujetos con EA presentaron una mayor prevalencia de hipotiroidismo (mayoritariamente en situación eutiroidea), de patologías relacionadas con la mayor edad, como las cataratas y la patología articular degenerativa, así como patología neuropsiquiátrica (epilepsia de aparición tardía, depresión y agitación-agresividad).

4. La edad, crisis tardías y depresión se relacionan de manera significativa e independiente con la aparición de EA. Existe una probabilidad de presentar EA del 92% en los mayores de 50 años con atrofia significativa en la TAC por lo que parece recomendable, la realización de TAC cerebral, si no se ha realizado antes, a partir de esa edad, para apoyar el diagnóstico clínico de demencia.

5. La patología cerebral tipo EA es prácticamente universal en el SD, apareciendo alteraciones en pruebas de neuroimagen antes de los 40 años y en adultos sin EA. La atrofia cortical generalizada y ensanchamiento de surcos con dilatación de ventrículos, como mecanismo compensador, que aparecen en la TAC son significativamente más frecuentes en los adultos con EA.

6. La forma de presentación de la EA en el SD es atípica. Los síntomas conductuales y déficits ejecutivos son los más frecuentes en etapas tempranas de la EA, apareciendo alteración de memoria reciente y apraxias con la evolución de la misma; así como mayor dependencia y aumento de la prevalencia de convulsiones en estadíos avanzados.

BIBLIOGRAFÍA

9. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.* julio de 2015;26(6):385-91.
2. Roubertoux PL, Kerdelhué B. Trisomy 21: from chromosomes to mental retardation. *Behav Genet.* mayo de 2006;36(3):346-54.
3. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:52-6.
4. Lejeune J, Turpin R, Gautier M. [Chromosomic diagnosis of mongolism]. *Arch Fr Pediatr.* 1959;16:962-3.
5. Kaminker P, Armando R. [Down syndrome: first part: clinical and genetic approach]. *Arch Argent Pediatr.* junio de 2008;106(3):249-59.
6. Weremowicz S. Congenital cytogenetic abnormalities. En: Post T, editor. *UptoDate [Internet].* [citado 11 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
7. Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet.* septiembre de 2007;81(3):475-91.
8. Rachidi M, Lopes C. Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: a consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* mayo de 2008;12(3):168-82.
9. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet.* 12 de abril de 2003;361(9365):1281-9.
10. Propuesta de screening combinado de cromosopatías en el primer trimestre de las gestaciones para todo el territorio nacional [Internet]. *ResearchGate.* [citado 4 de septiembre de 2017]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/293224947_Propuesta_de_screening

_combinado_de_crosomopatias_en_el_primer_trimestre_de_las_gestaciones_
para_todo_el_territorio_nacional

11. Morris JK. Trisomy 21 mosaicism and maternal age. *Am J Med Genet A*. octubre de 2012;158A(10):2482-4.
12. Ramos Arroyo MA, Lizarraga Rojas M, Hernández Charro B, Martínez Jaurrieta MD, Zabaleta Jurio J, Alonso Sánchez A. [Demographic characteristics of Down's syndrome in Navarra. Trends of pre and postnatal diagnosis for the period 1991-2009]. *An Sist Sanit Navar*. 6 de septiembre de 2013;36(2):241-51.
13. Loane M, Morris JK, Addor M-C, Arriola L, Budd J, Doray B, et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet EJHG*. enero de 2013;21(1):27-33.
14. Bermejo Sánchez E. Frecuencias de defectos congénitos al nacimiento en España y su comportamiento temporal y por comunidades autónomas. Causas de las variaciones de las frecuencias. *SEMERGEN - Med Fam*. :449-55.
15. Base estatal de datos de personas con discapacidad. [Internet]. [citado 2 de febrero de 2017]. Disponible en:
http://www.imserso.es/interpresent3/groups/imserso/documents/binario/bdepcd_2012.pdf
16. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. [citado 2 de febrero de 2017]. Disponible en:
http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176782&menu=resultados&secc=1254736194716&idp=1254735573175
17. Huete García A. Demografía e inclusión social de las personas con síndrome de Down [Internet]. [citado 5 de marzo de 2017]. Disponible en:
http://www.researchgate.net/publication/303837160_Demografia_e_inclusion_social_de_las_personas_con_sindrome_de_Down
18. Ecemc E. Publicaciones del ECEMC en el periodo 2009-2011. *Bol ECEMC*. 13 de septiembre de 2012;0(1):210-9.

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.* noviembre de 2002;62(5):390-3.
20. Bittles AH, Petterson BA, Sullivan SG, Hussain R, Glasson EJ, Montgomery PD. The influence of intellectual disability on life expectancy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* julio de 2002;57(7):M470-472.
21. Zigman WB, Lott IT. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007;13(3):237-46.
22. Uppal H, Chandran S, Potluri R. Risk factors for mortality in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* septiembre de 2015;59(9):873-81.
23. Bittles AH, Glasson EJ. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* abril de 2004;46(4):282-6.
24. Zigman WB. Atypical aging in down syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* agosto de 2013;18(1):51-67.
25. Ostermaier K. Down syndrome: Clinical features and diagnosis. En: Post T, editor. *UptoDate* [Internet]. Whathman; [citado 11 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
26. van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Haveman MJ, Crebolder HF. Comorbidity in people with Down's syndrome: a criteria-based analysis. *J Intellect Disabil Res JIDR.* octubre de 1996;40 (Pt 5):385-99.
27. Jensen KM, Davis MM. Health care in adults with Down syndrome: a longitudinal cohort study. *J Intellect Disabil Res JIDR.* octubre de 2013;57(10):947-58.
28. Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Salvioli S, Gentilini D, et al. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell.* junio de 2015;14(3):491-5.
29. 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.* enero de 2007;57(534):50-5.

30. 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 Univ Portsm.* octubre de 2008;12(2):141-7.
31. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mayo de 2011;7(3):263-9.
32. Sherva R. Genetics of Alzheimer disease. En: UptoDate ST, editor. *Wathman: UptoDate*; [citado 11 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
33. Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Res Dev Disabil.* octubre de 2009;30(5):827-38.
34. Lai F, Kammann E, Rebeck GW, Anderson A, Chen Y, Nixon RA. APOE genotype and gender effects on Alzheimer disease in 100 adults with Down syndrome. *Neurology.* 22 de julio de 1999;53(2):331-6.
35. Jervis GA. Early senile dementia in mongoloid idiocy. *Am J Psychiatry.* agosto de 1948;105(2):102-6.
36. 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.
37. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz VLJ, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci.* septiembre de 2015;16(9):564-74.
38. Perluigi M, Butterfield DA. Oxidative Stress and Down Syndrome: A Route toward Alzheimer-Like Dementia. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2012;2012:724904.
39. Mann DM, Esiri MM. The pattern of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down's syndrome. *J Neurol*

Sci. febrero de 1989;89(2-3):169-79.

40. Drachman DA, Smith TW, Alkamachi B, Kane K. Microvascular changes in Down syndrome with Alzheimer-type pathology: Insights into a potential vascular mechanism for Down syndrome and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 13 de junio de 2017;

41. Head E, Lott IT, Patterson D, Doran E, Haier RJ. Possible compensatory events in adult Down syndrome brain prior to the development of Alzheimer disease neuropathology: targets for nonpharmacological intervention. *J Alzheimers Dis JAD.* marzo de 2007;11(1):61-76.

42. Hartley SL, Handen BL, Devenny DA, Hardison R, Mihaila I, Price JC, et al. Cognitive functioning in relation to brain amyloid- β in healthy adults with Down syndrome. *Brain J Neurol.* septiembre de 2014;137(Pt 9):2556-63.

43. Head E, Powell D, Gold BT, Schmitt FA. Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *Eur J Neurodegener Dis.* diciembre de 2012;1(3):353-64.

44. Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry.* junio de 2004;19(6):509-15.

45. Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, Nguyen J, Blank M, Malenka RC, et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci.* abril de 2007;10(4):411-3.

46. Sabbagh M, Edgin J. Clinical Assessment of Cognitive Decline in Adults with Down Syndrome. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(1):30-4.

47. 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.* julio de 2006;21(7):661-73.

48. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F. Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *J Intellect Disabil Res JIDR.* abril de 2000;44 (Pt 2):138-46.

49. Annus T, Wilson LR, Hong YT, Acosta-Cabronero J, Fryer TD,

Cardenas-Blanco A, et al. The pattern of amyloid accumulation in the brains of adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* mayo de 2016;12(5):538-45.

50. Dierssen M, Herault Y, Estivill X. Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiol Rev.* julio de 2009;89(3):887-920.

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

52. Lott IT. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res.* 2012;197:101-21.

53. Prasher VP, Sachdeva N, Tarrant N. Diagnosing dementia in adults with Down's syndrome. *Neurodegener Dis Manag.* 2015;5(3):249-56.

54. Wiseman FK, Al-Janabi T, Hardy J, Karmiloff-Smith A, Nizetic D, Tybulewicz VLJ, et al. A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nat Rev Neurosci.* septiembre de 2015;16(9):564-74.

55. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Den Nor Lægeforen Tidsskr Prakt Med Ny Række.* 5 de febrero de 2013;133(3):290-4.

56. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Movsesyan N, Gillen DL. Down syndrome and dementia: seizures and cognitive decline. *J Alzheimers Dis JAD.* 2012;29(1):177-85.

57. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Mulryan N. A prospective 14-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* enero de 2014;58(1):61-70.

58. Rissman RA, Mobley WC. Implications for treatment: GABAA receptors in aging, Down syndrome and Alzheimer's disease. *J Neurochem.* mayo de 2011;117(4):613-22.

59. García Alba J, Portellano Pérez JA, Martín Palacio ME. Evolución de la función cognitiva en Síndrome de Down: comparación entre la edad infantil y la

edad adulta. 2 de julio de 2013 [citado 3 de agosto de 2017]; Disponible en: <http://riberdis.cedd.net/handle/11181/3771>

60. <http://sid.usal.es> S de I sobre D usal es-. Perfiles neuropsicológicos: guía para la evaluación e ... (SID) [Internet]. [citado 4 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://sid.usal.es/articulos/discapacidad/19614/8-2-6/perfiles-neuropsicologicos-guia-para-la-evaluacion-e-intervencion-del-deterioro-cognitivo-en-las-personas-con-sindrome-de-down.aspx>

61. Benejam B. Síntomas de demencia en el síndrome de Down. *Rev Médica Int Sobre El Síndr Down*. 1 de julio de 2009;13(2):18-21.

62. Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. junio de 2015;169(2):135-49.

63. Carlesimo GA, Marotta L, Vicari S. Long-term memory in mental retardation: evidence for a specific impairment in subjects with Down's syndrome. *Neuropsychologia*. enero de 1997;35(1):71-9.

64. Clark D, Wilson GN. Behavioral assessment of children with Down syndrome using the Reiss psychopathology scale. *Am J Med Genet A*. 30 de abril de 2003;118A(3):210-6.

65. Ball SL, Holland AJ, Huppert FA, Treppner P, Watson P, Hon J. The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR*. septiembre de 2004;48(Pt 6):611-20.

66. Roth M, Tym E, Mountjoy CQ, Huppert FA, Hendrie H, Verma S, et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. diciembre de 1986;149:698-709.

67. Ball S, Holland T, Huppert FA. CAMDEX-DS: The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities. Cambridge University Press; 2006. 128 p.

68. Esteba-Castillo S, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vilà-Alsina M, Novell-Alsina R, García-Alba J. [Adaptation and validation of CAMDEX-DS

(Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and others with intellectual disabilities) in Spanish population with intellectual disabilities]. *Rev Neurol*. 16 de octubre de 2013;57(8):337-46.

69. Ball S. CAMDEX-DS: Prueba de exploración Cambridge para la valoración de trastornos mentales en adultos con Síndrome de Down o con discapacidad intelectual : manual. Madrid: TEA; 2013.

70. Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 1991;240(4-5):218-22.

71. Larson EB. Evaluation of cognitive impairment and dementia. En: Post T, editor. *UptoDate* [Internet]. Whatham: UptoDate; [citado 10 de enero de 2017]. Disponible en: www.uptodate.com

72. d'Abrera JC, Holland AJ, Landt J, Stocks-Gee G, Zaman SH. A neuroimaging proof of principle study of Down's syndrome and dementia: ethical and methodological challenges in intrusive research. *J Intellect Disabil Res JIDR*. febrero de 2013;57(2):105-18.

73. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev*. junio de 2005;27(4):246-52.

74. Haier RJ, Head K, Head E, Lott IT. Neuroimaging of individuals with Down's syndrome at-risk for dementia: evidence for possible compensatory events. *NeuroImage*. 1 de febrero de 2008;39(3):1324-32.

75. Sabbagh MN, Chen K, Rogers J, Fleisher AS, Liebsack C, Bandy D, et al. Florbetapir PET, FDG PET, and MRI in Down syndrome individuals with and without Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement*. 1 de agosto de 2015;11(8):994-1004.

76. Stoltzner SE, Grenfell TJ, Mori C, Wisniewski KE, Wisniewski TM, Selkoe DJ, et al. Temporal Accrual of Complement Proteins in Amyloid Plaques in Down's Syndrome with Alzheimer's Disease. *Am J Pathol*. febrero de 2000;156(2):489-99.

77. Carducci F, Onorati P, Condoluci C, Di Gennaro G, Quarato PP, Pierallini A, et al. Whole-brain voxel-based morphometry study of children and

adolescents with Down syndrome. *Funct Neurol.* marzo de 2013;28(1):19-28.

78. Pearlson GD, Breiter SN, Aylward EH, Warren AC, Grygorcewicz M, Frangou S, et al. MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia. *Dev Med Child Neurol.* mayo de 1998;40(5):326-34.

79. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* marzo de 2004;55(3):306-19.

80. Gandy S, DeKosky ST. Toward the treatment and prevention of Alzheimer's disease: rational strategies and recent progress. *Annu Rev Med.* 2013;64:367-83.

81. Press D. Treatment of dementia. En: DeKosky ST, editor. *UptoDate* [Internet]. Whathman: UptoDate; [citado 11 de septiembre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>

82. Olazarán Rodríguez J, Bermejo Pareja F. Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer: logros y perspectivas. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* :27-41.

83. Press D. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. En: DeKosky ST, editor. *UptoDate* [Internet]. Whathman; [citado 11 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

84. Sacuiu SF. Dementias. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:123-51.

85. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, Browne P, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol.* mayo de 2005;62(5):753-7.

86. Haag MDM, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BHC, Breteler MMB. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* enero de 2009;80(1):13-7.

87. Sun Y, Wang G, Pan Z, Chen S. Systematic review of atorvastatin for the treatment of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res.* 15 de junio de 2012;7(17):1344-51.

88. Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, van Dyck CH, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology*. 9 de agosto de 2011;77(6):556-63.
89. Press D. Prevention of dementia. En: Post T, editor. UptoDate [Internet]. Whathman; [citado 11 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
90. Eady N, Courtenay K, Strydom A. Pharmacological management of behavioral and psychiatric symptoms in older adults with intellectual disability. *Drugs Aging*. febrero de 2015;32(2):95-102.
91. Hamlett ED, Boger HA, Ledreux A, Kelley CM, Mufson EJ, Falangola MF, et al. Cognitive Impairment, Neuroimaging, and Alzheimer Neuropathology in Mouse Models of Down Syndrome. *Curr Alzheimer Res*. 2016;13(1):35-52.
92. Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry*. junio de 2004;19(6):509-15.
93. Novell R, Esteban S, Ribas N, Chaler R, Baró N, Paniello N, et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down. *Rev Síndr Rev Esp Investig E Inf Sobre El Síndr Down*. 2008;(96):40-2.
94. Fonseca LM, Navatta ACR, Bottino CMC, Miotto EC. Cognitive Rehabilitation of Dementia in Adults with Down Syndrome: A Review of Non-Pharmacological Interventions. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. diciembre de 2015;5(3):330-40.
95. Temple V, Jozsvai E, Konstantareas MM, Hewitt TA. Alzheimer dementia in Down's syndrome: the relevance of cognitive ability. *J Intellect Disabil Res JIDR*. febrero de 2001;45(Pt 1):47-55.
96. Araujo BHS, Torres LB, Guilhoto LMFF. Cerebral overinhibition could be the basis for the high prevalence of epilepsy in persons with Down syndrome. *Epilepsy Behav EB*. diciembre de 2015;53:120-5.

97. Ulate-Campos A, Nascimento A, Ortez C. Síndrome de Down y epilepsia. *Rev Médica Int Sobre El Síndr Down*. 1 de enero de 2014;18(1):3-8.
98. Vignoli A, Zambrelli E, Chiesa V, Savini M, La Briola F, Gardella E, et al. Epilepsy in adult patients with Down syndrome: a clinical-video EEG study. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. junio de 2011;13(2):125-32.
99. De Simone R, Daquin G, Genton P. Senile myoclonic epilepsy in Down syndrome: a video and EEG presentation of two cases. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. septiembre de 2006;8(3):223-7.
100. Sangani M, Shahid A, Amina S, Koubeissi M. Improvement of myoclonic epilepsy in Down syndrome treated with levetiracetam. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. junio de 2010;12(2):151-4.
101. Möller JC, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LOMEDS). *Seizure*. abril de 2002;11 Suppl A:303-5.
102. Ball SL, Holland AJ, Watson PC, Huppert FA. Theoretical exploration of the neural bases of behavioural disinhibition, apathy and executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: potential involvement of multiple frontal-subcortical neuronal circuits. *J Intellect Disabil Res JIDR*. abril de 2010;54(4):320-36.
103. Neri M, Roth M, De Vreese LP, Rubichi S, Finelli C, Bolzani R, et al. The validity of informant reports in assessing the severity of dementia: evidence from the CAMDEX interview. *Dement Geriatr Cogn Disord*. febrero de 1998;9(1):56-62.
104. Ball SL, Holland AJ, Treppner P, Watson PC, Huppert FA. Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *Br J Clin Psychol*. marzo de 2008;47(Pt 1):1-29.
105. Down Madrid fomenta la inclusión de las personas con síndrome de Down [Internet]. Down Madrid. 2016 [citado 20 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.downmadrid.org/>
106. Plena inclusión [Internet]. Plena inclusión. [citado 20 de agosto de 2017].

Disponible en: <http://www.plenainclusion.org/>

107. Borrell FCS de D, 201-203, 699 entresòl-08029BarcelonaEspañaTel932 157 423-F 157. Fundació Catalana Síndrome de Down [Internet]. Fundació Catalana Síndrome de Down. [citado 20 de agosto de 2017]. Disponible en: <http://www.fcsd.org/es>

108. del Barrio J, editor. Revista Española de Investigación sobre el síndrome de Down. En: Revista síndrome de Down [Internet]. Cantabria; [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.downcantabria.com/revista.htm>

109. Down España [Internet]. Publicaciones Down España. [citado 20 de marzo de 2017]. Disponible en:

<https://www.sindromedown.net/publicaciones/publicaciones-down-espana/>

110. Down's Syndrome Association [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.downs-syndrome.org.uk/for-families-and-carers/health-and-well-being/annual-health-checks/>

111. Health Care Guidelines [Internet]. national down syndrome society. [citado 2 de febrero de 2017]. Disponible en:

<http://www.ndss.org/Resources/Health-Care/Health-Care-Guidelines/>

112. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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.* junio de 2007;25(6):1105-87.

113. 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.* 16 de mayo de 2001;285(19):2486-97.

114. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* enero de 2013;36 Suppl 1:S67-74.

115. Grassi D, Desideri G, Giacomantonio AVD, Giosia PD, Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 1 de

diciembre de 2014;21(4):235-42.

116. 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*. 15 de junio de 2009;5(3):263-76.

117. Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. *N Engl J Med*. 20 de diciembre de 2012;367(25):2419-26.

118. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clínica*. :530-3.

119. Aranaz MF. SPSS para Windows: programación y análisis estadístico. McGraw-Hill; 1996. 580 p.

120. 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*. 1 de enero de 1993;35(7):814-814.

121. 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*. diciembre de 2001;16(12):1168-74.

122. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR*. septiembre de 2017;61(9):843-52.

123. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P. Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. junio de 1998;172:493-8.

124. Franceschi M, Comola M, Piattoni F, Gualandri W, Canal N. Prevalence of dementia in adult patients with trisomy 21. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:306-8.

125. 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*. enero de 1997;101(4):400-12.

126. Prasher VP. Age-specific prevalence, thyroid dysfunction and depressive symptomatology in adults with down syndrome and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1 de enero de 1995;10(1):25-31.
127. Schupf N, Sergievsky GH. Genetic and host factors for dementia in Down's syndrome. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mayo de 2002;180:405-10.
128. Schupf N, Winsten S, Patel B, Pang D, Ferin M, Zigman WB, et al. Bioavailable estradiol and age at onset of Alzheimer's disease in postmenopausal women with Down syndrome. *Neurosci Lett*. 9 de octubre de 2006;406(3):298-302.
129. Schupf N, Pang D, Patel BN, Silverman W, Schubert R, Lai F, et al. Onset of dementia is associated with age at menopause in women with Down's syndrome. *Ann Neurol*. octubre de 2003;54(4):433-8.
130. Schupf N, Lee JH, Pang D, Zigman WB, Tycko B, Krinsky-McHale S, et al. Epidemiology of estrogen and dementia in women with Down syndrome. *Free Radic Biol Med [Internet]*. 31 de agosto de 2017 [citado 6 de octubre de 2017]; Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0891584917307359>
131. II Plan de Acción para personas con síndrome de Down en España. En: *Down España [Internet]*. [citado 1 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2014/09/56L_iiplande.pdf
132. Relación entre la calidad de vida familiar y las ocupaciones diarias de jóvenes con síndrome de Down | [Internet]. [citado 6 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://revistadown.downcantabria.com/2014/12/01/relacion-entre-la-calidad-de-vida-familiar-y-las-ocupaciones-diarias-de-jovenes-con-sindrome-de-down-2/>
133. Esbensen AJ, Johnson EB, Amaral JL, Tan CM, Macks R. Differentiating Aging Among Adults With Down Syndrome and Comorbid Dementia or Psychopathology. *Am J Intellect Dev Disabil*. enero de 2016;121(1):13-24.
134. Salthouse TA. Mental Exercise and Mental Aging: Evaluating the Validity of the «Use It or Lose It» Hypothesis. *Perspect Psychol Sci J Assoc Psychol Sci*. marzo de 2006;1(1):68-87.

135. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, Steen B, Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 14 de julio de 2003;163(13):1524-8.
136. Kenshole AV, Gallichan D, Pahl S, Clibbens J. Lifestyle factors and Alzheimer's disease in people with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil JARID*. 30 de julio de 2017;
137. Patel BN, Pang D, Stern Y, Silverman W, Kline JK, Mayeux R, et al. Obesity enhances verbal memory in postmenopausal women with Down syndrome. *Neurobiol Aging*. febrero de 2004;25(2):159-66.
138. Rodrigues AN, Coelho LC, Goncalves WLS, 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.
139. Raina T, McGrath E, Gunn J. Myocardial infarction in a patient with down syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Cardiol*. febrero de 2011;34(2):87-9.
140. de Winter CF, Bastiaanse LP, Hilgenkamp TIM, Evenhuis HM, Echteld MA. Cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome) in older people with intellectual disability: Results of the HA-ID study. *Res Dev Disabil*. 1 de noviembre de 2012;33(6):1722-31.
141. de Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, Penning C, Evenhuis HM. Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil*. noviembre de 2009;114(6):427-36.
142. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Fabra Garcia M, Manjon M, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology*. 22 de julio de 2003;61(2):199-205.
143. Dupuy AM, Mas E, Ritchie K, Descomps B, Badiou S, Cristol JP, et al. The relationship between apolipoprotein E4 and lipid metabolism is impaired in Alzheimer's disease. *Gerontology*. agosto de 2001;47(4):213-8.
144. Evans RM, Emsley CL, Gao S, Sahota A, Hall KS, Farlow MR, et al. Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a

- population-based study of African Americans. *Neurology*. 11 de enero de 2000;54(1):240-2.
145. Launer LJ, White LR, Petrovitch H, Ross GW, Curb JD. Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study. *Neurology*. 23 de octubre de 2001;57(8):1447-52.
146. Hu N, Yu J-T, Tan L, Wang Y-L, Sun L, Tan L. Nutrition and the Risk of Alzheimer's Disease. *BioMed Res Int* [Internet]. 2013 [citado 6 de octubre de 2017];2013. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705810/>
147. Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N, Brickman AM, Cosentino S, Tang MX, et al. Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA*. 12 de agosto de 2009;302(6):627-37.
148. Coppus A, Evenhuis H, Verberne G-J, Visser F, van Gool P, Eikelenboom P, et al. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res JIDR*. octubre de 2006;50(Pt 10):768-77.
149. McCarron M, Gill M, McCallion P, Begley C. Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *J Intellect Disabil Res*. julio de 2005;49(7):560-6.
150. Borrell FCS de D, 201-203, 699 entresòl-08029BarcelonaEspañaTel932 157 423-F 157. Síndrome de Down y Demencia. Guía práctica [Internet]. [citado 7 de octubre de 2017]. Disponible en:
http://www.fcsd.org/es/s%C3%ADndrome-de-down-y-demencia-gu%C3%ADa-pr%C3%A1ctica_18745
151. Farriols Danés C. Specific aspects of ageing in Down's syndrome. *Int Med Rev Syndr*. 1 de enero de 2012;16(1):3-10.
152. Cohen WI. Health care guidelines for individuals with Down Syndrome—1999 revision. *Syndr*. 2003;237.
153. Programa español de salud para personas con síndrome de Down. [Internet]. [citado 5 de junio de 2016]. Disponible en:
http://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2014/09/90L_downsalud.pdf
154. Urv TK, Zigman WB, Silverman W. Maladaptive behaviors related to

adaptive decline in aging adults with mental retardation. *Am J Ment Retard* AJMR. septiembre de 2003;108(5):327-39.

155. Huxley A, Van-Schaik P, Witts P. A comparison of challenging behaviour in an adult group with Down's syndrome and dementia compared with an adult Down's syndrome group without dementia. *Br J Learn Disabil*. 1 de diciembre de 2005;33(4):188-93.

156. Deb S, Hare M, Prior L. Symptoms of dementia among adults with Down's syndrome: a qualitative study. *J Intellect Disabil Res JIDR*. septiembre de 2007;51(Pt 9):726-39.

157. Novais F, Starkstein S. Phenomenology of Depression in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;47(4):845-55.

158. Wark S, Hussain R, Parmenter T. Down syndrome and dementia: Is depression a confounder for accurate diagnosis and treatment? *J Intellect Disabil JOID*. diciembre de 2014;18(4):305-14.

159. Auty E, Scior K. Psychologists' Clinical Practices in Assessing Dementia in Individuals With Down Syndrome. *J Policy Pract Intellect Disabil*. 1 de diciembre de 2008;5(4):259-68.

160. Aller-Alvarez JS, Menéndez-González M, Ribacoba-Montero R, Salvado M, Vega V, Suárez-Moro R, et al. Epilepsia mioclónica en el síndrome de Down y en la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 1 de marzo de 2017;32(2):69-73.

161. Puri BK, Ho KW, Singh I. Age of seizure onset in adults with Down's syndrome. *Int J Clin Pract*. septiembre de 2001;55(7):442-4.

162. Peters KR, Rockwood K, Black SE, Bouchard R, Gauthier S, Hogan D, et al. Characterizing neuropsychiatric symptoms in subjects referred to dementia clinics. *Neurology*. 28 de febrero de 2006;66(4):523-8.

163. Press D. Management of neuropsychiatric symptoms of dementia. En: Post T, editor. *UptoDate* [Internet]. Whathman; [citado 13 de agosto de 2017]. Disponible en: www.uptodate.com

164. Garvía Peñuelas B. Depresión y síndrome de Down. *Rev Médica Int Sobre El Síndr Down*. 1 de marzo de 2010;14(1):14-6.

165. Janicki MP, Heller T, Seltzer GB, Hogg J. Practice guidelines for the clinical assessment and care management of Alzheimer's disease and other dementias among adults with intellectual disability. AAMR-IASSID Workgroup on Practice Guidelines for Care Management of Alzheimer's Disease among Adults with Intellectual Disability. *J Intellect Disabil Res JIDR*. agosto de 1996;40 (Pt 4):374-82.
166. Delabar JM, Aflalo-Rattenbac R, Cré, Au N. Developmental Defects in Trisomy 21 and Mouse Models [Internet]. *The Scientific World Journal*. 2006 [citado 12 de octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2006/483120/abs/>
167. Dierssen M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(12):844-58.
168. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol*. junio de 2010;9(6):623-33.
169. Beacher F, Daly E, Simmons A, Prasher V, Morris R, Robinson C, et al. Alzheimer's disease and Down's syndrome: an *in vivo* MRI study. *Psychol Med*. abril de 2009;39(4):675-84.
170. Prasher V, Cumella S, Natarajan K, Rolfe E, Shah S, Haque MS. Magnetic resonance imaging, Down's syndrome and Alzheimer's disease: research and clinical implications. *J Intellect Disabil Res*. 1 de febrero de 2003;47(2):90-100.
171. Snyder HM, Corriveau RA, Craft S, Faber JE, Greenberg S, Knopman D, et al. Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia Including Alzheimer's Disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. junio de 2015;11(6):710-7.
172. Donahue JE, Khurana JS, Adelman LS. Intracerebral hemorrhage in two patients with Down's syndrome and cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol (Berl)*. febrero de 1998;95(2):213-6.
173. Jastrzębski K, Kacperska MJ, Majos A, Grodzka M, Głębiński A. Hemorrhagic stroke, cerebral amyloid angiopathy, Down syndrome and the

- Boston criteria. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49(3):193-6.
174. Romero López J, Rivas Infante E, Maciñeiras Montero JL, Montero Carretero M. Angiopatia amiloidea cerebral, hemorragias cerebrales de repetición y síndrome de Down. *Neurologia.* 2006;21(10):729-32.
175. Lautarescu BA, Holland AJ, Zaman SH. The Early Presentation of Dementia in People with Down Syndrome: a Systematic Review of Longitudinal Studies. *Neuropsychol Rev.* marzo de 2017;27(1):31-45.
176. Urv TK, Zigman WB, Silverman W. Maladaptive behaviors related to dementia status in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard AJMR.* marzo de 2008;113(2):73-86.
177. Strydom A, Shooshtari S, Lee L, Raykar V, Torr J, Tsiouris J, et al. Dementia in Older Adults With Intellectual Disabilities—Epidemiology, Presentation, and Diagnosis. *J Policy Pract Intellect Disabil.* 1 de junio de 2010;7(2):96-110.
178. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol.* abril de 2011;164(1):9-16.
179. Magaki S, Yong WH, Khanlou N, Tung S, Vinters HV. Comorbidity in dementia: update of an ongoing autopsy study. *J Am Geriatr Soc.* septiembre de 2014;62(9):1722-8.

ANEXOS

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



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Madrid, 29 de noviembre de 2016

El **Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario de la Princesa** en su reunión del día 24-11-2016 (acta 21/16) evaluó la enmienda del siguiente proyecto de investigación:

TÍTULO: El deterioro cognitivo en el Síndrome de Down.

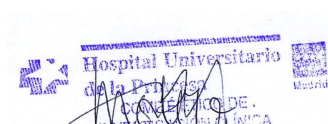
Nº de Registro: PI-878

Investigador principal: Miriam Quero Escalada (Bajo la dirección de la Dra. Carmen Suarez Fernández, Jefa de Servicio de Medicina Interna)

-Cambios en p. 3 y p. 4 de la memoria del proyecto.

Decisión tomada: Aprobación (24-11-16)

Este Comité Ético de Investigación Clínica considera que el **proyecto de investigación es ética y metodológicamente aceptable**. Asimismo, considera que los investigadores son competentes para llevar a cabo este proyecto que está enmarcado dentro de las líneas de investigación prioritarias del Hospital Universitario de La Princesa.



Fdo: Dra. M^a de Mar Ortega Gómez
Secretaria del C.E.I.m.

ANEXO 2. COMUNICACIONES A CONGRESOS.

COMUNICACIONES ORALES:

IV CONGRESO IBEROAMERICANO SÍNDROME DE DOWN.

- 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.
- 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.
- Perfil clínico y principales comorbilidades de los adultos españoles con síndrome de Down. Diego Real de Asúa, **Miriam Quero Escalada**, María González, Fernando Moldenhauer, Carmen Suárez

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.

ANEXO 3: PUBLICACIONES EN LA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN.

I. 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.

II. 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. julio de 2015;26(6):385-91.

III. 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.

IV. 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 Escalada**, María González, Fernando Moldenhauer, Carmen Suárez.

V. 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.

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

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 clínicas, cuidados 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 cardiaca (antaño 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.^(1, 2, 3, 4)

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.^(5, 6, 7)

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.^(8, 9, 10)

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).⁽¹¹⁾

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.⁽¹¹⁾

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*¹³⁾ 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⁽¹⁴⁾, que constituye la mayor serie hasta la actualidad publicada en España, en comparación con una serie norteamericana⁽¹⁵⁾.

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**⁽¹⁶⁾ 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**^(17, 18, 19) 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 y infecciones respiratorias asociadas.^(20, 21, 22)

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.^(12, 13, 21)

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

La **enfermedad cardiovascular arterioesclerótica**^(25, 26, 27) 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**^(20, 28) 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 ^(29, 30). 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** ^(20, 31, 32). 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. ⁽²⁰⁾

La patología más común en el área digestiva es el **estreñimiento** ^(20, 33, 34). 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** ^(20, 34, 35) (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 ⁽³⁶⁾, 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 ^(20,34). Las guías españolas por el momento no aconsejan esta práctica. ^(12, 37)

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)** ^(38, 39, 40, 41) 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. (20, 42, 43)

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. (44)

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. (45, 46)

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 (47). 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 (48). 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. ^(12, 13)

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 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. ^(5, 12, 13)

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. ^(2, 4, 5, 6, 9, 20) 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. ^(49, 50, 51, 52)

Educación para la salud ^(12, 13, 20, 53)

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. ^(2, 20)

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.

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 ¹⁴) en comparación con una serie obtenida en un Hospital Universitario Metropolitano de Estados Unidos (Kernig et al ¹⁵).

Problema médico	Prevalencia en la Unidad de Down del Hospital de La Princesa. España Real de Asua et al. ⁽¹⁴⁾ N=144, Edad media 35+-12	Prevalencia en Hospital Universitario metropolitano de EEUU Kerins et al. ⁽¹⁵⁾ 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 Celíaca	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 Gastroesofágico	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 española¹² en comparación con las existentes en EEUU y en Reino Unido (DSMIG-USA, y DSMIG-DSA)¹³.

Problema médico	Recomendación según guía española ¹²	DSMIG- USA, DSMIG-DSA
Trastornos oftalmológicos	Revisión anual o bienal que incluya refracción y fondo de ojo.	Misma recomendación.
Trastornos otorrinolaringológicos	Inspección otológica y auditiva cada 2 años.	Revisión anual.
Patología Cardíaca	Ecografía cardíaca cada 10 años hasta los 40 años, posteriormente cada 5 años.	Auscultación cardíaca periódica, y siempre previa a cualquier

	Revisión de cardiopatías previamente diagnosticadas. Profilaxis endocarditis infecciosa si presencia de valvulopatías, cardiopatía o hipertensión pulmonar	procedimiento dental. Una ecografía cardiaca en la edad adulta.
Síndrome Apnea del Sueño	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.
Trastornos tiroideos	Control anual de función tiroidea (T4, TSH). Semestral si hipotiroidismo subclínico y anticuerpos antitiroideos presentes.	Mismas recomendaciones.
Enfermedad Celiaca	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.
<i>Helicobacter pylori</i>	Sin recomendaciones.	Cribado sistemático mediante test del aliento.
Trastornos de conducta y del estado de animo	Evaluación neuropsicológica periódica	Mismas recomendaciones.
Demencia	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.
Patología osteoarticular y osteoporosis	Exploración osteoarticular cada 2 años. Valorar riesgo de osteoporosis.	Mismas recomendaciones.
Inestabilidad Atlantoaxoidea	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.
Patología Genitourinaria	Descartar criptorquidia.	Exploración testicular anual PSA si > 50 años.

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

Fuente: Elaboración propia.

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. Fundación 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.0000000000000193.
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 http://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2014/09/90L_downsalud.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/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. 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. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

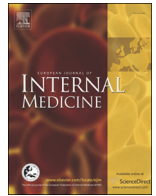
34. Wallace RA. Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic. *J Intellect Dev Disabil.* 2007 Mar; 32(1):45-50.
35. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IM, Ozonoff A, Baumer N, Brasington C, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016 Dec;170(12):3098-3105. doi: 10.1002/ajmg.a.37879. Epub 2016 Sep 8.
36. 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.
37. 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.
38. Florez J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down.* 2010; 27:63-76.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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

46. Suzuki K, Nishimi D, Yagishita T, Takanami M, Hiruta N. Testicular tumor in Down syndrome. *Int J Urol*. 2005 Oct; 12(10):925-7.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Hasle H. Pattern of malignant disorders in individuals with Down's syndrome. *Lancet Oncol*. 2001 Jul; 2(7):429-36.
51. 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.
52. 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.
53. 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.



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Original Article

Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome

Diego Real de Asua*, Miriam Quero, Fernando Moldenhauer, Carmen Suarez

Adult Down Syndrome Outpatient Clinic, Department of Internal Medicine, Fundación de Investigación Biomédica, Hospital Universitario de La Princesa, C/Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 February 2015

Received in revised form 29 March 2015

Accepted 3 May 2015

Available online xxx

Keywords:

Down syndrome

Comorbidity

Hypothyroidism

Dementia

Obesity

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 ± 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 ± 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.

© 2015 European Federation of Internal Medicine. Published by Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Down syndrome (DS) is the most frequent chromosomal disorder in live newborns, and the first cause of genetic intellectual disability in Western countries [31]. In most cases DS is caused by a trisomy in chromosome 21, although Robertsonian translocations and mosaicisms have also been described [5]. Its incidence is estimated at 14.5 per 10,000 live births in the United States [26], and may vary depending on the use of prenatal diagnostic procedures, maternal age, gestational timing of diagnosis, and case loss due to termination of pregnancy [19]. The increased availability of prenatal screening protocols has led to a 7- to 9-fold increase in the rates of gestational diagnosis of DS [22]. The growing maternal age at conception is also directly related to the rising incidence of DS diagnoses, which has been established at

approximately 1/800 newborns amongst women aged 30–34, but only at 1/50 amongst women over 45 [12]. However, the global life birth prevalence of DS has remained stable due to a parallel increase in losses due to termination of pregnancy [4].

Since the 1980s, the improved survival of children with DS has resulted in a dramatically improved life expectancy for this population. The median age at death of US adults with DS rose from 25 years in 1983 to 49 years in 1997 [36]. Nowadays this life expectancy has reached the seventh decade of life for many elderly adults with DS [2]. This increase has been related to significant medical advances in recent decades, such as improvements in cardiac surgery, prevention of childhood infections, broader access to standard care, and a better global psycho-social support for the DS population [13]. There is nevertheless a substantial gap of information concerning the ageing process of individuals with DS. Premature ageing has been observed in this population, both at the cellular and the clinical levels [17]. Shorter leukocyte telomere length [34] and an increase in oxidative stress due to an over-expression of superoxide dismutase and cystathionine beta synthase account for this phenomenon [27]. Some, but not all body systems exhibit signs of premature ageing, and, while longevity in people with DS has improved appreciably, age-specific risk for mortality is considerably increased compared with other people with intellectual

* Corresponding author at: Department of Internal Medicine, Hospital Universitario de La Princesa, C/Diego de León 62, 28006 Madrid, Spain. Tel.: +34 915 202 222; fax: +34 915 202 209.

E-mail addresses: diego.realdeasua@gmail.com (D. Real de Asua), miriam.quero@hotmail.com (M. Quero), fernando.moldenhauer@salud.madrid.org (F. Moldenhauer), carmen.suarez@salud.madrid.org (C. Suarez).

disabilities [38]. Prior approaches to the description of the distinct clinical profile of adults with DS were based either on population studies based on death certificate diagnoses, or hospital admission diagnoses [11,16,39], or on retrospective series focused on a particular set of disorders (ophthalmologic disorders, cardiovascular disorders, cognitive impairment, celiac disease, etc.), leading occasionally to contradictory conclusions [23,24,32,33,37]. These methodological issues do not permit to reach “practical solutions which (...) provide concrete solutions applicable to the health care, early attention, education, social and labour integration of persons with Down syndrome” [7]. However, most studies point out that adults with DS pose unique clinical problems, that differ from those of the general population [15,18]. Therefore, the present work aims to describe the main social, clinical and laboratory characteristics of a cohort of adults with DS and to analyse their differences according to age and gender groups.

2. Material and methods

2.1. Study design

The study was conducted at a tertiary care hospital in Madrid, Spain which provides service to an approximate population of 350,000 persons. Established in 2005, this is the only Adult Down Syndrome reference outpatient unit of its kind in Madrid. Over 600 adults with DS have been attended since its inception, which account for approx. 10–15% of the estimated prevalence of DS in Madrid (Fig. 1).

We performed a cross-sectional study of 144 adults with DS (range 17–65 years). Subjects were consecutively selected at their first visit to the unit. The recruitment period ran from February 2012 to March 2013. The study was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines. The local institutional review board approved the study protocol and waived the need for informed consent owing to the lack of intervention

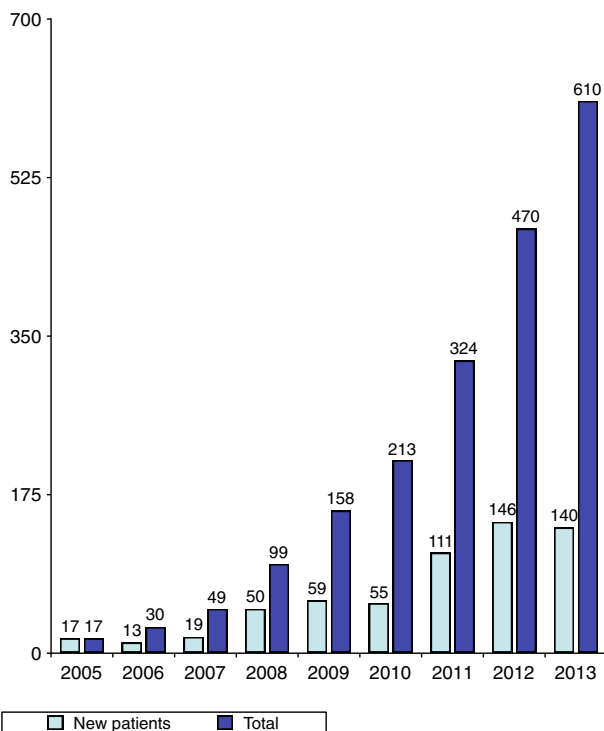


Fig. 1. Demographic evolution of the Adult Down Syndrome Outpatient Unit since its inception (in patients/year).

and the retrospective nature of the study. Patient data protection and confidentiality were ensured according to the most recent Spanish data protection legislation.

2.2. Measurements and variables

The following variables were collected in all study subjects: age (years), gender, living situation (family, nursing home, group home, independent, etc.), main caregiver (parents, siblings, residential facilities, etc.), and working situation (full work, occupational centre, day centre, etc.); as well as the following anthropometric variables: height (cm), weight (kg), and BMI (kg/m^2). Height was measured with a stadiometer to the nearest centimetre, and weight was measured on a calibrated balance beam scale to the nearest 0.5 kg.

Medical records were systematically reviewed to obtain the following clinical variables: a) cardiovascular risk factors: blood pressure (mmHg) and heart rate (bpm) were determined with a validated oscillometric device (OMRON M-6 comfort, or OMRON 711 automatic models, OMRON Healthcare, Vernon Hills, Illinois, USA) in accordance with ESH/ESC guidelines [20], family history of cardiovascular disease, dyslipidemia and/or metabolic syndrome according to modified ATPIII criteria [25], diabetes mellitus, defined with the most recent American Diabetes Association criteria [1], hyperuricemia, hours of physical activity (per week), and tobacco or alcohol consumption; b) ophthalmologic disorders: cataracts, keratoconus, and/or refraction disorders; c) ENT disorders: recurrent acute otitis media, amygdalectomy, and/or adenoidectomy; d) dermatologic disorders: seborrheic dermatitis, alopecia areata, acne or recurrent folliculitis; e) thyroid disorders: hypo- or hyperthyroidism; f) cardiac disorders, incl. congenital defects and surgical corrections; g) neurologic disorders: dementia (based on ICD-9 criteria, adapted to the population with Down syndrome [21]) and/or seizures; h) psychiatric disorders: anxiety, depression, aggressiveness, obsessive-compulsive disorder, and/or grooves (also based on the adapted version of ICD-9 criteria by McGuire & Chicoine [21]); i) skeletal disorders: osteoarthritis, atlantoaxial subluxation, and/or hallux valgus; and j) gastrointestinal disorders: celiac disease, gastroesophageal reflux disease, constipation, and/or HBV infection. We also collected all relevant medications, which included lipid-lowering agents, antidiabetic drugs, anxiolytics, antidepressants, antipsychotics, antiepileptics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, levothyroxine, vitamin supplements, and proton-pump inhibitors. All participants underwent a fasting blood test after a minimum 10-hour overnight fast as part of their routine clinical evaluation, which included a complete blood count and several biochemical parameters. A Roche/Hitachi modular-D analyser was used to determine the levels of glucose (mg/dL), creatinine (mg/dL), TSH (mU/mL), free T4 (ng/dL), total cholesterol (mg/dL), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (mg/dL), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (mg/dL), triglycerides (mg/dL), uric acid (mg/dL), folic acid (ng/mL), vitamin B12 (pg/mL), intact PTH (pg/mL), and 25-OH-vitamin D (ng/mL) levels.

2.3. Statistical analysis

Data were processed using SPSS software (SPSS 20.0.0, IBM Corp., Armonk, NY, USA). Subjects were classified into groups according to age (under 30, 30–39, 40–49, and over 50 years). We also performed a gender-stratified analysis in the whole sample, and according to age groups. We compared the social situation, the prevalence of different clinical comorbidities, and the use of medication between groups. Qualitative results are presented as absolute frequencies (percentages), whereas quantitative results are presented as mean \pm standard deviation (SD). A χ^2 test (with Yates correction when applicable) was used to evaluate statistical significance in the comparison of categorical variables. Quantitative variables were analysed using ANOVA, with Bonferroni correction when necessary. All statistical tests were two-tailed. Results with $p < 0.05$ were considered significant.

3. Results

The study population comprised 144 adults with DS, aged 35 ± 12 years (range 17–65 years). Gender distribution was similar amongst age groups.

3.1. Demographic characteristics of the adults with DS

Demographic characteristics and social situation of the study sample are described in Table 1. One hundred twelve adults with DS (112/144, 78%) lived with their parents. This percentage decreased with age, from 85% of subjects under 30 years to 56% of adults older than 50 years ($p = 0.056$). Inversely, the number of subjects living in residential facilities (17 subjects, 12% of the sample) significantly increased with age, from 2% of adults under 30 to 35% of those over 50 years ($p < 0.001$). In parallel to this change in living situation, a shift in the main caregiver of the adults with DS was also noted. While 83% of adults under 30 were cared for by their parents, 56% of DS adults over 50 years were cared for by siblings or institutions ($p < 0.001$ and $p < 0.01$ respectively). Finally, younger adults with DS had a higher degree of employment than older adults (5/54 adults under 30 [9%], or 11/44 from 30 to 39 [25%] vs. one subject from 40 to 49 or none over 50 years; $p < 0.01$ for the distribution). No significant differences were found in the gender-stratified analysis of the demographic variables.

3.2. Main clinical conditions of adults with DS

Table 2 summarises the main clinical conditions of adults with DS in the study sample. The average number of conditions per subject was 5.0 ± 2.1 . The most prevalent groups of diseases in the whole sample were ophthalmologic disorders (117/144 subjects, 81%), skin problems (60%), thyroid diseases (56%) and/or gastrointestinal conditions (50.7%). Hypothyroidism was specially prevalent throughout the whole age spectrum, ranging from 43% of adults under 30 years to 61% of those over 50 years (p non-significant). Psychiatric disorders, specifically depression, were also frequently found in all age groups. Ophthalmologic diseases, such as cataracts and keratoconus ($p < 0.001$ and $p < 0.05$), musculoskeletal conditions, such as osteoarthritis and *hallux valgus* (p non-significant for the distributions), and neurologic disorders, such as dementia or seizures ($p < 0.001$ for both distributions) were significantly more frequent amongst DS adults over 50. Seizures presented more frequently in subjects with DS and a concomitant diagnosis of dementia (6/11, 54%). Adults with DS under 30 years old presented a substantially different clinical profile, with a higher prevalence of cardiac conditions, celiac disease, or atlantoaxial subluxation

(Table 2). In a gender-stratified analysis, we observed a higher prevalence of *hallux valgus* amongst women (9/70 vs. 1/74 men; $p < 0.01$), and a higher proportion of adenoidectomy in men (19/74 vs. 6/70 women; $p < 0.01$). No other relevant differences were found in the gender-stratified subgroup analysis.

The distribution of cardiovascular disease factors is depicted in Table 3. Of note, most subjects were overweight or obese, with an average BMI of 29.2 ± 6.4 kg/m². A significant progressive decline in weekly physical activity was observed with age ($p < 0.01$). Dyslipidemia was more common in older adults with DS, affecting 21% of those over 50 ($p < 0.05$ for the distribution). The prevalence of other risk factors was low. None of the subjects in our study sample had arterial hypertension, had ever smoked or drunk alcohol. Furthermore, mean blood pressure and heart rate values were in the low normal range in all age groups. We found no significant differences in the distribution of cardiovascular risk factors in the gender-stratified analysis.

3.3. Medication use amongst adults with DS

Table 4 sums up the most frequently prescribed medications in the study population. Each subject received an average of 2.2 ± 1.4 drugs. The most frequent drugs included levothyroxine (70/144 subjects, 48.6%), vitamin D (50 adults, 34.7%), antidepressants (32/144, 22%), and antipsychotics (31/144, 21.5%) (central nervous system over 50 [35%] vs. no subjects under 40; $p < 0.05$ and < 0.001 respectively). A higher prescription of antidepressants and anticonvulsants was also observed amongst DS adults over 50, and medications such as antipsychotics and acetylcholinesterase inhibitors were more frequently prescribed to adults older than 50 years (antipsychotics: 10 adults over 50 years [43%] vs. 8 subjects under 30 [15%]; acetylcholinesterase inhibitors: 8 adults although these differences did not reach statistical significance).

3.4. General laboratory parameters in adults with DS

The main laboratory values of the study sample are presented in Table 5. In whole, complete blood count and main biochemical values were within normal ranges. As a distinct finding, we observed a progressive increase in LDL cholesterol and triglyceride levels with age (LDL cholesterol: 107 ± 25 mg/dL in adults under 30 vs. 147 ± 35 mg/dL in those over 50; triglycerides: 87 ± 38 mg/dL vs. 115 ± 54 mg/dL; $p < 0.001$ y $p < 0.05$ respectively), although their average values remained in the normal range. No other clinically relevant differences were observed in the age and gender-adjusted analyses.

Table 1
Social and demographic characteristics of adults with Down syndrome.

Characteristic	Total (n = 144)	Under 30 (n = 54)	30–39 (n = 44)	40–49 (n = 23)	Over 50 (n = 23)	$F_{3, 140}$	Pearson	p
Age (years)	35 ± 12	24 ± 4	35 ± 3	44 ± 3	54 ± 4	436, 1		<0.001
Gender (% male)	74 (51%)	30 (55%)	23 (52%)	10 (43%)	11 (48%)		1.08	ns
Living situation								
Parental home	112 (78%)	46 (85%)	35 (79%)	18 (78%)	13 (56%)		7.81	0.05
Institution	17 (12%)	1 (2%)	4 (9%)	4 (17%)	8 (35%)		17.8	<0.001
Other	15 (10%)	7 (13%)	5 (11%)	1 (5%)	2 (9%)		–	–
Main caregiver								
Parents	105 (73%)	45 (83%)	35 (79%)	17 (73%)	8 (35%)		20.89	<0.001
Siblings	9 (6%)	0	1 (2%)	2 (9%)	6 (26%)		20.47	<0.001
Institution	17 (12%)	1 (2%)	3 (7%)	3 (13%)	7 (30%)		15.76	<0.01
Other	13 (9%)	8 (15%)	6 (13%)	1 (5%)	2 (9%)		–	–
Employment								
None	11 (8%)	3 (5%)	1 (2%)	2 (9%)	5 (22%)		8.65	<0.05
Day centre	17 (12%)	2 (3%)	8 (18%)	5 (21%)	2 (9%)		7.52	ns
Occupational centre	72 (50%)	27 (50%)	24 (54%)	11 (47%)	10 (43%)		0.8	ns
Full work	17 (12%)	5 (9%)	11 (25%)	1 (5%)	0		12	<0.01
Other	27 (19%)	17 (31%)	0	4 (17%)	6 (26%)		–	–

ns: non-significant. Results are presented as n(5) or average ± SD.

Table 2
Main clinical comorbidities of adults with Down syndrome.

Clinical characteristic	Total (n = 144)	Under 30 (n = 54)	30–39 (n = 44)	40–49 (n = 23)	Over 50 (n = 23)	Pearson	p
Average conditions	5.0 ± 2.1	4.6 ± 2.0	4.8 ± 2.0	5.4 ± 1.8	5.6 ± 2.6		ns
Ophthalmologic	117 (81%)	39 (72%)	35 (80%)	22 (96%)	21 (91%)	7.63	0.054
Cataracts	45 (31%)	8 (15%)	12 (27%)	11 (48%)	14 (61%)	19.45	<0.001
Keratoconus	10 (7%)	0	5 (11%)	1 (4%)	4 (17%)	9.48	<0.05
Refraction disorders	97 (67%)	36 (67%)	29 (66%)	18 (78%)	14 (61%)	1.74	ns
ENT	53 (37%)	19 (35%)	16 (36%)	10 (43%)	8 (35%)	0.54	ns
Recurrent earwax	27 (19%)	6 (11%)	10 (23%)	6 (26%)	5 (22%)	3.47	ns
Recurrent acute otitis media	19 (13%)	12 (22%)	4 (9%)	2 (9%)	1 (4%)	6.47	ns
Amygdalectomy	23 (16%)	7 (13%)	8 (18%)	6 (26%)	2 (9%)	3.18	ns
Adenoidectomy	25 (17%)	15 (28%)	8 (18%)	2 (9%)	0	10.14	<0.05
Skin	86 (60%)	35 (65%)	26 (59%)	15 (65%)	10 (43%)	3.4	ns
Seborrheic dermatitis	32 (22%)	11 (20%)	11 (25%)	5 (22%)	5 (22%)	0.31	ns
Alopecia areata	10 (7%)	2 (4%)	4 (9%)	3 (13%)	1 (4%)	2.75	ns
Acne	3 (2%)	2 (4%)	1 (2%)	0	0	1.68	ns
Recurrent folliculitis	25 (17%)	12 (22%)	8 (18%)	4 (17%)	1 (4%)	3.62	ns
Thyroid	81 (56%)	26 (48%)	28 (64%)	13 (57%)	14 (61%)	2.62	ns
Hypothyroidism	75 (52%)	23 (43%)	25 (57%)	13 (57%)	14 (61%)	3.24	ns
Hyperthyroidism	6 (4%)	3 (6%)	3 (7%)	0	0	3.04	ns
Congenital heart disease	45 (31%)	27 (50%)	10 (23%)	5 (22%)	3 (13%)	14.84	<0.01
Surgical correction 29 (20%)	21 (39%)	6 (14%)	2 (9%)	0	20.63	<0.001	
CNS	18 (12.5%)	1 (2%)	1 (2%)	4 (17%)	12 (52%)	43.41	<0.001
Dementia	14 (10%)	0	0	3 (13%)	11 (48%)	48.89	<0.001
Seizures	11 (8%)	1 (2%)	1 (2%)	3 (13%)	6 (26%)	16.41	<0.001
Psychiatric	58 (40%)	17 (31%)	18 (41%)	11 (48%)	12 (52%)	3.64	ns
Anxiety	13 (9%)	6 (11%)	2 (5%)	2 (9%)	3 (13%)	1.82	ns
Depression	37 (26%)	10 (18%)	11 (25%)	7 (30%)	9 (39%)	3.91	ns
Aggressiveness	15 (10%)	4 (7%)	6 (14%)	2 (9%)	3 (13%)	1.26	ns
Grooves	13 (9%)	4 (7%)	5 (11%)	1 (4%)	3 (13%)	1.53	ns
Musculoskeletal	25 (17%)	10 (18%)	5 (11%)	3 (13%)	7 (30%)	4.19	ns
Osteoarthritis	5 (3%)	0	2 (5%)	1 (4%)	2 (9%)	4.02	ns
Atlantoaxial subluxation	7 (5%)	6 (11%)	1 (2%)	0	0	7.55	0.056
Hallux valgus	10 (7%)	1 (2%)	3 (7%)	2 (9%)	4 (17%)	6.16	ns
Gastroenterological	73 (50.7%)	40 (74%)	24 (54%)	12 (52%)	10 (43%)	8.18	<0.05
Celiac disease	11 (8%)	7 (13%)	1 (2%)	2 (9%)	1 (4%)	4.36	ns
GERD	20 (14%)	7 (13%)	8 (18%)	3 (13%)	2 (9%)	1.25	ns
Constipation	48 (33%)	16 (30%)	15 (34%)	9 (39%)	8 (35%)	0.71	ns
Chronic HBV infection	7 (5%)	0	4 (9%)	1 (4%)	2 (9%)	5.21	ns

ENT: ear–nose–throat; CNS: central nervous system; GERD: gastro–esophageal reflux disease; HBV: hepatitis B virus; ns: non-significant. Results are presented as n(%) or average ± SD.

4. Discussion

The present work shows that adults with DS present a high prevalence of many treatable medical conditions, many of which may start before the third decade of life. Amongst these, ophthalmological conditions, like cataracts and keratoconus, thyroid diseases, neurologic and psychopathological disorders are specially relevant.

Very few series have approached the study of clinical conditions in adults with DS with a holistic perspective. Kerins et al. [18] found a similar prevalence of disorders in a US cohort of adults with DS. However,

the prevalence of cognitive impairment was substantially higher in their series (81% of adults over 50 [n = 64] vs. 48% of adults over 50 years in our experience [n = 23]), and the prevalence of cataracts in the same age group was considerably lower (14% vs. 61% in the same age group). We have found several explanations for this discrepancy. Firstly, the diagnosis of dementia in both samples was solely based on clinical criteria, which may allow the inclusion of subjects with very different degrees of cognitive impairment and intellectual disability. Secondly, geriatric mental status evaluation was one of the main referral causes in the study by Kerins et al. [18], which may have

Table 3
Cardiovascular risk factor distribution in a population of adults with Down syndrome.

Risk factor	Total (n = 144)	Under 30 (n = 54)	30–39 (n = 44)	40–49 (n = 23)	Over 50 (n = 23)	F _{3, 140}	Pearson	p
Weight (kg)	65 ± 14	62 ± 13	72 ± 13	62 ± 11	60 ± 12	7, 22		<0.001
Height (cm)	152 ± 10	152 ± 10	155 ± 9	143 ± 15	146 ± 9	8, 33		<0.001
BMI (kg/m ²)	29.2 ± 6.4	27.4 ± 6.5	31.3 ± 6.1	31.0 ± 3.6	28.7 ± 6.8	4, 03		<0.01
Systolic BP (mmHg)	104 ± 13	107 ± 10	104 ± 10	107 ± 26	98 ± 11	2, 51		ns
Diastolic BP (mmHg)	63 ± 16	65 ± 6	57 ± 22	71 ± 17	64 ± 14	4, 58		<0.01
Heart rate (bpm)	67 ± 12	68 ± 12	68 ± 9	67 ± 23	64 ± 9	0, 57		ns
Family history of cardiovascular disease	12 (8%)	3 (6%)	5 (11%)	3 (13%)	1 (4%)		2.22	ns
Arterial hypertension	0	–	–	–	–		–	–
Dyslipidemia	14 (10%)	1 (2%)	6 (14%)	2 (9%)	5 (21%)		8.39	<0.05
Diabetes mellitus	2 (1%)	1 (2%)	0	0	1 (4%)		2.5	ns
Metabolic syndrome	7 (5%)	2 (4%)	2 (5%)	1 (4%)	2 (9%)		0.91	ns
Hyperuricemia	3 (2%)	1 (2%)	0	2 (9%)	0		6.37	ns
Physical activity (per week)	2.9 ± 2.2	3.4 ± 1.6	2.9 ± 2.6	2.7 ± 2.5	0.5 ± 0.6	11, 38		<0.001
Tobacco/alcohol abuse	0/0	–	–	–	–		–	–

BMI: body mass index; BP: blood pressure; ns: non-significant.

Table 4
Most frequently prescribed medications in adults with Down syndrome.

Drug group	Total (n = 144)	Under 30 (n = 54)	30–39 (n = 44)	40–49 (n = 23)	Over 50 (n = 23)	Pearson	p
Anxiolytics	12 (8.3%)	1 (2%)	4 (9%)	5 (22%)	2 (9%)	8.42	<0.05
Antidepressants	32 (22%)	8 (15%)	11 (25%)	5 (22%)	8 (35%)	4.01	ns
Antipsychotics	31 (21.5%)	8 (15%)	9 (20%)	4 (17%)	10 (43%)	8.26	<0.05
Antiepileptics	10 (6.9%)	1 (2%)	3 (7%)	2 (9%)	4 (17%)	6.16	ns
Dementia meds. (1)	10 (6.9%)	0	0	2 (9%)	8 (35%)	35	<0.001
NSAIDs	8 (5.6%)	4 (7%)	3 (7%)	1 (4%)	0	1.9	ns
Vitamin D	50 (34.7%)	20 (37%)	13 (29%)	10 (43%)	7 (30%)	1.61	ns
Statins	9 (6.3%)	0	5 (11%)	1 (4%)	3 (13%)	7.52	ns
PPIs	16 (11.1%)	5 (9%)	6 (14%)	3 (13%)	2 (9%)	0.69	ns
Levothyroxine	70 (48.6%)	24 (44%)	23 (52%)	11 (48%)	9 (39%)	1.2	ns

NSAIDs: nonsteroidal antiinflammatories; PPIs: proton pump inhibitors; ns: non-significant. (1): This category includes acetylcholinesterase inhibitors and NMDA-receptor antagonists.

caused a selection bias in their prevalence of cognitive impairment. Our results are very similar to those published by Henderson et al. [15] in a population of adults with DS in Newcastle, United Kingdom, although the lack of subgroup analysis in their description does not allow for an in-depth comparison. Tyrrell et al. [32] also observed an overall prevalence of dementia of 13.3% amongst Irish adults with DS, with an average age of onset of dementia at 54 years, and a higher prevalence of seizures or myoclonic disorders in these subjects. Therefore, we may conclude that we have not observed substantial differences in our results with previous cohorts.

The present results describe two clinically distinct populations of adults with DS. On one hand, adults under 30 years have probably been able to receive a better overall attention in childhood, based on newer and more complete clinical protocols, which were developed in the last decades ([6]; Spanish Healthcare programme for adults with DS, 2011; [3,28]). The higher detection of many subclinical conditions such as some congenital cardiac conditions, celiac disease or atlantoaxial subluxation, in our sample could reflect a wider adherence to a more systematic, standardised, guideline-based clinical praxis, which, together with an improvement in diagnostic methods, have led to a more intensive control of many clinical conditions. Moreover, we interpret the higher percentage of employment amongst younger adults with DS not only as a result of these clinical improvements, but also probably due to a greater psycho-social support during childhood. On the other hand, many older adults with DS lacked such a specialised attention during their lives. In this sense, the lower prevalence of congenital cardiac diseases in this age group may also reflect a “healthy volunteer” bias, given that subjects with more complex cardiac disorders would not have been able to survive their first decades of life. The progressive loss of the parents as main caregivers, as well as an advancing

loss of autonomy due to growing clinical demands could account for the gradual increase of subjects living in residential facilities in this age group.

Overall, the clinical profile presented by adults with DS reflects an early-onset ageing process, that appears several decades later in the general population, with problems such as cataracts, dementia or musculoskeletal disorders. However, the absence of age-related cardiovascular conditions, which are amongst the most frequent diseases in the general population, is astonishing [9,16,24]. In this sense, the distribution of classic cardiovascular risk factors in our study sample is also remarkable. Despite the high prevalence of overweight/obesity based on BMI on all age groups, and of sedentariness observed in the older subgroups (which may account for the higher proportion of dyslipidemia observed with age), the prevalence of other risk factors was surprisingly low. Nevertheless, these findings concur with the published literature. Several authors have noted a low prevalence of metabolic syndrome in adults with DS, although they may appear as phenotypically predisposed for this syndrome [9]. Moreover Draheim et al. [10] and Rodrigues et al. [30] have also shown a lack of subclinical vascular damage, as assessed by carotid intima-media thickness or pulse wave velocity, in the adult DS population. Finally, reports of atherosclerotic vascular events are practically absent in the literature, with most of the reported cases of vascular events being either related to “Moya-moya” syndrome or to unknown causes [29,35]. The causes for this discrepancy (an increase in predisposing factors such as obesity, sedentariness, and dyslipidemia, with an absence of subclinical or clinical atherosclerotic vascular damage) have not been clarified. One plausible explanation is the leptin/adiponectin balance in adults with DS, as pointed out by Corsi et al. [8]. Adiponectin levels increase with age in DS, and may have a beneficial effect on both adipose tissue metabolism and on endothelial function.

Table 5
Laboratory variables in adults with Down syndrome.

Variable (measurement unit)	Total (n = 144)	Under 30 (n = 54)	30–39 (n = 44)	40–49 (n = 23)	Over 50 (n = 23)	F _{3, 140}	Pearson	p
Hemoglobin (g/dL)	15.2 ± 1.6	15.2 ± 1.5	15.3 ± 1.7	15.8 ± 1.2	14.6 ± 1.5	2, 42		ns
MCV (mm ³)	91 ± 11	88 ± 14	92 ± 5	95 ± 3	91 ± 14	2, 61		ns
Leukocytes (× 10E3/mm ³)	5.8 ± 1.8	6.1 ± 1.8	5.6 ± 1.6	6.0 ± 1.7	5.3 ± 2.0	1, 43		ns
Platelets (× 10E3/mm ³)	232 ± 56	235 ± 46	233 ± 73	229 ± 45	229 ± 53	0, 09		ns
Glucose (mg/dL)	93 ± 8	92 ± 7	94 ± 7	96 ± 9	92 ± 13	1, 46		ns
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.9 ± 0.2	1.0 ± 0.3	0.9 ± 0.2	1, 35		ns
Total cholesterol (mg/dL)	191 ± 37	173 ± 26	189 ± 35	205 ± 33	224 ± 37	15, 46		<0.001
HDL-cholesterol (mg/dL)	54 ± 15	50 ± 19	55 ± 12	55 ± 10	58 ± 14	1, 87		ns
LDL-cholesterol (mg/d)	122 ± 32	107 ± 25	119 ± 30	130 ± 28	147 ± 35	11, 33		<0.001
Triglycerides (mg/dL)	93 ± 41	87 ± 38	88 ± 40	100 ± 32	115 ± 54	3, 06		<0.05
Uric acid (mg/dL)	5.8 ± 1.4	6.0 ± 1.4	5.8 ± 1.3	5.5 ± 1.6	5.5 ± 1.4	1, 05		ns
TSH (mU/mL)	4.3 ± 3.8	4.0 ± 2.1	5.2 ± 5.8	3.8 ± 2.5	3.7 ± 2.5	1, 3		ns
Folic acid (ng/mL)	7.7 ± 3.6	6.9 ± 3.1	7.9 ± 3.4	9.8 ± 4.7	7.2 ± 3.8	3, 7		<0.05
Vitamin B12 (pg/mL)	441 ± 156	463 ± 143	462 ± 167	435 ± 176	351 ± 111	3, 35		<0.05
Vitamin D (ng/mL)	25.9 ± 11.4	24.2 ± 8.2	27.4 ± 11.8	24.5 ± 10.4	28.1 ± 16.5	1, 07		ns
Intact PTH (pg/mL)	41.6 ± 21.1	34.6 ± 11.7	40.6 ± 21.4	44.9 ± 20.3	55.4 ± 32.4	5, 78		<0.001

MCV: mean corpuscular volume.

Future research should also focus on the mechanisms that regulate sustained arterial hypotension in adults with DS [14].

The present study has significant strengths. First, we have performed a thorough collection of demographic and clinical variables, which allow for a detailed description of important comorbidities. Considering the absence of exclusion criteria in our analysis, the authors think that the results may well be generalised to adults with DS in similar geographic and cultural settings. However, our work also faces several limitations. The cross-sectional nature of our research design does not permit the evaluation of incidental diseases, which would allow for a better understanding of the ageing process in this population. Second, we lack data concerning respiratory diseases, amongst which obstructive sleep apnea may be specially relevant. Third, since our results describe those diagnoses made before or at the first evaluation at our unit, the authors admit that some diagnoses, specially those concerning psychopathologic diseases, may have been made by physicians not specifically trained in the management of adults with developmental disabilities, and thus may not be completely accurate. However, even for specialised multidisciplinary teams, the diagnosis of psychopathological diseases in adults with developmental disabilities remains just as challenging. Finally, the authors acknowledge the possibility that the families which attend our unit may have members with DS with more complex medical needs.

To conclude, our results show that adults with DS present a high prevalence of potentially treatable medical conditions, even at early stages of their adulthood. On the whole, we believe that the present work could be considered an initial step for future lines of research, which may allow for a better characterisation of the ageing process in DS. It is an ineludible challenge to foster the training of multidisciplinary teams in the attention of people with developmental disabilities, in order to improve the attention given to this increasing population in the next decades.

Learning points

- Adults with DS present a wide spectrum of potentially treatable medical conditions, which reflect an early-onset ageing process starting as soon as the third decade of life.
- Eye disorders, thyroid diseases, cognitive impairment and psychopathology are amongst the most prevalent comorbidities of adults with DS.
- Despite their global early-onset ageing process, the prevalence of classical vascular risk factors was extremely low amongst adults with DS.
- We have found two distinct populations of adults with DS: young adults with DS under 40 years, who have had access to a more standardised health care during childhood, and to better social support; and older adults with DS over 40, in whom a loss of family structure, and the increasing complexity of their medical conditions lead to a higher degree of institutionalisation and lower rates of active employment and social opportunities.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest or specific funding sources to disclose.

Acknowledgements

The authors would like to thank Mr. T. O'Boyle for his kind review of the final draft of the manuscript.

References

- [1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35:S64–71.
- [2] Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. *Eur J Public Health* 2007;17:221–5.
- [3] Bull MJ, the Committee on Genetics. Clinical report – health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011;128:393–405.
- [4] Cheffins T, Chan A, Haan EA, Ranieri E, Ryall RG, Keane RJ, et al. The impact of maternal serum screening on the birth prevalence of Down's syndrome and the use of amniocentesis and chorionic villus sampling in South Australia. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2000;107:1453–9.
- [5] Chromosomal syndromes: common and/or well-known syndromes. In: Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE, editors. *Gorlin's syndromes of the head and neck*. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 35–44.
- [6] Cohen WI, Patterson B, editors. Health care guidelines for individuals with Down syndrome: 1999 revision (Down syndrome preventive medical checklist). Down Syndrome Medical Interest Group. 4. Down Syndrome Quarterly; 1999. p. 1–15.
- [7] Conclusions of the 6th World Congress on Down syndrome. Madrid, 23rd–26th October. Down Syndrome Research and Practice 1998;5:47–8.
- [8] Corsi MM, Dogliotti G, Pedroni F, Galliera E, Malavazos AE, Villa R, et al. Adipocytokines in Down's syndrome, an atheroma-free model: role of adiponectin. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2009;48:106–9.
- [9] De Winter CF, Magilsen KW, van Alfen JC, Penning C, Evenhuis HM. Prevalence of cardiovascular risk factors in older people with intellectual disabilities. *American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities* 2009;114:427–36.
- [10] 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. *American Journal of Cardiology* 2010;106:1512–6.
- [11] Englund A, Jonsson B, Zander CS, Gustafsson J, Annerén G. Changes in mortality and causes of death in the Swedish Down syndrome population. *American Journal of Medical Genetics A* 2013;161A:642–9.
- [12] Florez J, Ruiz E. Síndrome de Down. In: Del Barrio JA, editor. *Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones*. Madrid: FEAPS; 2006 [access 12 may 2015. Available at: <http://www.feaps.org/archivo/publicaciones-feaps/libros/coleccion-feaps/308-sindromes-y-apoyos-panoramica-desde-la-ciencia-y-desde-las-asociaciones.html>].
- [13] 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. *Clinical Genetics* 2002;62:390–3.
- [14] Gouloupoulou S, Baynard T, Collier S, Giannopoulou I, Figueroa A, Beets M, et al. Cardiac autonomic control in individuals with Down syndrome. *American Journal of Mental Retardation* 2006;111:27–34.
- [15] Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *British Journal of General Practice* 2007;57:50–5.
- [16] Hill DA, Gridley G, Chattingius S, Mellemkjaer L, Linet M, Adami HO, et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Archives of Internal Medicine* 2003;163:705–11.
- [17] Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG, Pirazzini C, Salvioli S, Gentilini D, et al. Accelerated epigenetic ageing in Down syndrome. *Aging Cell* 2015;14(3):491–5.
- [18] Kerins G, Petrovic K, Bruder MB, Gruman C. Medical conditions and medication use in adults with Down Syndrome: a descriptive analysis. *Downs Syndrome Research and Practice* 2008;12:141–7.
- [19] Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact antenatal screening for Down's Syndrome in France, 1981–2000. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004;111:485–90.
- [20] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 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). *Journal of Hypertension* 2007;25:1105–87.
- [21] McGuire D, Chicoine B. Alzheimer's disease and cognitive decline. Mental wellness in adults with Down syndrome: a guide to emotional and behavioral strengths and challenges. Bethesda, Maryland, USA: Woodbine House, Inc.; 2006.
- [22] Morris JK, Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *British Journal of Medicine* 2009;339:b3794.
- [23] Moss TJ, Austin GE. Pre-atherosclerotic lesions in Down syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research* 1980;24:137–41.
- [24] Murdoch JC, Rodger JC, Rao SS, Fletcher CD, Dunnigan MG. Down's syndrome: an atheroma-free model? *British Medical Journal* 1977;2:226–8.
- [25] NCEP. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, education, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Journal of the American Medical Association* 2001;285:2486–97.
- [26] Parker SE, Mai CT, Canfield MA. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2010;88:1008–16.
- [27] Perluigi M, Butterfield DA. *Expert Rev Proteomics* 2011;8:427–9.
- [28] Programa español de salud para personas con síndrome de Down. Down España. [accessed 12th August 2014]. Retrieved from http://www.sindromedown.net/adjuntos/cPublicaciones/90L_downsalud.pdf; 2011.
- [29] Raina T, McGrath E, Gunn J. Myocardial infarction in a patient with Down syndrome: a case report and review of the literature. *Clinical Cardiology* 2011;34:87–9.

- [30] Rodrigues AN, Coelho LC, Goncalves WL, Gouvea SA, Vasconcellos MJ, Cunha RS, et al. Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome. *Vascular Health and Risk Management* 2011;7:375–81.
- [31] Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281–9.
- [32] Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, et al. Dementia in people with Down's syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2001; 16:1168–74.
- [33] 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.
- [34] Vaziri H, Schachter F, Uchida I, Wei L, Zhu X, Effros R, et al. Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. *Am J Hum Genet* 1993;52:661–7.
- [35] Vila-Herrero E, Padilla-Parrado F, Vega-Pérez J, García-Casares N, Heras-Pérez JA, Romero-Acebal M. Moya-moya syndrome and arterial dysplasia associated to Down syndrome. *Revista de Neurologia* 2004;39:943–5.
- [36] 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.
- [37] Yla-Herttuala S, Luoma J, Nikkari T, Kivimaki T. Down's syndrome and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1989;76:269–72.
- [38] Zigman WB. Atypical ageing in Down syndrome. *Dev Disabil Res Rev* 2013;18: 51–67.
- [39] Zhu JJ, Hasle H, Correa A, Schendel D, Friedman JM, Olsen J, Rasmussen SA. Hospitalizations among people with Down syndrome: a nationwide population-based study in Denmark. *American Journal of Medical Genetics A* 2013;161A:650–7.



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

González, M. Hospital Universitario de La Princesa, mgcerrajero@yahoo.es

Real de Asua, D. Hospital Universitario de La Princesa, diego.realdeasua@gmail.com

Costa, R. Hospital Universitario de La Princesa, ramoncostasegovia@gmail.com

Parra, P. Hospital Universitario de La Princesa, pedroatletico@hotmail.com

Moldenhauer, F. Hospital Universitario de La Princesa, fernando.moldenhauer@salud.madrid.org

Suárez, C. Hospital Universitario de La Princesa, 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 β -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 ≥ 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 (± 8) e igualdad de sexos, cuyo primer TAC se realizó a una edad media de 49,3 años (± 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).

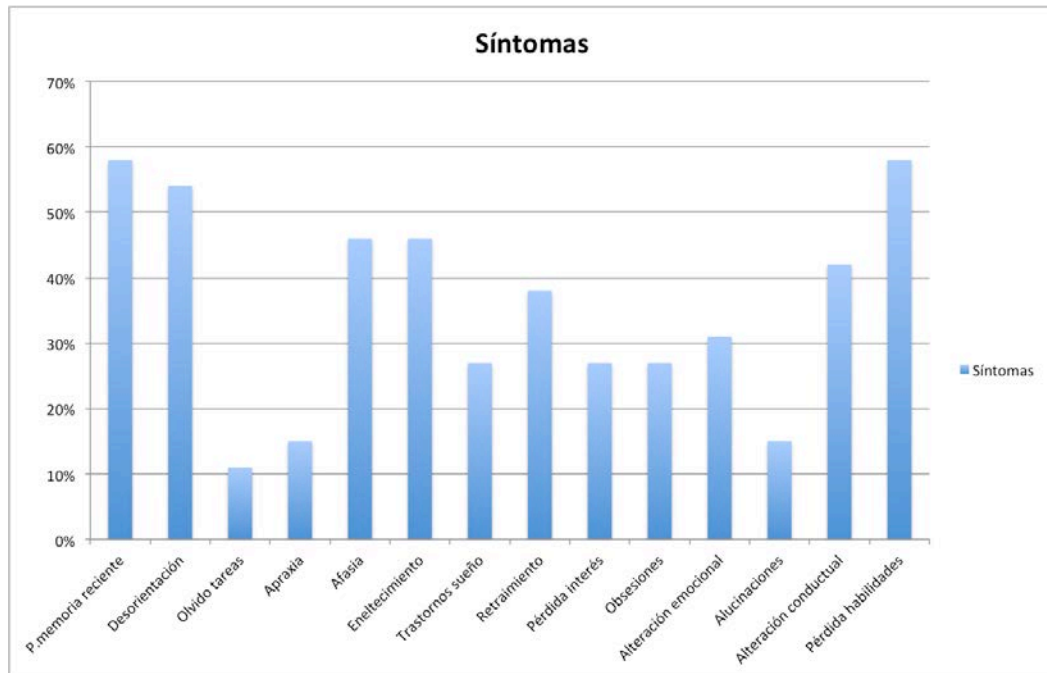


Figura 1. Síntomas de deterioro cognitivo en nuestra muestra

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

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

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

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

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

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 ± 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 ± 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 ± 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 congénitaⁱ. Su incidencia oscila entre 1/660 y 1/1000 o más RNVⁱⁱ. 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 SDⁱⁱⁱ. 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^{iv}.

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^v; o mediante series retrospectivas centradas en aspectos concretos (oftalmológicas, deterioro cognitivo, celiaquía, patología cardiovascular, etc.)^{vi}. 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^{vii}. 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”^{viii}. 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.

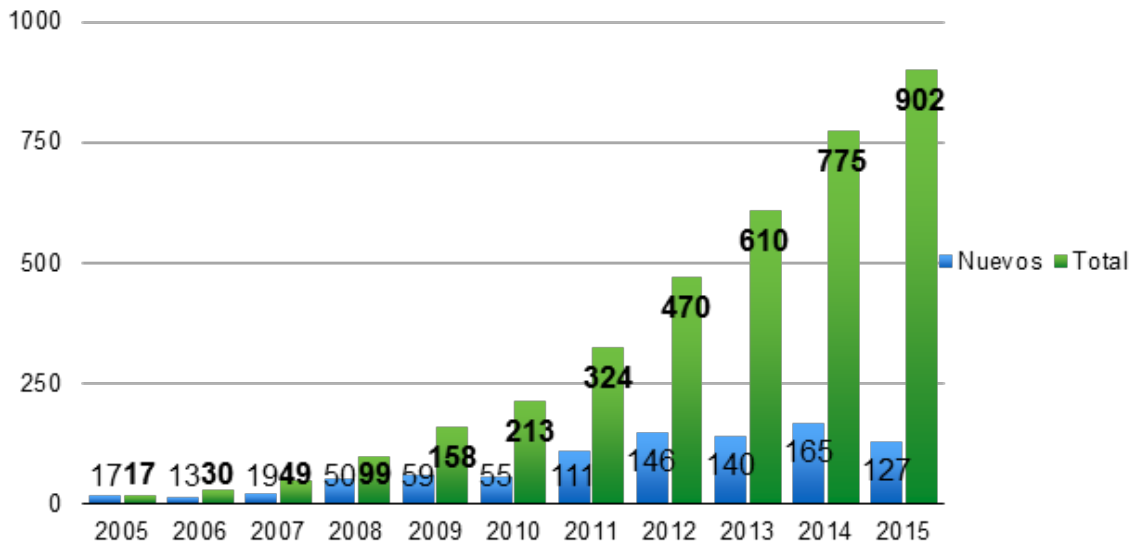


Figura 1. Evolución demográfica de la asistencia a la Unidad de atención a adultos con SD del servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa (en número de pacientes/año)

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/m²).
- 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: celiacía, 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 (mm³), leucocitos (miles/mm³), plaquetas (miles/mm³), 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 χ^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 ± 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 ± 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 ± 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 ± 25 mg/dL en menores de 30 años vs. 147 ± 35 mg/dL en mayores de 50 años; TG: 87 ± 38 mg/dL vs. 115 ± 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^{ix}. 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 exhaustiva⁷. Tyrrell y cols. describieron una prevalencia de demencia en adultos irlandeses con SD de 13.3%^x. 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^{xi}. La mayor prevalencia de cardiopatías congénitas, celiaquía o inestabilidad atlo-axoidea, así como un mayor porcentaje de adenoidectomías o intervenciones cardiacas 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

- ⁱ Roizen NJ, Patterson D. Down's Syndrome. *Lancet*. 2003;361:1281-9.
- ⁱⁱ 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>.
- ⁱⁱⁱ 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.
- ^{iv} 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.
- ^v 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.
- ^{vi} 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.
- ^{vii} 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.
- ^{viii} Conclusions of the 6th World Congress on Down syndrome. Madrid, 23rd-26th October 1997. *Down Syndr Res Pract*. 1998;5:47-8.
- ^{ix} 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.
- ^x 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.
- ^{xi} 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.



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

Quero, M., Hospital Universitario de La Princesa, miriam.quero@hotmail.com

Real de Asua, D., Hospital Universitario de La Princesa, diego.realdeasua@gmail.com

Costa, R., Hospital Universitario de La Princesa, ramoncostasegovia@gmail.com

Parra, P., Hospital Universitario de La Princesa, pedroatletico@hotmail.com

Moldenhauer, F., Hospital Universitario de La Princesa,
fernando.moldenhauer@salud.madrid.org

Suarez, C., Hospital Universitario de La Princesa, 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 β 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.