

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ENVEJECIMIENTO Y SÍNDROMES GERIÁTRICOS EN LA POBLACIÓN ADULTA MAYOR CON  
SÍNDROME DE DOWN.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriatría y Gerontología para optar al grado y título de Especialista en Geriatría y Gerontología.

SUSTENTANTES

Dra. Elena Gutiérrez Rodríguez – B02922

Dra. Carolina Jara Segura – A83185

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2023

## DEDICATORIA

A mi familia, que ha sido mi principal apoyo, especialmente mis papás y mis hermanos.

A Memito, que me enseñó y me sensibilizó.

*Elena Gutiérrez Rodríguez*

A las grandes mujeres de mi familia, matriarcas y Amazonas, que me enseñaron con el ejemplo a luchar por lo que deseo.

A Matías, a quien le he tenido que “robar” minutos de su infancia para desarrollarme como profesional en búsqueda de que cada día se sienta orgulloso de su mamá.

*Carolina Jara Segura*

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Universidad de Costa Rica por permitirnos formarnos desde el pregrado y permitirnos completar nuestra formación como especialistas en Geriatría y Gerontología.

Agradecemos al Hospital Nacional de Geriatría y Gerontología y el personal por permitirnos expandir nuestros conocimientos, nos permitió sensibilizarnos en el trato con la población adulta mayor.

Agradecemos a nuestra tutora Dra. María Victoria Arguedas Astúa por el ejemplo que nos dio de ser una profesional intachable, no solo con gran conocimiento en medicina sino también con la calidez en el trato del paciente. Gracias por su paciencia y acompañamiento en este proceso. Reconocemos de manera particular que nos haya sostenido en las frustraciones de intentar investigar en Costa Rica, una faena verdaderamente difícil y que aún esperamos poder llevar a feliz término.

Agradecemos a la Asociación Costarricense de Síndrome de Down, ASIDOWN, por abrirnos las puertas, asesorarnos y acompañarnos en el interés de investigar, aprender y mejorar la atención de la persona con síndrome de Down.

Agradecemos a nuestro grupo de amigos, Edurne, Nancy, Natalia, Gabriela, Josué, por todo el apoyo y amistad brindados en estos años de residencia, con quienes vivimos la pandemia y crecimos juntos. No sólo han sido parte de nuestro día a día laboral, sino que se han convertido en parte de nuestra familia escogida.

Agradecemos a nuestras familias por el amor y el cariño que nos han dado en el proceso de la residencia y de la confección de este trabajo.

Le agradezco a Samuel y Matías, mi núcleo, que me apoyan con amor desde que abrimos los ojos hasta que descansamos del trajín del día, con quienes he aprendido a crecer como esposa, madre, mujer y trabajadora. A mis papás por estar cada vez que los necesité, desde la primera vez que me dejaron en el kínder hasta el día de hoy, incansables y luchadores a mi lado. – Caro.

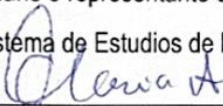
Agradecemos a Dios por permitirnos cumplir con este proceso y darnos la paciencia y sabiduría de trabajar en equipo. No menos importante, le agradecemos haber cruzado nuestros caminos, de manera que nuestra amistad exista.

"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Geriatría y Gerontología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el grado y título de Especialista en Geriatría y Gerontología.

---

(Grado académico y nombre completo)

Decano o representante del decano  
Sistema de Estudios de Posgrado



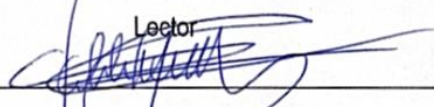
---

Dra. María Victoria Arguedas Astúa  
Profesora Guía

---

Dr. David Ávalos Chacón

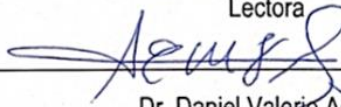
Lector



---

Dra. Yalile Muñoz Chacón

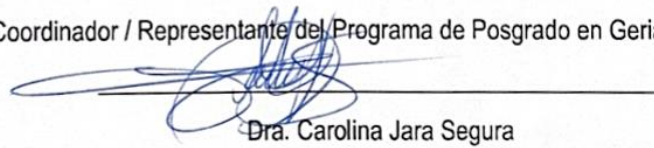
Lectora



---

Dr. Daniel Valerio Aguilar

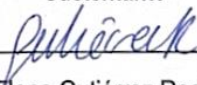
Director Coordinador / Representante del Programa de Posgrado en Geriatría y Gerontología



---

Dra. Carolina Jara Segura

Sustentante



---

Dra. Elena Gutiérrez Rodríguez

Sustentante

## TABLA DE CONTENIDO

PORTADA .....	i
DEDICATORIA .....	ii
AGRADECIMIENTOS.....	iii
TABLA DE CONTENIDO .....	v
RESUMEN.....	xii
LISTA DE ABREVIATURAS .....	xiii
REVISIÓN FILOLÓGICA .....	xv
INTRODUCCIÓN.....	1
Objetivo General .....	2
Objetivos Específicos.....	2
CAPÍTULO 1: Teorías del envejecimiento. ....	3
1.1 Las teorías del envejecimiento.....	3
1.1.1 Senescencia celular.....	4
1.1.2 Inmunosenescencia .....	4
1.1.3 Acortamiento de los telómeros .....	4
1.1.4 Especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno.....	5
1.1.5 Factores ambientales.....	6
1.1.6 Epigenética .....	6
1.1.7 Daños al ácido desoxirribonucleico y teoría del soma desechable. ....	7
1.1.8 Programación genética .....	7
1.1.9 Pleiotropía antagónica .....	8
1.1.10 Teoría de la hiperfunción .....	8
1.2 Teorías del envejecimiento en la persona con síndrome de Down .....	9
1.2.1 Inestabilidad genómica .....	9

1.2.2 Acortamiento de telómeros .....	9
1.2.3 Metilación del ácido desoxirribonucleico .....	9
1.2.4 Acúmulo de daños en ácido desoxirribonucleico .....	10
1.2.5 Especies reactivas de oxígeno y daño mitocondrial .....	10
1.2.6 Vías de señalización alteradas .....	10
1.2.7 Pérdida de proteostasis .....	10
1.2.8 Inflamación .....	11
1.3 Expectativa de vida de la persona con síndrome de Down .....	13
1.4 Final de la vida de la persona con síndrome de Down.....	14
CAPÍTULO 2 Conceptualización geriátrica de la persona adulta mayor con Síndrome de Down.....	16
2.1 Esfera Biológica .....	16
2.1.1 Cambios dermatológicos .....	18
2.1.1.1 Anexos .....	18
2.1.1.2 Dermatitis peribucal.....	18
2.1.1.3 Eccema y xerosis .....	19
2.1.1.4 Infecciones e infestaciones cutáneas .....	20
2.1.1.5 Lesiones cutáneas malignas .....	20
2.1.1.6 Manifestaciones de enfermedades autoinmunes .....	21
2.1.1.7 Manifestaciones de enfermedades hemato-oncológicas.....	21
2.1.1.8 Otras condiciones cutáneas benignas.....	21
2.1.2 Cáncer .....	22
2.1.2.1 Cáncer de mama .....	23
2.1.2.2 Cáncer de cérvix.....	24
2.1.2.3 Cáncer de testículo.....	24
2.1.2.4 Leucemia.....	24

2.1.2.5 Tumores del tracto gastrointestinal.....	25
2.1.3 Desórdenes cardiovasculares.....	26
2.1.3.1 Cardiopatías congénitas.....	27
2.1.3.2 Hipertensión Pulmonar.....	28
2.1.3.3 Insuficiencia y falla cardiaca.....	28
2.1.3.4 Factores de riesgo cardiovascular.....	29
2.1.3.5 Consideraciones particulares en el manejo médico y quirúrgico.....	30
2.1.4 Diabetes.....	31
2.1.4.1 Diabetes mellitus tipo 1.....	31
2.1.4.2 Diabetes mellitus tipo 2.....	32
2.1.5 Epilepsia.....	33
2.1.6 Enfermedades tiroideas.....	35
2.1.6.1 Hipotiroidismo.....	35
2.1.6.2 Hipertiroidismo.....	36
2.1.7 Cambios inmunológicos e infecciones.....	37
2.1.7.1 Enfermedades autoinmunes.....	37
2.1.7.2 Inmunidad celular.....	37
2.1.7.3 Inmunidad innata.....	38
2.1.7.4 Infecciones.....	38
2.1.7.5 Inmunizaciones.....	39
2.1.8 Menopausia temprana.....	42
2.1.8.1 Efecto estrogénico.....	42
2.1.9 Obesidad.....	43
2.1.10 Osteoporosis y otras afecciones esqueléticas.....	45
2.1.10.1 Factores de riesgo de osteoporosis.....	45

2.1.10.2 Mediciones antropométricas y de composición corporal .....	46
2.1.10.3 Tamizaje por osteoporosis .....	47
2.1.10.4 Riesgo de fracturas .....	47
2.1.10.5 Otras afectaciones.....	47
2.1.11 Trastornos auditivos y visuales .....	48
2.1.11.1 Trastornos visuales .....	48
2.1.11.2 Trastornos auditivos .....	48
2.1.12 Trastornos gastrointestinales.....	49
2.1.12.1 Enfermedad celiaca.....	49
2.1.12.2 Otros trastornos gastrointestinales .....	50
2.1.13 Trastornos del sueño y trastornos respiratorios.....	51
2.1.13.1 Apnea obstructiva del sueño .....	51
2.1.13.2 Insomnio.....	53
2.1.13.3 Otros trastornos respiratorios .....	53
2.2 Esfera Funcional .....	53
2.3 Esfera Mental.....	55
2.3.1 Área Afectiva .....	55
2.3.1.1 Ansiedad .....	56
2.3.1.2 Depresión y apatía .....	56
2.3.1.3 Desorden del espectro autista.....	57
2.3.1.4 Trastornos del sueño.....	57
2.3.2 Área Cognitiva .....	57
2.4 Esfera Social.....	59
2.4.1 Red de apoyo .....	59
2.4.2 Vivienda.....	60

2.4.3 Inserción laboral .....	60
2.4.4 Aspectos sociodemográficos del síndrome de Down en Costa Rica y el mundo.....	60
CAPÍTULO 3: Síndrome geriátricos en la persona con síndrome de Down.....	63
3.1 Deterioro cognitivo .....	63
3.1.1 Demencia.....	64
3.1.2 Enfermedad de Alzheimer .....	66
3.1.3 Desorden desintegrativo .....	67
3.1.4 Neuroimágenes y otros biomarcadores .....	67
3.1.5 Fármacos para deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer .....	67
3.1.6 Tratamiento no farmacológico .....	68
3.2 Trastornos del comportamiento.....	68
3.2.1 Tratamientos neuro psicotrópicos.....	69
3.2.1.1 Antidepresivos, antipsicóticos y otros .....	70
3.2.1.2 Terapia electroconvulsiva .....	71
3.3 Trastornos del sueño .....	71
3.4 Dolor crónico.....	72
3.5 Polifarmacia .....	74
3.6 Fragilidad .....	75
3.7 Sarcopenia.....	78
3.8 Obesidad.....	78
3.9 Pérdida de peso .....	79
3.10 Disfagia .....	80
3.11 Síndrome de caídas .....	82
3.12 Trastorno de la marcha .....	83
3.13 Constipación .....	85

3.14 Incontinencia fecal .....	87
3.15 Incontinencia urinaria .....	88
3.16 Déficit auditivo.....	89
3.17 Déficit visual.....	90
CAPÍTULO 4: Actualización de los lineamientos institucionales de la CCSS. ....	92
4.1 Criterios de referencia a la especialidad de Geriátría. ....	92
4.2 Lineamiento Atención en Salud para la Persona con Síndrome de Down en la Red de Prestación de Servicios de Salud.....	94
4.2.1 Abordaje cuadrfuncional .....	94
4.2.1.1 Esfera biológica.....	94
4.2.1.2 Esfera funcional.....	98
4.2.1.3 Esfera mental y afectiva .....	98
4.2.1.4 Esfera social.....	99
4.2.2 Abordaje sindrómico .....	99
4.2.2.1 Deterioro cognitivo y demencia. ....	99
4.2.2.2 Trastornos del comportamiento.....	99
4.2.2.3 Trastornos del sueño.....	100
4.2.2.4 Dolor crónico. ....	100
4.2.2.5 Polifarmacia.....	100
4.2.2.6 Fragilidad.....	100
4.2.2.7 Sarcopenia. ....	101
4.2.2.8 Obesidad.....	101
4.2.2.9 Pérdida de peso. ....	101
4.2.2.10 Disfagia. ....	102
4.2.2.11 Síndrome de caídas. ....	102
4.2.2.12 Trastornos de la marcha.....	102

4.2.2.13 Constipación e incontinencia fecal. ....	102
4.2.2.14 Incontinencia urinaria. ....	102
4.2.2.15 Déficits sensoriales.....	103
CONCLUSIONES .....	104
BIBLIOGRAFÍA.....	106

## RESUMEN

El síndrome de Down (SD) es la condición congénita más frecuente a nivel mundial. Hay gran conocimiento de su fisiopatología e implicaciones del desarrollo de los niños, sin embargo, es poco lo que se ha estudiado en la población adulta mayor. Fundamentado en el aumento de la expectativa de vida y de la conversión a una condición de interés geriátrico, surge la necesidad de estudiar el proceso de envejecimiento de estas personas.

Se realizó una revisión bibliográfica con el fin de analizar la evidencia existente en la literatura médica sobre el envejecimiento y los síndromes geriátricos en la población adulta mayor con SD.

La metodología fue una búsqueda en bases de datos internacionales y en información gubernamental costarricense.

Como resultados se establece que el envejecimiento de la población con SD es similar al del adulto sin SD en cuanto a los mecanismos, pero de aparición a edades más tempranas. Existen pocos estudios que documenten la presencia de síndromes geriátricos, entre los existentes se mencionan la dependencia en actividades de vida diaria, trastornos neuroconductuales, deterioro cognitivo y demencia, sin documentarse polifarmacia.

Se realizan recomendaciones basadas en la evidencia existente a los lineamientos institucionales de la Caja Costarricense de Seguro Social, a los criterios de referencia a la especialidad de Geriatria y Gerontología y al lineamiento sobre la atención de la persona con SD.

Como principal limitación de este proyecto se halló que la información que existe en la literatura médica sobre la presencia de síndromes geriátricos en la población adulta mayor con SD es insuficiente.

Es necesario más investigación médica sobre la presencia de síndromes geriátricos en esta población.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleótido
ARN	Ácido ribonucleico
AVD	Actividades de vida diaria
CC	Cardiopatías congénitas
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
CPAP	Presión positiva continua a las vías aéreas
CREC	Centro de Registro de Enfermedades Congénitas
CV	Cardiovascular
DM <sub>1</sub>	Diabetes Mellitus 1
DM <sub>2</sub>	Diabetes Mellitus 2
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Absorciometría de rayos X de energía dual
EA	Enfermedad de Alzheimer
EC	Enfermedad celiaca
ERC	Enfermedad renal crónica
GABA	Ácido gamma aminobutírico
HC	Hormona de crecimiento
HTA	Hipertensión Arterial
HTP	Hipertensión Pulmonar
IF	Incontinencia fecal
Ig	Inmunoglobulina
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina de tipo 1
IL	Interleucina
IMC	índice de masa corporal
INCIENSA	Instituto costarricense de investigación y enseñanza en nutrición y salud
INF	Interferón
IU	Incontinencia urinaria
ISRS	Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina

mTOR	Vía de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mamalian target of rapamycin, mTOR por sus siglas en inglés)
NK	Células asesinas naturales o natural killer
nv	Nacidos vivos
OMS	Organización Mundial de la Salud
SAPS	Fenotipo secretor asociado a senescencia (senescence-associated secretory phenotype, SAPS por sus siglas en inglés)
SD	Síndrome de Down
T4	Tiroxina
TNC	Trastorno(s) neuroconductual(es)
TNF	Factor de necrosis tumoral (tumoral necrosis factor por sus siglas en inglés)
TRH	Hormona liberadora de tirotopina
TSH	Hormona estimulante de la tiroides (thyroid-stimulating hormone por sus siglas en inglés)
tTG-IgA	Anticuerpo anti-transglutaminasa
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana adquirida

## REVISIÓN FILOLÓGICA

Heredia, 19 de octubre de 2023

Señores profesores:

Sistema de Estudios de Posgrado

Universidad de Costa Rica

Sede San José

Estimados señores:

Doy fe por medio de la presente de haber hecho revisión de estilo del Trabajo Final de graduación “*Envejecimiento y síndromes geriátricos en la población adulta mayor con Síndrome de Down.*” para optar por el grado y título de Especialista en Geriátrica y Gerontología de las postulantes Dra. Elena Gutiérrez Rodríguez – B02922 y Dra. Carolina Jara Segura – A83185, respectivamente.

Se hicieron todas las correcciones referidas a las estructuras gramaticales, acentuación, ortografía, puntuación, coherencia y vicios de dicción en el escrito y he comprobado que el presente documento las tiene ya incorporadas.

Hago constar que el presente trabajo está listo para ser presentado a la Universidad como trabajo final de graduación.

Atentamente:



Licda. Patricia Segura Bonilla.

Colegio de Licenciados y Profesores.

Carné 7294.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD), conocido también como trisomía 21, se considera la cromosomopatía más común a nivel mundial (1). Históricamente, la expectativa de vida de esta patología ha ido en incremento, pasando de un promedio de supervivencia de 25 años en la década de 1980, a 60 años para el año 2020 (2,3). Estas personas, a diferencia de otras aneuploidías cromosómicas que implican pérdidas en el periodo prenatal en el primer trimestre o bien en el primer año de vida, logran alcanzar la adultez porque el cromosoma 21 es el más pequeño del ser humano, consta de 1% del genoma y tiene poca densidad genética, por lo que la presencia de un cromosoma extra en este caso no es mortal en ella misma (4).

Como síndrome ha sido de mayor interés en el área pediátrica, pero es ante este aumento de la expectativa de vida y el incremento subsecuente en la incidencia de comorbilidades relacionadas con la edad, que se genera la necesidad de ampliar el conocimiento de la presentación del SD en edades adultas.

El envejecimiento de la población con SD se presenta de manera más temprana y rápida en comparación con personas sin el síndrome, este envejecimiento prematuro genera que se consideren adultos mayores a menor edad. De hecho, por un lado, la legislación costarricense establece que los adultos con SD se consideran adultos mayores a partir de los 40 años (5). Por otro, la normativa de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), define que el tener SD, ser mayor de 40 años y asociar otras comorbilidades son criterio de referencia para la valoración por un especialista en Geriátrica (6). Además, el Reglamento del Seguro de Invalidez, Vejez y Muerte reconoce que pueden tener una jubilación anticipada al cumplir 40 años y haber completado 180 cuotas del régimen de pensiones (7). Sumado a la edad, se ha identificado el desarrollo de condiciones similares a las documentadas en la población adulta mayor no portadora de la cromosomopatía como lo son la demencia tipo Alzheimer, trastornos del ánimo y de la conducta, déficits sensoriales, osteoporosis, enfermedades autoinmunes, entre otros, con afectación de distintos órganos y sistemas y la aparición de cambios fenotípicos característicos como encanecerse y variaciones en la distribución del tejido adiposo (3).

En la práctica clínica, muchas de las decisiones respecto al manejo de la población adulta se deben tomar utilizando guías estandarizadas para individuos sin SD (2); esto ocurre entre otras causas, por la existencia de pocos estudios que incluyan a este grupo, aunado a un mayor enfoque en patologías

en las que se ha documentado más incidencia como lo es la demencia tipo Alzheimer (1), así como que se ha abordado primordialmente como una patología pediátrica.

Al ser una población con un envejecimiento prematuro, el rol que puede cumplir el geriatra en la atención directa de la persona con SD tendrá un gran impacto en la calidad de vida de esta, el control de sus comorbilidades y la organización de su red de apoyo (3).

Ante la dicotomía de tener una población cuya expectativa de vida va en aumento y carecer las herramientas adecuadas para abordar el envejecimiento, se realiza una revisión de tema que permita conocer las características de este proceso fisiológico, de los síndromes geriátricos que pueden desarrollar y adicionalmente se procede a actualizar los protocolos institucionales existentes para la atención médica del adulto mayor con síndrome de Down.

La metodología se basó en una búsqueda bibliográfica en bases de datos en internet (PubMed, Cochrane, Access Medicine, Science Direct) con palabras clave como “envejecimiento”, “síndrome de Down”, “síndromes geriátricos”, “condiciones relacionadas a la edad”, “deterioro cognitivo”, “trastornos del sueño”, “dolor crónico”, “fragilidad”, “sarcopenia”, “obesidad”, “pérdida de peso”, “disfagia”, “caídas”, “marcha”; “constipación”, y sus equivalentes en inglés. Así mismo, se revisaron documentos estatales como los del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, reglamentos de la Caja Costarricense de Seguro Social y Leyes de la República de Costa Rica.

### ***Objetivo General***

Analizar la evidencia existente en la literatura médica sobre el envejecimiento y los síndromes geriátricos en la población adulta mayor con síndrome de Down.

### ***Objetivos Específicos***

1. Comparar el proceso de envejecimiento de la población adulta mayor con síndrome de Down con el proceso de envejecimiento de la población sin el síndrome.
2. Interpretar la evidencia científica actualizada sobre la presencia de síndromes geriátricos en la población adulta mayor con síndrome de Down y su impacto clínico.
3. Actualizar el Lineamiento Atención en Salud para la Persona con Síndrome de Down en la Red de Prestación de Servicios de Salud y el Lineamiento de criterios de referencia a la especialidad de geriatría, ambos de la Caja Costarricense de Seguro Social.

## CAPÍTULO 1: Teorías del envejecimiento.

### ***1.1 Las teorías del envejecimiento***

El envejecimiento en cualquier ser vivo corresponde al conjunto de cambios graduales y progresivos que produce el pasar del tiempo en el organismo y que culminan en la muerte; es irreversible y universal, sincrónico en distintas especies, heterogéneo, con variaciones entre cada individuo de una misma especie (8–13).

Está mediado por distintos factores; no obstante, aún se desconocen en detalle todos los que participan en su desarrollo. Envejecer no es una enfermedad, es una etapa de la vida que finaliza con el fallecimiento de la mayoría de los seres vivos (8–13).

Los cambios que se producen a lo largo de la vida pueden conducir a la aparición de enfermedades por deterioro de los distintos tejidos, órganos, aparatos y sistemas (8–10,14); estas ocurren posterior al acúmulo de mutaciones e incapacidad de las células para dividirse, al punto que se alcanza la muerte (9,11,15).

Para comprender el proceso de envejecimiento, se han planteado distintas teorías, que se traslapan entre ellas (10,16), es un proceso multifactorial que incluye tanto pasos programados desde el código genético como modificaciones ambientales de ese programa (este último concepto se conoce como epigenética) (15).

Existe una clasificación de estas teorías de envejecimiento: las teorías estocásticas, que implican una pérdida de funciones por el acúmulo de lesiones aleatorias, también llamadas no programadas o no adaptativas; y las teorías adaptativas en las que el envejecimiento sucede para el beneficio de la especie y no de sus individuos (8,12,15). Las teorías estocásticas incluyen, pero no se limita a, las mutaciones, los errores de la reparación del ácido desoxirribonucleótido (ADN) y el estrés oxidativo; mientras que las adaptativas o no estocásticas incluyen la senescencia programada, acortamiento telomérico, mutagénesis intrínseca, entre otras (8).

A continuación, se desarrollan conceptos fundamentales de las teorías del envejecimiento estudiadas hasta la actualidad.

### 1.1.1 Senescencia celular

La definición de senescencia celular depende de la referencia a la que se consulte. Hay autores que la definen como la pérdida permanente del potencial proliferativo de una célula (11,17). En un concepto más amplio, se trata de una teoría que se basa en el hecho de que las células del cuerpo tienen un tiempo de vida limitado que está programado, un número finito de reproducciones, lo que se conoce como el límite de Hayflick (8,11,18). Es el estado de la célula donde el ciclo celular se detiene, y donde se activa la vía de señalización proinflamatoria del fenotipo secretor asociado a la senescencia (o SAPS por sus siglas en inglés de senescence-associated secretory phenotype) (19,20). Éste es irreversible e implica la liberación de factores solubles proinflamatorios como interleucinas (IL), quimioquinas y factores de crecimiento, enzimas degradadoras de matriz, entre otros, lo cual implica daño celular con la capacidad de amplificarse a las células vecinas (11,14,15,20).

En términos generales hay múltiples factores que culminan en la senescencia como son la acumulación de radicales libres (10,12,14), de errores en el ADN, deterioro de las mitocondrias, acortamiento de telómeros, entre otros (10,12,19).

### 1.1.2 Inmunosenescencia

Es el proceso y cambios de las células del sistema inmune que implican un funcionamiento deficiente de este conforme pasa el tiempo de vida de un organismo, lo que genera mayor riesgo de infecciones, alteración en la cicatrización, aparición de enfermedades autoinmunes, entre otros (10). Hay cambios tanto en la inmunidad innata como la adaptativa (10,21). Los cambios de la inmunidad innata incluyen un mayor número de citocinas proinflamatorias como la IL-6, pérdida de capacidad fagocítica en distintas células (macrófagos, neutrófilos) y menor función de las células asesinas naturales (NK, por su concepto en inglés, natural killer), entre otros (10,20). En los cambios de la inmunidad adaptativa hay alteraciones en la actividad de los linfocitos T ayudantes de tipo 1 y 2 (10) así como el desarrollo inadecuado de las células B (20).

### 1.1.3 Acortamiento de los telómeros

El acortamiento de los telómeros implica que cuando la célula alcanza su número máximo de replications, se empieza a perder información genética en cada replicación (10,11). Es un proceso

necesario para la muerte celular, por ejemplo, en células tumorales no ocurre el acortamiento de los telómeros, lo cual ocasiona, entre otros factores, su capacidad para reproducirse ilimitadamente (22). La telomerasa es una enzima que se encarga de la replicación de los telómeros del ADN contenido en cada cromosoma. Tanto la actividad de la telomerasa como el largo de los telómeros son formas de medir el potencial proliferativo de una célula (11,22).

Existen factores que influyen la actividad de las telomerasas en humanos como por ejemplo el aumento del nivel de oxidación. Así mismo, se ha descrito mayor acortamiento de los telómeros de células del sistema inmunológico en relación con el estrés psicológico y biológico asociado con la mayor producción de citoquinas inmunoregulatoras como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa y la IL-10 (22).

#### 1.1.4 Especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno

Los radicales libres son moléculas que en su composición química tienen electrones libres o no apareados, lo cual les confiere un estado de inestabilidad electroquímica, y, a través de esto, provoca reacciones oxidativas en los tejidos (10,14). Entre las especies reactivas de oxígeno se encuentran el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el anión superóxido (10,11,14,21) mientras que las especies reactivas de nitrógeno son la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa, mieloperoxidasa, lipoxigenasa y la angiotensina II (14).

Estos pueden producirse por estímulos externos como la contaminación ambiental, la radiación ionizante (10) o la luz ultravioleta (10,11). Las mitocondrias son las principales productoras de estas sustancias, otros sitios de producción son los peroxisomas, membranas celulares de neutrófilos y otras células del sistema inmunológico (11,15,21).

El estrés oxidativo es un concepto que implica un desbalance de la cantidad de especies reactivas de oxígeno al acumularse en las células, que ocasiona alteración en la función celular en general y particularmente en la función mitocondrial (10). De no neutralizarse se producen daños en el ADN, lípidos, proteínas, entre otros, siendo un mecanismo del envejecimiento por daño celular (14,21).

Por otro lado, la sobre expresión de enzimas antioxidantes suele asociarse con efectos positivos en sobrevivencia y expectativa de vida, según el organismo estudiado (21). Así mismo, condiciones anímicas como la depresión o el estrés emocional crónico se relacionan con altos niveles de especies reactivas de oxígeno y menor nivel de enzimas antioxidantes (22).

Existe otra teoría del daño celular en relación con las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno que plantea que el daño radica en la pérdida de la homeostasis adaptativa del organismo y por tanto el acúmulo anormal de dichas sustancias (8,21).

#### 1.1.5 Factores ambientales

La actividad física se asocia con mejor calidad de vida y con mayor longevidad (10,15), al disminuir el estrés psíquico, mejorar el estrés oxidativo y al tener una función antiinflamatoria con mejoría en la cantidad de citocinas proinflamatorias como el TNF y la IL-6 (10). Así mismo, la inactividad física y el envejecimiento aumenta el nivel basal de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (14).

Existen fuentes exógenas de especies reactivas de nitrógeno como el tabaquismo, la contaminación ambiental, el contacto con metales pesados, fármacos como algunos antineoplásicos y la radiación ionizante (10,14).

El tabaquismo también se asocia con aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias como la IL-1, IL-6, TNF y reactantes de fase aguda (20).

#### 1.1.6 Epigenética

Es un proceso en el que se controla la expresión genética en relación con factores ambientales, por tanto, sin cambiar la secuenciación genética (18).

Esto se logra a través de los siguientes mecanismos:

- Metilación del ADN: en células senescentes se documenta la hipometilación del material genético no codificable, esto induce a un deterioro en el número y función de células madre, así como la capacidad de autorrenovación. En relación con los telómeros, las células no senescentes tienen hipermetilación de las regiones subteloméricas, así mismo, en estas células, la metilación cambia según tipo de tejido y si ha tenido un envejecimiento normal. (20).
- Modificación de las histonas: la senescencia celular en términos generales puede retrasarse al inhibir las acetiltransferasas de histona mientras que puede estimularse las deacetilasas inhibitoras de histonas, ya que dependiendo del gen puede tener un efecto paradójico (20).

### 1.1.7 Daños al ácido desoxirribonucleico y teoría del soma desechable.

El daño del ADN y las mutaciones en su secuenciación se considera uno de los eventos causales clave y potencialmente universal en el proceso de envejecimiento. Existen numerosas teorías que derivan en este punto. Consta de los daños de doble cadena, deleciones, acúmulo de ADN mitocondrial, entre otros (15).

La mutagénesis y la longevidad de un organismo depende de la fiabilidad del material genético y su capacidad para replicarse bien y sin errores. El fallo en el mecanismo de replicación genera mutagénesis y ello implica pérdida de funciones (8).

Uno de sus principales mecanismos es el acúmulo de daño celular por daño oxidativo (12) Este plantea que hay una mayor producción de radicales libres en la mitocondria, que conlleva a daño del ADN mitocondrial y mutaciones de este, lo cual implica una disfunción en la actividad de la respiración celular y por tanto lleva al compromiso celular (12,23).

En la replicación del ADN, el acortamiento telomérico por estrés oxidativo es otro de los pilares de las teorías del envejecimiento (12,23).

La sobrevivencia del organismo dependerá de su capacidad de mantener los mecanismos de regulación celular, contrarrestando estos daños. De esto se deriva la teoría del soma desechable en la que se aclara que la compensación necesaria para dar prioridad al desarrollo de robustez física (fitness es el concepto en inglés que se utiliza en la referencia) y reproducción tiene un costo a largo plazo como son la mortalidad por el acúmulo de daño celular (12).

### 1.1.8 Programación genética

Nace a raíz del estudio de las vías celulares entre la señalización del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1) y la vía de la diana de rapamicina en células de mamíferos (mamalian target of rapamycin o mTOR por sus siglas en inglés), ambas son vías comunes en distintos organismos y que, junto con la hormona de crecimiento (HC), promueve el crecimiento, desarrollo y envejecimiento (12).

Un ejemplo teórico es que si existe un supuesto gen que permite la calcificación óptima de los huesos, cuando el organismo es joven, le permite tener mayor resistencia ósea y mejor desempeño físico, lo cual probablemente le permita reproducirse. Sin embargo, al envejecer, ese gen no se apaga, sino que sigue activo, conlleva a depósitos anormales de calcio en las paredes de las arterias, lo cual deriva en la génesis de la aterosclerosis (12).

### 1.1.9 Pleiotropía antagónica

La pleiotropía antagónica es la teoría más aceptada del origen evolucionario del envejecimiento. Con base en esta teoría, el envejecimiento es un “efecto adverso” de los genes seleccionados por su contribución a la fertilidad y a otros componentes esenciales del individuo, de manera que los beneficios de la fertilidad durante la juventud se relacionan con un deterioro del cuerpo a largo plazo que conlleva al envejecimiento. Esta teoría se ve cuestionada ante el hecho que si se restringe la fertilidad esto no conlleva a prolongación de la vida de ese individuo (24).

### 1.1.10 Teoría de la hiperfunción

Contrario a todas las teorías anteriores, donde se plantea que el envejecimiento implica pérdida de funciones de las células y los tejidos por daños irreparables, la teoría de la hiperfunción plantea que la muerte de los organismos deriva de condiciones de hiperproliferación o hiperfunción, como por ejemplo el cáncer o la leucemia, la hipertrofia de órganos como corazón o próstata, fibrosis de tejidos como las arterias, que derivan en la aterosclerosis y la obesidad (17).

Bajo esta teoría se utiliza el SNAP no en su efecto deletéreo de la inflamación sino como promotor de hiperfunción de algunos tejidos y células como las plaquetas, que se adhieren y se agregan más, o el músculo liso que conlleva a rigidez vascular, vasoconstricción, hipertrofia vascular y con ello hipertensión arterial (HTA) (17) y arteriosclerosis (11,12,17).

Bajo esta teoría se define la senescencia celular como el bloqueo del ciclo celular por inducción de p21 y p16. Cuando el ciclo celular está detenido, las vías mTOR y la vía de señalización dependiente de la proteincinasa de activación mitogénica están activas, lo que conlleva a un desbalance en crecimiento sin inducir división celular: son células en un estado hipermitogénico, morfológicamente grandes (11,17) y multinucleadas (11), hiperfuncionales e hiperactivas, que expresan un fenotipo hipersecretor (17).

Se puede ejemplificar con la hiperplasia prostática benigna donde hay un crecimiento anormal de un tejido sano y esto deriva a más riesgo de cáncer de próstata, todo esto a raíz de la exposición de dihidrotestosterona durante la adultez (12).

## ***1.2 Teorías del envejecimiento en la persona con síndrome de Down***

En términos generales, el envejecimiento de la población adulta con SD es más acelerado, observándose a edades más tempranas signos fenotípicos como las arrugas de la piel, el cambio del color del cabello a gris o la presencia de canas, hipogonadismo y menopausia temprana, desarrollo de enfermedad de Alzheimer (EA) en edades tempranas y cambios en distintos órganos y sistemas, principalmente en cerebro y sistema inmunológico (25,26).

Entre las razones por las que se atribuye a la población adulta con SD un envejecimiento acelerado se pueden enumerar las siguientes, siendo ellas sinérgicas en este proceso:

### **1.2.1 Inestabilidad genómica**

La inestabilidad genómica es uno de los mecanismos por lo que se explica el envejecimiento y se compone principalmente de cambios en el ADN por acumulación de daños, errores en la replicación del ADN y pérdida de la capacidad de reparación. El acúmulo de estas mutaciones origina, por ejemplo, génesis tumoral y malignidades hematológicas. Se ha demostrado la incapacidad de reparación del ADN en modelos murinos y en estudios en niños con SD; otro factor esencial es la simple presencia de un cromosoma extra en el cariotipo de los portadores de SD (19).

### **1.2.2 Acortamiento de telómeros**

Se ha demostrado su acortamiento en cultivos de amniocitos, fibroblastos y linfocitos de humanos portadores de SD. En estudios genéticos se ha demostrado que, al comparar humanos jóvenes con SD contra jóvenes sin SD, los telómeros son más largos en quienes son portadores de SD (19,27). No obstante, en adultos con SD los telómeros son 47% más cortos que en adultos controles sin SD (19). Estos hallazgos contrarios pueden deberse al tamaño de las muestras de estos estudios, donde suelen ser pocos participantes, así como la técnica de medición de los telómeros (27).

Finalmente, la inestabilidad genómica que provoca el acortamiento telomérico se agrega a la inestabilidad genómica inherente a la presencia de un cromosoma extra en esta población (19).

### **1.2.3 Metilación del ácido desoxirribonucleico**

Las alteraciones epigenéticas es otro de los grandes mecanismos de envejecimiento donde la metilación del ADN se asocia con envejecer. Se ha demostrado una mayor metilación del ADN

conforme se avanza en la edad y su presencia en el proceso de envejecimiento propio del adulto con SD (19,28).

#### 1.2.4 Acúmulo de daños en ácido desoxirribonucleico

Los portadores de SD tienen una mala capacidad de reparar daños del ADN, esto al comparar tejidos humanos de adultos con SD contra adultos sin SD, en los primeros se observa una mayor cantidad de defectos de reparación en el ADN (27).

#### 1.2.5 Especies reactivas de oxígeno y daño mitocondrial

El estrés oxidativo (cuantificado a través de medición de glutatión y oxidación de proteínas), se ha podido demostrar en el líquido amniótico de mujeres embarazadas portadoras de un producto de la concepción con SD. Así mismo, en modelos animales, se ha documentado actividad pro-oxidativa en fibroblastos y en células hipocampales en modelos murinos. Sin embargo, el tratamiento con antioxidantes en adultos con SD mejora la función mitocondrial y la cuantificación de especies reactivas de oxígeno sin modificar la aparición de patologías asociadas a la edad como por ejemplo el deterioro cognitivo y la demencia (19). Sin embargo, el tratamiento con sustancias antioxidantes (alfa-tocoferol, ácido ascórbico, ácido alfa lipoico) en adultos con SD en seguimiento por 2 años no demostró mejoría en aparición y avance de la EA y su suplementación en niños de menos de 1 año portadores de SD tampoco demostró mejoría cognitiva (26).

#### 1.2.6 Vías de señalización alteradas

Se describe alteración de vías metabólicas como la vía de señalización del IGF-1 y la HC, la del mTOR, la quinasa de adenosin monofosfato y la vía de las sirtuinas. Por ejemplo, la deficiente señalización de la vía IGF-1/HC en personas con SD se relaciona con el retraso del crecimiento en la infancia y con neurodegeneración(19).

#### 1.2.7 Pérdida de proteostasis

La proteostasis es el proceso de traducción, transcripción, plegamiento, movilización y degradación de proteínas dentro de una célula. Está alterada en estudios en células de portadores de SD donde

se documenta afectación del sistema de chaperonas en el ADN y pobre respuesta a proteínas mal o no plegadas (27).

### 1.2.8 Inflamación

El proceso de inflamación estéril propio del envejecimiento, o inflammaging en lengua inglesa, se presenta igualmente en los niños y adultos con SD, documentándose mayor producción espontánea de citoquinas proinflamatorias como el TNF y el interferón (INF) gamma, así como la IL-6. Particularmente con el INF se ha descrito mayor activación y sobreexpresión de la transcripción génica que lo origina en distintas células y además una mayor expresión y número de receptores. Cabe resaltar que la mayoría de los receptores de INF están codificados en el cromosoma 21 (28).

La senescencia celular no está bien descrita en humanos con SD, comparte varios mecanismos con otras teorías del envejecimiento, como, por ejemplo, el acortamiento de telómeros, la integridad del genoma, la capacidad para reparar daños del ADN, entre otros. Tiene procesos en común con el envejecimiento del adulto sin SD, como el acortamiento de los telómeros, sin embargo, otros factores tienen mayor peso en la senescencia celular como son el aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno a través del mecanismo del SAPS, involución temprana del timo y desregulación del sistema inmunológico. El SAPS es capaz de ejercer un efecto paracrino en células adyacentes a través de factores de crecimiento, micro acidoribonucleótido (ARN), quimioquinas y proteasas induciendo así la senescencia celular en éstas (19).

En relación con el timo, se describe que en las personas con SD en comparación con personas que no portan SD es macroscópicamente más pequeño y tiene una involución más temprana, además de pérdida de la demarcación de la corteza y la médula tímica. Existen estudios en tejido del timo de niños con SD donde se documentó mayor activación de genes relacionados con la respuesta a estrés y mayor modificación de las histonas en el ADN, cambios que son propios de un timo envejecido en una persona no portadora de SD (25).

Un marcador de envejecimiento en el timo es la expresión de p16, el cual se asocia con maduración y senescencia celular. En las personas con SD, independientemente de la edad, se documenta una gran expresión del p16. Otro marcador importante de senescencia en el timo son los cambios en histonas del ADN como mecanismo epigenético (25).

Se postuló que la senescencia celular pudiera ser simplemente por la presencia de un cromosoma extra, como se ha demostrado en otras aneuploidías en tejidos celulares como la trisomía 13 y la

trisomía 18. Sin embargo, esto no se observa en síndrome de Klinefelter, donde hay trisomía del cromosoma X. La senescencia celular de los adultos con SD no sólo se debe a la aneuploidía, sino que se trata de una causa multifactorial(19).

La disfunción mitocondrial es un factor importante que explica el envejecimiento en los seres humanos. En estudios en población con SD se ha demostrado que las mitocondrias no son de igual calidad que en población sin SD al presentar alteraciones estructurales y funcionales desde edades tempranas. Por ejemplo, se describe fragmentación de las redes estructurales que proveen su posición en el citoplasma celular y hay un acúmulo del número de mitocondrias disfuncionales (29).

Se considera al coactivador transcripcional PGC-1 $\alpha$  como uno de los principales responsables de las alteraciones mitocondriales en la población con SD y es una diana terapéutica en el proceso de envejecimiento. En modelos animales ha demostrado extensión de la vida y de la salud en ratones con defectos mitocondriales utilizados como modelos de envejecimiento. Fármacos inductores de la actividad del PGC-1 $\alpha$  como la metformina, son posibilidades terapéuticas que han demostrado mejorar la fragmentación de las redes estructurales mitocondriales en modelos animales de SD. Otro componente estudiado es el resveratrol, que también es un activador del PGC-1 $\alpha$  (29).

En cuanto al envejecimiento cerebral, los adultos con SD presentan mayor deterioro cognitivo y demencia, principalmente por EA, a edades más tempranas en comparación con población adulta sin SD. En estudios patológicos en cerebros de humanos con SD se ha demostrado que hay mayor estrés a nivel cerebral. Inclusive en fetos con SD se documenta mayor cantidad de especies reactivas de oxígeno en neuronas corticales comparado con cerebros de fetos no portadores de SD (27).

En relación con las células madre hematopoyéticas se ha descrito que las personas portadoras de SD tienen una menor cantidad de estas células y menor autorrenovación a nivel medular, esto es una característica propia del envejecimiento celular, presentado en esta población a edades tempranas (28).

Finalmente, en relación con la edad biológica, existen pocos estudios donde se haya medido esta en adultos con SD. Existe un estudio de 1998 de Nakamura y Tanaka (27) donde se calculó la edad biológica en 11 individuos portadores de SD, se documentó un aumento de ésta en comparación con controles sin SD, utilizando fórmulas matemáticas y biomarcadores (índice de masa corporal (IMC), presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, proteínas totales, relación albúmina-globulinas, concentraciones de aspartato amino transferasa, alanino amino transferasa, colesterol total,

triglicéridos, nitrógeno ureico, conteo de glóbulos rojos, conteo de glóbulos blancos, hemoglobina y hematocrito).

Entre los marcadores de envejecimiento más nuevos, se ha postulado la medición de micro ARN circulante en sangre en estudios realizados con poblaciones pequeñas. Entre los micro ARN circulante se cuentan estudios sobre miR-28-5p y el let-7d-5p (30). Así mismo, otros marcadores biológicos estudiados en esta población son el acortamiento de telómeros, GlycoAgeTest (prueba que mide N-glicanos medidos por electroforesis asistida con carbohidratos marcados), reloj epigenético de Horvath (que cuantifica la metilación del ADN) y la predicción de edad cerebral (análisis de resonancias magnéticas nucleares guiada por inteligencia artificial de tipo machine-learning) (31).

Es llamativo el hecho que los adultos con SD, a pesar de tener factores de riesgo para enfermedad cardiovascular como la obesidad, dislipidemia y el sedentarismo, no desarrollan HTA ni presentan con frecuencia eventos cardiovasculares, tampoco desarrollan aterosclerosis, como sí sucede en los adultos con esos factores de riesgo y sin SD (26,32). Hay estudios en autopsias donde se confirma la bajísima presencia de placas de ateroma en el sistema arterial de los adultos con SD. Entre los factores protectores en ellos se encuentra la presión arterial tendiente a valores menores del rango de normalidad. Una posibilidad para explicar esto es la sobre expresión de genes presentes en el cromosoma 21, particularmente el DYRK1A y el RCAN1. Ambos participan por vías moleculares distintas en la génesis de la HTA a través del sistema renina-angiotensina-aldosterona, la funcionalidad del sistema nervioso autónomo y la función endotelial (32).

### ***1.3 Expectativa de vida de la persona con síndrome de Down***

La expectativa de vida de la persona con SD ha incrementado en las últimas décadas. En el siglo XX, en la década de los veinte, se reportaba una sobrevida de 9 años en promedio sin lograr superar la adolescencia (3,26,33), para la década de los cuarenta se alcanzaba una sobrevida de 12 años; a mediados de los ochenta llegaban a una edad promedio de 25 años mientras que para el 2020 se alcanza la expectativa de vida de 60 años (2,34), especialmente en aquellos que no tienen cardiopatías congénitas (34). Así mismo, la corrección de cardiopatías congénitas permitió que estas personas logaran sobrepasar la infancia (33).

El envejecimiento de esta población es acelerado y más rápido que la población general y que otras personas con discapacidad intelectual, se considera que inicia alrededor de los 40-45 años (35-37).

Se desconoce la expectativa de vida de esta población en Costa Rica. Al momento actual, únicamente se registran los nacimientos, pero no existe una base de datos de las muertes, esta situación tiene numerosas implicaciones que se explican en el apartado siguiente.

#### ***1.4 Final de la vida de la persona con síndrome de Down***

Las personas portadoras de SD en general tienen en este momento una expectativa de vida de 18,6 a 19 años menor que la población que no tiene SD, siendo mayor el riesgo de mortalidad por encima de los 40 años (3). Tanto hombres como mujeres tienen una distribución de muertes similar con una edad promedio de 55,6 años en mujeres y 55,5 en hombres a nivel mundial (36).

El SD como tal, no es una causa directa de muerte, lo cual hace difícil los estudios de mortalidad, ya que dependen de que se registre el diagnóstico entre las causas de fallecimiento, pero al no ser esta una causa directa ni contribuyente puede estar sub registrado (36,38).

A diferencia de la población general que suele morir de muerte súbita, insuficiencia crónica avanzada de algún órgano, cáncer o enfermedades neurodegenerativas y demencias, la población adulta con SD suele fallecer de infecciones como neumonía, siendo la causa principal aproximadamente el 40% de los casos; seguido por coronariopatía cerca del 10%, insuficiencia crónica de órgano como riñones, corazón, pulmones cerca del 9%; enfermedad cerebrovascular alrededor de 5% a 6% y otras causas que son menos frecuentes como cáncer (34–36,39).

En un estudio estadounidense se midió el riesgo de las distintas causas de muerte en comparación con la población general y encontraron que las personas adultas portadores de SD tienen mayor riesgo de morir de neumonitis, demencia o EA, cardiopatías congénitas (en edades adultas tempranas) e insuficiencia respiratoria (40).

El riesgo de morir por cáncer en esta población depende de la literatura revisada. En un estudio estadounidense se determina que este riesgo es menor. Los autores lo atribuyen a un mínimo de exposición ambiental a cancerígenos en comparación con la población general y a una menor expectativa de vida (36). Contrariamente, en una investigación europea sobre causas de muerte, se documenta que esta población tiene 4 veces más riesgo de morir de neoplasias, principalmente leucemias, pero también cáncer gástrico, hepático y vesícula; sin embargo, cabe afirmar que este se realizó en una población pequeña. En este estudio se determina que las muertes por leucemias son más frecuentes en personas con SD de 1 a 4 años y se mantiene elevada hasta los 20 años (39).

En relación con la causa de muerte por EA, el riesgo de fallecer por esta causa es a edades más tempranas en comparación con la población no portadora de EA. El peligro de presentar EA es mayor entre los 35 y los 60 años, luego de esa edad la posibilidad de desarrollar dicha enfermedad neurodegenerativa disminuye conforme se envejece (36).

En cuanto a las muertes por causas cardíacas, se describe que el riesgo es mayor entre los 20 y los 40 años, disminuyendo de los 45 años en adelante (36), además de la presencia de cardiopatías congénitas que pueden incrementar el riesgo en edades tempranas.

Al comparar causas de muerte entre hombres y mujeres portadores de SD, en el estudio estadounidense mencionado, las mujeres tuvieron más riesgo de fallecer de demencia o EA y de cardiopatías congénitas mientras que tuvieron menor riesgo de morir de neumonitis, neumonía o influenza en comparación con los hombres (36).

Se consideran factores predictores de mortalidad la edad, el deterioro funcional y las alteraciones conductuales (35).

Es vital que, en la atención de la persona con SD que tenga un mal pronóstico de vida en un plazo mediano o corto, se aborde el manejo de la agonía y la muerte con los familiares y con la persona, cuando sea posible, previo al inicio de la agonía, de manera que se respete la voluntad de ella y sus familiares al final de la vida (35,41).

## CAPÍTULO 2 Conceptualización geriátrica de la persona adulta mayor con Síndrome de Down.

El comprender el envejecimiento de la persona con SD, implica conocer desde un abordaje multidimensional este proceso natural de la vida, para ello, se subdivide a continuación por esferas los aspectos específicos de la persona adulta mayor con SD.

### **2.1 Esfera Biológica**

La trisomía 21 es la cromosomopatía congénita más común a nivel mundial y a nivel nacional (42,43). Como síndrome sus primeras descripciones se le atribuyen a John Langdon Down en 1866 y 90 años después se identifica el cromosoma implicado y se le confiere el nombre de síndrome de Down (44).

El cromosoma 21 ha sido ampliamente reconocido como el causante del SD. La trisomía ocurre en la mayoría de las personas por la no disyunción (mecanismo del ciclo celular), con la presencia de 3 copias del cromosoma en todas las células (en cerca del 94-96% de los casos). El riesgo de presentar esta alteración cromosómica está aumentado en relación con la edad materna (43,44).

En un 3-4% de los individuos ocurre por traslocación de un cromosoma 21 a otro cromosoma, usualmente del cromosoma 21 al cromosoma 14 pero también puede ocurrir con los cromosomas 21 o 22 (43,44).

Existen también otros diagnósticos genéticos implicados en el síndrome, pero presentes en un porcentaje menor de los casos. El mosaicismo de la trisomía 21 ocurre en 1-2% de los casos, implica la existencia de varias células afectadas en la persona, pero no todas tienen las tres copias del cromosoma; se presenta usualmente con menos implicaciones clínicas e intelectuales. La trisomía parcial (menos de 1% de los casos) es en la que hay una duplicación de un segmento del cromosoma 21 (43,44).

El diagnóstico del síndrome actualmente puede realizarse de manera prenatal, con la limitante que existen áreas geográficas donde no se realiza, aunado a la disyuntiva bioética y legal con que se pueden enfrentar al tener el hallazgo durante el embarazo. También se puede realizar el diagnóstico postnatal guiado en primera instancia por la sospecha clínica, y confirmarlo, si está disponible, con las pruebas genéticas correspondientes (42,44,45)

Como grupo poblacional, las personas portadoras de síndrome de Down comparten ciertas características clínicas, sobre todo fenotípicas, identificables desde el nacimiento que pueden orientar

a un diagnóstico que debería eventualmente ser confirmado al realizar el cariotipo (prueba genética) (44). Fenotípicamente las primeras descripciones se remontan a 1838; se enumeran las siguientes características (46):

- Rostro redondeado y plano.
- Cráneo con el occipucio aplanado, pequeño en general.
- Ojos oblicuos y con hipertelorismo, cejas planas y sin reborde.
- Orejas redondas y pequeñas.
- Nariz pequeña.
- Lengua gruesa y grande.
- Boca en general pequeña.
- Redundancia de piel en cara posterior del cuello.
- Línea palmar única.
- Baja estatura.
- Hipotonía muscular.

Se han identificado la coexistencia de otras condiciones en los pacientes portadores de SD, algunas de las cuales se describen en los apartados subsecuentes subdivididas de una manera cuadrifuncional, a saber: esfera biológica, mental, cognitiva y social.

El avance en la práctica médica, en políticas de salud pública, en el acceso de distintos servicios de salud, entre otros, son parte de las razones por las cuales ha ido aumentando la expectativa de vida de este grupo poblacional, hecho que ha implicado que pase de ser una patología inicialmente pediátrica a una que también debe ser abordada en la geriatría, especialmente por la evidencia de que enfrentan un envejecimiento prematuro (3,44,47,48)

La atención médica de esta población suele ser diversa y especializada en edades pediátricas, pero conforme pasan a la edad adulta joven y adultez mayor, puede existir un alejamiento de los servicios de salud ante la carencia de atenciones dirigidas a las implicaciones de su síndrome (44)

A continuación, se desarrollan las comorbilidades de mayor relevancia que deben ser atendidas en la población adulta mayor con SD.

### 2.1.1 Cambios dermatológicos

La población con SD no está exenta de presentar patologías a nivel de piel y faneras, así como de cambios propios del envejecimiento; la literatura describe la aparición a edades más tempranas de algunas variaciones fenotípicas características como el cabello canoso prematuramente (antes de los 20 años) o el desarrollo de arrugas (por la laxitud de la piel sobre un tejido ligamentario normal) (26,35,49). Este envejecimiento prematuro se ha descrito como el resultado de múltiples mecanismos descritos en las teorías del envejecimiento como la disminución de las enzimas reparadoras del ADN o la alteración del metabolismo de radicales libres (50).

Las condiciones dermatológicas que se han observado en esta población son extensas, muchas veces no reportadas y desestimadas por considerarse de menor relevancia en comparación con otras comorbilidades de gravedad (49). A continuación, se ahondan la mayoría de las que tienen relevancia en la población adulta.

#### 2.1.1.1 *Anexos*

En el cromosoma 21 se localiza el gen que codifica la proteína precursora de amiloide; esta se expresa en la epidermis y estimula a los queratinocitos. Niveles elevados de esta proteína generan la oclusión de los folículos y puede conllevar la aparición de dos patologías frecuentes (50,51).

- Foliculitis (50,51): es una de las condiciones más comunes y ocurre en áreas como los muslos y los glúteos, suele ser poco reportada y puede inclusive llegar a ser crónica.
- Hidradenitis supurativa (50,51): también es una enfermedad con alta incidencia, y puede presentarse de manera concomitante o como un continuum con la foliculitis, también está asociada con obesidad y síndrome metabólico. Suele ser de aparición temprana durante la adolescencia.

#### 2.1.1.2 *Dermatitis peribuca*

Como se discute más adelante, la persona con SD puede presentar disminución del tono muscular aunado a la presencia de macroglosia, esto contribuye entre otros, al acúmulo de saliva a nivel oral y alrededores, lo que los hace propensos a presentar fisuras a nivel de los labios y queilitis angular, enfermedad periodontal precoz y además de aumentar el riesgo de infecciones oportunistas por

Candida (50). En fases iniciales, la dermatitis peribucal suele manifestarse como pápulas y placas alrededor de boca y mentón, pero puede avanzar a procesos más extensos (49).

Existe evidencia que ha identificado que las propiedades químicas de la saliva en el individuo con SD son diferentes, tiene un pH mayor y concentraciones de sodio, calcio, ácido úrico y bicarbonato aumentadas. El acúmulo de la salivación peri-oral genera cambio en el pH de la piel y posteriormente alteración en la barrera protectora de la misma (49).

### 2.1.1.3 *Eccema y xerosis*

Las dermatitis eccematosas y la xerosis son dos enfermedades comunes que ocurren en todos los grupos etarios de la población con SD.

- Dermatitis atópica y dermatitis irritante (50,51): no es tan prevalente; sin embargo, el uso de productos de higiene personal puede generar irritación cutánea, así como secreciones corporales abundantes como la saliva. La dermatitis atópica suele relacionarse también con la xerosis.
- Dermatitis eccematosa (50,51): con distribución principalmente a nivel de la cara, espalda y manos, puede estar relacionada con una reacción alérgica por contacto.
- Dermatitis seborreica (50,51): suele ser de aparición en edades tempranas, usualmente localizado a nivel de cuero cabelludo y cara.
- Xerosis (49–51): es la sequedad cutánea, una manifestación usual en el SD. Su mecanismo pareciera relacionarse con el envejecimiento de la piel y con la presencia de dermatitis atópica. Si bien suele tener una presentación difusa, las áreas que más se afectan son los tobillos, rodillas y piernas. Por el incremento de la resequedad se produce prurito y si el individuo se rasca, se produce liquenificación, excoriaciones e incluso sobreinfección de la piel.

Como parte de las medidas que se le debe recomendar a la persona con dermatitis se encuentra la hidratación de la piel evitando agentes que irriten y resequen aún más la piel, entre ellos el alcohol, detergentes y algunos jabones; idealmente el uso de emolientes debe ser indicado de manera individualizada según las características de cada persona. Si se presentan síntomas adicionales como prurito se podría utilizar agentes calmantes que no sean irritativos o empeoren el cuadro (por ejemplo glicina) (49).

Adicionalmente en la persona con SD se ha descrito la disbiosis cutánea, exacerbada por la desregulación del sistema inmune que se describe en apartados subsecuentes; se ha propuesto por algunos especialistas, incluir prebióticos en formulaciones de emolientes con el objetivo de mejorar el control bacteriano sin llegar a tener acciones bactericidas que alteren el equilibrio del microbioma de la piel (49,50).

#### *2.1.1.4 Infecciones e infestaciones cutáneas*

Si bien el apartado de inmunidad e infecciones se abarca más adelante, se introduce el hecho de que las personas con SD son propensas a desarrollar infecciones; no obstante, su hallazgo puede orientar a la presencia de negligencia como parte de un trastorno neuroconductual (TNC) relacionado con un síndrome demencial (35,50–52). Se dice, por lo tanto, que la alteración de la piel como barrera cutánea, aunado a malas condiciones de higiene y al cambio en la inmunidad de la persona con SD aumenta el riesgo de infecciones por hongos, bacterias y parásitos (49).

Dentro de las infecciones de origen cutáneo más identificadas están la escabiosis y la presencia de dermatofitos (35) manifestados como tiña pedís y onicomicosis (50,51), estas últimas encontrándose en edades pediátricas o en edades adultas principalmente en personas institucionalizadas(49).

Particularmente con la escabiosis, secundaria a la desregulación del sistema inmune, puede llegar a ser tan severa que su diagnóstico diferencial sea complejo, incluso confundiendo con enfermedades como psoriasis y eritrodermia generalizada (50).

Es usual identificar el impétigo dentro de las que son de etiología bacteriana, principalmente en edades pediátricas o en pacientes con TNC importante que no mantenga la higiene adecuada y haya exceso de rascado (49).

#### *2.1.1.5 Lesiones cutáneas malignas*

La presencia de melanoma y otros tipos de cáncer de piel, han sido poco descrita en la literatura médica actualizada de la población con SD, por lo que se recomienda mantener una vigilancia activa y, en caso de documentar una lesión sospechosa, completar el abordaje diagnóstico correspondiente (50,51).

#### *2.1.1.6 Manifestaciones de enfermedades autoinmunes*

La alopecia areata es más prevalente en la población con SD con reportes que van de un 1.3% a un 11% en comparación con la población general, en quienes se reporta de un 0.1 a 0.2%. Esta diferencia significativa está relacionada con la codificación de un gen (p78MX1) que se encuentra presente en el cromosoma 21 así como con la sobreexpresión de receptores para el INF también codificados en éste (26,50,51). Se considera una condición de aparición temprana, entre los 5 a 10 años y de predominio en el género masculino (50,51), pero que puede estar presente en la edad adulta no relacionada con el envejecer.

La población con SD también puede desarrollar psoriasis y artritis psoriásica, con incidencias entre un 0.5 a 8% reportados en la literatura; se ha identificado una relación con la obesidad, pero aún no se encuentra ampliamente estudiada (50–52).

#### *2.1.1.7 Manifestaciones de enfermedades hemato-oncológicas*

Existe una condición conocida como mielopoiesis anormal transitoria, de presentación principalmente en neonatos y considerada un estadio precursor de leucemia, que puede manifestarse con una enfermedad pustulosa a nivel de cara, tronco y extremidades, así como en zonas de trauma como los sitios de venopunción (50).

#### *2.1.1.8 Otras condiciones cutáneas benignas*

Los sirignomas son tumores benignos periorbitales que tienen mayor prevalencia en las personas con SD en comparación con la población en general, su aparición si está relacionada con la edad y se identifican principalmente en el género femenino (50,51).

La elastosis perforante es otra condición relacionada con la presencia del SD, pero ocurre principalmente en edades pediátricas, consiste en pápulas hiperqueratósicas en distintas áreas como la cara, el cuello, el abdomen y las extremidades; su tiempo de evolución es variable, pueden remitir pero dejar cicatrices crónicas (50,51).

La livedo reticularis es otra condición benigna que puede persistir desde la infancia hasta la adultez.

## RECOMENDACIONES GENERALES

Expertos en dermatología recomiendan un manejo proactivo que involucre no solo la acción del médico sino al paciente y a su persona de apoyo, se busca propiciar un ambiente de calidez y confianza con el individuo, de modo que se pueda realizar una examinación exhaustiva de la piel cuando se requiere, además periódicamente fortalecer medidas de cuidado personal como higiene, hidratación, aplicación de tratamientos tópicos (49–51).

De patologías específicas, se recomienda (49–51):

- Tamizar anualmente con examen físico completo que incluya piel y faneras a los pacientes para descartar la presencia de foliculitis e hidradenitis supurativa, presencia de infecciones crónicas o lesiones sospechosas de malignidad.
- En pacientes con alopecia areata es importante realizar tamizaje de enfermedades tiroidea con pruebas que inician desde los 6 meses de edad y se continúan anualmente desde el año a cada 1 o 2 años después de los 21 años.
- En pacientes xerosis se debe evitar el uso de agentes irritativos, utilizar una adecuada hidratación de la piel y emolientes de ser posible con prebióticos. La prescripción debe ser preferentemente individualizada, por lo que el abordaje por un dermatólogo puede ser beneficioso para la atención de la persona.

### 2.1.2 Cáncer

En términos generales es poca la literatura médica que habla sobre la incidencia, prevalencia y mortalidad en cáncer, entre la literatura existente hay contradicciones, en general por ser estudios de reporte de caso o casuísticas con un número pequeño de pacientes. Existen algunos estudios epidemiológicos con limitantes metodológicas en relación con la especificidad de las bases de datos utilizadas.

Dentro de la literatura existente, es llamativo que en esta población hay una menor prevalencia descrita de ciertas neoplasias como son los tumores sólidos, estimada como una disminución de 2 veces el riesgo, así como 1 en cada 6 a 8 personas portadoras de SD (26,35,53).

La frecuencia de tumores es variable según los estudios realizados. Algunos mencionan que los tumores más frecuentes son testículo y estómago (34) así como leucemia (34,39). Precisamente un estudio europeo (39) que da seguimiento a pacientes en Suecia y Noruega por más de 10 años

documentó que las personas con SD presentan 26 veces más el riesgo de presentar una leucemia aguda de cualquier tipo en comparación con la población general.

En relación con el cáncer de hígado, la literatura es contradictoria, por lo que aún no se puede generalizar la correlación entre esta neoplasia y el SD (34,54).

Como posibles explicaciones de esta tendencia se encuentra la teoría que exista un gen supresor de tumores en el cromosoma 21 de manera que al tener mayor cantidad de genes se disminuya el riesgo de tumores sólidos, sin ser una hipótesis confirmada. Otra razón de esto podría ser estadística, al tener una expectativa de vida menor, entonces fallecen antes de poder desarrollar la mayor incidencia de tumores en la vejez (26). Finalmente, se puede explicar la poca cantidad de neoplasias como las de cavidad oral, tracto digestivo, bronquios y útero por factores relacionados con la expectativa de vida (menor exposición a encuentros sexuales, menor uso de tabaco o alcohol) (53,54).

Se desconoce porqué hay menor incidencia de cáncer de próstata (53).

No hay guías de manejo específicos para neoplasias en población con SD (54) por lo que a continuación se dan algunas recomendaciones según estudios realizados en esta población en relación con neoplasias.

#### *2.1.2.1 Cáncer de mama*

Se considera que le cáncer de mama es cerca de 10 veces menos frecuente en las mujeres con SD que en población general (53). Esto puede estar en relación con una expectativa de vida menor y a una menopausia más temprana (34). Las mujeres con SD comparten otros factores de riesgo con la población general como la obesidad, sedentarismo, menor frecuencia de embarazos y la menor práctica de dar mamar.(53).

En un estudio estadounidense (55) se revisaron 993 mamografías realizadas en 684 mujeres con SD únicamente 2 de ellas fueron diagnosticadas con cáncer de mama. Otro estudio (56) contabiliza los falsos positivos de las mamografías (10 en un total de 122 mamografías) que induce a procedimientos invasivos como toma de biopsia.

Dada la baja incidencia de cáncer de mama en esta población (54) así como el alto costo psicológico, la necesidad de tolerar dolor y quedarse en una misma posición por un tiempo, la exposición a radiación en una población con mayor riesgo de neoplasias hematológicas y económico del costo de la prueba (55,56) se desaconseja el tamizaje de la población general con mamografía cada 2 años,

en cambio, se recomienda examen físico de mamas realizado por un profesional en salud anual y con base en hallazgos alterados solicitar mamografía, recordando que esta población difícilmente se realizará un buen autoexamen de mama (54).

#### *2.1.2.2 Cáncer de cérvix*

Es un tumor poco frecuente. No hay un consenso o guía. En un estudio francés (54) se recolecta bibliografía de donde se obtienen las siguientes recomendaciones: iniciar toma de citología desde los 25 años hasta los 65 años, evitar la toma de citología si la capacidad mental de la paciente no lo permite. Se debe individualizar el caso para decidir periodicidad de tomas de citología considerando por ejemplo si la paciente es sexualmente activa (54).

#### *2.1.2.3 Cáncer de testículo*

El cáncer testicular es frecuente en la población con SD con un rango de edad de aparición de los 15 a los 45 años (34,53). En un estudio (57) en pacientes hospitalizados se define un riesgo mayor en comparación con población general, con el sesgo de ser un estudio con pocos participantes. Clínicamente se sospecha ante cambios en volumen testicular o dolor a la palpación. A pesar de que podría ofrecerse el autoexamen como una forma de tamizaje, como esta población tiene deterioro cognitivo en rangos variables, es preferible que se realice examen físico por profesionales en salud anualmente con este fin. Además, se recomienda preguntar por antecedente de criptorquidia o la microlitiasis testicular (53), sin embargo, es importante recordar que en población general la microlitiasis testicular no se considera un factor de riesgo independiente para dicha neoplasia, se toma en cuenta si aparece en un contexto de infertilidad masculina en pacientes con síndrome de disgenesia testicular. Sí existen estudios donde hay una mayor incidencia de microlitiasis testicular en niños con SD (hasta 36% en esta población contra un máximo de 7% en niños de la población general) (58) .

#### *2.1.2.4 Leucemia*

El riesgo de leucemia es mayor en la población con SD en comparación con la general, principalmente en la pediátrica (34,57). En la población pediátrica con SD la predisposición de presentar leucemias agudas es igual entre las linfoides y las mieloides (59).

La leucemia mielocítica aguda tiene una clasificación especial según la Organización Mundial de la Salud en la población con SD llamada específicamente Leucemia Mieloide del síndrome de Down. Se trata de una leucemia de megacariocitos eritroides que se diagnostica antes de 5 años y tiene gran potencial de curación con quimioterapia (cerca de 90% sobrevivida a 5 años) (60,61). Esta leucemia frecuentemente se antecede del desorden transitorio mieloproliferativo que es una condición que aparece en el periodo perinatal donde se documenta la presencia de blastos en sangre periférica pero que frecuentemente tiene resolución espontánea (60,62). En relación con el tratamiento de las leucemias mieloides agudas, existen estudios donde se considera seguro y efectivo el uso de daunorubicina liposomal con citarabina como quimioterapéuticos tanto en adultos como en niños portadores de SD (60), otros autores recomiendan el uso de citarabina y antraciclinas entre otros quimioterapéuticos (61).

En los niños con SD, la leucemia linfocítica aguda tiene una presentación e inmunofenotipo similar a la población pediátrica general. Se ha descrito la utilidad de tratamientos con inhibidores del JAK1 y 2 como alternativas en pacientes adultos y pediátricos. Es llamativo que en las células neoplásicas de un paciente de población general con leucemia linfocítica aguda es frecuente encontrar una copia extra del cromosoma 21, sin conocerse aún la implicación de esto con la mayor incidencia de las leucemias en general en la población pediátrica con SD (62).

No hay recomendaciones específicas en cuanto a los sobrevivientes de tratamiento quimioterapéutico en la niñez por leucemias agudas en la literatura revisada.

#### *2.1.2.5 Tumores del tracto gastrointestinal*

En general los tumores sólidos son menos frecuentes en la población con SD en comparación con población general, con discreta mayor incidencia en tumores de páncreas y vesícula, esto en estudios de literatura médica en la que se encuentra principalmente estudios de casos (53,54).

Uno de los factores de riesgo para el desarrollo de neoplasia gástrica (carcinoma y linfoma gástrico) es la alta prevalencia de infección por *Helicobacter pylori*. Los adultos con SD tienen mayor riesgo de presentar enfermedad celíaca, sin traducirse en un mayor reporte de casos de linfoma intestinal(54). Se recomienda la erradicación de *Helicobacter pylori* para disminuir este riesgo.

Hay relativamente pocos reportes de tumores colorrectales, en un estudio (39) se documenta una incidencia 2,1 veces mayor en esta población con una mortalidad 3,3 veces mayor. Entre los factores

de riesgo para tumores colorrectales se documenta un alto consumo de alimentos calóricos y el sedentarismo. El cáncer colorrectal se considera de baja incidencia en la población con SD. No hay consenso sobre cuándo y cómo tamizar, por lo que extrapolan tamizaje de población general. Se recomienda por un lado realizar tamizaje como a población general; por otro lado, iniciar a edades más tempranas, con sangre oculta en heces(54).

La neoplasia de vesícula se reporta con mayor incidencia en la literatura en general en poblaciones con discapacidad intelectual, incluyendo el SD. El principal factor de riesgo para el carcinoma de vesícula es la presencia de litiasis vesicular, así como para colangiocarcinoma la litiasis intrahepática es un factor de riesgo. Se describe litiasis vesicular en población con SD asociado a hipomotilidad de la vesícula biliar, así como presencia de *Helicobacter pylori* en bilis, lo cual también es un factor de riesgo para neoplasias de páncreas y de vía biliar. Se recomienda para disminuir el riesgo de estas neoplasias la erradicación de *Helicobacter pylori* y la colecistectomía electiva al documentarse colelitiasis (54).

### 2.1.3 Desórdenes cardiovasculares

Los desórdenes cardiovasculares (CV) son patologías frecuentes en las personas con SD; se ha descrito entre otras la presencia de cardiopatías congénitas (CC), la susceptibilidad al desarrollo de hipertensión arterial pulmonar (HTP) y la aparición de otras comorbilidades de riesgo como la obesidad y la apnea obstructiva del sueño (63).

Las CC son la causa más común de fallecimiento en menores de 20 años y en la literatura actual otros tipos de enfermedad cardiovascular han tomado relevancia como causa de muerte en mayores de 20 años (64).

La atención en salud debe iniciar desde el momento del diagnóstico presuntivo o confirmado del síndrome, esto puede ocurrir desde la etapa prenatal inclusive. En relación con las enfermedades de origen CV, se recomienda realizar un tamizaje durante el segundo semestre de embarazo, entre las semanas 18 a 22, de modo que se ahonde en una valoración estructural del corazón. Si el diagnóstico de la trisomía se realiza durante el periodo postnatal, los expertos sugieren vigilar desde el nacimiento por signos clínicos que orienten a una enfermedad congénita concomitantemente con un estudio ecocardiográfico, en caso de no tener el acceso a este último, mínimo se debe enviar un electrocardiograma y radiografía de tórax (63).

Las recomendaciones para el abordaje diagnóstico y/o seguimiento de las patologías cardíacas en los adultos jóvenes y adultos mayores varían según la literatura, las guías americanas y del Reino Unido sugieren la realización primero de examen físico y si hay alguna alteración se puede complementar con un ecocardiograma, mientras que las guías españolas sugieren realizar ecocardiograma cada 10 años desde la adolescencia hasta los 40 años y posteriormente cada 5 años (65).

### *2.1.3.1 Cardiopatías congénitas*

Las CC son la principal causa de muerte y morbilidad durante los dos primeros años de vida de la persona con SD; dependiendo de la estadística que se revise se ha reportado que pueden estar presentes en cerca de un 40 a 63.5 % de los individuos (66), o una incidencia de 18.8 por cada 100 individuos por año durante los primeros 3 años de vida (67)

En la edad adulta, se ha identificado una prevalencia mayor en grupos etarios de entre 18 a 39 años (37.2%) en comparación con adultos mayores de 40 años (9.6%) (47). Esta diferencia se ha relacionado con los avances en las intervenciones quirúrgicas cardíacas acontecidos en las últimas décadas, así como el mayor acceso a las mismas (47).

Molecularmente se ha propuesto que la trisomía genera una “amplificación de genes” ya que en el cromosoma 21 están codificados genes que son importantes para el desarrollo de la matriz extracelular del septum y del miocardio y como población, esto puede aumentar el riesgo de una cardiopatía (64,66).

El tipo de CC dominante en la población varía de acuerdo con el área geográfica que se investigue (45,66); En la literatura internacional, las CC más comunes en el SD a nivel de Europa y Estados Unidos son los defectos del septo atrio-ventricular seguidos por los defectos del tabique ventricular, la tetralogía de Fallot y el conducto arterioso permeable aislado. Mientras que a nivel de Latino América se ha identificado como las CC más comunes los defectos del tabique atrial. (66)

A nivel nacional el registro de anomalías congénitas se realiza a través del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) como se discutirá más adelante; para el año 2019 y 2021 las cardiopatías congénitas más frecuentes a nivel de Costa Rica fueron: el defecto del tabique ventricular cardíaco, el defecto del tabique auricular y el conducto arterioso permeable (pasando a primer lugar en el 2021); se destaca que estos datos obtenidos no necesariamente se presentaron en niños con SD (45,68).

Los adultos con SD que tienen cardiopatías congénitas y otras lesiones cardíacas pueden requerir una intervención quirúrgica de novo o por segunda vez (o más); sin embargo, durante la adultez usualmente se suman factores de riesgo CV adicionales por la presencia de otras comorbilidades que pueden ensombrecer un plan de cirugía (63).

### *2.1.3.2 Hipertensión Pulmonar*

Esta población tiene un riesgo elevado de HTP persistente, un diagnóstico temprano de una cardiopatía congénita e intervención precoz puede disminuir el riesgo de desarrollar HTP. La presencia de HTP no solo implica un aumento de la morbimortalidad de la persona, sino que afecta negativamente la calidad de vida e incrementa el riesgo perioperatorio en caso de que el individuo amerite alguna intervención quirúrgica (63).

El mecanismo por el cual se desarrolla la HTP no está adecuadamente dilucidado, fisiopatológicamente puede ser de origen precapilar como en la HTP relacionada con displasia broncopulmonar, o post capilar que se presenta por ejemplo en adultos mayores con obesidad, síndrome metabólico u otras alteraciones de cámaras cardíacas izquierdas (63).

En términos generales, el manejo no varía en comparación con la población sin SD; sin embargo, el diagnóstico puede presentar retrasos en el inicio y titulación del tratamiento, por un lado, pruebas como la caminata de 6 minutos y mediciones de la capacidad de ejercicio podrían no ser aplicables por la tolerancia al ejercicio o la comprensión adecuada de las indicaciones, y por otro, hay múltiples comorbilidades que se pueden presentar que eventualmente pueden interferir en el manejo (63).

Con respecto al tratamiento farmacológico existente para el manejo de la HTP, se ha descrito que existe una menor respuesta a vasodilatadores pulmonares incluyendo el óxido nítrico u otros fármacos como el sildenafil; el Bosentan, es otro medicamento que no ha demostrado mejoría en la calidad de vida ni en la resistencia al ejercicio (64).

La vigilancia y tamizaje por HTP se debe mantener activa a lo largo de toda la vida y en caso de identificarse, el paciente debe ser referido a centros especializados para continuar con su manejo (63).

### *2.1.3.3 Insuficiencia y falla cardíaca*

La falla cardíaca y su hospitalización secundaria pueden ocurrir con mayor prevalencia en pacientes portadores de SD con una cardiopatía crónica en comparación con grupos etarios sin el SD; esta

primera (cardiopatía), sin importar si es por una causa congénita o adquirida, eleva a su vez el riesgo de mortalidad intrahospitalaria (63).

Si bien la mayoría de los estudios extrapolan la información de la población en general al SD, la terapia farmacológica no dista de aquella ya establecido en pacientes con falla cardiaca avanzada sin SD, por lo que se sugiere brindar un manejo optimizado anti-falla y en caso de que así se requiere, se considera que el padecer la trisomía no es un criterio de exclusión de trasplante pulmonar y/o cardiaco (63).

#### *2.1.3.4 Factores de riesgo cardiovascular*

A pesar de que los pacientes con SD pueden tener niveles mayores de sedentarismo, dislipidemia y presentar rasgos fenotípicos como la obesidad en comparación con la población general, factores que se han descrito clásicamente con de riesgo CV en contexto de incremento de eventos adversos como infartos al miocardio e incluso morbimortalidad, el grupo con SD tiene una menor incidencia en el desarrollo de eventos CV adversos (64).

Dentro de los posibles mecanismos que generan esta diferencia, se ha propuesto que, al existir niveles altos de adiponectina en el SD, se genera un efecto beneficioso en el metabolismo del tejido adiposo y en la función endotelial (69). De hecho, la población con SD se considera una enfermedad libre de aterosomas; no obstante, no hay estudios suficientes en la población adulta mayor (64).

Otro factor de riesgo CV clásico es la HTA, a diferencia de la población en general, una característica previamente descrita por la literatura, es la presencia de bajos niveles de presión arterial durante el reposo; un estudio recién publicado (64), en el que se realiza una revisión sistemática, se encontró que en los hombres mayores de 40 años las presiones sistólicas son menores aunque en los menores de 40 años, manejan niveles de presión arterial similar a la población general.

En esta misma investigación (64), se describe que las mujeres con SD sí tienen un mayor riesgo de HTA comparado con los hombres portadores de la trisomía, a pesar de que se ha cuestionado si la diferencia se da por influencia hormonal, aún no se ha identificado una relación causal para esta.

En los mayores de 30 años, hay reportes de más presencia de hipotensión en comparación con HTA; si bien la fisiopatología no está bien dilucidada, se ha propuesto como explicación la existencia de alteraciones en la regulación vascular en los individuos con SD (67) .

Adicionalmente, como grupo poblacional, se ha descrito intolerancia al ejercicio y fatiga en relación con el desarrollo de disautonomías, en las que se presenta una disfunción del sistema nervioso

autónomo que se manifiesta con respuestas vagales inapropiadas, incompetencia cronotrópica evidenciada como el desarrollo de taquicardia postural ortostática y además una pobre regulación de catecolaminas y cortisol (64) (46).

Por último, no menos importante, se ha identificado que el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica que, para ambos géneros, hombres y mujeres con SD, incluso comparándose por grupos etarios, tienen menor riesgo absoluto en comparación con la población sin SD (64).

Tanto la apnea del sueño, la obesidad y la diabetes, factores de riesgo CV, se abordan más adelante.

#### *2.1.3.5 Consideraciones particulares en el manejo médico y quirúrgico*

Es importante considerar que la profundidad de los fallos cognitivos, conductuales y físicos que pueda tener una persona con SD interviene en el manejo óptimo del manejo perioperatorio por múltiples variables: dificultad para comunicar síntomas, bajos niveles de actividad física, mal apego a tratamiento farmacológico, transgresión dietética, entre otros. De la misma manera, estos son factores que también pueden limitar la realización de estudios complementarios como el ecocardiograma, un cateterismo o una prueba de desempeño físico, por ejemplo. (63).

Durante el proceso de definir si se requiere o no una intervención quirúrgica para la corrección de una cardiopatía, es vital que exista la discusión como parte del abordaje de la expectativa de vida de la persona y la calidad de vida, de modo que la decisión se tome de la manera mejor informada posible. No obstante, se recalca que el manejo no debe diferir de otras personas que no presenten la trisomía 21 (63).

Existen particularidades propias de la persona con SD que deben guiar la eventual realización de una valoración preoperatoria para someter al paciente a un procedimiento quirúrgico; no obstante, se sale del alcance y objetivos de esta investigación el ahondar en ellos.

Sí se enfatiza que como población no están exentos de presentar enfermedad periodontal y gingivitis severa (por causas multifactoriales como alteración en el pH salival, mala higiene, TNC; todas patologías que se abordan en apartados subsecuentes); en caso de que se vaya a someter a un procedimiento sobre todo de índole cardiorrespiratoria, se requiere una valoración odontológica previa y la consideración de cobertura profiláctica adecuada con el objetivo de prevenir complicaciones mayores como una endocarditis infecciosa (64).

## RECOMENDACIONES GENERALES

En quienes ya tienen una enfermedad cardíaca conocida, HTP y/o SD, los expertos recomiendan que se realice evaluación de su condición CV en intervalos regulares, así como una evaluación periódica de la capacidad aeróbica (63).

Se debe promover la actividad física regular de modo que se mejore el rendimiento cardiovascular, el control del peso y la calidad de vida.

### 2.1.4 Diabetes

En comparación con la población en general, se ha encontrado que hay una prevalencia más elevada de diabetes en adultos con SD mayores de 30 años, 2.7% vs 5.5% respectivamente (2,67) así como incidencia más elevada que población general (1,55 por 1000 personas por año vs 0,38 por 1000 personas por año respectivamente entre 5 y 14 años y de 2,75 por 1000 personas por año contra 0,68 por 1000 personas por año en un rango de edad de 15 a 24 años, duplicándose en el rango de edad de 25 a 44 años) (70).

Dentro de la población con SD, en estudios poblacionales, se ha determinado que la incidencia de diabetes mellitus de tipo 1 (DM<sub>1</sub>) es menor que la diabetes mellitus de tipo 2 (DM<sub>2</sub>), con valores de 12,9% vs 87,9% respectivamente, en igual proporción entre hombres y mujeres. En comparación con estudios anteriores, se documenta un aumento en la incidencia de ambos tipos de diabetes en comparación con estudios poblacionales de hace 30 años (70).

A diferencia de la población general, donde la incidencia de la diabetes aumenta conforme se aumenta la edad durante la vejez, en la población con SD alcanza un pico de incidencia tanto en hombres como en mujeres entre los 45 y los 55 años; luego tiende al descenso (70).

#### 2.1.4.1 Diabetes mellitus tipo 1

La presentación de la DM<sub>1</sub> es a edades más tempranas (cerca de los 8 años contra 14 años en la población general) (4), con un pico de diagnóstico a los 2 años y el otro en la adolescencia temprana (71). Por ejemplo, en menores de 2 años la incidencia de DM<sub>1</sub> alcanza un 17% en población con SD en comparación con 4% en población general a esa misma edad (71,72). Un estudio danés en niños se demostró que la prevalencia de DM<sub>1</sub> es 4,2 veces mayor en población con SD en comparación con

población general (71). En algunas series de casos se ha determinado que si el diagnóstico se hace en menores de 30 años con mucha certeza será una DM<sub>1</sub> (57).

Aún se desconocen los mecanismos de la fisiopatología de la DM<sub>1</sub> en la población con SD; se postula que las alteraciones del sistema inmunológico y la disfunción del timo pueden participar en ella. Así mismo, se teoriza sobre la importancia de genes y proteínas reguladores de enfermedades autoinmunes como es la proteína reguladora autoinmune, la cual está codificada en el cromosoma 21. Por otro lado, el gen que codifica para la proteína amiloide también se encuentra en dicho cromosoma y el depósito de esta proteína en el páncreas es parte de la fisiopatología de la DM<sub>1</sub> (4).

No hay correlación entre el IMC y el desarrollo de DM<sub>1</sub> en el estudio poblacional sobre incidencia de esta enfermedad en portadores de SD (70).

No existen guías de tamizaje y manejo para la población con SD, sin embargo, en la literatura se reporta que el uso de insulina se realiza con esquemas simplificados y, en general, esta población tiene mejor control glicémico en comparación con población general (71).

#### *2.1.4.2 Diabetes mellitus tipo 2*

La incidencia de DM<sub>2</sub> en el estudio poblacional de Reino Unido (70) fue máxima en el rango de edad entre 5 y 34 años y es 10 veces mayor en el rango de edad de 5 a 14 años en comparación con la incidencia de la población general y es 2 veces mayor en población de más de 54 años con SD(70).

La relación entre el SD y la DM<sub>2</sub> no está tan claro como en la DM<sub>1</sub>. En cuanto a su asociación con la obesidad, los adultos con SD suelen asociar la presencia de obesidad, sedentarismo, síndrome metabólico y esto aumenta el riesgo de desarrollar DM<sub>2</sub>. La obesidad de estos pacientes suele ser más centrípeta, por lo que se correlaciona fisiopatológicamente con la resistencia a la insulina en tejidos periféricos, como el músculo (4). Existe un mayor riesgo de desarrollar DM en pacientes con sobrepeso y obesidad en comparación con población general, con un IMC medio de 34,3 kg/m<sup>2</sup> en portadores de SD contra 33,2 kg/m<sup>2</sup> en población general al diagnóstico (70).

La adipogénesis central suele ser más rápida que su vascularización, por lo que se ha documentado necrosis e inflamación en tejido adiposo central en la población con SD obesa (principalmente TNF alfa e IL-6), lo cual también deriva en resistencia a la insulina. Finalmente, la resistencia a la insulina deriva en DM<sub>2</sub> (4).

Otro componente importante de la fisiopatología es la disfunción de la célula beta del páncreas. El gen S100B se encuentra codificado en el cromosoma 21 y codifica a una proteína que se une a calcio y participa en distintos procesos celulares. Modelos murinos sin dicho gen tienen menos hiperglicemia y mayor tolerancia a la glucosa cuando se intenta inducir DM<sub>2</sub>. Otros genes implicados en la disfunción de la célula beta son el gen regulador de la calcineurina 1 y el gen DYRK1A, ambos presentes en el cromosoma 21 al estar implicados en el desarrollo y función de dicha célula (4).

Se considera que la edad de diagnóstico de DM<sub>2</sub> es menor en la población con SD en comparación con población general con una media de edad al diagnóstico de 38 años contra 53 años respectivamente (70).

#### RECOMENDACIONES PARA PACIENTES CON DM1 Y DM2 CON SD

Se recomienda la medición de hemoglobina glicosilada como prueba diagnóstica tanto de DM<sub>1</sub> como de DM<sub>2</sub>, sin dar recomendaciones en la literatura sobre frecuencia de tamizaje en población con SD (70,71). Tomando en cuenta el riesgo asociado en esta población por el envejecimiento prematuro, se sugiere tamizar a los adultos con SD a partir de los 30 años y cada 3 años con hemoglobina glicosilada o glicemia en ayunas y si tienen otras comorbilidades asociadas como obesidad, se debe iniciar el tamizaje a los 21 años (2,67).

#### 2.1.5 Epilepsia

La población con SD tiene mayor prevalencia de epilepsia en comparación con población general (73). En un estudio (74) se definió que las crisis convulsivas son la segunda causa de hospitalización. Esta enfermedad tiene una presentación inicial de carácter bimodal, con un pico en la primera infancia (en menores de 3 años) y otro en adultos de más de 30 años (67,73,75).

Hay pacientes que llegan a la vejez con un diagnóstico de epilepsia que se realizó en edades más tempranas; estas personas frecuentemente tienen crisis convulsivas de inicio con pérdida de consciencia (antes llamadas generalizadas), tónico-clónica o crisis de inicio focal con o sin compromiso de consciencia (35).

Por otro lado, están los pacientes que hacen un debut de epilepsia en edades avanzadas o de inicio tardío y frecuentemente se relacionan con el inicio de un síndrome demencial, particularmente EA (35,73,75), así como el proceso de envejecimiento cerebral (52). En cuanto a la fisiopatología es de

gran importancia el acúmulo de beta amiloide el cual induce degeneración sináptica, remodelado de circuitos neuronales y alteración en la sincronización de redes neuronales. Esto ocurre por la alteración en el potencial de membrana que induce el beta amiloide, específicamente el tipo 1-42, lo cual se asocia con irritabilidad cortical y por tanto tiene un efecto epileptogénico. Otro mecanismo que induce la hiperexcitabilidad es la disminución de la inhibición de las vías gabaérgicas por la presencia del beta amiloide soluble. La relación es bidireccional, en cuanto que las crisis convulsivas favorecen el depósito de beta amiloide (73,75).

La prevalencia de crisis convulsivas sin un desencadenante específico aumenta con la edad después de los 45 años y se ha descrito que corresponde con la aparición de síntomas de la EA. El hecho que ocurra la primera crisis convulsiva después de los 40 años es altamente sugestivo del desarrollo de síntomas de EA. La EA es un factor de riesgo para el desarrollo de epilepsia en población general, y es 10 veces mayor en población con SD (73,75).

En cuanto al diagnóstico, una única crisis convulsiva no desencadenada en una persona con SD y EA criterios diagnósticos para epilepsia y es necesario iniciar tratamiento farmacológico, ya que el riesgo de recurrencia es del 70% en los siguientes meses. Es importante buscar causas desencadenantes como alteraciones metabólicas, infecciones, privación de sueño, trauma craneoencefálico o falla a la medicación cuando existe diagnóstico de epilepsia de previo (73).

Clínicamente, las crisis convulsivas más frecuentes en los adultos con SD y EA son las mioclonías y las tónico-clónicas con compromiso del estado de consciencia. Existe la epilepsia por mioclonías de aparición tardía en personas con SD; los episodios aumentan en frecuencia conforme envejecen y presenta mayor resistencia al tratamiento lo que implica un riesgo de caídas elevado. Esta enfermedad no correlaciona con hallazgos del electroencefalograma, por lo que un estudio de estos sin actividad epileptogénica no debe descartar el diagnóstico (73,75,76).

En cuanto a fármacos utilizados, los antiepilépticos se encuentran dentro de las drogas más ampliamente prescritas en esta población, dentro de estos, la fenitoína asocia importantes efectos adversos como sedación y deterioro del estado cognitivo (47,77). La respuesta al tratamiento en general es buena (73). En pacientes con mioclonías, la escogencia del antiepiléptico debe ser seleccionado con precaución., en especial con la lamotrigina que puede empeorar las mioclonías. En general se recomienda un antiepiléptico de amplio espectro con buena respuesta en mioclonías, a iniciar en dosis bajas y avanzar despacio, idealmente en monoterapia. La droga recomendada para este caso es el levetiracetam; otra alternativa es el ácido valproico en monoterapia o la combinación

de estas dos opciones. Es posible combinar estos fármacos con inhibidores de acetilcolinesterasa cuando además de la epilepsia tenga EA (73).

### 2.1.6 Enfermedades tiroideas

La prevalencia de las enfermedades tiroideas son las endocrinopatías que más se presentan en la población con SD, se ha reportado que hasta un 40-50% de los adultos con SD de 30 años llegan a padecer de hipotiroidismo y su riesgo de aparición incrementa con la edad (34,35,52). La disfunción tiroidea puede ser por hipotiroidismo congénito, subclínico o adquirido (por tiroiditis autoinmune o no autoinmune) e hipertiroidismo (71,78,79).

#### 2.1.6.1 Hipotiroidismo

Puede ser congénito o adquirido durante la vida; a diferencia de la población general en la que predomina en mujeres, en el SD se presenta una distribución equitativa entre géneros.

En la mayoría de los casos, la etiología es indeterminada, pero se ha identificado hipoplasia y agenesis tiroidea, y en muy pocos casos se ha detectado la presencia de anticuerpos antitiroideos (71,78).

Existen otros mecanismos propuestos (71,78):

- a. Respuesta exagerada al estímulo de la hormona liberadora de tirotrópina (TRH, por sus siglas en inglés), se observa en edades tempranas, pero después de los 30 años esta tiende a disminuir, lo que sugiere que existe una maduración retardada del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.
- b. Secreción inapropiada de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) que ocurre por una resistencia periférica a las hormonas tiroideas por disfunción del receptor.
- c. Liberación inapropiada de TSH de origen central, se da secundario a atrofia a nivel de la sustancia nigra, que genera menor liberación de dopamina, esta última necesaria para la inhibición de la liberación de TSH. Se observa principalmente en adultos mayores con SD.
- d. Respuesta exagerada a INF que puede inducir a una tiroiditis inmunomodulada.
- e. Proceso autoinmune autolimitado, es poco reportado en personas con SD, secundario a anticuerpos antiperoxidasa; el riesgo incrementa con la edad.

Clínicamente las personas con SD pueden tener una presentación a edades más tempranas y estar estrechamente relacionada con otras enfermedades autoinmunes como diabetes tipo I, alopecia y

enfermedad celiaca (EC) (71,78). Se caracteriza bioquímicamente por el descenso en la secreción de TRH y niveles elevados de TSH (4).

El hipotiroidismo no tratado puede generar consecuencias negativas sobre el desarrollo cerebral e intelectual, así como en la estatura, en el tono muscular, en el desarrollo de anemia, en la función cardíaca y en la respuesta a la HC (71,78).

En cuanto al uso de fármacos para el control del hipotiroidismo, de acuerdo con las guías británicas se recomiendan iniciar cuando hay identificación de un hipotiroidismo subclínico, es decir, a partir de niveles de TSH > 10 mUI/mL aún sin la presencia de síntomas (71); sin embargo, dependiendo de la literatura, algunos autores sugieren iniciar cuando se pasa de hipotiroidismo subclínico al desarrollo de síntomas o hay presencia de auto anticuerpos (78).

Los medicamentos son indicados en igual proporción tanto en adultos jóvenes como en adultos mayores (52); con el uso de levotiroxina se ha reportado mejoría en el desarrollo motor y estatura en infantes de 2 años, además de encontrar una mejoría en los niveles de tiroxina (T4) libre (79).

#### *2.1.6.2 Hipertiroidismo*

Es menos común en comparación con el hipotiroidismo; sin embargo, es más presente en la población con SD en comparación con la población en general y suele ocurrir en edades infantiles y en adultos jóvenes (71).

Se identifica principalmente por la clínica y no necesariamente por el hallazgo a través del tamizaje. Principalmente ocurre por enfermedad de Graves, que en este grupo tiene una presentación más temprana a edades más jóvenes y suele estar relacionado con otras enfermedades autoinmunes, pero sin la diferenciación por género que ocurre en la población general (71,78).

El tratamiento se debe iniciar cuando hay tirotoxicosis clínica; no obstante, la vía más recomendada no se encuentra dilucidada, ya sea por fármaco, cirugía o el uso de yodo radiactivo, la decisión debe ser individualizada según cada caso (71,78).

#### RECOMENDACIONES GENERALES

Al considerarse una causa reversible de deterioro cognitivo, un adecuado control de la enfermedad tiroidea puede mejorar la función cognitiva y metabólica (2,35). Las distintas guías internacionales recomiendan el tamizaje por enfermedades tiroideas desde el nacimiento, a los 6 meses y al año, y

posteriormente se continúa de por vida de manera anual, con la medición de muestras venosas de TSH y T4 libre (2), la medición por anticuerpos se recomienda por las guías británicas desde el primer año de vida y cada 1 o 2 años, de por vida (78).

### 2.1.7 Cambios inmunológicos e infecciones

La población con SD puede tener características de inmunodeficiencia y de desregulación inmunológica, esto se puede ver representado por el desarrollo no solo de infecciones respiratorias superiores e inferiores, sino también de condiciones autoinmunes como la tiroiditis de Hashimoto, la EC o la diabetes tipo I, entre otros (50,51).

Se ha identificado que existe alteración de la inmunidad humoral y celular (35,39), específicamente en cuanto a disminución en número total de linfocitos y disfunción de éstos (39), monocitos atípicos, quimiotaxis deficiente, citoquinas anormales y una respuesta inadecuada por parte de los anticuerpos (50).

#### 2.1.7.1 Enfermedades autoinmunes

El riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes de este grupo está explicado en parte por diversos mecanismos.

Existe un gen regulador de la autoinmunidad que se codifica en el cromosoma 21, en las personas con SD se ha observado una expresión reducida de éste lo que los hace más propensos al desarrollo de condiciones autoinmunes ya que está implicado en la función de los linfocitos T (50,51).

Otro mecanismo de riesgo descrito es la presencia de INF hiperactivo; en el cromosoma 21 también están codificados cuatro subunidades para receptores INF que se sobre expresan en muchas células de las personas con SD (50,51). Este mecanismo ha justificado la aparición de enfermedades como la alopecia y el hipotiroidismo de causa autoinmune.

#### 2.1.7.2 Inmunidad celular

En relación con la inmunidad celular, en el sistema inmune adaptativo se describe disminución en el número de linfocitos T CD4+, desbalance en las poblaciones en sangre periférica con reducción del número de linfocitos naïve y aumento de los linfocitos T reguladores deficientes por menor actividad inhibitoria en comparación con controles sin SD (27,28). En otros estudios se documenta sobre

activación de los linfocitos T CD4+ naïve por efecto de la IL-6, lo cual confiere desregulación del sistema inmunológico (80). Así mismo, se describe anomalías en el timo, tanto en reducción de su tamaño macroscópico como en reducción e ineficacia de la maduración de los linfocitos T intratímicos en poblaciones con SD de menos de 6 años (25,27).

Las alteraciones humorales se describen como un menor número de linfocitos B circulantes y disfunción de los linfocitos B de memoria. Se evidencia peor respuesta a la vacunación en personas con SD (27). Hay descrito un menor número de inmunoglobulina (Ig) M sérica, comprometiendo, entre otras cosas, la inmunidad de las mucosas, lo cual tiene impacto directo en el aumento del riesgo de infecciones respiratorias. En esta población hay un mayor número de autoanticuerpos, lo cual se relaciona con mayor frecuencia de enfermedades autoinmunes, principalmente del sistema endocrino (28).

#### *2.1.7.3 Inmunidad innata*

En cuanto a la inmunidad innata, en la población con SD se describe menor número de granulocitos en sangre periférica, menor número de células dendríticas y disminución en número y función de células NK, sin embargo, particularmente con las células NK, hay hallazgos contradictorios en la literatura (27,28).

#### *2.1.7.4 Infecciones*

La población con SD tiene mayor riesgo de presentar infecciones y que éstas sean más severas (81). Algunos autores plantean que la incidencia de enfermedades infecciosas tiene una distribución bimodal, en la juventud y luego en la adultez mayor, luego de los 50 años (82). La enfermedad infecciosa más frecuente de esta población es la neumonía, la cual además de poder ser adquirida en la comunidad con un mecanismo fisiopatológico que no difiere del de la población general, ellos tienen más riesgo de presentar una neumonía por broncoaspiración, ya que tienen cambios propios del SD como del envejecimiento, como son la disminución de la peristalsis esofágica, menor sensibilidad faríngea con disminución del reflejo tusivo y trastornos deglutorios (35,39,83). Esta enfermedad es la principal causa de hospitalización en la población con SD (74,81) y una de las principales causas de reingreso hospitalario (74).

En términos generales, las personas con SD tienen 12 veces más riesgo de mortalidad por infecciones de acuerdo con un estudio realizado en esta población en ambiente hospitalario (39,81).

En un estudio estadounidense (81) retrospectivo con una población de más de seis mil participantes con SD con una edad media de 25 años se documentó contra población sin SD los primeros tenían más riesgo de presentar una neumonía por distintas causas (aspiración 10 veces, viral 13 veces, bacteriana 4 veces y por neumococo 6 veces) así como de otitis externa e infecciones en piel. Contrariamente, la población con SD estudiada tuvo menos riesgo de presentar infecciones por influenza, faringitis estreptocócica, infecciones de vía respiratoria superior, amigdalitis, laringitis, bronquitis, fiebre escarlatina, mononucleosis, varicela, hepatitis, enteritis e infecciones de transmisión sexual (vaginosis bacteriana, clamidia, herpes genital, virus de inmunodeficiencia humana adquirida (VIH), papiloma humano, enfermedad pélvica inflamatoria y tricomoniasis) (81).

En cuanto a la infección por COVID-19, hay evidencia que confirma que las personas con SD que ameritaron internamiento por dicha infección tuvieron cuadros más severos en comparación con población general, con mayor incidencia de otras infecciones, síndrome de distrés respiratorio del adulto y necesidad de ventilación mecánica (81,84). También en un estudio estadounidense (84) que determinó que la edad promedio de los pacientes hospitalizados por COVID era 10 años menor en las personas con SD que en población general, con una media de edad de 54 años.

#### *2.1.7.5 Inmunizaciones*

En Costa Rica, no existe una guía de vacunación específica para la población pediátrica o adulta portadora de SD. Esto también se encuentra en las guías de vacunación de los Estados Unidos. En el único país donde se documenta una guía de vacunación particular para la población pediátrica con SD es en España y este esquema es el que se usa en general como referencia para las recomendaciones de vacunación de niños con SD. En adultos no se encuentran guías de vacunación específicas para esta población.

Como se ahondó en el apartado 2.1.7 sobre los cambios del sistema inmunológico, la población con SD tiene una inmunogenicidad de menor duración y con menor respuesta a la vacunación en comparación con población general, así como respuestas inmunogénicas heterogéneas en esta población (85,86).

El comité asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría determinó un esquema de vacunación para el niño con SD aclarando que son recomendaciones sin gran sustento de evidencia científica por falta de estudios en la población en cuestión, sino que se generalizan de estudios en población general. También se enfatiza en que el hecho de portar SD no es un criterio para excluir de los esquemas de vacunación de la población general (85–87).

Este esquema de vacunación mencionado incluye entre otras vacunas contra hepatitis B, difteria, tétanos y tosferina, sarampión, rubeola y parotiditis, neumococo, influenza y hepatitis A (85).

De las enfermedades infecciosas inmunoprevenibles que pueden tener alguna implicación en la adultez se puede especificar lo siguiente:

- La hepatitis B es una enfermedad que tiene la capacidad de cronificar a una cirrosis y que en población con SD tienen más riesgo de presentarla, especialmente en personas que viven en hogares de larga estancia. Existen estudios específicamente en niños con SD que han demostrado tasas de seroconversión de más del 93%, sin embargo, también hay estudios que reportan tasas de seroconversión bajas que no alcanzan el 50% en niños (85). Por esta razón se recomienda realizar seguimiento de serologías en niños de 1 año para verificar seroconversión y en caso de no documentarse proponer un nuevo ciclo de vacunación (85,86,88).
- Difteria: la inmunogenicidad contra el toxoide diftérico es adecuada en los portadores de SD. Sin embargo, la respuesta del componente acelular de la vacuna contra la tosferina y el anti-tétano tienen una respuesta insuficiente en cuanto a poca formación de anticuerpos específicos en la primera y poca respuesta inmunológica de memoria del segundo. Los títulos de Ig contra este componente acelular de tosferina es insuficiente aún luego de 3 dosis. Por tanto, la recomendación es completar el esquema de la infancia y continuar con esquema de por vida en la adultez como en los esquemas de adultos (85).
- Sarampión, rubeola y parotiditis: Un estudio en adultos con SD institucionalizados demuestra adecuada seroconversión ante sarampión y parotiditis con menor seroconversión en rubeola. Esto invita a la vigilancia de esta enfermedad en población adulta (85) y a verificar la seroconversión contra rubeola (86).
- Neumococo: está indicada ante la importante incidencia de infecciones pulmonares en la población con SD (86). Estudios en niños y adolescentes con SD documentan niveles de anticuerpos menores que en población general sin ser deficiente su respuesta inmunológica

(85). La vacuna polisacárida 23 valente tiene una capacidad inmunogénica similar o menor en población con SD en comparación con población general. La vacuna conjugada 13 valente tiene una buena respuesta en niños y se ha demostrado su eficacia en el uso secuencial de la vacuna conjugada 13 valente seguida de la polisacárida 23 valente. Por tanto, se recomienda realizar la vacunación secuencial en niños antes de los 6 años. En población adulta que no haya completado vacunación en la infancia o que no haya recibido del todo esta protección, se recomienda su uso de vacunación con ambas vacunas de forma secuencial o al menos de la dosis de la polisacárida 23 valente (86,88). No hay una recomendación específica sobre el tiempo de espera entre las vacunas al utilizarlas de forma secuencial.

- Influenza: se recomienda su uso en niños y adultos. Se ha demostrado respuesta humoral semejantes a controles sin tener un consenso sobre niveles de anticuerpos recomendados para evaluar una adecuada respuesta. Tampoco hay una recomendación sobre si realizar vacunación en un esquema más frecuente que la vacunación anual en población general (85). Por lo que finalmente se recomienda seguir el esquema anual igual que la población general (86,88)
- Hepatitis A: no se considera que ser portador de SD aumente el riesgo de infección por esta enfermedad (85), sin embargo, si tienen alto riesgo de contagio por transmisión horizontal por razones conductuales de la población (86). Se recomienda su uso en niños de 12 meses de vida (85).
- COVID 19: en un estudio (89) en el que se evaluó la vacunación contra COVID en la población con SD se documentó que, de un total de 2172 participantes 1973 se colocó al menos 1 dosis, de los que se vacunaron el 54% no presentaron efectos adversos. Dentro de los que si tuvieron efectos adversos se documentó dolor en el sitio de inyección en un 29%, fatiga en 12% y fiebre en un 7%. Efectos adversos severos se presentaron en menos del 0,5% de los participantes. Un 1% de los participantes vacunados desarrollaron la enfermedad posterior a la vacunación, todos se recuperaron, ninguno falleció. Entre los que no se vacunaron por decisión se documentó que algunos ya habían tenido la enfermedad y otros no tenían vacunación por otras enfermedades aparte del COVID. Se concluye que es una vacuna segura en esta población y se recomienda su esquema igual que la población general (89).

No existe evidencia que sustente el uso de vacuna contra rotavirus, varicela, meningococo o virus del papiloma humano, sin embargo, se considera que no deberían tener contraindicación en la población con SD (86).

### 2.1.8 Menopausia temprana

Las mujeres portadoras de SD experimentan una menopausia más temprana en comparación con la población femenina no portadora, además tienen un riesgo mayor de presentar insuficiencia ovárica (26,35).

Como se menciona previamente, las mujeres con SD tienen una incidencia muchísimo menor que las mujeres sin SD de cáncer de mama y de mortalidad por este tipo de neoplasias (55).

La hormona antimülleriana funciona como medición de la reserva ovárica y tiende a disminuir conforme se envejece; existe un estudio(90) en el que se identificó una relación inversa entre los niveles de esta hormona y la edad de la mujer con SD, lo que sugiere que hay una disminución folicular ovárica que ocurre desde antes de la pubertad.

En hombres con SD se han identificado bajos niveles de esta hormona, lo que sugiere que existe una disfunción de las células de Sertoli desde antes de que se alcance la pubertad; sin embargo, no existen estudios específicamente de andropausia en el SD (90).

#### 2.1.8.1 Efecto estrogénico

La deficiencia estrogénica prematura que genera una menopausia precoz tiene impacto negativo en condiciones relacionadas: envejecimiento acelerado, se incrementa el riesgo de osteoporosis (35), de enfermedad cardiovascular y de depresión, además se aceleran cambios neurodegenerativos que ocasionan deterioro cognitivo y eventualmente Alzheimer (90).

Los estrógenos tienen un rol neuro protector ampliamente estudiado, por ejemplo, incrementan la actividad colinérgica, tienen un efecto antioxidante y antiinflamatorio y protegen contra el efecto tóxico del amiloide  $\beta$  (91).

Durante la menopausia hay un declive significativo de los niveles de estrógeno; no obstante, las mujeres postmenopáusicas que tienen un mayor IMC tienen niveles más elevados de estrógenos por lo que se ha considerado que la obesidad puede actuar como un factor protector (91).

Se ha identificado que las mujeres con SD que tienen una menopausia a edades más tempranas, tienen un riesgo de hasta 2-3 veces más de aparición de EA en comparación con las que la presentan a edades más tarde (91).

En modelos murinos, se ha encontrado que el tratamiento con estrógenos mejora la función cognitiva y la función colinérgica; no obstante, no se han publicado recientemente estudios de la terapia de sustitución hormonal en la población femenina con SD y hacen falta más estudios para poder aseverar que esta funcionaría en retrasar la aparición de EA (91).

### 2.1.9 Obesidad

No hay criterios definatorios de sobrepeso u obesidad específicos para la población con discapacidad intelectual. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos en concordancia con lo que dicta la Organización Mundial de la Salud utiliza los siguientes criterios definatorios de IMC para población general y con discapacidad intelectual (92):

- Normal: entre 18,5 y 24,9 kg/m<sup>2</sup>
- Sobrepeso: entre 25 y 29,9 kg/m<sup>2</sup>
- Obesidad: mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>

Más del 50% de las personas con SD tienen obesidad o sobrepeso (34,35), el riesgo de presentarla en personas con SD es de una a cuatro veces mayor que en la población general (4). El IMC máximo en adultos con SD se alcanza a edades más tempranas (31 años en hombres y 43 años en mujeres con SD contra 54 años en hombres y 51 años en mujeres controles) (96,97). Es más frecuente la obesidad en personas con SD que personas con otras discapacidades intelectuales (4,93).

En cuanto a la distribución por sexo, algunos autores plantean que puede ser más frecuente en las mujeres con SD (34), por absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) se ha determinado una mayor cantidad de tejido graso y menor tejido muscular en mujeres jóvenes con SD en comparación con hombres con SD (4,94).

En las mujeres jóvenes y niños se ha determinado que el uso únicamente del IMC no representa completamente el peso e impacto de este en el paciente, por lo que de manera ideal se debería recurrir a otras mediciones como el porcentaje de grasa corporal, la circunferencia abdominal y de cadera, la DXA, pletismografía o el análisis por bioimpedancia, de modo que se obtengan medidas más precisas de la masa magra y grasa ajustada por el tamaño corporal (95).

Se ha identificado una asociación estadísticamente significativa entre el IMC y la edad y entre el porcentaje de grasa corporal y la edad, siendo que ambas incrementan conforme se envejece (95).

Se realizó un estudio (93) en Reino Unido donde se compararon parámetros antropométricos de personas con SD con personas sin dicho síndrome y descubrieron que, en esa muestra de 247 participantes, las mujeres con SD tuvieron menor altura y menor peso en comparación con los hombres con SD, pero con mayor IMC. En cambio, los hombres con SD tuvieron menor talla y menor peso que los hombres sin SD con un IMC similar entre ellos. Estos hallazgos se han reproducido en otros estudios (4). En un estudio español (96) en el que también se midieron parámetros antropométricos documentan que la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue de dos tercios de la muestra, sin correlacionar esto con alteración en la tolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina, tampoco se asoció con un perfil lipídico alterado.

Cabe resaltar que la obesidad también es reflejo de dificultades socioeconómicas en cuanto a la escogencia de alimentos según los ingresos familiares, se ha documentado asociación entre la prevalencia de obesidad y bajos estratos socioeconómicos. También hay estudios que relacionan el IMC de las personas con SD con el de sus madres encontrándose una relación lineal, siendo esto un reflejo de los patrones de alimentación familiares, donde, además, los padres de las personas con SD son menos estrictos con los hábitos alimentarios en comparación con otros hijos (4).

Otro factor que condiciona la obesidad en las personas con SD es el uso de ciertos fármacos que inducen aumento de peso como son los antipsicóticos, anticonvulsivantes y antidepresivos. Los mismos TNC se asocian en ocasiones con patrones de alimentación inadecuados, influyendo directamente en el IMC elevado (4).

La obesidad en adultas con SD es predominantemente abdominal (96). El acúmulo de tejido graso implica alteraciones metabólicas que derivan en una mala regulación del apetito y la saciedad, con aumento de niveles de leptina (evidenciado desde la infancia de personas con SD en comparación con adultos) y disminución en niveles de adiponectina. Otro mecanismo relacionado con la obesidad es el hipotiroidismo, al ser esta una condición en la que hay disminución de la gluconeogénesis y de la lipólisis, provocando elevación de niveles de colesterol total en sangre y aumento de peso (4).

La alteración neuronal del hipotálamo también influye en el patrón de alimentación y saciedad en las personas con SD, se ha documentado pérdida de neuronas implicadas en las vías de saciedad como son el núcleo arcuato. Así mismo, hay alteración en la funcionalidad del sistema de recompensa, limitando por tanto la saciedad y la satisfacción de la alimentación (4).

La obesidad implica aumento en problemas articulares y metabólicos como la DM<sub>2</sub>. Se consideran factores causales el estilo de vida sedentario, malos hábitos de alimentación, metabolismo basal más lento y los trastornos tiroideos (2,4,35). El sedentarismo de esta población se ve justificado por la poca tolerancia al ejercicio que tiene múltiples razones biológicas como son la hipotonía muscular, deterioro de la función cerebelosa, laxitud de tejido conectivo, como tendones y ligamentos, disfunción ventilatoria (4) así como la capacidad cognitiva de seguir indicaciones (92).

En un estudio brasileño (97) se estudió la correlación entre la enfermedad periodontal y la obesidad en población adulta con SD, en la que los valores antropométricos de obesidad en cuanto IMC y relación de circunferencia abdominal y de cadera se relacionan con parámetros propios de la enfermedad periodontal; esta relación es mayor en hombres.

En cuanto a la realización de ejercicio físico, las personas con SD tienden a presentar diferencias en comparación con población general, por ejemplo, menor capacidad aeróbica, menores picos de frecuencia cardíaca, menor capacidad para comprender indicaciones o la correcta realización de ejercicios en particular, entre otros. La obesidad no es un factor que influya en la poca respuesta cronotrópica en esta población, probablemente se deba a disautonomías propias del SD. Esto es de vital importancia ya que una pobre capacidad aeróbica se asocia con mayor morbilidad y mortalidad en población con discapacidad intelectual (92).

#### 2.1.10 Osteoporosis y otras afecciones esqueléticas

Los adultos con SD tienen mayor riesgo de presentar osteoporosis en comparación con la población general. Este riesgo aumenta con la edad, en relación con cambios hormonales por menopausia más temprana, poca actividad física y tono muscular disminuido, aunado a otras etiologías que se deben descartar como hipertiroidismo, EC, déficit de vitamina D, hiperparatiroidismo y efectos adversos de medicamentos (2,98).

Es un desorden del tejido óseo que se caracteriza por una disminución de la masa ósea, deterioro de la microarquitectura y un incremento en el riesgo de fracturas (99).

##### 2.1.10.1 Factores de riesgo de osteoporosis

Dentro de los factores relacionados con la aparición de osteoporosis en las personas con SD se han descrito (98–100):

- Practica de actividad física de baja intensidad y con menor frecuencia de alta intensidad; la actividad física influye en la densidad mineral ósea.
- Hipovitaminosis D: se ve influida entre otros por una menor exposición solar multifactorial (mayor uso de ropas protectoras, de cremas, institucionalización, etc.), menor actividad física, más comorbilidades, uso de medicamentos. Se incrementa el riesgo de osteoporosis, caídas y fracturas, entre otros. Sí se ha identificado bajos valores en niños y adolescentes, pero en adultos con SD los estudios no han sido concluyentes.
- Alta incidencia de sobrepeso y obesidad aunado a un metabolismo basal lento, hábitos alimentarios inadecuados o presencia de otras enfermedades endocrinas como hipotiroidismo.
- En adultos alta incidencia de comorbilidades y uso de medicamentos que afectan el metabolismo óseo como la levotiroxina, los antipsicóticos y los antidepresivos.

Los determinantes principales de la masa ósea son genéticos, pero todos estos factores externos y ambientales juegan un papel fundamental en el desarrollo de la osteoporosis (99).

Recientemente se está estudiando el papel de la microbiota y su influencia en el metabolismo óseo al tener un efecto modulador entre las células óseas y el sistema inmune (99), de hecho se está estudiando como diana terapéutica para mejorar la densidad mineral ósea (DMO).

#### *2.1.10.2 Mediciones antropométricas y de composición corporal*

Como ya ha sido descrito anteriormente, las personas con SD tienen particularidades fenotípicas como una baja talla, alta propensión a obesidad, la presencia de hipotonía.

Se ha analizado la composición corporal por DXA identificando que las personas con SD tienen mayor porcentaje de grasa corporal y un menor componente muscular en comparación con la población sin SD (100). Su valor predictivo de fracturas es limitado porque no analiza la microarquitectura ósea (99). Distintas investigaciones han definido también que los pacientes con SD tienen una DMO menor que en la población general; no obstante, estos resultados se ven influenciados por el hecho de que tienen un menor tamaño óseo y este es un factor que se debe considerar al analizar las mediciones obtenidas por la DXA (99,100).

Al realizar el ajuste de la DMO por volumen y considerar el tamaño óseo esquelético de la persona con SD se refleja la DMO real de esta (99,100)

Otras herramientas para evaluar la salud ósea como el ultrasonido de calcáneo o el análisis del hueso trabecular han sido poco estudiados en este grupo poblacional (100), la tomografía computadorizada tampoco ha sido realmente estudiada (99).

Los resultados son por lo tanto contradictorios, y en términos generales se ha considerado que los adultos con SD poseen una densidad mineral ósea menor a la población sin SD (26).

#### *2.1.10.3 Tamizaje por osteoporosis*

Actualmente no existe recomendación en contra o a favor del tamizaje por osteoporosis, fundamentado en la inexistencia de evidencia al respecto. Además, las herramientas usuales utilizadas para definir riesgo de fracturas por osteoporosis se basan en modelos aplicables únicamente a la población general (2,47).

#### *2.1.10.4 Riesgo de fracturas*

El riesgo de fracturas en la población adulta con SD es alto y se encuentra relacionado con la hipotonía muscular, pobre actividad física, deficiencia en absorción de calcio y vitamina D, hipogonadismo, retraso del crecimiento y disfunción tiroidea (26). Además de otras comorbilidades que pueden presentar que incrementan el riesgo de caídas como la epilepsia o efectos adversos de medicamentos (100).

Las localizaciones más frecuentes de fracturas son en el fémur, las manos y los pies, sin tener una mayor prevalencia en comparación con la población general; en una revisión se identificó que adultos con SD tuvieron incidencias elevadas de fracturas de huesos largos y de cuerpos vertebrales (99,100).

#### *2.1.10.5 Otras afectaciones*

Las artrosis degenerativas también son muy frecuentes y ello se debe tanto al envejecimiento prematuro como al sobrepeso y obesidad (35).

En cuanto a problemas ortopédicos congénitos lo más frecuente es presentar pie plano, lo cual tiene una implicación directa sobre la conformación y alineación del esqueleto en bipedestación y puede afectar la mecánica de la marcha (35). También se describen luxaciones de cadera y subluxaciones de patela (35) así como escoliosis en esta población (26).

En la edad avanzada es frecuente la inestabilidad atlanto-axial, condición poco frecuente en la población general, y que usualmente se encuentra relacionada con enfermedades del tejido conectivo (101), pero que en los adultos con SD es más frecuente (26,35). La prevalencia de la inestabilidad atlanto axial varía de acuerdo con la literatura que se revise, abarca un rango entre un 10% a un 30% aproximadamente en personas menores de 30 años con SD (2,102); en un estudio (103) en personas con SD adultos jóvenes, de 18 a 45 años, se encontró una prevalencia del 7% de esta condición, en otros estudios (26) se estima una prevalencia entre 18 y 36% en población de 15 a 45 años. No se recomienda realizar tamizaje por esta patología excepto que la condición clínica sugiera que esa persona si la tenga (signos y síntomas de mielopatía cervical: trastorno de la marcha, incontinencia de novo, reflejos alterados, clonus) (2).

#### 2.1.11 Trastornos auditivos y visuales

Los trastornos auditivos y visuales se encuentran presentes en la población con SD y tiene impacto en la calidad de vida individual pero también en la participación social de la persona. Este tema se amplía en el capítulo 3.

##### *2.1.11.1 Trastornos visuales*

Existe un infra diagnóstico en el déficit visual, a pesar de ello, las anomalías visuales son prevalentes en los adultos con SD, presentándose aproximadamente en un 40 a 80% de los individuos (34). Las enfermedades más frecuentes son las cataratas, el estrabismo, los problemas de la refracción y el queratocono (35).

En relación con las cataratas, existen dos presentaciones, las congénitas y las adquiridas: las adquiridas aparecen a edades más tempranas en comparación con adultos sin SD y entre quienes son portadores de SD la incidencia aumenta conforme se aumenta la edad alcanzando hasta un 77,8% en los mayores de 70 años, siendo en población sin SD una incidencia a esa edad del 42,8% (26).

##### *2.1.11.2 Trastornos auditivos*

En cuanto a los trastornos auditivos, son de aparición más temprana y frecuente que en la población general. Los déficits auditivos están infradiagnosticados y la corrección suele ser menor a la esperada en comparación con adultos sin SD (26,35,67).

Las personas con SD anatómicamente tienen un conducto auditivo de menor calibre, por lo que es muy frecuente los tapones de cerumen y esta es una razón fácil de resolver de pérdida de agudeza auditiva (35,67,104). Los cambios anatómicos del conducto auditivo, así como la disfunción de la trompa de Eustaquio son factores de riesgo para desarrollar otitis media en la infancia lo cual predispone a que asocien trastornos de audición hasta sordera en edades adultas tempranas. Cabe resaltar que los niños con SD tienen una mayor prevalencia de sordera congénita, siendo ésta francamente mayor en comparación con los niños sin SD (15% vs 0,25% respectivamente) (104).

## 2.1.12 Trastornos gastrointestinales

### 2.1.12.1 *Enfermedad celiaca*

La EC es un desorden autoinmune con componentes ambientales como genéticos (105), uno de los principales desencadenantes ambientales es la exposición al gluten (fracción proteica del trigo, cebada y centeno) que no se digiere de manera correcta y estimula una respuesta inmunitaria en personas que tienen susceptibilidad genética, de cualquier etnia o edad (105–107).

Al existir una desregulación del sistema inmunitario, la EC también se encuentra relacionado con el desarrollo de otras patologías autoinmunes como la diabetes tipo I (106–108), artritis juvenil, síndrome de Sjögren y tiroiditis autoinmune (108).

Distintos estudios han identificado que la EC es una patología relacionada con el SD con prevalencias elevadas en comparación con la población en general (98), con una prevalencia reportada en rangos que van de un 0% a un 19% inclusive en el SD vs 0.5-1% en la población en general (109).

El mecanismo patogénico entre SD y la EC no está bien establecido, se ha planteado que hay genes ubicados en el cromosoma 21 que codifican subunidades del INF juegan un rol en la inmunidad intestinal en la celiaquía (106,110)

En las personas con SD, su diagnóstico se puede retrasar por la dificultad que tienen en comunicarse o si existen otras comorbilidades que se traslapen entre sí, ya que la EC puede generar síntomas inespecíficos como diarrea, cambios en el patrón de defecación y dolor abdominal intermitente que se manifiestan en otras condiciones como la constipación crónica y en el hipotiroidismo (98) y otras manifestaciones extraintestinales (108).

La presentación clásica de EC se presenta a edades más tempranas de manera paulatina como diarrea crónica, anorexia, vómitos y dolor abdominal (108); en adolescentes y adultos hay síntomas atípicos como anemia, artralgia, ataxia, polineuropatía, dermatitis herpetiforme, entre otros (105,108). La utilidad de pruebas diagnósticas como el tipo de antígeno leucocítico humano en los adultos con SD, la medición de inmunoglobulina IgA y el anticuerpo anti-transglutaminasa (tTG-IgA), no están adecuadamente establecidos en la población con SD y de hecho no existen valores de corte para este grupo (98), además hay gran parte de la población que son seronegativos para estos anticuerpos (105). La biopsia intestinal de duodeno es la prueba confirmatoria de la EC en la población general y en personas con SD, ya sea que tengan serologías negativas o positivas (105).

La piedra angular del tratamiento es la dieta libre de gluten (98,105).

En edades pediátricas, dependiendo de la guía utilizada, se recomienda tamizar inicialmente en niños sintomáticos, con pruebas rutinarias cada 3 años, y de manera anual si tienen serologías positivas pero la biopsia está negativa (esto según la Academia Americana de Pediatría) (108). De acuerdo con la iniciativa GLOBAL (98), los adultos con SD deben tamizarse anualmente por signos y síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales de EC, esto implica la realización de mediciones de IgA, tTG-IgA y biopsia de intestino delgado como prueba confirmatoria.

#### *2.1.12.2 Otros trastornos gastrointestinales*

En las características fenotípicas propias del síndrome, hay alteraciones a nivel de la cavidad oral, sumado a una higiene oral deficiente más alteraciones a nivel del tono muscular, hechos que alteran entre otros la mecánica masticatoria y aumenta el riesgo no solo de disfagia e infecciones, sino que predispone a la población a una ingesta deficiente de nutrientes, ya que se buscan alimentos más fáciles de digerir con menos gasto energético (111–113) .

Las anomalías del tracto gastrointestinal ocurren en cerca del 12% de los niños con SD, dentro de estas se puede mencionar la atresia duodenal, estenosis pilórica, fistulas traqueo-esofágicas, alteraciones en la dentición, entre otras (111).

Los desórdenes también pueden ser funcionales, por ejemplo, existen alteraciones en la alimentación que pueden ser secundarios a alteraciones en la biomecánica orofaríngea pero también a trastornos conductuales presentes (114).

Otro riesgo existente es la presencia de reflujo gastroesofágico que aumenta en pacientes con EC, se puede presentar como regurgitación frecuente, vómitos, tos e infecciones repetitivas a repetición (114).

Existen otras alteraciones prevalentes en esta población que se abordan en otros apartados de este trabajo como lo es el sobrepeso y la obesidad, la disfagia y la constipación.

### 2.1.13 Trastornos del sueño y trastornos respiratorios

Los problemas del sueño son frecuentes en la población con SD, pero poco conocidos tanto por desconocimiento de los médicos como de los familiares. Las anomalías más frecuentemente documentadas son el insomnio, excesiva somnolencia diurna, movimientos anormales durante el sueño y problemas de la respiración durante el sueño (115,116).

La polisomnografía ha sido un estándar para el diagnóstico de los trastornos del sueño; no obstante, no hay muchos estudios aplicados en la población con SD, en los existentes se describe fragmentación del sueño y una fase de movimientos oculares rápidos del sueño más corta (115–117).

#### 2.1.13.1 Apnea obstructiva del sueño

Es un desorden de la respiración que ocurre durante el sueño en el que se reduce parcial o completamente el flujo de aire al dormir por el colapso de la vía aérea (4). La prevalencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es variable según la literatura, algunos autores la describen superior al 60% en la población adulta con SD, otros indican que va desde un 35 hasta un 95% (35,117,118) e incluso hasta un 100% (4), mientras que en los individuos sin la trisomía va de un 7 a 13% (46).

Clínicamente se presenta de similar que en adultos sin SD con ronquidos excesivos durante el sueño y apneas que ocurren durante las distintas fases del sueño, múltiples despertares, fatiga e irritabilidad diurna (46). La polisomnografía constituye la prueba estándar para el diagnóstico de SAOS, pero se debe sospechar también por la clínica asociada(46,117).

Existen factores que pueden incrementar el riesgo de desarrollar SAOS como la obesidad, complicaciones CV o la diabetes, asimismo, el SAOS puede incrementar el riesgo de obesidad (4).

En cuanto a las causas del SAOS en el SD participan factores genéticos, anatómicos, endocrinos y metabólicos(46); dentro de los factores anatómicos se mencionan:

- Hipertrofia amigdalina, macroglosia y laxitud de los tejidos (35).
- Reducción total o parcial del lumen faríngeo durante el periodo del sueño, causado por el acumulo de tejido adiposo en las paredes laterales de la vía aérea (118).
- Disminución de la retracción costal e hipotonía de los músculos respiratorios asociados con el depósito intramuscular de grasa (118).
- La hipotonía generalizada aumenta el riesgo del colapso de la vía aérea de manera parcial o total durante el sueño (46).

Las alteraciones endocrinas como la obesidad y el incremento de la masa grasa, junto con el aumento de hormonas como la leptina y la insulina participan en la génesis del SAOS de manera indirecta. Los trastornos tiroideos como el hipotiroidismo, muy frecuente en el SD, tienen efecto sobre el metabolismo basal y promueve también el sobrepeso lo mismo que ocurre con el hipogonadismo existente en hombres con niveles bajos de testosterona (46).

También hay disfunciones metabólicas que participan en la génesis del SAOS, es un círculo vicioso: sedentarismo, inflamación, obesidad, baja masa muscular, incremento de la masa grasa y con todo ello el desarrollo de la apnea (46).

Asimismo, hay disfunción del sistema nervioso que se manifiesta como disautonomías durante el reposo y el ejercicio. La hipoxia durante el sueño produce bradicardia y cuando se reinicia la respiración se genera taquicardia más liberación de catecolaminas y estimulación simpática lo que culmina con aumento de la presión arterial sistémica y pulmonar (46).

El SAOS tiene efectos serios a nivel neurocognitivo y cardiovascular, estimula la inflamación y estrés oxidativo secundario a la hipoxia intermitente que se induce por los periodos de apnea (4). Hay liberación de citoquinas, incremento de la resistencia de la insulina que a su vez aumenta el riesgo de diabetes y obesidad, factores que también contribuyen en el desarrollo de SAOS (46).

Las opciones terapéuticas existentes para la población con SD son complejas, usualmente se utilizan dispositivos presión positiva continua a las vías aéreas (CPAP) durante la noche, pero puede ser mal tolerado por el individuo con SD según el grado de déficit cognitivo o TNC que tengan (46,117,119). El uso del CPAP si ha evidenciado que puede generar una mejoría en la calidad del sueño y en la función cognitiva y conductual de los adultos con SD y SAOS (119).

Por la variabilidad en el uso del CPAP, se incentiva la realización de actividad física y control del peso como medidas adicionales que mejoran la condición física y reducen los factores de riesgo que

contribuyen al SAOS (46) y recientemente se está estudiando el entrenamiento de la musculatura orofacial como otra alternativa de terapia (117).

Otra opción terapéutica es el manejo quirúrgico a través de la adeno-amigdalectomía, amigdalectomía lingual y la supraglosoplastía. En cuanto a fármacos disponibles, el uso de esteroides intranasales no está adecuadamente abordado en el SD (117) por lo que no se recomiendan.

#### *2.1.13.2 Insomnio*

En relación con el insomnio, la literatura sugiere rangos de prevalencia amplios en la población adulta con SD, desde 13 hasta 86% según las definiciones que se utilicen. Se considera que el envejecimiento condiciona que los adultos con SD tengan mayor dificultad para iniciar y mantener el sueño aunado con despertares más tempranos; no obstante, existen pocas escalas o cuestionarios para evaluar este tipo de problemas en la población y usualmente los datos se obtienen a través de instrumentos validados en población pediátrica o cuestionarios de adultos sin SD (115,117).

#### *2.1.13.3 Otros trastornos respiratorios*

Los individuos con SD tienen mayor prevalencia de sibilancias en comparación con población general desde la infancia, independientemente de la presencia o no de enfermedades respiratorias (por ejemplo, en relación con la alta prevalencia de reflujo gastroesofágico) (46,104).

Los factores de riesgo de la población general, como la exposición al humo de tabaco o atopia, no son tan significativos en esta población, donde sus principales factores de riesgo son las alteraciones anatómicas de vía aérea, anormalidades digestivas, inmunológicas y genéticas (104).

La alteración en la inmunidad genera que esta población sea susceptible a procesos infecciosos respiratorios, tema que se aborda en la sección correspondiente.

### **2.2 Esfera Funcional**

Existen pocos estudios en relación con la funcionalidad de los adultos con SD. Hay un estudio italiano (3) del 2014 en que se evaluaron adultos con SD que eran parte de la atención de hospital de día de geriatría. En ese estudio, de 60 participantes, la edad media fue de 38 años, desde 18 hasta 58 años. De ahí derivan varias conclusiones en cuanto a funcionalidad, considerando como limitante que 33

participantes tenían menos de 40 años y 27 era mayores de 40 años. En cuanto a síndromes geriátricos ellos encontraron que:

- El deterioro cognitivo severo estaba presente en 26 personas de menos de 40 años para un 78.8% de los participantes de ese grupo y en la población mayor de 40 años se encontró en 13 personas para un 48.1%.
- Los TNC estaban presentes en 11 personas de menos de 40 años (33.3%) y en 14 de los de más de 40 años (51.9%).
- El deterioro funcional (definido como la pérdida de habilidad de una actividad de vida diaria) se encontró en 8 participantes de menos de 40 años (24.2%) y en 15 de los de más de 40 años (55.6%).
- Institucionalización se documentó en 4 participantes de más de 40 años (22.2%).
- Obesidad en 4 participantes de menos de 40 años (12.1%) y 7 sujetos de más de 40 años (25.9%).
- La media de número de medicamentos utilizados fue de 2 en los de menos de 40 años y 3 en los de más de 40 años.
- Las enfermedades más frecuentes en toda la muestra fue tiroidopatías, trastornos del ánimo y osteoporosis. La epilepsia fue más prevalente en el grupo de más de 40 años (5 personas en más de 40 años contra 1 de menos de 40 años). Las enfermedades cardíacas se encontraron en 4 personas de menos de 40 años y en 6 de más de 40 años. Ninguno tenía diagnóstico de cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular.

También hay un estudio realizado en Reino Unido (33) donde se da seguimiento a personas con SD por 50 años, con una muestra de 27 participantes, documentándose deterioro significativo en actividades de vida diaria (AVD) como alimentación, baño y uso del servicio sanitario.

En un estudio multicéntrico en Estados Unidos, Italia y Canadá (48) con un total de 430 participantes adultos portadores de SD con edad de 35.2 a 48.8 años se documentó que tenían dependencia en AVD entre un 28.4 y 63.1%, caídas en los últimos 90 días entre 8.8 y 17.1%, problemas de audición entre 21.3 y 29.5%, así como incontinencia urinaria (IU) entre 7.4 y 42.5% e incontinencia fecal (IF) entre 3.2 y 28.1%.

## 2.3 Esfera Mental

### 2.3.1 Área Afectiva

Más de un cuarto de la población adulta con SD presentan patologías psiquiátricas, siendo los más comunes los trastornos depresivos o los desórdenes del comportamiento. La incidencia de episodios de ansiedad, depresión y psicosis es menor en este grupo en comparación con controles sin el SD, siendo una de las principales limitantes la realización del diagnóstico de estos (67).

En años recientes se han desarrollado instrumentos novedosos con el objetivo de lograr identificar síntomas conductuales y psicológicos en la persona con SD que puedan eventualmente estar relacionados con la aparición de demencia. La escala *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome* se enfoca exclusivamente en el comportamiento, mas no incluye valoraciones por la esfera cognitiva o la esfera funcional (120). Esta herramienta aún se encuentra en vías de optimización, pero puede ser útil en la práctica clínica cuando se está evaluando una persona con SD.

Dentro de las condiciones neuropsicológicas mayormente reportadas en un estudio (121) realizado en población adulta con SD con edades entre los 18 a 65 años, se encuentran: los trastornos del ánimo (12%), ansiedad (9%), demencia (8%) y comportamientos desafiantes (7%) (estos últimos incluyen conductas de riesgo como agresividad o desobediencia).

Los adultos con SD pueden presentar TNC dentro de los que se han descrito: ansiedad, trastornos del sueño, agitación, conductas estereotipadas, apatía, agresividad, síntomas depresivos, trastornos de la ingesta (120,122).

Se ha identificado que la aparición temprana o cambios en el basal en síntomas depresivos, apatía, alteraciones del sueño y de ansiedad, pueden ser banderas rojas que orienten a la aparición de EA; de hecho, prácticamente todos los individuos con SD desarrollarán algún síntoma conductual durante el curso de esta enfermedad (120,122)

Siempre se deben descartar otras patologías médicas que puedan estar presentes y generen los síntomas psiquiátricos y conductuales o deterioren los preexistentes, evaluar por disfunción tiroidea, SAOS, EC, depresión, psicosis y agresión (2,44).

### *2.3.1.1 Ansiedad*

Como alteración afectiva ha sido poco estudiada en la persona con SD; se ha identificado que la frecuencia aumenta en las personas que asocian EA (51%) en comparación con los que no han desarrollado demencia (15%) (120).

### *2.3.1.2 Depresión y apatía*

La depresión es la patología psiquiátrica más frecuente en la población adulta con SD y su incidencia incrementa conforme aumenta la edad. Puede ser desencadenada por una reacción de ajuste como el déficit sensorial, pérdida de independencia o un duelo (35), así como por cambio de centro educativo, la salida de sus hermanos del núcleo familiar o cambios de domicilio (123). Factores como el aislamiento social o la exclusión de programas educativos o vocacionales participan en su génesis (121).

Realizar el diagnóstico es complejo en relación con la dificultad que pueden tener, por su deterioro cognitivo, de transmitir sus emociones como la culpa, ideas suicidas o la sensación de poco valor (35). Se deben buscar los síntomas cardinales de la depresión como la anhedonia, ánimo decaído y alteraciones del sueño y también se debe indagar por cambios conductuales, así como ideas delirantes y somatización (2,35). Otros síntomas posibles son la reducción de la producción de lenguaje, poca energía, enlentecimiento psicomotor, aislamiento social y deterioro en su funcionalidad (123).

El diagnóstico de depresión en estos individuos no se debe realizar fundamentado en escalas, sino en el juicio clínico del médico tomando en cuenta los síntomas, los cambios en las habilidades y lo reportado por las personas de apoyo o familiares (124). Esto en parte por la heterogeneidad de la población como tal (cognición, lenguaje, entre otros) y porque de momento no se ha desarrollado una específica para esto.

Cuando hay duda sobre si se trata de deterioro cognitivo o de depresión se recomienda hacer prueba terapéutica con tratamiento farmacológico: si mejoran los síntomas y mejora la capacidad cognitiva entonces se considera se trata de un cuadro depresivo; si en cambio no hay mejoría probablemente esté más en relación con una EA (35).

Otra razón para pensar en EA sobre depresión es que ésta se caracteriza principalmente por apatía. La apatía suele confundirse con vagancia por parte de la persona con SD; no obstante, se considera

un síntoma temprano y prodrómico de la aparición de la demencia por Alzheimer; a pesar de que puede compartir síntomas con la depresión, es una entidad diferente (35,120,125).

#### *2.3.1.3 Desorden del espectro autista*

Niños con SD pueden encontrarse dentro del espectro autista concomitantemente con la trisomía, la frecuencia varía en rangos de un 7 a un 16%(44); su diagnóstico es retador ya que se pueden traslapar conductas esperadas del SD con los criterios establecidos para el autismo (44,125). Cuando se presentan ambas patologías, por lo general hay un déficit cognitivo y retrasos en el desarrollo más profundos en comparación con los niños que no lo tienen (125).

#### *2.3.1.4 Trastornos del sueño*

Hay incremento de la frecuencia y severidad en pacientes que tienen SD con demencia, en comparación con aquellos que no la han desarrollado; indistintamente si tienen o no un deterioro cognitivo mayor, si se conoce que la presencia de apnea obstructiva del sueño es común en la población con SD (35,120). Este tema es ampliamente abordado en otros apartados.

#### *2.3.2 Área Cognitiva*

El término discapacidad intelectual ha sido utilizado ampliamente en la literatura médica para describir el funcionamiento cognitivo de la persona con SD; a pesar de la connotación peyorativa que este concepto puede tener, se ha identificado que los individuos con trisomía 21 tienen un funcionamiento intelectual con distintos niveles de déficits que van desde lo que se ha considerado limítrofe a estadios más profundos (125).

El desarrollo cognitivo ocurre desde el momento del nacimiento hasta la edad adulta, y empieza a deteriorarse a edades más tempranas en comparación con la población general, notándose la pérdida de habilidades previamente adquiridas (125).

Dentro de los dominios del funcionamiento cognitivo se han identificado variantes en comparación con la población sin SD; específicamente los adultos mayores de 40 años con SD experimentan cambios en dominios de lenguaje, funciones ejecutivas, memoria de trabajo y habilidades visoespaciales, entre otros (122,125):

- Lenguaje:
  - Dentro del desarrollo esperado se ha identificado que los niños tienen un retraso en la expresión, especialmente en la sintaxis (uso de verbos, sustantivos, pronombres y estructuras gramáticas) y respuesta fonológica, pero se desarrollan de manera no equitativa como grupo (125).
  - Se alcanza una meseta de comprensión en la adolescencia y posteriormente pueden aparecer déficits como mayor lentitud en la producción, menor fluencia, dificultad en la articulación, entre otros, que pueden exacerbarse por otras comorbilidades como los trastornos auditivos no corregidos (125).
  - El lenguaje es uno de los dominios que se conserva relativamente bien conforme se envejece; pero, sí hay cambios como el aumento de pausas, dificultad para organizar el discurso y una capacidad discriminativa de palabras disminuida (122).
- Atención y funciones ejecutivas:
  - Existen estudios antiguos (que datan de la década de los 60 y 70), en los que se demostró déficits en los individuos con SD en la atención, la velocidad de procesamiento, tiempo de reacción y control motor (125).
  - En estudios más recientes, se ha identificado que sí existen alteraciones en la atención que pueden dificultar la ejecución completa de tareas y la habilidad de vivir de manera independiente (122,125).
- Inhibición y velocidad de procesamiento:
  - Hay mayor dificultad que continúa a lo largo de toda la vida(122).
- Memoria de trabajo y de corto plazo:
  - Hay menor desarrollo en la memoria de trabajo cuando es de origen auditivo en comparación con la visoespacial (125).
- Resolución de problemas:
  - Hay mayor dificultad en la resolución de problemas con aproximaciones mal organizadas; muchas veces existen fallos en reportar lo que no están comprendiendo (122,125).
- Habilidades visoespaciales:
  - Son una fortaleza en la población con SD, se mantienen preservadas a pesar del deterioro cognitivo (125).

- Aprendizaje:
  - La motivación social alta que tienen la mayoría de individuos con SD, puede favorecer el aprendizaje; además, el aprendizaje visual es más fuerte en comparación con el verbal, esto quiere decir es más fácil aprender a través de la observación de otros completando una tarea (122,125).
- Memoria de largo plazo:
  - Existen fallos en la consolidación y recuperación de la memoria, que puede ser secundaria a disfunción del lóbulo temporal y del hipocampo (125).

Existen también cambios cerebrales estructurales que participan en el desarrollo del déficit cognitivo (122):

- Disminución del volumen hipocampal.
- Pérdida de volumen frontal, temporal, parietal.
- Reducción de las conexiones entre zonas cerebrales.

## **2.4 Esfera Social**

### **2.4.1 Red de apoyo**

El aumento en la expectativa de vida de las personas con SD conlleva una preocupación significativa en sus padres en cuanto al cuidado que pudieran llegar a necesitar conforme van envejeciendo, especialmente al considerar que las figuras parentales suelen ser las principales personas de apoyo y que, así como sus hijos envejecen, ellos también; esto implica que llegará un momento en que no puedan hacerse cargo de sus hijos en la vejez de ellos (33).

Aunado a esto, se ha identificado que puede existir sobrecarga de los cuidadores en aquellos individuos que son portadores de SD y tienen un síndrome demencial como comorbilidad, principalmente cuando los TNC afectan la calidad de sueño de ambos (paciente y cuidador) (120).

En un estudio (126) se documentó que las personas adultas con SD que asocian demencia y patologías psíquicas (ansiedad generalizada, estrés postraumático, trastorno obsesivo compulsivo, depresión, trastorno afectivo bipolar, esquizofrenia, entre otros) tienen menor funcionalidad y mayor necesidad de ayuda para las AVD en comparación con los adultos con SD que no tienen demencia. Así mismo, quienes no tienen demencia ni patología psíquica tienden a estar mejor incluidos en sociedad y es más probable que tengan un empleo. Estos hallazgos permiten afirmar que esta

población necesita de otras personas para satisfacer sus necesidades básicas de vida diaria, con gran significancia en la dinámica familiar de esa persona.

#### 2.4.2 Vivienda

Determinar dónde vive la persona adulta mayor con SD varía de acuerdo con dónde se realicen los estudios. En un estudio (33) de seguimiento de personas que nacieron desde diciembre 1963 a noviembre 1964 en el Reino Unido, se documentó que, al tener 50 años, un 64% vivían en hogares de larga estancia y 33% vivían en sus casas con sus familias, siendo su persona de apoyo sus padres y hermanos. En otro estudio (48) realizado en Canadá, se describe que la mayoría de las personas con SD, con una edad promedio de 35 años, viven en hogares de larga estancia mientras que en Italia y Estados Unidos la mayoría viven en hogares privados.

Dentro de los factores que conllevan a que la persona adulta con SD deba ingresar a un centro de cuidado o residencias, se ha identificado la pérdida de sus padres como principal figura de cuidado, así como la progresión de distintas comorbilidades como la demencia o trastorno conductuales que le hacen perder su autonomía y ameritan una atención más especializada (69).

#### 2.4.3 Inserción laboral

En las últimas décadas se ha identificado que la población adulta con SD ha tenido mejora en las condiciones que le permiten acceso a competencias laborales; una de las causas por considerar, ha sido la mejoría de su desarrollo clínico desde la infancia con el abordaje de patologías que pueden comprometer la vida desde edades tempranas, facilitado por la creación de protocolos más estandarizados para su atención en salud, y por otro lado, el apoyo y desarrollo psico-social desde la niñez en conjunto con políticas y reformas que se han ido implementando a nivel de la salud pública (69).

#### 2.4.4 Aspectos sociodemográficos del síndrome de Down en Costa Rica y el mundo.

A partir de 1985 se crea, a través de un decreto, el Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC), que forma parte del INCIENSA y entra en funcionamiento a partir de 1987. El principal objetivo de esta unidad ha sido la detección y monitorización de todos los casos de recién nacidos que

presentan defectos congénitos menores o mayores a nivel país, considerando tanto aquellos que son diagnosticados desde la atención prenatal hasta el primer año de vida inclusive (45,68).

El funcionamiento del CREC depende, entre otros aspectos, de la notificación por parte de los distintos servicios de salud nacionales, públicos y privados, de todos aquellos defectos congénitos que se detecten y/o sospechen, aún sin tener el diagnóstico confirmatorio. Estos datos son registrados en tiempo real a través de una plataforma digital y posteriormente son verificados (45,68).

De acuerdo con los datos que se han registrado en el lapso de estos 36 años de funcionamiento del CREC, se ha determinado que la cromosomopatía congénita con mayor prevalencia en el país es la trisomía 21; datos que coinciden con las estadísticas reportadas a nivel mundial (42,45,68).

Un estudio observacional de prevalencia en Costa Rica, realizado en el 2019, analiza los casos de SD nacidos vivos (nv) entre 1996 y el 2016, reportados al CREC; durante este período existió un registro de 1589 casos de SD, en 1 551 676 nv, para una prevalencia de 1,02 por cada 1000 recién nv. La prevalencia para el período comprendido entre el año 2016 al 2020 fue de 1,30 por cada 1000 nv. Para el año 2021 se reportaron 63 nacimientos de niños portadores de SD, con una prevalencia de 11,6 casos por cada 10000 nv (42,45,68).

A nivel internacional, se ha establecido una prevalencia global aproximada de 1 en cada 700 nv; para el año 2010 en Estados Unidos se reportó una prevalencia de 1,12 casos por cada 1000 nv y para período del 2012-2016 a nivel europeo se reportó una prevalencia de 0,98 por cada 1000 nv (42,43).

Las diferencias existentes en estos datos estadísticos se pueden relacionar con el acceso a los tamizajes prenatales que en Costa Rica siguen siendo escasos y de muy alto costo, así como la subsecuente terminación electiva del embarazo que ocurre en otras zonas geográficas (42).

Pese la existencia de este registro temprano desarrollado por el CREC, a nivel país no se cuenta con datos actualizados de cuánta es la población adulta con más de 18 años portadora de SD y de estos cuántos corresponden a adultos mayores de 40 años.

Distintas instancias han realizado el esfuerzo de llevar los datos epidemiológicos; sin embargo, los registros existentes tienen múltiples variabilidades dependiendo de donde se obtengan. Por un lado, hay un déficit en el registro previo al año 1987, y por otro, no existe un ente encargado de mantener actualizada la información.

Los datos estadísticos existentes a nivel estadounidense también difieren según la fuente de donde se toman; se estima una relación de 7.4 a 8.72 personas portadoras de SD por cada 10 000 personas

en ese país, lo que para el 2020 correspondió a un aproximado de 270 600 personas, pero si se estima de acuerdo con la prevalencia de nacimiento se propone una población de 400 000 de acuerdo con *The National Down Syndrome Society* (36,127).

Pese a contar con estos datos, en países considerados con un mayor índice de desarrollo como lo es Estados Unidos, tampoco existe un registro de personas adultas vivas con SD, dado que los sistemas existentes no brindan un seguimiento más allá del nacimiento, por lo que estimar la prevalencia de este síndrome en adultos es difícil (127).

### CAPÍTULO 3: Síndrome geriátricos en la persona con síndrome de Down.

El abordaje de los adultos mayores desde una perspectiva integrativa, se debe realizar tomando en cuenta múltiples aristas complementarias de la misma condición que se analiza. Para ello, es fundamental conocer y comprender el concepto de síndromes geriátricos y poder realizar las intervenciones necesarias que busquen mantener la homeostasis del organismo y el alcanzar un envejecimiento exitoso (13).

Los síndromes geriátricos, se catalogan como un conjunto de condiciones relacionadas con distintas comorbilidades, que incluso comparten distintos mecanismos biológicos y factores de riesgo que algunas enfermedades crónicas, pero que no son parte normal de envejecer; en su desarrollo participan diversos factores de manera compleja, se involucran distintos órganos y sistemas e influyen en cómo evoluciona una patología impactando en el proceso fisiológico del envejecer (128).

Idealmente, durante la atención de los adultos mayores se debe indagar por la presencia de estos, ya que identificarlos puede generar un impacto positivo en la calidad de vida, en la prevención de complicaciones a futuro de la persona, así como influir en las esferas socio económicas que le rodean (129), la presentación temprana de los síndromes puede disminuir la calidad y cantidad de las AVD en jóvenes y adultos con SD (130).

La población con SD, no está exenta de desarrollar síndromes geriátricos como parte de su envejecimiento (130); no obstante, fundamentado en una amplia revisión bibliográfica, se detecta que la literatura nacional e internacional hasta el momento, no se ha enfocado en realizar un abordaje de éstos, por lo que la información actual sigue siendo muy limitada y en algunos casos inexistente.

A continuación, se procede a analizar los síndromes geriátricos de relevancia que se pueden llegar a identificar en la población adulta mayor con síndrome de Down.

#### ***3.1 Deterioro cognitivo***

Es importante diferenciar el deterioro cognitivo y el envejecimiento normal de las funciones mentales superiores; las características propias de estas en la persona con SD se abordaron en el apartado correspondiente del capítulo previo (Área Cognitiva).

El deterioro cognitivo y la demencia tienen alta prevalencia en la población adulta mayor con SD; a pesar de tener gran impacto en calidad de vida, pérdida de independencia y mortalidad, es un síndrome poco reconocido y buscado en la atención primaria (129).

Existen condiciones médicas que pueden asociarse con el desarrollo de un deterioro cognitivo, entre ellas se encuentran la enfermedad arterial coronaria, HTA, DM<sub>2</sub>, enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, apnea obstructiva del sueño (SAOS), depresión y enfermedades tiroideas (131,132). El genotipo APO $\epsilon$  también es un factor de riesgo y sumado a la presencia de depresión concomitantemente incrementa el riesgo de demencia de manera considerable (132).

Así mismo, hay otras patologías potencialmente reversibles que afectan directamente el cerebro como son la sífilis terciaria, la infección por VIH, las deficiencias de micronutrientes y vitaminas y el consumo de alcohol. De no encontrarse alguna de estas causas, se debe buscar enfermedades neurodegenerativas (131).

Típicamente se ha descrito una relación entre los cambios en la sustancia blanca y el deterioro cognitivo de origen vascular; sin embargo, los factores de riesgo cardiovascular usualmente relacionados se presentan de una manera diferente en la persona con SD en comparación con la población en general. Por ejemplo, hay menor incidencia de HTA, enfermedad arterial y aterosclerosis, pero más frecuencia de SAOS, DM<sub>2</sub>, obesidad y dislipidemia. Adicionalmente, se ha propuesto que estos cambios, ocurren también por toxicidad de los oligodendrocitos inducida por el acumulo de  $\beta$  amiloide (132).

Particularmente en la población que tiene SD o alguna otra condición que implique deterioro de las funciones mentales superiores, existe mucho desconocimiento de la prevalencia e incidencia de estas condiciones, de la mano con la dificultad para diagnosticarlas.

### 3.1.1 Demencia

La prevalencia de demencia con diagnóstico clínico en los adultos con SD ha sido abordada en distintos estudios, se habla de hasta un 8.9% en las personas mayores de 40 años y un incremento de la prevalencia cada 5 años (32% entre los 55-59 años, 25% en mayores de 60) (1,2,133,134).

La edad promedio de diagnóstico de demencia ronda los 55 años, con una supervivencia posterior de 7 años; la edad se ha considerado un factor de riesgo en el desarrollo de la demencia, no así el género o la profundidad del deterioro cognitivo previo (125).

El declive cognitivo en la edad adulta se ha relacionado con la aparición de demencia especialmente de tipo Alzheimer (125). Estudios patológicos han documentado hallazgos propios de la EA desde edades tempranas como 20 años, llegando a prevalencias de 80% en la cuarta década y 100% en los de más de 60 años (34).

Por definición, la demencia en la población general implica la incapacidad de ser independiente; sin embargo, en la población con SD, que de previo ya tiene compromisos cognitivos o funcionales, se deberá considerar la posibilidad diagnóstica de un síndrome demencial cuando existe un cambio en su grado de independencia de AVD o bien un cambio en el funcionamiento social y/o laboral (35).

En general, el diagnóstico temprano suele presentar limitantes y ser complejo considerando la presencia previa de deterioro cognitivo, así como la coexistencia de otras condiciones mentales que influyen en el desempeño cognitivo como son los trastornos de ánimo (depresión, reacción de ajuste), los trastornos orgánicos (hipotiroidismo, epilepsia) o la aparición de delirium (que implicará un deterioro más agudo) o enfermedades psiquiátricas concomitantes (35).

Se debe considerar la posibilidad diagnóstica cuando existen cambios que afectan la independencia de la persona en su esfera funcional, social, laboral y/o psíquica, sin que sean secundarios a otras causas potencialmente corregibles (35). Por tanto, es muy importante tener conocimiento del estado funcional basal de la persona con SD de modo que se pueda considerar la instauración de una demencia en caso de que ocurran cambios funcionales o cognitivos en el transcurso de su vida adulta (35).

Con el objetivo de facilitar el diagnóstico de un síndrome demencial en una persona con discapacidad cognitiva se han creado herramientas como el *Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons* por su alta sensibilidad y el *Cambridge Examination for mental disorders*, estas no son específicas para la persona con SD, pero se suelen extrapolar los resultados a esta población (33).

Las comorbilidades son comunes en la persona con SD, la epilepsia, por ejemplo, tiene una presentación mayor en los que cuentan con un diagnóstico de demencia (135).

La prescripción de medicamentos para el manejo de la demencia en las personas con SD no es tan ampliamente utilizada, principalmente porque existe carencia de datos específicos en esta población, por lo que no hay suficiente evidencia para recomendarlos (47,136).

### 3.1.2 Enfermedad de Alzheimer

Los adultos portadores de SD tienen un riesgo mayor de desarrollar EA, esto está asociado con factores genéticos sobre-expresados en el cromosoma 21: al tener 3 copias (en la mayoría de casos), hay mayor producción de la proteína precursora de beta amiloide (codificada en este) y, por tanto, mayor depósito de ésta en forma de placas de amiloide en el cerebro, siendo estos depósitos uno de los factores etiológicos primordiales del desarrollo de la EA (35,125,135,137) aunado a otros factores como la degeneración de neuronas colinérgicas y la disrupción de conexiones sinápticas que participan en la consolidación de la información (125).

Histológicamente, el cerebro de los adultos con SD presenta cambios idénticos a los que no son portadores de SD con EA y aparecen más tempranamente en los primeros; no obstante, a pesar de estas similitudes, no existen pruebas estandarizadas como el uso de marcadores en el líquido cefalorraquídeo que faciliten el diagnóstico en la población con SD (3,120).

Hay descripciones contradictorias en las características demográficas de los individuos con DS que presentan EA; se ha propuesto que los estrógenos influyen en la aparición de la demencia, teniendo un rol protector, por lo que entre más temprana ocurra la menopausia, más temprano se presentará el deterioro cognitivo (no obstante, hay estudios que no reportan diferencia entre géneros) (91,137). También se ha propuesto que la EA ocurre más tempranamente en adultos con SD que tienen menor habilidad cognitiva premórbida; sin embargo, en un estudio se detectó que el declive se da similar a aquellos que con mejor condición previa (137).

En términos generales, conforme avanza la demencia aparecen trastornos de la conducta: trastornos de personalidad, percepción, delirios, agresividad, desinhibición, irritabilidad, apatía, entre otros. Asociar otros deterioros como la IU, IF, trastornos de marcha, temblores o rigidez suelen aparecer en etapas moderadas o graves (35).

### 3.1.3 Desorden desintegrativo

Es un desorden del neurodesarrollo de reciente interés y estudio, se caracteriza por la pérdida súbita de las habilidades de vida diaria y deterioro cognitivo que ocurre principalmente durante la infancia tardía o al inicio de la adolescencia (44,135).

Se manifiesta a edades más tardías que el autismo (entre los 11 a 14 años), y se presenta con catatonia, depresión, ilusiones, estereotipas y disminución en habilidades de vida diarias y académicas (44).

La etiología no se encuentra adecuadamente dilucidada, pero se ha propuesto que es resultado de la alteración en el estado autoinmune de los individuos con SD que lo presentan (135).

### 3.1.4 Neuroimágenes y otros biomarcadores

Distintas técnicas de neuroimágenes están siendo actualmente estudiadas, por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones se utiliza para caracterizar el depósito de amiloide  $\beta$  a nivel cerebral. También se utilizan para monitorizar la progresión de síntomas prodrómicos a un síndrome demencial (135).

El uso de biomarcadores también es un área en desarrollo; se ha utilizado el uso de niveles de amiloide  $\beta$  a nivel plasmático y líquido cefalorraquídeo en personas con SD, identificando niveles mayores de amiloide con peor desempeño en las evaluaciones (135). Como se menciona previamente, no existen pruebas estandarizadas en la población con SD para el diagnóstico de demencia (3,120).

### 3.1.5 Fármacos para deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer

Dado el aumento en la expectativa de vida y considerando la vulnerabilidad de desarrollar demencia a edades más tempranas que la población general, en los últimos años se han investigado distintas intervenciones farmacológicas que buscan disminuir el impacto de estas enfermedades cognitivas en la calidad de vida tanto de la persona con SD así como de su red de apoyo; estos se han centrado en los beneficios y eventos adversos del uso de donepezilo, memantina, simvastatina, antioxidantes y de L-carnitina (138).

De acuerdo con una revisión de Cochrane (138) en la que se incluyeron todos estos estudios existentes hasta el 2015, se concluye que ninguna de las intervenciones ha ofrecido suficiente

evidencia que permita respaldar el uso de estos medicamentos en específico en comparación con el placebo, e incluso en algunos casos hubo reporte de mayor incidencia de eventos adversos.

Esta revisión (138) demostró que el uso de donepezilo no mejora puntuaciones en evaluaciones cognitivas ni del comportamiento contra placebo, con mayor desarrollo de eventos adversos, con un nivel de evidencia bajo. Otras revisiones sí reportan que este fármaco muestra mejora cognitiva contra placebo y que es bien tolerado (122).

En el uso de memantina, la revisión de Cochrane (138) encontró que las puntuaciones en evaluaciones cognitivas y de comportamiento son similares contra placebo, así como la presencia de eventos adversos, con un nivel de evidencia bajo. La falta de respuesta cognitiva de la memantina y donepezilo también se ha documentado en otros estudios (123).

En cuanto a las estatinas, la revisión de Cochrane (138) menciona un estudio (TOP-COG por sus siglas en inglés *Toward onset prevention of cognitive decline in adults with Down syndrome*) en curso con el uso de simvastatina que demuestra, de forma preliminar, mejoría en memoria contra placebo, sin poder generalizar la recomendación de su uso.

### 3.1.6 Tratamiento no farmacológico

El objetivo de este tipo de terapia, como en la población general, es enlentecer el avance de la EA. La evidencia disponible en la literatura no es suficiente para dar recomendaciones generalizadas a esta población. Un estudio de revisión bibliográfica documentó la carencia de investigaciones, así como la heterogeneidad de estos. La recomendación general es que, al documentarse los primeros signos y síntomas de deterioro cognitivo, se inicien intervenciones que busquen mantener independencia en AVD y un estilo de vida saludable (139).

## **3.2 Trastornos del comportamiento**

Como se menciona con anterioridad, el paciente con SD tiene alto riesgo de desarrollar demencia; dentro de la evolución natural de esta enfermedad, se puede desarrollar los llamados síntomas conductuales y psicológicos de la demencia, los más prevalentes en la persona adulta con SD son: la apatía, agitación, síntomas psicóticos, así como conductas desafiantes que se presenta desde la infancia (120,121). También se pueden presentar conductas estereotipadas especialmente en la población que tiene autismo como comorbilidad y en distintas etapas de EA (120).

La aparición de los TNC se relaciona con la disminución en la calidad de vida, sobrecarga del cuidador, aumento del sufrimiento de la persona e institucionalización a edades más tempranas (120,121).

Adicionalmente se ha detectado que las personas con SD y TNC que viven con su familia, pueden tener mayor incidencia en conductas de aislamiento social, trastornos obsesivo-compulsivos y lenguaje inadecuado en comparación con personas con SD que habitan en residencias; esto se ha visto relacionado con mayor vulnerabilidad de los primeros a estresores asociados con cambios en la estructura familiar como el envejecimiento o la pérdida de los padres o la salida de los hermanos del núcleo familiar (121).

El abordaje de los TNC debería realizarse en cada consulta brindada a la persona con SD, de modo que se pueda brindar un tratamiento farmacológico y no farmacológico oportuno que mejora la calidad de vida del individuo dentro de su familia y la sociedad.

### 3.2.1 Tratamientos neuro psicotrópicos

La literatura existente y relacionada con medidas farmacológicas dirigida de manera específica a la población con SD es muy limitada, siendo principalmente reportes de casos (123) ; la mayoría de los estudios extrapolan datos obtenidos en la población general, por lo que muchas guías optan por recomendar como primera línea de tratamiento las medidas no farmacológicas antes que el uso de medicamentos (122).

Se ha descrito que dentro de los medicamentos más utilizados por la población adulta con SD se encuentran los antiepilépticos, antidepresivos y los antipsicóticos; con indicaciones de 2 hasta 4 veces más frecuentemente en edades mayores a los 40 años(47,67). También medicamentos para tratar el déficit de atención e hiperactividad, manejo de trastornos conductuales y otros desórdenes psiquiátricos (44).

El aumento de la prescripción está relacionado con las alteraciones conductuales y de comportamiento asociados con el declive cognitivo de los pacientes (47); se resalta, que hay un incremento en el uso de fármacos hipnóticos y ansiolíticos que debe generar alarma por el riesgo de efectos adversos por su uso a largo plazo y el riesgo de dependencia (67).

Antes de iniciar cualquier intervención, éticamente se debería considerar la capacidad de toma de decisión por parte del individuo y/o de su red de apoyo, además de realizar una exhaustiva historia clínica (122)

Se considera que la población que tiene desórdenes del desarrollo en general, donde se incluyen aquellos portadores de SD, tienden a tener una respuesta menor a los fármacos psicoactivos en comparación con población general (123).

La población con SD puede ser susceptible a los efectos secundarios de los medicamentos y suelen tener respuestas a dosis menores de las usualmente prescritas, por lo que el ajuste debe ser paulatino siguiendo el principio geriátrico de iniciar lento y avanzar despacio (44,122).

### *3.2.1.1 Antidepresivos, antipsicóticos y otros.*

Los antidepresivos, en especial los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), se suelen prescribir ampliamente como tratamiento contra la ansiedad, la apatía y comportamientos obsesivos compulsivos (47); suelen tener un perfil de tolerancia aceptable e incluso se ha reportado que enlentecen el deterioro cognitivo (122). Entre los efectos adversos esperados se cuenta el malestar gástrico, labilidad emocional y aparición de trastornos de comportamiento (123).

Por otro lado, los antidepresivos duales, con efecto en serotonina y norepinefrina, se recomiendan en el trastorno depresivo mayor, por recomendación de expertos se sugiere su uso en adultos con SD cuando los síntomas que predominan es la baja energía, el enlentecimiento psicomotor, la anhedonia y la pobre motivación; específicamente se recomiendan la venlafaxina, duloxetine o bupropión (123). Los antidepresivos tricíclicos utilizados en el trastorno depresivo mayor tienen menor eficacia que los ISRS, de todos el que tiene mejor respuesta es la amitriptilina. A pesar de que este no es un fármaco seguro en el envejecimiento, en población con SD se ha documentado su uso con buenos resultados en pacientes con síntomas psicóticos como monoterapia. A pesar de ello, el panel de expertos referenciado no recomienda su uso (123).

Antipsicóticos se utilizan no solo para desórdenes psicóticos, sino también para comportamientos como agresividad, autolesiones y conductas estereotipadas (122,123). La risperidona se puede utilizar por un periodo corto en demencia y espectro de autismo; el haloperidol y otros podrían ser funcionales, pero tienen un perfil de efectos adversos que pueden limitar su uso (122).

Cabe resaltar que el perfil de tolerancia de los antipsicóticos en la población con SD es bajo, entre esta familia los típicos suelen asociarse con más frecuencia a síntomas extrapiramidales como distonías, bradiquinesia, parkinsonismo, temblor y disquinesia tardía. Los antipsicóticos atípicos tienen como efectos adversos considerables la ganancia de peso, que en esta población es significativo dado

su predisposición al sobrepeso y la obesidad (123). La combinación de antidepresivos y antipsicóticos tiene evidencia limitada (122).

Los estabilizadores del ánimo, como el litio, el valproato de sodio y la carbamazepina, se pueden utilizar para tratar comportamientos autolesivos o violentos (122), también tienen indicación en el trastorno afectivo bipolar junto con antipsicóticos (123).

Las benzodiacepinas pueden deteriorar los síntomas conductuales, y en adultos mayores son fármacos que se deben evitar (122). Pueden utilizarse como tratamiento en cuadros de catatonia (123).

Melatonina es bien tolerada, y es un tratamiento eficiente en los trastornos del sueño (122).

### *3.2.1.2 Terapia electroconvulsiva*

Existe una revisión y opinión de expertos (123) en la que se determina que este tipo de terapia tiene utilidad en trastorno depresivo mayor refractario a tratamiento, así como en catatonia, trastorno afectivo bipolar y esquizofrenia en la población adulta con SD. Entre los riesgos se cuenta el riesgo de la anestesia y el riesgo de deterioro de la memoria.

## **3.3 Trastornos del sueño**

Los trastornos del sueño son un síndrome geriátrico en cuanto a que tienen diferentes causas y su presencia impacta en la calidad de vida de los pacientes. La importancia de su reconocimiento y el cómo tratarla radica en la necesidad de mejorar la calidad de la vida del paciente, mejor control de trastornos de comportamiento, disminuir el aislamiento social y el agotamiento de la familia.

Así mismo, los trastornos del sueño se relacionan con un mayor riesgo de desarrollar EA, se ha identificado que la relación es bidireccional: por un lado, los problemas de sueño aumentan el riesgo de progresión a EA y por otro lado, los pacientes con EA y SD están más propensos a desarrollar trastornos de sueño, aumentando también la presencia de alteraciones neuroconductuales(115).

Dentro de los trastornos más reportados en este grupo se pueden mencionar: la presencia de ronquidos, el insomnio y el SAOS.

El incremento de ronquidos se genera por la disminución del tono de la musculatura orofaríngea y el incremento de la resistencia de las vías aéreas superiores, estos nos pueden generar la alerta de la presencia de una alteración también en la mecánica deglutoria y respiratoria (118) .

El insomnio es otro de los subtipos, dentro de las consecuencias negativas se ha identificado un empeoramiento de habilidades cognitivas con peor memoria episódica, peor función ejecutiva y coordinación (115).

El SAOS se relaciona con mayor morbilidad y mortalidad principalmente en pacientes con otras comorbilidades como diabetes, sobrepeso, obesidad, HTA, falla cardiaca, HTP, eventos cardiacos agudos y arritmias (118). Hay mayor severidad en hombres que en mujeres (118). Este tema es abordado en el apartado correspondiente en el capítulo previo.

### ***3.4 Dolor crónico.***

El dolor se define como una experiencia sensorial y emocional asociada con daño tisular real o potencial; es un proceso complejo que implica la participación de distintos sistemas y requiere la integración, atención e interpretación de señales de diverso tipo (140).

El dolor crónico en la población con SD se presenta de manera heterogénea, no tiene una prevalencia establecida (no existen publicaciones que la definan); sin embargo, sí se ha identificado que se muestra más frecuentemente en comparación con la población general, con niveles de tolerancia variables y con un enlentecimiento en la conducción nerviosa (140).

Al igual que personas no portadoras de síndrome, hay sustancias químicas que modulan el dolor (140):

- Acetilcolina: tiene un rol en la percepción del dolor; se ha detectado déficits colinérgicos en la población con SD, especialmente en aquellos que desarrollan EA.
- Factor neurotrófico derivado del cerebro: contribuye en la sensibilización central del dolor; se han identificado niveles elevados en la población con SD.
- También se ha identificado un desequilibrio entre el glutamato (neurotransmisor excitatorio) y el ácido gamma aminobutírico (GABA) que pueden contribuir en el desarrollo de dolor crónico.
  - o Aumento de las neuronas GABAérgicas, hecho que se ha relacionado con mayor tolerancia a los estímulos dolorosos.

La población con SD puede tener factores de riesgo para experimentar dolor crónico no oncológico por condiciones potencialmente dolorosas como cardiopatías, osteoartrosis, neuropatías periféricas, osteoporosis con fracturas de huesos largos o vertebrales, inestabilidad atlanto-occipital, entre otros (141).

Con respecto a la expresión del dolor, se ha identificado que la edad influye en la consulta o queja, siendo que los adultos mayores reportan incidencias más elevadas de dolor en comparación con la población general, esto relacionado con la aparición de otras comorbilidades como la osteoartritis por ejemplo (140).

Un estudio holandés (142) identificó que los adultos que más reportan dolor son los que peor desempeño tienen en pruebas cognitivas, lo que se convierte en un reto para el abordaje del adulto con SD, deterioro cognitivo y dolor. Esto se ha relacionado por un lado con estrategias deficientes para lidiar con el dolor y por otro lado, con el hecho de que si existen fallos en la memoria de corto plazo el reporte se hace fundamentado en la evaluación más actual y no en los eventos previos percibidos por el paciente, aunado a la tendencia a contestar afirmativamente a preguntas de sí o no sin considerar su contenido (142).

Históricamente, se asumía que las personas con distintos grados de discapacidad intelectual presentaban una sensibilidad disminuida al dolor únicamente fundamentado en que el reporte del mismo no ocurría de manera frecuente (141).

Si la persona no tiene la capacidad para comunicar verbalmente el dolor, sus características y localización, la evaluación puede realizarse clínicamente por cambios en las expresiones faciales, manifestaciones vocales como sollozos o llanto, movimiento de aleteos en extremidades, cambios conductuales o cambios fisiológicos como palidez, escalofríos, diaforesis, entre otros (140,141). Hay muy pocos estudios relacionados con la expresión conductual del dolor en la población con SD, están muy desactualizados o se han realizado en infantes.

Para la valoración objetiva del dolor, se ha estudiado la aplicación de escalas visuales que han facilitado la comunicación con el paciente, las más investigadas son la escala visual analógica, la *Faces Pain Scale* y la *Facial Affective Scale* y recientemente una escala piramidal. Cabe resaltar que en la mayoría de los estudios los grupos etarios participantes han sido niños y adultos jóvenes y no adultos mayores (con excepción de un estudio), además al menos un 70% de la población evaluada comprendía una de las escalas (entendiéndose identificar la molestia que representa cada ítem y no necesariamente trasladar su dolor a la misma) y que el hecho de que no se logre aplicar la escala no indica que no exista dolor (141,142).

El reporte por parte de la persona de apoyo o cuidador de la persona con SD es otra forma de establecer la existencia de dolor; no obstante, ellos también pueden tener dificultades para identificar la localización de este e incluso percibir si realmente hay o no (141).

Muy pocos estudios existen hasta la fecha que han evaluado el umbral en el que se percibe el dolor por la persona por SD, la mayoría de ellos realizados en población infantil y adolescente, uno incluyendo población adulta mayor de 40 años; los resultados han sido variables con hallazgo de retraso en el reporte del dolor que genera el sesgo de interpretación que la tolerancia es mayor que en la población general, y en otros con umbrales menores que se interpreta como mayor sensibilidad al dolor (141,142).

Este retraso en la comunicación del dolor no sólo se presenta por una posible discapacidad intelectual, sino que se ha identificado en algunos pacientes velocidades enlentecidas en la conducción periférica del estímulo nociceptivo aunado a cambios estructurales a nivel de SNC (141).

Una vez identificada la presencia de dolor, este debe ser abordado de una manera idealmente multifacética y multidisciplinaria según corresponda, con el objetivo de mejorar la calidad de vida de la persona; no existen estudios dirigidos a la población con SD particularmente pero sí en personas con algún grado de discapacidad intelectual en los que se ha propuesto por ejemplo el desvío de la atención y la terapia cognitivo conductual como estrategias que podrían ayudar a controlar el dolor agudo y crónico (141,142).

En cuanto al uso de analgésicos, estos están dentro de los medicamentos con menor prescripción en la población con SD, por lo que el dolor podría estar siendo tratado de manera subóptima afectando la calidad de vida de las personas (47).

### **3.5 Polifarmacia**

El término polifarmacia se define como el uso concomitante de 5 o más medicamentos (143). En la población en general, la prescripción medicamentosa incrementa ante la presencia de multimorbilidad, que a su vez se define como la presencia de 2 o más comorbilidades crónicas de manera simultánea (47,143). A diferencia de la población general, en la que las comorbilidades se van presentando conforme se envejece, en el SD estas se desarrollan en el curso de su vida adulta (47).

Existe un estudio italiano en el cual participaron 421 personas con SD, con edades promedio de  $38.3 \pm 12.8$  años, en el que se detectó en los participantes un uso promedio de 2.1 medicamentos por individuo, mientras que se reportó que sólo 44 participantes estaban en polifarmacia (10.5%), incrementando la cantidad de medicamentos conforme aumenta la edad (47).

En un estudio español con 51 participantes adultos con SD con una edad promedio de  $36 \pm 11$  años se documentó que los fármacos más frecuentemente utilizados fueron los antidepresivos de tipo ISRS, neurolépticos, suplementos de vitamina D y levotiroxina (96).

Esta relación entre el envejecimiento y el incremento de la cantidad de prescripciones puede estar relacionada con el deterioro o severidad de las enfermedades, así como con la prescripción inadecuada de tratamientos (47). En poblaciones con discapacidades intelectuales se han identificado otros factores relacionados con la polifarmacia como el habitar en hogares de larga estancia, padecer de enfermedades endocrinológicas, neurológicas, trastornos psiquiátricos, así como HTA; mientras que no se ha detectado que el género influya (143).

La polifarmacia también se relaciona con la aparición de efectos idiosincráticos del medicamento o causados por interacciones entre los mismos, por lo que en la práctica clínica se debe vigilar exhaustivamente la prescripción adecuada de los distintos fármacos (47,143)

Los fármacos con mayor uso reportado en la población adulta mayor de 40 años con SD se encuentran (47,67):

- Terapia de sustitución tiroidea.
- Medicamentos con efecto gastrointestinal (incluyendo laxantes, inhibidores de la bomba de protones)
- Neuro-psicotrópicos: Son una clase de medicamentos ampliamente prescritos en el SD, incluye los antiepilépticos, antidepresivos (sobre todo los ISRS) y antipsicóticos; suelen ser utilizados no solo para tratar patologías como la epilepsia o la depresión, sino también con el objetivo de controlar TNC (47).

### **3.6 Fragilidad**

El término de fragilidad se puede definir como un conjunto de características fenotípicas que implican una desregulación de distintos órganos y sistemas, se considera la representación clínica de los mecanismos de envejecimiento celular y tisular. Un individuo frágil es aquel que tiene bajas reservas fisiológicas y mayor vulnerabilidad al estrés biológico o psicológico si se comparan con individuos no frágiles (13,144).

Es un predictor de mortalidad, progresión a discapacidad física, mayor riesgo de hospitalizaciones, caídas e institucionalización en hogares de larga estancia (144,145).

Algunos autores han postulado que la fragilidad puede conceptualizarse desde distintas dimensiones que forman distintas capas (146):

- 1) Capa superficial o externa: Incluye la pobre actividad física, la presencia de otros síndromes geriátricos, el deterioro cognitivo, la limitación de la movilidad, enlentecimiento de la marcha, la pérdida de independencia, las múltiples enfermedades crónicas y la depresión.
- 2) Capa intermedia consta de los mecanismos fisiopatológicos que explican el desarrollo de la fragilidad, como la neurodegeneración, pobre resistencia física, debilidad, inflamación, pérdida de peso, desbalance energético y déficit de hormonas anabólicas.
- 3) Capa interna: se reúne aquí los mecanismos bioquímicos como el agotamiento de las células madre, metilación del ADN, alteración de la autofagia, daño de ADN, acortamiento de telómeros, senescencia, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial.

Clínicamente, la fragilidad se define a partir de tener tres o más de las características mencionadas a continuación, mientras que se denomina prefrágil si se tiene una o dos de estas (13,144):

- Pérdida de peso no intencional de 10 libras o más en el último año
- Fatiga
- Debilidad muscular, medido con dinamometría en fuerza de prensión
- Velocidad de la marcha enlentecida
- Pobre actividad física

Suele iniciar en la población adulta con pérdida de fuerza muscular, enlentecimiento de la marcha y/o pobre actividad física y posteriormente evoluciona a la percepción de fatiga y finalmente asocia pérdida de peso (144).

Existen otras herramientas para definir la presencia de fragilidad en el adulto como son el índice de fragilidad o índice de acumulación de déficit, escala de fragilidad de Gill, escala de fragilidad de Edmonton, escala clínica de fragilidad, instrumento corto de fragilidad entre otros (146).

En población general la prevalencia de fragilidad aumenta con la edad especialmente después de los 65 años, además es dos veces más prevalente en mujeres que en hombres (144). En personas con SD se ha observado una aparición temprana y alta incidencia de la fragilidad; a pesar de que ya se ha identificado que como síndrome es complejo y existe desregulación de múltiples sistemas, las vías fisiopatológicas implicadas en el desarrollo del adulto con síndrome de Down no han sido ampliamente estudiadas y no se debería extrapolar con lo conocido en la población general sin SD (145).

Existe un estudio realizado en Taiwán en el que se comparó una población de 785 personas con SD mayores de 15 años, se utilizó el índice de Barthel para las actividades básicas de vida diaria de modo que se obtuviese un basal del funcionamiento físico de las personas, para los cambios por edad se aplicó un cuestionario de 12 preguntas por parte de los investigadores; se evaluaron también características demográficas y comorbilidades. En este estudio en particular se reportó que dentro de las condiciones más comunes presente durante el envejecimiento, la primera es la fragilidad en un 20% de la población analizada (130).

Con respecto a la capacidad de realizar ABVD, se identifica que la mayoría aun conservaban su independencia total (69%) y el resto cursaba con algún grado de dependencia (leve en 8.3%, moderada 20.4% y dependencia severa en un 1.9%) (130).

Hay otro estudio que contó con la participación de adultos mayores de 50 años, en el que se identificó la asociación entre la fragilidad y algunos hallazgos bioquímicos (145); este utilizó una medición cualitativa de fragilidad y no se clasificó por las características clínicas fenotípicas previamente mencionadas. Entre los hallazgos se encontró:

- Niveles de IL-6 y proteína C reactiva (PCR) elevados con niveles más altos de un índice de fragilidad.
- Anemia, con su respectiva representación clínica, fatiga, baja fuerza muscular, declive cognitivo.
- Niveles de albúmina menores asociados con la presencia de niveles más altos de fragilidad.
- Disminución del funcionamiento renal.
- No se encontró la relación inversa entre la vitamina D y la presencia de fragilidad usualmente descrita en la población en general.

Con estos resultados, se ha concluido que sí hay existencia de un estado inflamatorio crónico en las personas con SD y puede en parte explicar la aparición de la fragilidad; así mismo, está asociada con el estado nutricional deficiente(145); sin embargo, se siguen requiriendo más investigaciones al respecto.

### **3.7 Sarcopenia**

El concepto de sarcopenia implica la pérdida de masa muscular y su funcionalidad, se encuentra estrechamente relacionado con la edad teniendo una alta prevalencia en adultos mayores. Al corte de este trabajo, existe una única investigación realizada en Italia (147) que se ha dedicado a estudiar los parámetros de sarcopenia en la población adulta con síndrome de Down.

En dicho proyecto, participaron 105 adultos con SD con una edad promedio de 38.4 años  $\pm 12.1$ , a los que se le realizaron múltiples mediciones antropométrica, de composición corporal, de densidad mineral ósea, también se obtuvieron datos relacionados con la fuerza muscular, funcionalidad física y discapacidad a través de dinamometría, velocidad de la marcha y la aplicación del índice de Katz para AVD respectivamente (147).

Algunos de los hallazgos encontrados se enumeran a continuación:

- Menor masa magra a mayor edad.
- La pérdida de masa muscular sí se relaciona con el envejecimiento.
- La atrofia muscular se relaciona con la reducción de la funcionalidad física, discapacidad, hospitalización y mortalidad.
- No se documentó relación entre la masa muscular baja y la reducción de la fuerza de prensión o de la velocidad para la marcha; no obstante, en ambos se obtienen niveles inferiores al corte que se utiliza para definir la sarcopenia en la población sin SD.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se concluyó que los adultos con SD tienen índices de masa muscular y desempeño físico similares o menores a aquellos mostrados en adultos mayores con sarcopenia de la población general. Se podría considerar que presentan una sarcopenia prematura y fundamentado en esto, se recomienda valorar, idealmente de manera cualitativa y cuantitativa, la masa muscular y el estatus funcional en la evaluación rutinaria de todos los adultos con SD desde edades tempranas (147).

### **3.8 Obesidad**

Una característica fenotípica descrita en la población con SD es el sobrepeso y la obesidad (69), este riesgo puede incrementar por factores fisiológicos como el hipotiroidismo, trastornos en la biomecánica masticatoria, disminución en la tasa metabólica basal o por factores conductuales como falta de actividad física o una dieta inadecuada e incluso efectos adversos medicamentosos (2,95,118).

El control del peso toma relevancia entre otros puntos cuando puede tener repercusión negativa sobre la carga biomecánica de la persona, limitando así su capacidad de movimiento y con esto deteriorar el autocuidado y autonomía en AVD. Por otro lado, también puede propiciar el desequilibrio de las comorbilidades del individuo y con esto desencadenar una cascada de complicaciones que pueden incidir en el deterioro de la calidad de vida (148).

Si bien la mayoría de datos que se han recabado son principalmente en la edad pediátrica y en los adultos jóvenes y muchos de estos se extrapolan a la población mayor, se han desarrollado un par de revisiones sistemáticas que han estudiado el impacto del ejercicio con resistencia o de tipo aeróbico en adultos con SD sin identificar un efecto significativo en el peso o en mediciones de la circunferencia abdominal aplicados en un periodo corto de semanas, pero tampoco reportando eventos adversos que contraindiquen la realización de actividad física (2). El ejercicio físico multimodal incluyendo ejercicios de propiocepción junto con ejercicios aeróbicos y de resistencia pueden ayudar a el control de la obesidad mas no con un enfoque de pérdida de peso (4).

Las recomendaciones existentes sugieren que, si bien no hay efectos beneficiosos reportados, no se puede dejar de lado plantear intervenciones multidisciplinarias que abarquen desde un abordaje nutricional, fisioterapéutico y conductual que favorezca el control de peso y hábitos de vida saludable en el adulto con SD.

### ***3.9 Pérdida de peso***

La pérdida de peso no intencionada es un síndrome geriátrico poco abordado en la población con síndrome de Down, una de las principales razones es por las características fenotípicas y la mayor incidencia de sobrepeso y obesidad en este grupo; además, no existen mediciones antropométricas estandarizadas y muchas veces se superponen medidas de la población en general (148).

La pérdida de peso puede tratarse como una entidad multifactorial, puede ser secundaria a programas de entrenamiento y conductuales que buscan optimizar el peso de la persona con SD (2), pero también puede orientar a banderas rojas o signos de alarma de otras patologías como leucemia, infecciones, cambios conductuales tempranos de un síndrome demencial, descompensaciones de enfermedades metabólicas, efecto secundario de medicamentos, entre otros.

Existe un estudio (149) recientemente publicado en el que se indagó la relación entre la pérdida de peso en la población con síndrome de Down dentro del espectro de pacientes con EA, se trabajó con

una muestra de 261 adultos dándoles un seguimiento del peso durante 16 a 20 meses; dentro de los resultados se logra identificar que conforme hubo un incremento en el declive cognitivo y funcional aunado con una elevación de beta amiloide, existió mayor porcentaje de pérdida de peso. Este estudio concluye que la pérdida de peso no intencional puede ser un signo temprano del desarrollo de AD en la población con SD (149).

Se resalta la importancia del abordaje diagnóstico oportuno multifacético de modo que se logre identificar la etiología de la pérdida de peso intencional o no en la persona con SD.

### ***3.10 Disfagia***

La capacidad de alimentarse de manera segura es una necesidad básica para mantener la vitalidad del ser humano. El mecanismo de la deglución amerita la adecuada coordinación de grupos musculares lisos y esqueléticos del rostro, la faringe y respiratorios, así como la integridad de nervios periféricos y pares craneales, de modo que se logre el paso del bolo alimenticio hacia el esófago y hacia el estómago (150).

La disfagia se puede definir como la dificultad para alimentarse y deglutir alimentos que es de causa patológica; el concepto de presbifagia se utiliza para identificar los cambios no patológicos que se presentan con la edad en el mecanismo de la deglución, por ejemplo: enlentecimiento de las fases, menor fuerza isométrica del movimiento de la lengua contra el paladar, respuesta de menor intensidad y velocidad en comparación con la persona joven para resolver la entrada de líquido o alimentos en la vía aérea (150).

En un estudio (74) de pacientes con SD adultos hospitalizados se documenta una prevalencia de disfagia y reflujo gastroesofágico en un 70%.

Aunado a estos cambios presentes en el envejecimiento de la persona adulta mayor, la población con SD puede presentar alteraciones estructurales en las glándulas salivales con reducción de la cantidad que se produce y la calidad de la misma. No menos importante, presentan hipotonía muscular que genera de manera secundaria una disfunción de la musculatura masticatoria, como consecuencia, se puede presentar una mala coordinación de la motora oral (cierre labial débil, hipotonía y lateralización ineficiente de la lengua), dificultades durante la alimentación evidenciados como toser durante o posterior a la ingesta o perder restos de comida por la boca, movimientos faciales no controlados, apertura oral durante el reposo y respiración de predominio oral (118).

La patogénesis de la hipotonía no está dilucidada completamente, se conoce que hay alteraciones neurológicas estructurales y funcionales que pueden estar implicadas en su desarrollo, además de alteraciones en vías genéticas ubicadas en el cromosoma 21 que codifican el colágeno tipo IV, molécula que ayuda con la función y estabilidad de los músculos cardiacos y esqueléticos en el SD y que termina contribuyendo en la hipotonía y laxitud de ligamentos que presenta la población (118).

Fenotípicamente también hay alteración en el desarrollo usual de las estructuras orales (por ejemplo, presencia de dientes más pequeños, paladar más angosto, erupción dental tardía), que afectan la función y calidad de acciones como mamar, tragar, masticar e incluso dificultad para hablar. A esto se le puede sumar la presencia de una mala higiene oral en algunas personas por influencia conductual, mala práctica, educación deficiente e incluso limitación motriz para realizar bien los movimientos de cepillado dental (112,118).

También se puede presentar fatiga muscular durante episodios de masticación rítmicos, como consecuencia se buscan alimentos altos en caloría con texturas más pastosas o suaves contribuyendo a hábitos de alimentación no saludables y las consecuencias metabólicas adversas que esto puede acarrear (118).

Estudios recientes han identificado que la disfunción de la biomecánica masticatoria afecta la calidad de vida en las personas con SD; socialmente la alimentación es un signo de aceptación y compartir, permite convivir e interrelacionarse con grupos de pares, presentar disfagia puede generar emociones incómodas en la persona como vergüenza, ansiedad y tristeza por ameritar asistencia para alimentarse o tener que comer alimentos distintos generando aislamiento en el individuo. Así mismo, las personas con disfagia tienen mayor riesgo de presentar otras complicaciones como neumonías por aspiración, deshidratación, malnutrición, pérdida de peso, úlceras por presión, dolor orofacial, entre otros (150).

Ante el hallazgo de hipotonía, se sugiere la realización de electromiografía y polisomnografía (por compromiso de musculatura respiratoria); para el abordaje de estos problemas deglutorios se recomiendan la aplicación de ciertas terapias mecánicas, estimulación neuromuscular, foto-bio-modulación aunado a una guía nutricional experta y evaluaciones periódicas de la higiene dental reforzadas con mucha educación para la persona con SD y su red de apoyo (112,118).

Otro factor que puede influir en la etiología de distintos síndromes y su círculo vicioso como la disfagia, la pérdida de peso, la sarcopenia, la fragilidad, es la presencia de una dentición inadecuada. La

cavidad oral es necesaria en el ser humano no solo para la alimentación sino también para sonreír, hablar, interactuar, entre otros (151).

Durante el envejecimiento, no se deben presentar cambios sensoriales en el gusto ni el olfato de los alimentos, el disfrute de la alimentación ni la producción de saliva; sí es esperable una disminución discreta de la eficiencia de la masticación y de la capacidad de tragar sin que esto conlleve a una disfagia patológica como se discutirá en la sección próxima (151).

La pérdida de piezas dentales, tradicional y erróneamente relacionada con el envejecimiento, suele ser consecuencia de manera principal de enfermedad periodontal y caries que puede presentar el individuo a lo largo de su vida (151).

Literatura nacional e internacional ha identificado que en las últimas décadas la población adulta mayor edéntula ha ido en descenso, las piezas que más se pierden son las inferiores, el género más frecuentemente afectado es el femenino, con edades entre los 68 y 77 años en promedio y se suele relacionar el edentulismo con comorbilidades como la HTA (152).

Dentro de las características fenotípicas que puede presentar una persona con SD, hay alteraciones manifiestas en la cavidad oral, por ejemplo, la presencia de un tamaño menor y dismórfico de los dientes, la presencia de un paladar más angosto, la hipotonía de la musculatura orofacial y la presencia de macroglosia e incluso algunos individuos pueden tener retraso en la dentición, así como agenesia de dientes (terceros molares, segundos premolares e incisivos), entre otros. (112,113,153).

Diversos estudios han reportado que esta población suele asociar una higiene oral deficiente, lo que impacta en la mayor frecuencia de enfermedades periodontales, pérdida de piezas dentales, alteración de la biomecánica masticatoria, incremento del riesgo de infecciones, alteración de la mecánica respiratoria oral, entre otros (112,151).

Dentro de las recomendaciones sugeridas se encuentra educar ampliamente a cada persona con SD así como a sus redes de apoyo, pero también se debe complementar con una valoración orofacial con las intervenciones que sean necesarias desde la primera infancia hasta el resto de la vida adulta (112,113).

### ***3.11 Síndrome de caídas***

Las caídas son una causa común de lesiones que pueden generar discapacidad, prolongan las estancias hospitalarias, incrementan los costos de atención en salud e incluso pueden generar la

muerte, de hecho, a nivel mundial se consideran la tercera causa de muerte accidental. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), los adultos mayores de 65 años presentan en promedio una caída al año y esta posibilidad incrementa conforme se envejece (154).

La etiología puede ser multifactorial con la participación de factores ambientales, barreras arquitectónicas, calzado inadecuado, el género femenino, el uso de aditamentos, condiciones médicas preexistentes o agudas, alteraciones metabólicas, desórdenes cognitivos, sarcopenia, polifarmacia, alteraciones sensoriales, entre otros (154). También puede atribuirse a la epilepsia de tipo mioclonías de aparición tardía, el tremor y la ataxia cerebelar en pacientes con SD y EA (73).

Los adultos con algún grado de discapacidad pueden tener tasas más altas de caídas en comparación con la población en general (155). Sin embargo, no se han realizados estudios dirigidos a la población adulta con síndrome de Down con los que se pueda verificar esta incidencia.

Una de las complicaciones mayores de una caída es la fractura de cadera que puede perjudicar el grado de independencia del paciente, existen pocos casos reportados en la literatura del abordaje ideal de estos pacientes; pero si se ratifica que el SD no es una contraindicación para brindarle al paciente un abordaje quirúrgico sino que deben tomarse en cuenta otros factores premórbidos como la esperanza de vida, el grado de independencia previa, el deterioro cognitivo, el tiempo transcurrido entre la fractura y el abordaje, entre otros (156).

La importancia de atender un paciente con alto riesgo de caídas radica en poder prevenirlas para evitar desenlaces potencialmente desfavorables que culminen con la pérdida de autonomía y de un envejecimiento exitoso en cualquier persona.

### ***3.12 Trastorno de la marcha***

El patrón de la marcha de la persona con síndrome de Down se caracteriza por una velocidad lenta, reducción de la amplitud del paso, incremento del ancho, con deficiencias en el balance, inestabilidad de articulaciones y alteraciones cinéticas con un excesivo balanceo pélvico, flexión de rodilla, rotación externa de la rodilla, tibia y pie, con rangos de movilidad de rodilla y cadera limitadas (157,158).

Existe un estudio realizado en Italia, en el que participaron pacientes entre los 5 a 42 años, se encontraron diferencias significativas entre la velocidad de la marcha de la población con SD (0.76 m/s) y un grupo control sin SD (1.08 m/s) con una tendencia a incrementar con la edad en este último

(157). Conforme la persona con SD aumenta en edad, la velocidad para la marcha y la capacidad de adaptación ante la presencia de obstáculos disminuyen (132).

Por un lado, la alteración de la marcha en las personas con SD resulta de anomalías fenotípicas como la baja estatura, extremidades cortas, hipotonía muscular y laxitud de ligamentos y por otro lado, es secundario a alteraciones neuroanatómicas ya previamente expuestas como la reducción en el volumen cerebelar, mielinización reducida, déficits propioceptivos y vestibulares (132,157–159).

Los cambios neuroanatómicos preexistentes sumado a los desarrollados por el envejecimiento, como la pérdida de sustancia gris o el compromiso subcortical de la sustancia blanca, contribuyen a la presencia de praxias de la marcha ya que se genera deterioro en el control motor primario, la secuencia motora, la percepción sensorial y la integración sensomotora (132) en un paciente que debía generar previamente mecanismos compensatorios para alcanzar una marcha estable.

También se pueden presentar alteraciones anatómicas y degeneración a nivel de la articulación de la cadera que lleva a artrosis secundaria a una displasia de cadera preexistente o por luxación o subluxación a repetición, esto no solo compromete la mecánica de la marcha, sino que puede generar otras alteraciones como dolor crónico y elevar el riesgo de caídas (156).

Todas estas alteraciones se pueden resumir en que existe deficiencia en mantener el balance y control postural, habilidades fundamentales para llevar a cabo distintas actividades motoras involucradas en la locomoción (157,160,161).

El control postural y la marcha se consideran actividades motoras complejas, que dependen de la integración de distintas señales biomecánicas, sensoriales y motoras cuya regulación puede tener alteraciones en el individuo portador de SD (157,160,161).

Esta desregulación y déficit subsecuentes generan no solo el retraso en el desarrollo psicomotor, sino que incrementa el riesgo de caídas y lesiones relacionadas, así como el aislamiento de la persona al evitar llevar a cabo actividades que pueden resultarle complejas o que le generen un riesgo de daño (160,161).

Durante el envejecimiento, la persona con SD puede iniciar con una marcha más lenta y con arrastre de pies, desarrollar dificultades para evitar obstáculos, ser más temerosa y tener conductas evasivas para deambular (132).

Literatura reciente sugiere que las alteraciones de la marcha nuevas usualmente emergen antes de otros síntomas clínicos presentes en un deterioro cognitivo leve o una demencia, incluso

profundizándose previo al diagnóstico de una EA relacionada por el acumulo de la carga cerebral amiloide (132).

Adicionalmente es importante conocer, que los pacientes con SD tienen mayor gasto energético por deambular en comparación con los que no tienen el síndrome, algo que puede llegar a limitar que tanto caminan los adultos con SD; este gasto ocurre por la necesidad de adoptar estrategias compensatorias como redirigir el centro de la gravedad durante la transición del paso (158,159).

Comprender las alteraciones en la locomoción del paciente con SD, puede ser útil para la prescripción de programas de rehabilitación dirigidos a mejorar la autonomía del paciente.

### **3.13 Constipación**

Las consultas por constipación o estreñimiento son usuales en la atención de los adultos mayores de 60 años, es una problemática que genera no solo incomodidad física y emocional a la persona, sino que también provoca un incremento en los costos de atención y el uso y abuso de algunos medicamentos como los laxantes (162,163).

Por un lado, puede alcanzar una prevalencia de hasta un 50 a 74% en los habitantes en hogares de larga estancia mientras que en la comunidad es menos reportado y prevalente (de un 12 a un 19%) (162,163). Suele estar presente predominantemente en mujeres de más de 65 años (26% en mujeres y 16% en hombres), pero en mayores de 85 años esta diferencia tiende a equipararse en ambos géneros, aunque aumente en prevalencia (34% en mujeres y 26% hombres) (162,164)

A pesar de que hay un incremento en su aparición, teóricamente el patrón de defecación del joven no debe variar con la vejez (162).

La definición exacta puede variar de acuerdo con la literatura que se revise, entre ellas están:

- Dificultad para la motilidad intestinal, dificultad o infrecuencia de la expulsión de las heces, heces duras, sensación de vaciamiento incompleto (162–164).
- Cualquier condición que cambie la motilidad intestinal como reducción en la frecuencia de la evacuación, dificultad o lucha para defecar, heces duras o incapacidad para defecar (162).
- De acuerdo con los criterios de Roma IV (165) el paciente debe tener dos o más de los siguientes síntomas presentes en más del 25% de las ocasiones por al menos 12 semanas en los últimos 12 meses:

- Dos o menos defecaciones por semana, dificultad para defecar, heces duras, sensación de evacuación incompleta, sensación de obstrucción anorrectal o que amerite maniobras manuales para facilitar la defecación.
- Las heces suaves rara vez se presentan sin uso de laxantes.
- No debe completar criterios para síndrome de intestino irritable.

Se puede catalogar como una patología aguda si los síntomas tienen menos de 1 semana de aparición o crónico si han existido síntomas por al menos 12 semanas (163), 4 semanas o más de 3 meses (164).

Los pacientes que tienen algún grado de deterioro cognitivo y/o depresión, pueden aquejar estreñimiento sin una real disminución o variante en el patrón de defecación por lo que en la evaluación se debería solicitar un diario para objetivar la presencia o no de esto (162).

Dentro de los factores de riesgo ampliamente descritos en el desarrollo se encuentra el uso de fármacos (por ejemplo anticolinérgicos, opiáceos, hierro, antagonistas de canales de calcio, suplementos de calcio, antiinflamatorios no esteroideos), la movilidad reducida, el vivir en una casa de larga estancia, la presencia de enfermedades neurológicas como demencia, enfermedad de Parkinson, DM<sub>2</sub>, neuropatías autonómicas, enfermedad cerebrovascular o mielopatías, la presencia de depresión o trastornos de ansiedad, la deshidratación, la dieta baja en fibra, las alteraciones metabólicas como hipotiroidismo, hipercalcemia, hipocalcemia, uremia, ERC que amerite diálisis, causas mecánicas como anomalías anatómicas del canal de salida de las heces, el pobre acceso al servicio sanitario, la falta de privacidad en el sanitario o el género femenino (162–164).

Las causas también pueden subdividirse en primarias ante la presencia de trastornos de la motilidad intestinal y secundarias entre las cuales se encuentran la malignidad, fármacos, causas metabólicas, entre otros (163,164).

La constipación funcional es una condición que puede afectar la calidad de vida de los niños, jóvenes y adultos con SD (166), si bien es una condición que se presenta con relativa frecuencia en este grupo poblacional, la literatura documenta que es menos prevalente que en la población general sin síndrome de Down (167).

La importancia de identificar el estreñimiento y tratarlo es evitar las complicaciones de esta enfermedad, su existencia puede no detectarse por periodos prolongados y las consecuencias pueden llegar a ser fatales (167). Dentro de las complicaciones reportadas se encuentran (162,163,166,167):

- Impactación fecal: puede manifestarse como anorexia, vómitos, dolor abdominal, delirium, arritmias, taquipnea. Es más frecuente en pacientes con limitación a la movilidad y en quienes viven en hogares de larga estancia. Es el resultado de la incapacidad de sentir y responder a la presencia de heces en el ámpula rectal (163).
- IF por rebalse: son aquellos pacientes con IF y con heces impactadas en el ámpula rectal.
- Vólvulos del colon sigmoides.
- Retención urinaria: Las heces en el recto y en el sigmoides pueden causar retención urinaria al presionar el cuello vesical. La constipación es el principal predictor de retención urinaria y aumenta su riesgo 4 veces. El tratamiento de la constipación mejora los síntomas urinarios (urgencia, frecuencia, dificultad para un vaciamiento completo) y también disminuye la incidencia de infecciones urinarias (166).
- Megacolon.
- Enfermedad diverticular.
- Agitación psicomotriz en pacientes con demencia.
- Perforación intestinal por un fecaloma: es una entidad infrecuente, de presentarse suele ser en colon sigmoides secundario a isquemia y necrosis de la pared intestinal por la presión del fecaloma.
- Prolapso rectal.

La presencia de constipación se asocia también con otros síntomas como ansiedad, depresión, percepción de pobre salud (162) y puede afectar francamente la calidad de vida del individuo; si este no se encuentra en la capacidad de reportar su presencia, es recomendable indagar con la red de apoyo si presentan o no estreñimiento para abordarlo de manera temprana.

### ***3.14 Incontinencia fecal***

La IF, se define como la salida involuntaria de las heces por el canal anal; por definición es un desorden funcional (sin causa orgánica identificable), aunque sí existen causas orgánicas como la enfermedad de Hirschsprung que puede ocasionarla (165,168). Tanto la constipación como la encopresis se han identificado en la población con SD e incluso, la IF puede ser una complicación de la primera y otros desórdenes del tracto gastrointestinal pueden contribuir en su aparición (por ejemplo, diarrea) (166,168).

Entre sus causas se encuentran (165):

- Impactación fecal.
- Constipación.
- Uso y abuso de laxantes.
- Dieta enteral hiperosmóticas.
- Enfermedades neurológicas: demencia, ECV, enfermedades de médula espinal.
- Enfermedades colorrectales: diarrea, neuropatía diabética autonómica y daños del esfínter rectal.

La IF depende de varios componentes, cuando alguno de estos falla es cuando puede aparecer (165):

- Integridad de músculos estriados y liso.
- Inervación central y periférica.
- Coordinación de respuestas reflejas.
- Capacidad mental de darse cuenta de la necesidad de defecar.
- Capacidad física de ir al servicio sanitario.

En la población general y en la población con SD, es una condición que implica aislamiento social, aumenta el riesgo de morbilidad, mortalidad, dependencia en AVD e ingreso a hogares de larga estancia, también incrementa la aparición de otros síntomas psicológicos como ansiedad, depresión y agresividad (162,168), por lo que se recomienda indagar la presencia de esta y ofrecer las medidas necesarias para evitar mayor compromiso en la calidad de vida del paciente.

### ***3.15 Incontinencia urinaria***

El SD se ha relacionado con alteraciones funcionales y anatómicas en distintos órganos y sistemas, entre ellos el sistema nefro-urológico (166).

La IU se define como la pérdida involuntaria de orina; la incontinencia funcional incluye la IU diurna, enuresis nocturna, así como la IF. Las dos primeras se diagnostican cuando se presenta un episodio al menos una vez por mes (excluyendo otras causas orgánicas), a partir de los 5 años, y la IF a partir de los 4 años (165).

La incontinencia suele tener una alta incidencia en la población adulta mayor en general y está relacionada con el desarrollo de fragilidad y aumento de la dependencia de las personas, además del que puede incrementar el riesgo de infecciones de orina(166)

Desde la edad pediátrica se ha descrito que los niños con SD pueden tener una incidencia mayor de anomalías nefrológicas y urológicas y dado que hay inervación espinal compartida entre la vejiga y el intestino, cuando existe disfunción urinaria puede acompañarse también de síntomas intestinales (166).

La población con SD se presenta con incidencias mayores de incontinencia en los niños (46-73%) con tendencia a disminuir en la edad adulta (43% entre los 15 a los 42 años) y un incremento nuevamente en adultos mayores principalmente relacionado con la presencia deterioro cognitivo moderado a severo o el desarrollo de síndromes demenciales (en especial EA) (165,166,168).

Dentro de las etiologías de la IU que pueden influir en un control alterado de la micción en el paciente con SD se describen: anomalías a nivel medular, alteración de algunas redes neuronales (por ejemplo, disminución del volumen en los hipocampos, lóbulos temporales y cerebelo), síntomas del tracto urinario inferior como urgencia urinaria y pujo (165,166,168).

El tamizaje por alteraciones del tracto renal y urinario se recomienda realizarse desde el nacimiento, y se debe continuar evaluando por alteraciones en su funcionamiento de por vida con estudios que pueden incluir entre otros la realización de estudios urodinámicos e imágenes como resonancia magnética nuclear de la médula espinal; adicionalmente se deben indagar por causas potencialmente corregibles como efectos adversos medicamentosos y la constipación crónica (165,166).

A los pacientes se les debe brindar terapia que va desde medidas conductuales, farmacológicas hasta invasivas como quirúrgicas o neuroestimulación según la etiología; se pueden plantear planes de rehabilitación de piso pélvico involucrando no solo al paciente y personal de salud sino también a su red de apoyo; todas estas intervenciones con el objetivo de disminuir el deterioro de la calidad de vida de la persona (165,166).

### **3.16 Déficit auditivo**

La OMS estima que hasta un 15% de la población adulta tienen pérdida auditiva en distintos grados y esta va a ir incrementando conforme se envejece.

El término presbiacusia se utiliza para referirse a la pérdida auditiva relacionada con envejecer sumado a la influencia de factores ambientales y genéticos; el subtipo usualmente más común es de tipo neurosensorial (169).

En la población con SD se ha identificado que el déficit auditivo parcial o total suele estar presente a edades más tempranas comparativamente con la población sin SD, cerca de 20 años antes (47).

Las evaluaciones auditivas se investigan y realizan principalmente en niños; sin embargo, en adultos se deja muy de lado (169) sin tomar en cuenta que el déficit auditivo puede alcanzar prevalencias muy altas en los individuos de 60 o más años (47).

Entre los mecanismos fisiopatológicos que se han descrito se encuentran: cambios neuropatológicos, disfunción vascular, daño oxidativo y señalización alterada con los neurotransmisores norepinefrina y acetilcolina. Sin embargo, también influyen otros procesos como la exposición a agentes ototóxicos, trauma, alteraciones metabólicas, insultos vasculares, entre otros (169).

En fechas recientes, un estudio italiano realizado en la población adulta con SD, identificó que el déficit auditivo como tal y el grado de pérdida incrementan con la edad, siendo los subtipos más comunes de origen neurosensorial y mixto, con afectación más pronunciada en frecuencias altas (4-8 kHz) (169).

El déficit neurosensorial es el que se presenta primordialmente en la presbiacusia como se mencionó con anterioridad, mientras que la variante mixta suele estar relacionada con el antecedente personal de patologías en el oído medio que los individuos pudieron padecer durante la infancia (169).

La pérdida de audición impacta no solo en las habilidades de comunicación del individuo, sino que se relaciona con el aislamiento social y esto conlleva una cascada de eventos adicionales como la falta de estimulación cognitiva, el ostracismo, la pérdida de autonomía, trastornos afectivos, entre otros, todos perjudiciales para cualquier persona (169).

En general, la hipoacusia es un factor potencialmente reversible si es intervenido en el momento y manera correcta, por lo que sí debe plantearse la valoración especializada cuando sea necesario durante toda la vida adulta de la persona con SD y no solo durante la infancia.

### ***3.17 Déficit visual***

Se considera al ojo como el órgano sensorial más afectado en la población con SD, hasta un 85% de la población adulta con SD tiene déficit visual al alcanzar los 60 años; desde el nacimiento se puede presentar con desórdenes oftálmicos como estrabismo, errores refractarios, cataratas, nistagmos, entre otros (47,136).

El déficit visual no corregido como tal, no solo genera impacto en el desarrollo motor y cognitivo de la persona con SD, sino que puede comprometer la independencia funcional de la misma e implica el riesgo de perder cualquier grado de autonomía que posea (47,136).

Además, se ha relacionado con el declive cognitivo, HTA, artritis, riesgo de caídas y fracturas, depresión, deterioro de la calidad de vida y mortalidad; también puede presentarse en la persona reacciones de ajuste como ansiedad y depresión al enfrentar la pérdida de una capacidad (170).

Las patologías visuales suelen ser infradiagnosticadas, no existe una edad consenso para iniciar la primera evaluación, pero sí se recomienda realizarla desde neonatos o durante la infancia temprana y tener una monitorización continua de estos desórdenes por toda la vida, así como la corrección de los hallazgos anormales que se hagan considerando el riesgo/beneficio de las intervenciones necesarias aunado a la creación de un ambiente seguro para la persona afectada (47,171).

Dentro de la revisión realizada, no se han encontrado estudios actualizados del déficit visual en la persona adulta mayor con síndrome de Down.

## CAPÍTULO 4: Actualización de los lineamientos institucionales de la CCSS.

La investigación dirigida al envejecimiento y las características propias de este proceso en la población con SD, es un área de interés creciente en las últimas décadas; es de relevancia para la práctica de la comunidad médico científica y en pro del grupo, fomentar la expansión de este conocimiento

En Costa Rica, la atención de salud de la persona con síndrome de Down dentro de la institución puede iniciar desde el período prenatal en algunos casos y otros desde el momento del nacimiento. Dependiendo de las comorbilidades que cada individuo presente, seguirán siendo evaluados por parte de pediatría o se referirán a atención primaria cuando así se considere necesario. Al llegar a la mayoría de edad no continúan atención pediátrica, sino que se derivan al I, II o III nivel según les corresponda. Como se ha mencionado con anterioridad, la persona adulta con SD se considera adulta mayor a partir de los 40 años, respaldado por la legislación costarricense (5) y el Reglamento del Seguro de Invalidez, Vejez y Muerte (7).

A nivel de la CCSS, existen dos lineamientos que guían la atención de la persona adulta con SD, particularmente los Criterios de referencia a la especialidad de Geriatria y el Lineamiento Atención en Salud para la Persona con Síndrome de Down en la Red de Prestación de Servicios de Salud.

En este capítulo se brindan recomendaciones fundamentadas en la investigación realizada a estos dos documentos, en aras de optimizar la consulta médica dirigida a los adultos mayores con SD y contribuir a la generación de conocimiento mundial.

Gran parte de las recomendaciones que se darán a continuación, se obtienen de estudios que extrapolan hallazgos de la población sin SD, por lo que recabar datos basales y compararlos con la evolución de la persona no solo permitirán una mejor atención individualizada, sino que eventualmente permitirá la expansión del conocimiento de las condiciones asociadas con el envejecimiento.

### ***4.1 Criterios de referencia a la especialidad de Geriatria.***

Este lineamiento (6) establece como criterios de referencia al servicio de Geriatria:

1. A las personas adultas mayores que presenten alguno o varios de los siguientes síndromes geriátricos:

- Síndrome de caídas.

- Posterior a cirugía de cadera que no haya sido previamente abordado por el equipo de Orto-Geriátrica durante su hospitalización.
- Con deterioro funcional agudo o subagudo menor a 3 meses sin causa aparente.
- Trastorno de memoria, sospecha de deterioro cognitivo, síndromes demenciales, TNC.
- IU.
- Comorbilidades descompensadas que asocian repercusiones funcionales en área física, psíquica y social y/o con esquemas de tratamientos complejos que requieren readecuación farmacológica.
- Con pérdida de peso involuntaria, cuantificada y clínicamente significativa.
- Malnutrición.
- Síndromes depresivos.
- Osteoporosis.
- ERC.
- Trastornos del sueño.
- Dolor crónico no controlado.
- Enfermedad cerebrovascular.

2. Personas adultas mayores que requieren valoración pronóstica para intervenciones complejas diversas (cirugía cardiovascular, tratamientos de quimioterapia, entre otros).

3. Persona de 40 años y más con síndrome de Down y que reúna alguno de los criterios anteriores.

4. Ante otras condiciones de salud que a criterio del médico tratante del primer nivel se requiere la atención por parte de la especialidad, se recomienda comentar el caso previamente para un mejor aproximamiento diagnóstico y atención oportuna a la persona mayor.

#### RECOMENDACIÓN

A la luz de la investigación realizada, se propone que la persona con SD sea referida a partir de los 40 años sin la necesidad de que asocie un síndrome geriátrico. Es ampliamente conocido que la población ya tiene de base un deterioro cognitivo y además son propensos a desarrollar otras condiciones geriátricas que pueden pasar desapercibidas por el clínico de atención primaria.

Respetando el principio de atención integral en salud de la institución, se considera que el médico especialista en Geriatría y Gerontología tiene la formación idónea para atender al paciente adulto mayor con SD de una manera integral y cuadrifuncional.

#### ***4.2 Lineamiento Atención en Salud para la Persona con Síndrome de Down en la Red de Prestación de Servicios de Salud.***

En este lineamiento (172) hay un apartado para cada rango de edad; el que corresponde al adulto mayor con SD se especifica que se deben realizar las siguientes intervenciones:

- Valoración de actividades básicas e instrumentales de vida diaria, de periodicidad anual.
- Valoración de deterioro cognitivo y demencia; de periodicidad anual y según necesidad.
- Valoración de factores de riesgo de caídas; de periodicidad anual.
- Valoración de polifarmacia; de periodicidad anual y según necesidad.
- Valoración de síndrome de inmovilización; de periodicidad anual.
- Valoración de síndrome de IU: de periodicidad anual.
- Valoración por factores de riesgo e indicadores de violencia; de periodicidad anual.

#### RECOMENDACIONES:

Se sugiere brindar una atención integral con dos tipos de abordaje sincrónicos, uno cuadrifuncional y otro sindrómico, sin dejar ninguno de los apartados de lado; idealmente por un especialista en Geriatría y Gerontología, a partir de los 40 años o antes según se considere necesario.

Las recomendaciones que implican un proceso de rehabilitación dependerán entre otros, de la capacidad para acatar y comprender indicaciones según el grado de capacidad cognitiva por lo que se debe individualizar cada caso.

#### 4.2.1 Abordaje cuadrifuncional

##### *4.2.1.1 Esfera biológica*

- Indagar por la presencia de las patologías que presentan mayor incidencia en la población con SD: trastornos del sueño, seguimiento de cardiopatías congénitas o adquiridas, DM<sub>2</sub>, epilepsia, enfermedades tiroideas, menopausia temprana, obesidad, osteoporosis, afecciones músculo esqueléticas, trastornos sensoriales, entre otros.

#### 4.2.1.1.1 Recomendaciones de tamizaje y manejo de patologías dermatológicas

- Tamizar anualmente con examen físico completo que incluya piel y faneras a los pacientes para descartar la presencia de foliculitis e hidradenitis supurativa, presencia de infecciones crónicas o lesiones sospechosas de malignidad.
- En pacientes con alopecia areata realizar tamizaje de enfermedades tiroidea con pruebas que inician desde los 6 meses de edad y se continúan anualmente desde el año a cada 1 o 2 años después de los 21 años.
- Referir a dermatología según se considere necesario.

#### 4.2.1.1.2 Tamizaje por neoplasias

- Realizar examen físico de mamas de manera anual por personal de salud; en caso de alteraciones complementar con estudios adicionales como ultrasonido y/o mamografía.
- No se recomienda el tamizaje regular por cáncer de cérvix generalizado; individualizar dependiendo de cada paciente.
- Realizar examen físico de testículos de manera anual por personal de salud; en caso de alteraciones complementar con estudios adicionales como ultrasonido.
- Si bien las neoplasias hematológicas se presentan predominantemente en edades pediátricas, no existen recomendaciones de tamizaje por leucemias en adultos incluso en los sobrevivientes de leucemias. Se recomienda realizar estudios diagnósticos cuando exista la sospecha clínica.
- Realizar prueba de sangre oculta en heces a partir de los 40 años con una periodicidad anual (tamizaje por neoplasias del tracto gastrointestinal).
- Se recomienda brindar tratamiento de erradicación por *Helicobacter pylori* si se documentan resultados positivos en un examen rutinario.
- 

#### 4.2.1.1.3 Recomendaciones de tamizaje y manejo de patología cardiovascular

- Realizar examen físico completo con auscultación cardiopulmonar y pulsos mínimo durante cada consulta médica, idealmente cada 6 meses.

- En caso de alteraciones a la examinación realizar ecocardiograma cada 10 años desde la adolescencia y a partir de los 40 años, realizarlo cada 5 años. En caso de no tener acceso, realizar electrocardiograma y radiografía de tórax.
- En pacientes con enfermedad cardíaca ya conocida, evaluación periódica de su condición cardiovascular; dependiendo de cada individuo realizar estudios complementarios como pruebas de esfuerzo, caminata de 6 minutos y ecocardiograma.

#### 4.2.1.1.4 Recomendaciones de tamizaje y manejo por enfermedades endocrinológicas y metabólicas

- Realizar tamizaje por DM<sub>2</sub> cada 3 años con glicemia en ayunas y hemoglobina glicosilada a partir de los 30 años; si tienen comorbilidades como obesidad o cardiopatías, iniciar a los 21 años.
- Tamizar por enfermedades tiroideas desde el nacimiento, a los 6 y 12 meses de edad y de por vida anualmente.
- Iniciar tratamiento de sustitución tiroidea ante la presencia de hipotiroidismo subclínico con TSH > 10mUI/ml aún sin la presencia de síntomas.
- Individualizar el manejo en caso de hipertiroidismo.
- No existen recomendaciones para el inicio de terapia de sustitución hormonal en mujeres con menopausia; individualizar la toma de decisiones en cada caso.
- En pacientes con sobrepeso y obesidad se sugiere la prescripción de ejercicio físico multimodal con programas individualizados; referir a nutrición para complementar el abordaje.

#### 4.2.1.1.5 Recomendaciones por epilepsia

- En caso de documentar crisis convulsivas de novo durante la adultez en un paciente sin diagnóstico de epilepsia, buscar factores desencadenantes potencialmente corregibles, iniciar tratamiento y tamizar por deterioro cognitivo ante la relación con EA.

#### 4.2.1.1.6 Inmunizaciones

- Aplicar esquemas de vacunación preexistentes según el programa de salud nacional: completar el de la infancia y continuar con el de adultez.

- En caso de no tener certeza de la inmunización contra hepatitis B, realizar medición de serologías, si se descarta la vacunación previa, completar el esquema.
- Verificar que exista vacunación por sarampión, rubeola y parotiditis. En caso de incertidumbre, verificar la seroconversión por rubeola cuyos títulos pueden estar bajos; reforzar según sea necesario.
- En caso de tener previamente la vacuna contra neumococo conjugada 13 valente, colocar la vacuna polisacárida 23 valente; idealmente a los 40 años (se coloca una vez).
- En caso de no tener la vacuna contra neumococo conjugada 13 valente, colocar las dos vacunas de manera secuencial, primero la neumococo conjugada 13 valente y posterior la neumococo polisacárida 23 valente.
- Con respecto a la vacunación por influenza se recomienda la aplicación anual, sin cambios en comparación con la población general.
- Con respecto a la vacunación contra COVID 19, las recomendaciones no distan de la población general con alto riesgo.

#### 4.2.1.1.7 Recomendaciones del manejo y tamizaje por osteoporosis y otras patologías músculo esqueléticas.

- Realizar tamizaje por inestabilidad atlanto-axial en pacientes con signos o síntomas de mielopatía cervical. No se recomienda realizar tamizaje por esta patología en pacientes asintomáticos.
- No existen recomendaciones para el tamizaje por osteoporosis. En caso de contar con una densitometría por DXA se debe realizar mediciones ajustadas al volumen corporal.

#### 4.2.1.1.8 Recomendaciones de tamizaje y manejo de déficits sensoriales

- Tamizar anualmente de por vida, por déficit auditivo y visual y corregir en caso de ser necesario.

#### 4.2.1.1.9 Recomendaciones con respecto a trastornos gastrointestinales

- Tamizar anualmente por signos y síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales de EC, con mediciones de anticuerpos y biopsia de intestino como prueba confirmatoria.

- Referir a las especialidades correspondientes como nutrición y gastroenterología.

#### 4.2.1.1.10 Recomendaciones con respecto a trastornos del sueño.

- En caso de sospecha clínica y dependiendo de cada caso, realizar pruebas confirmatorias para el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño. Tratar de manera individualizada.

#### 4.2.1.1.11 Otras recomendaciones generales

- Brindar seguimiento de enfermedades preexistentes de manera individualizada.
- Realizar las intervenciones necesarias para optimizar el control de cada una de estas condiciones de salud.
- Referir al especialista que se considera necesario en caso de requerirse.

#### 4.2.1.2 Esfera funcional

Ante la falta de información suficiente en la literatura médica, en cuanto a actividades básicas e instrumentales de vida diaria, se recomienda que se compare cada paciente con su funcional basal previo.

- Establecer la capacidad funcional adquirida durante la vida (entiéndase, estado funcional basal).
- Evaluar con regularidad cambios o deterioro comparativamente con la condición basal.

#### 4.2.1.3 *Esfera mental y afectiva*

Existe suficiente evidencia que correlaciona el desarrollo de deterioro cognitivo leve y síndromes demenciales en la población con SD, especialmente la EA, por lo que se recomienda:

- Tamizar por deterioro cognitivo tempranamente antes de los 40 años. La limitación actual es que no existe una herramienta validada en esta población, por lo que quedará al criterio de cada médico tratante.
- Indagar por la condición basal y realizar análisis comparativo según se presenten cambios o se considere necesario.

Las principales alteraciones afectivas en esta población son la ansiedad, apatía y depresión.

- Tamizar por la presencia de trastorno ansioso y depresivo.

- Brindar tratamiento según se considere necesario; de manera ideal e inicial con ISRS.

Considerar referir para un abordaje multidisciplinario a servicios complementarios como Psicología, Psiquiatría y Salud mental.

#### *4.2.1.4 Esfera social*

Ante el incremento de la expectativa de vida de la población, y considerando que los principales cuidadores son los padres, se recomienda:

- Promover la conservación de la autonomía en el núcleo familiar y social, de acuerdo con la capacidad de cada individuo.
- Vigilar por síndrome de cuidador cansado en las personas de apoyo principales.
- Discutir con las personas de apoyo la creación de un plan de atención o cuidado en caso de que estos falten o que no tengan la condición para hacerse cargo de la persona con SD.
- Anticipar el proceso de finalización de la vida de la persona con SD con sus redes de apoyo.

#### *4.2.2 Abordaje sindrómico*

Fundamentado en la revisión previamente desarrollada, se recomienda la búsqueda activa de los siguientes síndromes geriátricos en los adultos mayores con SD.

##### *4.2.2.1 Deterioro cognitivo y demencia.*

- Recomendaciones dadas en la esfera mental.

##### *4.2.2.2 Trastornos del comportamiento.*

- Indagar por la presencia de TNC en cada consulta médica, considerando los trastornos de comportamiento que pudiera tener el paciente previo al envejecimiento, y realizar un abordaje oportuno con medidas farmacológicas y no farmacológicas según corresponda.
- Derivar según sea necesario a otras especialidades como Salud mental, Psicología y/o Psiquiatría.

#### 4.2.2.3 *Trastornos del sueño.*

- Evaluar la presencia de trastorno del sueño, verificar si el mismo representa un problema para las personas de apoyo o la familia o bien si su presencia implica limitación en las AVD, en cada cita médica.
- Reforzar medidas de higiene del sueño
- Considerar uso de fármacos a criterio de médico tratante.

#### 4.2.2.4 *Dolor crónico.*

- Definir si el paciente presenta dolor y las características de este, con base en lo recabado por el médico en la atención, lo reportado por los familiares o personas de apoyo y lo que logre expresar el paciente.
- Optimizar el tratamiento analgésico del paciente con un abordaje multimodal.
- Referir al especialista en Medicina del dolor en caso de dolor oncológico o dolor no oncológico no controlado.

#### 4.2.2.5 *Polifarmacia.*

- Verificar lista de medicamentos en cada cita médica, tanto los prescritos desde la institución como aquellos que la familia compre, incluyendo fármacos de macrobiótica o “naturales”.
- Evaluar lista de medicamentos para definir cuáles de ellos son esenciales y cuales pueden desprescribirse, en cada cita médica.
- Educar a familiar o persona de apoyo sobre la posibilidad de reacciones adversas según los fármacos prescritos, en cada cita médica.
- Referir a atención farmacéutica especializada según se considere necesario.

#### 4.2.2.6 *Fragilidad.*

- A pesar de que no existen estudios suficientes sobre el tamizaje en esta población por SD, se recomienda identificar los criterios fenotípicos de fragilidad y adicionalmente utilizar medidas bioquímicas que orienten a su presencia, como lo son la elevación de IL-6 y proteína C reactiva, anemia, alteración de la función renal e hipoalbuminemia.

- Si se identifica una persona prefrágil o frágil, crear un plan de intervención oportuna multidisciplinario que incluya entre otros, terapia física, ocupacional y nutricional, con el fin de promover la mejoría clínica del paciente en criterios de fragilidad. Todo esto, siempre que el paciente esté en capacidad de cumplirlo.
- En pacientes robustos, promover que se siga manteniendo esta condición.

#### 4.2.2.7 *Sarcopenia.*

- Si bien hay estudios insuficientes, se recomienda realizar periódicamente la valoración de la calidad y cantidad de masa muscular del paciente, así como de su funcionalidad física.
- Se sugiere realizar mediciones cuantitativas de parámetros antropométricos, de la fuerza prensil a través de dinamometría, de la funcionalidad física por medio de la velocidad de la marcha y objetivar el desempeño en actividades básicas de la vida diaria.
- A pesar de no tener medidas estandarizadas y no ser extrapolables con las de la población general, permite recabar datos basales y compararlos con la evolución de la persona y eventualmente realizar caracterizaciones demográficas.

#### 4.2.2.8 *Obesidad.*

- Realizar medición antropométrica del paciente en cada cita.
- Referir según corresponda a servicios de apoyo como Nutrición.
- Recomendaciones adicionales brindadas en apartado previo.

#### 4.2.2.9 *Pérdida de peso.*

- Evaluar periódicamente si ha existido pérdida de peso y realizar la comparación cuantitativa.
- Indagar la etiología de la pérdida de peso ya sea voluntaria o no, realizando los estudios diagnósticos que se consideren necesarios de acuerdo con la individualización de cada paciente.
- Referir según corresponda a servicios de apoyo como Nutrición o Soporte Nutricional y en caso de que así lo amerite a Odontología.

#### 4.2.2.10 *Disfagia.*

- Tamizar anualmente por dificultad en la deglución de cualquier tipo.
- Derivar a valoración por terapia de lenguaje en caso de documentar clínicamente la disfagia.
- Realizar abordaje diagnóstico de la disfagia en caso de confirmarse.

#### 4.2.2.11 *Síndrome de caídas.*

- Evaluar por riesgo de caídas o un síndrome de caídas o post-caídas ya instaurado; en cada cita.
- Buscar causas potencialmente corregibles en cuanto se detecte el síndrome y abordarlas.
- Derivar a Fisiatría con el objetivo de realizar intervenciones preventivas y planes de rehabilitación personalizados, así como complementar con la evaluación en caso de que se requiera prescripción de aditamentos.

#### 4.2.2.12 *Trastornos de la marcha.*

- Evaluar por trastornos de la marcha, en cada cita.
- Considerar el patrón de la marcha del paciente en juventud y valorar por cambios recientes en este.
- Derivar a Fisiatría con el objetivo de realizar intervenciones preventivas y planes de rehabilitación personalizados, así como complementar con la evaluación en caso de que se requiera prescripción de aditamentos.

#### 4.2.2.13 *Constipación e incontinencia fecal.*

- Indagar con el paciente y el cuidador la presencia de alteraciones en el patrón de defecación.
- Se sugiere crear un diario a cargo del cuidador o persona de apoyo, del patrón de defecación, especialmente si hay deficiencias en la capacidad de comunicarse por parte de la persona con SD.

#### 4.2.2.14 *Incontinencia urinaria.*

- Revisar causas potencialmente corregibles como infecciones urinarias a repetición, alteraciones del suelo pélvico, lista de medicamentos y efectos adversos.

- Crear un diario miccional por parte de la persona de apoyo.
- Fomentar hábitos miccionales saludables.
- Referir a las especialidades según corresponda, como Clínica de incontinencia, Ginecología y/o Urología.

#### 4.2.2.15 *Déficits sensoriales.*

- Tamizar anualmente y de por vida, por déficit auditivo y visual y corregir en caso de ser necesario.

## CONCLUSIONES

El incremento de la expectativa de vida de la población con SD ha generado la necesidad de expandir el conocimiento preexistente como patología pediátrica y del adulto joven, hacia una población geriátrica emergente.

Las características propias biológicas, psíquicas y cognitivas, no los eximen de presentar patologías relacionadas con el envejecimiento como lo es el desarrollo de síndromes geriátricos, y hasta el momento de este proyecto, no existe una sola investigación que permita identificar cuáles son los que se presentan con mayor prevalencia en la población y mucho menos su mecanismo fisiopatológico.

Históricamente han sido considerados un grupo vulnerable a lo largo de las últimas décadas, hecho que ha limitado su participación en gran parte de las investigaciones biomédicas planteadas. La bibliografía existente es muy poca, usualmente son estudios con poblaciones que no superan la centena de participantes e incluyen grupos etarios predominantemente jóvenes. Existen escasos estudios que den seguimiento longitudinal de la población para poder evidenciar los cambios que provoca su envejecimiento en distintos aspectos de la vida. Además, muchos de los éstos, extrapolan los datos de la población general a los individuos con SD.

El interés médico científico se ha centrado en ahondar en aquellas patologías que se han considerado como comunes y con mayor incidencia identificada; por ejemplo, los trastornos endocrinos, la hipotonía muscular o el deterioro cognitivo y su estrecha relación con la EA. Particularmente en la EA el interés de su estudio en la población con SD radica en que son el modelo biológico humano por excelencia de esta enfermedad, por lo que las investigaciones en ellos se puedan utilizar para población general en la búsqueda dianas de tratamiento.

En relación con los objetivos planteados, las conclusiones serían:

- El proceso de envejecimiento del adulto con SD es similar al del adulto sin SD en cuanto a que comparten los mecanismos básicos de este; sin embargo, su diferencia radica en que, en la persona con SD, empiezan a edades más tempranas, inclusive desde la etapa prenatal como es el caso del mecanismo de estrés oxidativo.
- Hay poca evidencia sobre la presencia de síndromes geriátricos en la población con SD, de manera que no se puede generalizar la aparición de estos, ni comprender adecuadamente su fisiopatología.

- Se plantearon recomendaciones a los lineamientos institucionales con base en la revisión realizada, dirigidos a la atención integral de la persona con SD, idealmente orquestado por un médico especializado en Geriátrica y Gerontología.

La principal limitante de esta investigación es la escasa bibliografía médica que describa las condiciones relacionadas con el envejecimiento en la población con SD. Si es abundante la información sobre EA y las enfermedades médicas de mayor prevalencia en este grupo, sin embargo, los síndromes geriátricos han sido poco abordados. Quedará para futuras investigaciones el estudio de estos síndromes, así como las pruebas de funcionalidad utilizadas en geriatría como la prueba corta de desempeño, la dinamometría, la velocidad de la marcha entre otras, con el objetivo de conocer la normalidad en los adultos mayores con SD y poder diferenciar de un envejecimiento no exitoso.

En aras de poder brindar una atención justa, actualizada e integral, es deber, no solo del médico sino de la sociedad, de propiciar, por un lado, la facilidad de investigar la senescencia de este grupo y todo lo que esto implica, y, por otro, la creación de programas que fomenten el alcanzar un envejecimiento exitoso que es, a fin de cuentas, uno de los principales objetivos del abordaje geriátrico y gerontológico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *The Lancet*. 2020;395(10242):1988–97.
2. Tsou AY, Bulova P, Capone G, Chicoine B, Gelaro B, Harville TO, et al. Medical Care of Adults with down Syndrome: A Clinical Guideline. *J Am Med Assoc*. 2020;324(15):1543–56.
3. 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;1(DEC):1–5.
4. Moreau M, Benhaddou S, Dard R, Tolu S, Hamzé R, Vialard F, et al. Metabolic diseases and down syndrome: How are they linked together? Vol. 9, *Biomedicines*. MDPI AG; 2021. p. 1–19.
5. Asamblea Legislativa de la República de Costa Rica. Ley Integral para la Persona Adulta Mayor [Internet]. Costa Rica: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43655&nValor3=129979&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43655&nValor3=129979&strTipM=TC); 2022. Disponible en: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43655&nValor3=129979&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=43655&nValor3=129979&strTipM=TC)
6. García V, Saborío KB, Briceño S. Criterios de referencia a la especialidad de Geriatria. San José, Costa Rica; 2022.
7. Junta Directiva de la Caja Costarricense de Seguro Social. Reglamento del Seguro de Invalidez, Vejez y Muerte [Internet]. Costa Rica: Sistema Costarricense de Información Jurídica; 2017 p. 1–38. Disponible en: [http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm\\_texto\\_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=26485&strTipM=TC](http://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx?param1=NRTC&nValor1=1&nValor2=26485&strTipM=TC)
8. Trevisan K, Cristina-Pereira R, Silva-Amaral D, Aversi-Ferreira TA. Theories of aging and the prevalence of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2019;1–9.

9. Lombard DB, Miller RA, Pletcher SD. Chapter 1. Biology of Aging and Longevity. En: Halter JB, Ouslander JG, Studenski S, High KP, Astana S, Supiano MA, et al., editores. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 8a ed. McGraw Hill; 2022. p. 1–26.
10. Rico-Rosillo MG, Oliva-Rico D, Vega-Robledo GB. Envejecimiento: algunas teorías y consideraciones genéticas, epigenéticas y ambientales. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018;56(3):287–94.
11. Mohamad Kamal NS, Safuan S, Shamsuddin S, Foroozandeh P. Aging of the cells: Insight into cellular senescence and detection Methods. *Eur J Cell Biol.* 2020;99(6):151108.
12. Gems D. The hyperfunction theory: An emerging paradigm for the biology of aging. *Ageing Res Rev.* 2022;74:1–43.
13. Kane R, Ouslander J, Resnick B, ML M, editores. Clinical Implications of the Aging Process. En: *Essentials of Clinical Geriatrics.* McGraw Hill; 2023. p. 1–15.
14. Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-morte D, Testa G, et al. Oxidative stress, aging and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757–72.
15. Barja G. Towards a unified mechanistic theory of aging. *Exp Gerontol.* 2019;124(1–14).
16. Hodes R, Sierra F, Austad S, Epel E, Neigh G, Erlandson K, et al. Disease drivers of ageing. *Ann N Y Acad Sci.* 2017;1368(1):45–68.
17. Blagosklonny M V. Cell senescence, rapamycin and hyperfunction theory of aging. *Cell Cycle.* 2022;21(14):1456–67.
18. Walker RF. A Mechanistic Theory of Development-Aging Continuity in Humans and Other Mammals. *Cells.* 2022;11(917):1–34.
19. Peng L, Baradar AA, Aguado J, Wolvetang E. Cellular senescence and premature aging in Down Syndrome. *Mech Ageing Dev.* 2023;212(March):111824.
20. Zhu X, Chen Z, Shen W, Huang G, Sedivy JM, Wang H, et al. Inflammation, epigenetics, and metabolism converge to cell senescence and ageing: the regulation and intervention. *Signal Transduct Target Ther.* 2021;6(1):1–29.
21. Pomatto LCD, Davies KJA. Adaptive homeostasis and the free radical theory of ageing. *Free Radic Biol Med.* 2018;124:420–30.
22. Razgonova MP, Zakharenko AM, Golokhvast KS, Thanasoula M, Sarandi E, Nikolouzakis K, et al. Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (Review). *Mol Med Rep.* 2020;22(3):1679–94.

23. Monickaraj F, Aravind S, Gokulakrishnan K, Sathishkumar C, Prabu P, Prabu D, et al. Accelerated aging as evidenced by increased telomere shortening and mitochondrial DNA depletion in patients with type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem.* 2012;365(1):343–50.
24. Mitteldorf J. What Is Antagonistic Pleiotropy? *Biochemistry (Moscow).* 2019;84(12–13):1458–68.
25. Marcovecchio GE, Ferrua F, Fontana E, Beretta S, Genua M, Bortolomai I, et al. Premature Senescence and Increased Oxidative Stress in the Thymus of Down Syndrome Patients. *Front Immunol.* 2021;12:1–12.
26. Zigman WB. Atypical aging in down syndrome. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;18(1):51–67.
27. Gensous N, Franceschi C, Salvioli S, Garagnani P, Bacalini MG. Down Syndrome, Ageing and Epigenetics. En: Harris JR, Korolchuk VI, editores. *Biochemistry and Cell Biology of Ageing: Part II Clinical Science.* 1a ed. Singapore: Springer International Publishing; 2019. p. 161–93.
28. Gensous N, Bacalini MG, Franceschi C, Garagnani P. Down syndrome, accelerated aging and immunosenescence. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):635–45.
29. Mollo N, Cicatiello R, Aurilia M, Scognamiglio R, Genesio R, Charalambous M, et al. Targeting mitochondrial network architecture in down syndrome and aging. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1–30.
30. Morsiani C, Bacalini MG, Collura S, Moreno-Villanueva M, Breusing N, Bürkle A, et al. Blood circulating miR-28-5p and let-7d-5p associate with premature ageing in Down syndrome. *Mech Ageing Dev.* 2022;206:1–10.
31. Franceschi C, Garagnani P, Gensous N, Bacalini MG, Conte M, Salvioli S. Accelerated bio-cognitive aging in Down syndrome: State of the art and possible deceleration strategies. *Aging Cell.* 2019;18(3):1–11.
32. Roy-Vallejo E, Galván-Román JM, Moldenhauer F, Real de Asúa D. Adults with Down syndrome challenge another paradigm: When aging no longer entails arterial hypertension. *J Clin Hypertens.* 2020;22(7):1127–33.
33. Carr J, Collins S. 50 years with Down syndrome: A longitudinal study. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities.* 2018;31(5):743–50.
34. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health.* 2006;17(2):221–5.

35. Farriols Danés C. Aspectos específicos del envejecimiento en el síndrome de Down. SD Revista Medica Internacional sobre el Síndrome de Down. 2012;16(1):3–10.
36. Landes SD, Stevens JD, Turk MA. Cause of death in adults with Down syndrome in the United States. Disabil Health J. 2020;13(4):100947.
37. Brown R, Taylor J, Matthews B. Quality of life - Ageing and Down syndrome. Down's syndrome research and practice. 2001;6(3):111–6.
38. Landes SD, Peek CW. Death by mental retardation? The influence of ambiguity on death certificate coding error for adults with intellectual disability. Journal of Intellectual Disability Research. 2012;57(12):1–8.
39. Hill DA, Gridley G, Cnattingius S, Mellemkjaer L, Linet M, Adami HO, et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. Arch Intern Med. 2003;163(6):705–11.
40. Landes SD, Stevens JD, Turk MA. Heterogeneity in age at death for adults with developmental disability. Journal of Intellectual Disability Research. 2019;63(12):1482–7.
41. Lorenz KA, Rosenfeld K, Wenger N. Quality indicators for palliative and end-of-life care in vulnerable elders. J Am Geriatr Soc. 2007;55(52):318–26.
42. Benavides Lara A, Barboza Argüello M de la P. Prevalencia al nacimiento de síndrome de Down según edad materna en Costa Rica, 1996-2016. Acta mèd costarric. 2019;61:177–82.
43. Levy P, Marion R. Trisomies. Pediatr Rev. 2018;104–6.
44. Bull MJ. Down Syndrome. Ropper AH, editor. New England Journal of Medicine. el 11 de junio de 2020;382(24):2344–52.
45. Benavides Lara A, Barboza Argüello M de la P. Análisis epidemiológico sobre los defectos congénitos en niños nacidos durante el 2021 en Costa Rica. Cartago; 2022.
46. Nguyen DT, Bricout VA, Tran HT, Pham VH, Duong-Quy S. Sleep apnea in people with Down syndrome: Causes and effects of physical activity? Front Neurol. 2023;14:1–7.
47. Carfi A, Romano A, Zaccaria G, Villani ER, Manes Gravina E, Vetrano DL, et al. The burden of chronic disease, multimorbidity, and polypharmacy in adults with Down syndrome. Am J Med Genet A. el 1 de julio de 2020;182(7):1735–43.

48. Carfi A, Vetrano DL, Mascia D, Meloni E, Villani ER, Acampora N, et al. Adults with Down syndrome: a comprehensive approach to manage complexity. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2019;63(6):624–9.
49. Piquero Casals J, Serra Baldrich N, Rozas-Muñoz E, de Monserrat R. Fisiopatología y manejo de la xerosis y alteraciones orales en pacientes con trisomía 21. Vol. 21, *SD Revista Medica Internacional sobre el Síndrome de Down*. Elsevier Doyma; 2017. p. 46–50.
50. Ryan C, Vellody K, Belazarian L, Rork JF. Dermatologic conditions in Down syndrome. Vol. 38, *Pediatric Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 49–57.
51. Rork JF, McCormack L, Lal K, Wiss K, Belazarian L. Dermatologic conditions in Down syndrome: A single-center retrospective chart review. *Pediatr Dermatol*. el 1 de septiembre de 2020;37(5):811–6.
52. Kerins G, Petrovic K, Bruder MB, Gruman C. 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*. 2008;12(2):141–7.
53. Rethoré MO, Rouëssé J, Satgé D. Cancer screening in adults with down syndrome, a proposal. *Eur J Med Genet*. 2020;63(4):1–6.
54. Satgé D, Sasco AJ, Vekemans MJJ, Portal ML, Fléjou JF. Aspects of digestive tract tumors in Down syndrome: A literature review. *Dig Dis Sci*. 2006;51(11):2053–61.
55. Chicoine B, Roth M, Chicoine L, Sulo S. Breast cancer screening for women with down syndrome: Lessons learned. *Intellect Dev Disabil*. 2015;53(2):91–9.
56. Alagoz O, Hajjar A, Chootipongchaivat S, van Ravesteyn NT, Yeh JM, Ergun MA, et al. Benefits and Harms of Mammography Screening for Women With Down Syndrome: a Collaborative Modeling Study. *J Gen Intern Med*. 2019;34(11):2374–81.
57. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: A record linkage study. *Arch Dis Child*. 2004;89(11):1014–7.
58. Pedersen MR, Rafaelsen SR, Møller H, Vedsted P, Osther PJ. Testicular microlithiasis and testicular cancer: review of the literature. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(7):1079–86.

59. Gupte A, Al-Antary ET, Edwards H, Ravindranath Y, Ge Y, Taub JW. The paradox of Myeloid Leukemia associated with Down syndrome. *Biochem Pharmacol.* 2022;201:1–10.
60. Boucher AC, Caldwell KJ, Crispino JD, Flerlage JE. Clinical and biological aspects of myeloid leukemia in Down syndrome. *Leukemia.* 2021;35(12):3352–60.
61. Baruchel A, Bourquin JP, Crispino J, Cuartero S, Hasle H, Hitzler J, et al. Down syndrome and leukemia: from basic mechanisms to clinical advances. *Haematologica.* 2023;(October):2570–81.
62. Izraeli S. The acute lymphoblastic leukemia of Down Syndrome - Genetics and pathogenesis. *Eur J Med Genet.* 2016;59(3):158–61.
63. Dimopoulos K, Constantine A, Clift P, Condliffe R, Moledina S, Jansen K, et al. Cardiovascular Complications of Down Syndrome: Scoping Review and Expert Consensus. Vol. 147, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 2023. p. 425–41.
64. Delany DR, Gaydos SS, Romeo DA, Henderson HT, Fogg KL, McKeta AS, et al. Down syndrome and congenital heart disease: perioperative planning and management. *Journal of Congenital Cardiology.* diciembre de 2021;5(1).
65. González-Cerrajero M, Quero-Escalada M, Moldenhauer F, Suárez Fernández C. Recomendaciones para la atención a los adultos con síndrome de Down. Revisión de la literatura. *Semergen.* el 1 de julio de 2017;1–9.
66. Benhaourech S, Drighil A, El Hammiri A. Congenital heart disease and down syndrome: Various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr.* el 1 de septiembre de 2016;27(5):287–90.
67. Alexander M, Petri H, Ding Y, Wandel C, Khwaja O, Foskett N. Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Dev Med Child Neurol.* el 1 de marzo de 2016;58(3):246–54.
68. Benavides Lara A, Barboza Argüello M de la P. Análisis epidemiológico sobre los defectos congénitos en niños y niñas nacidos durante el 2020 en Costa Rica. 2021 dic.
69. 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.* el 1 de julio de 2015;26(6):385–91.

70. Aslam AA, Baksh RA, Pape SE, Strydom A, Gulliford MC, Chan LF. Diabetes and Obesity in Down Syndrome Across the Lifespan: A Retrospective Cohort Study Using U.K. Electronic Health Records. *Diabetes Care*. el 1 de diciembre de 2022;45(12):2892–9.
71. Guaraldi F, Giaccherino R, Lanfranco F, Motta G, Gori D, Arvat E, et al. Endocrine Autoimmunity in Down's syndrome. *Endocrine Immunology*. 2017;48:133–46.
72. Mortimer GL, Gillespie KM. Early Onset of Autoimmune Diabetes in Children with Down Syndrome — Two Separate Aetiologies or an Immune System Pre-Programmed for Autoimmunity ? *Cirrent Diabetes Reports*. 2020;20(47):1–9.
73. Altuna M, Giménez S, Fortea J. Epilepsy in down syndrome: A highly prevalent comorbidity. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2021.
74. Chenbhanich J, Wu A, Phupitakphol T, Atsawarungrangkit A, Treadwell T. Hospitalisation of adults with Down syndrome: lesson from a 10-year experience from a community hospital. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2019;63(3):266–76.
75. Altuna M, Fernandez S, Carmona-Iragui M, Barroeta I, Simon-Talero M, Benejam B, et al. Late-onset epileptic seizures in adults with Down syndrome are linked to Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*. diciembre de 2021;17(S6).
76. 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 Disorders*. junio de 2011;13(2):125–32.
77. Tsiouris JA, Patti PJ, Tipu O, Raguthu S. Adverse effects of phenytoin given for late-onset seizures in adults with Down syndrome. *Neurology*. 2002;59(5):779–80.
78. Amr NH. Thyroid disorders in subjects with down syndrome: An update. *Acta Biomedica*. el 30 de marzo de 2018;89(1):132–9.
79. Whooten R, Schmitt J, Schwartz A. Endocrine Manifestations of Down Syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2018;25(1):61.
80. Lambert K, Moo KG, Arnett A, Goel G, Hu A, Flynn KJ, et al. Deep immune phenotyping reveals similarities between aging, Down syndrome, and autoimmunity. *Sci Transl Med*. 2022;14(627):1–33.
81. Fitzpatrick V, Rivelli A, Chaudhari S, Chicoine L, Jia G, Rzhetsky A, et al. Prevalence of Infectious Diseases Among 6078 Individuals With Down Syndrome in the United States. *J Patient Cent Res Rev*. 2022;9(1):64–9.

82. Guffroy A, Dieudonné Y, Uring-Lambert B, Goetz J, Alembik Y, Korganow AS. Infection risk among adults with down syndrome: A two group series of 101 patients in a tertiary center. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):6–11.
83. Vita S, Di Bari V, Corpolongo A, Goletti D, Espinosa J, Petracca S, et al. Down Syndrome patients with COVID-19 pneumonia: A high-risk category for unfavourable outcome. *International Journal of Infectious Diseases.* 2020;103:607–10.
84. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genetics in Medicine.* 2020;23(3):576–80.
85. Corretger Rauet JM. Vacunaciones en el niño con síndrome de Down. *Revista de Pediatría de Atención Primaria.* 2014;16(62):159–67.
86. Corretger JM. Vaccines and vaccination calendar for people with Down's syndrome. *International Medical Review on Down's Syndrome.* 2014;18(2):29–32.
87. National Health Commission of the People's Republic of China. Childhood Immunization Schedule for National Immunization Program Vaccines — China (Version 2021). Vol. 3, *China CDC Weekly.* 2021.
88. Martín Martín S, Morató Agustí ML, Javierre Miranda AP, Sánchez Hernández C, Schwarz Chavarri G, Aldaz Herce P, et al. Prevención de las enfermedades infecciosas. Actualización en vacunas PAPPs 2022. *Aten Primaria.* 2022;54:1–25.
89. Hüls A, Feany PT, Zisman SI, Costa ACS, Dierssen M, Balogh R, et al. COVID-19 Vaccination of Individuals with Down Syndrome—Data from the Trisomy 21 Research Society Survey on Safety, Efficacy, and Factors Associated with the Decision to Be Vaccinated. *Vaccines (Basel).* 2022;10(4):1–17.
90. Romualdi D, Proto C, De Cicco S, Immediata V, Barone C, Romano C, et al. Low AMH levels as a marker of reduced ovarian reserve in young women affected by Down's syndrome. *Menopause.* el 1 de noviembre de 2016;23(11):1247–51.
91. 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. Vol. 114, *Free Radical Biology and Medicine.* Elsevier Inc.; 2018. p. 62–8.

92. Wee SO, Pitetti KH, Gouloupoulou S, Collier SR, Guerra M, Baynard T. Impact of obesity and Down syndrome on peak heart rate and aerobic capacity in youth and adults. *Res Dev Disabil.* 2015;36:198–206.
93. Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R. Obesity in adults with Down syndrome: A case-control study. *Journal of Intellectual Disability Research.* 2005;49(2):125–33.
94. González-Agüero A, Ara I, Moreno LA, Vicente-Rodríguez G, Casajús JA. Fat and lean masses in youths with Down syndrome: Gender differences. *Res Dev Disabil.* 2011;32(5):1685–93.
95. O’Shea M, O’Shea C, Gibson L, Leo J, Carty C. The prevalence of obesity in children and young people with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2018;1–5.
96. de Asua DR, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with Down syndrome. *Diabetes Metab J.* 2014;38(6):464–71.
97. Culebras-Atienza E, Silvestre FJ, Silvestre-Rangil J. Possible association between obesity and periodontitis in patients with Down syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2018;23(3):e335–43.
98. Global Down Syndrome Foundation. *Medical Care Guidelines for Adults with Down Syndrome.* 2020.
99. Zhang Y, Tian Z, Ye S, Mu Q, Wang X, Ren S, et al. Changes in bone mineral density in Down syndrome individuals: a systematic review and meta-analysis. Vol. 33, *Osteoporosis International.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 27–37.
100. García-Hoyos M, Riancho JA, Valero C. Bone health in Down syndrome. Vol. 149, *Medicina Clinica.* Ediciones Doyma, S.L.; 2017. p. 78–82.
101. Henderson FC, Rosenbaum R, Narayanan M, Koby M, Tuchman K, Rowe PC, et al. Atlanto-axial rotary instability (Fielding type 1): characteristic clinical and radiological findings, and treatment outcomes following alignment, fusion, and stabilization. *Neurosurg Rev.* 2021;44(3):1553–68.
102. Bouaré F, Lmejjati M, Mpando D. Spontaneous atlanto-axial dislocation and trisomy 21: Causal factors and management. *Pan African Medical Journal.* 2019;33:1–6.

103. Jensen KM, Davis MM. Health care in adults with Down syndrome: A longitudinal cohort study. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2012;57(10):947–58.
104. Bermudez BEBV, de Souza do Amaral ME, da Silva Gomes C, Novadzki IM, de Oliveira CM. Respiratory and otolaryngological disorders in Down syndrome from one center in Brazil. *Am J Med Genet A*. el 1 de agosto de 2021;185(8):2356–60.
105. Castro Madrigal A, Gualandri AA. Enfermedad Celiaca y Síndrome de Down. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR - HSJD*. 2014;1–5.
106. Ludvigsson JF, Lebowitz B, Green PHR, Chung WK, Mårild K. Celiac disease and Down syndrome mortality: A nationwide cohort study. *BMC Pediatr*. el 31 de enero de 2017;17(1).
107. Costa Gomes R, Cerqueira Maia J, Fernando Arrais R, Nunes Jatobá CA, Carvalho Rocha MA, Felinto Brito ME, et al. The celiac iceberg : from the clinical spectrum to serology and histopathology in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and Down syndrome. *Scand J Gastroenterol*. 2016;51(2):178–85.
108. Pavlovic M, Berenji K, Bukurov M. Screening of celiac disease in Down syndrome - Old and new dilemmas. *World J Clin Cases*. 2017;5(7):264–9.
109. Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2018;9(4):5387–96.
110. Ostermaier KK, Weaver AL, Myers SM, Stoeckel RE, Katusic SK, Voigt RG. Incidence of Celiac Disease in Down Syndrome: A Longitudinal, Population-Based Birth Cohort Study. *Clin Pediatr (Phila)*. el 1 de octubre de 2020;59(12):1086–91.
111. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome - genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. Vol. 66, *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2015.
112. Elrefadi R, Beayyou H, Herwis K, Musrati A. Oral health status in individuals with Down syndrome. *Libyan Journal of Medicine*. 2022;17(1).
113. Goud E, Gulati S, Agrawal A, Pani P, Nishant K, Pattnaik S, et al. Implications of Down's syndrome on oral health status in patients: A prevalence-based study. *J Family Med Prim Care*. 2021;10(11):4247–52.
114. Ravel A, Mircher C, Rebillat AS, Cieuta-Walti C, Megarbane A. Feeding problems and gastrointestinal diseases in Down syndrome. *Archives de Pediatrie*. 2020;27(1):53–60.
115. Giménez S, Altuna M, Blessing E, Osorio RM, Fortea J. Sleep disorders in adults with down syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(14):1–16.

116. Callegari MR, dos Santos KB, de Oliveira BV, Amorim ARA, Cymrot R, Blascovi-Assis SM. Sleep assessment in adults with Down syndrome: correlation between functionality and polysomnographic findings. *Arq Neuropsiquiatr*. 2023;81(6):544–50.
117. Santos RA, Costa LH, Linhares RC, Pradella-Hallinan M, Coelho FMS, da Paz Oliveira G. Sleep disorders in Down syndrome: a systematic review. Vol. 80, *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. Associacao Arquivos de Neuro-Psiquiatria; 2022. p. 424–43.
118. Giannasi LC, Dutra MTS, Tenguan VLS, Mancilha GP, Silva GRC, Fillietaz-Bacigalupo E, et al. Evaluation of the masticatory muscle function, physiological sleep variables, and salivary parameters after electromechanical therapeutic approaches in adult patients with Down syndrome: A randomized controlled clinical trial. *Trials*. el 11 de abril de 2019;20(1).
119. Hill EA, Fairley DM, Williams LJ, Spanò G, Cooper SA, Riha RL. Prospective trial of cpap in community-dwelling adults with down syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Brain Sci*. el 1 de noviembre de 2020;10(11):1–21.
120. Dekker AD, Sacco S, Carfi A, Benejam B, Vermeiren Y, Beugelsdijk G, et al. The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome (BPSD-DS) Scale: Comprehensive Assessment of Psychopathology in Down Syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;63(2):797–820.
121. Nevill RE, Benson BA. Risk factors for challenging behaviour and psychopathology in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 2018;62(11):941–51.
122. Zisi V. Ageing and Down syndrome: Neurocognitive characteristics and pharmacological treatment. Article in *Hellenic Journal of Nuclear Medicine*. 2019.
123. Palumbo ML, McDougle CJ. Pharmacotherapy of Down syndrome. Vol. 19, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 1875–89.
124. Thom RP, Palumbo ML, Thompson C, McDougle CJ, Ravichandran CT. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in adults with down syndrome: A preliminary retrospective chart review study. *Brain Sci*. el 1 de septiembre de 2021;11(9).
125. 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*. el 1 de junio de 2015;169(2):135–49.

126. Esbensen AJ, Boshkoff Johnson E, Amaral J, Tan C, Macks R. Differentiating Aging among Adults with Down Syndrome and Comorbid Dementia or Psychopathology. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2016;121(1):13–24.
127. Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, et al. Current Estimate of Down Syndrome Population Prevalence in the United States. *J Pediatr.* 2013;163(4):1163–8.
128. Kuchel G. Chapter 39. Systems Physiology of Aging and Selected Disorders of Homeostasis. En: Halter J, editor. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology.* 8a ed. McGraw Hill; 2022. p. 1282–320.
129. Sanford A, Morley JE, Berg-weger M, Lundy J, Little MO, Leonard K, et al. High prevalence of geriatric syndromes in older adults. *PLoS One.* 2020;15(6):1–12.
130. Lin JD, Lin LP, Hsu SW, Chen WX, Lin FG, Wu JL, et al. Are early onset aging conditions correlated to daily activity functions in youth and adults with down syndrome? *Res Dev Disabil.* el 1 de enero de 2015;36:532–6.
131. Sachs BC, Cholerton B, Craft S. Chapter 57. Cognitive Changes in Normal and Pathologic Aging. En: Halter J, JG O, Studenski S, High K, Asthana S, Supiano M, et al., editores. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology.* 8a ed. McGraw Hill; 2022. p. 1861–909.
132. Anderson-Mooney AJ, Schmitt FA, Head E, Lott IT, Heilman KM. Gait dyspraxia as a clinical marker of cognitive decline in Down syndrome: A review of theory and proposed mechanisms. *Brain Cogn.* el 1 de abril de 2016;104:48–57.
133. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, Van Gool P, Eikelenboom P, et al. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research.* 2006;50(10):768–77.
134. Bayen E, Possin KL, Chen Y, Cleret De Langavant L, Yaffe K. Prevalence of Aging, Dementia, and Multimorbidity in Older Adults with Down Syndrome. *JAMA Neurol.* 2018;75(11):1399–406.
135. Hithersay R, Hamburg S, Knight B, Strydom A. Cognitive decline and dementia in Down syndrome. *Curr Opin Psychiatry.* 2017;30(2):102–7.
136. Purpura G, Bacci GM, Bargagna S, Cioni G, Caputo R, Tinelli F. Visual assessment in Down Syndrome: The relevance of early visual functions. *Early Hum Dev.* el 1 de abril de 2019;131:21–8.

137. Hartley SL, Handen BL, Devenny D, Tudorascu D, Piro-Gambetti B, Zammit MD, et al. Cognitive indicators of transition to preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimer's and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*. 2020;12(1):1–10.
138. Livingstone N, Hanratty J, Mcshane R, Macdonald G. Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. Vol. 2015, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2015.
139. Fonseca Mascarenhas L, Rufino Navatta AC, Bottino CMC, Correa Miotto E. Cognitive Rehabilitation of Dementia in Adults with Down Syndrome: A Review of Non-Pharmacological Interventions. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2015;5(3):330–40.
140. Shaikh A, Li Y, Lu J. Perspectives on pain in Down syndrome. *Med Res Rev*. 2023;
141. McGuire BE, Defrin R. Pain perception in people with Down syndrome: A synthesis of clinical and experimental research. Vol. 9, *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. Frontiers Media S.A.; 2015.
142. de Kneegt N, Lobbezoo F, Schuengel C, Evenhuis H, Scherder E. Pain and Cognitive Functioning in Adults with Down Syndrome. *Pain Med*. el 1 de julio de 2017;18(7):1264–77.
143. O'Dwyer M, Peklar J, Mccallion P, Mccarron M, Henman MC. Factors associated with polypharmacy and excessive polypharmacy in older people with intellectual disability differ from the general population: A cross-sectional observational nationwide study. *BMJ Open*. 2016;6(4).
144. Fried LP. Interventions for Human Frailty: Physical Activity as a Model. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016;6(6):1–14.
145. Schoufour JD, Echteid MA, Boonstra A, Groothuismink ZMA, Evenhuis HM. Biochemical measures and frailty in people with intellectual disabilities. *Age Ageing*. 2016;45(1):142–8.
146. Ferrucci L, Walston JD. Chapter 42. Frailty. En: Halter J, JG O, Studenski S, High K, Asthana S, Supiano M, et al., editores. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 8a ed. McGraw Hill; 2022. p. 1368–401.
147. Coelho-Junior HJ, Villani ER, Calvani R, Carfi A, Picca A, Landi F, et al. Sarcopenia-related parameters in adults with Down syndrome: A cross-sectional exploratory study. *Exp Gerontol*. el 1 de mayo de 2019;119:93–9.

148. Martínez-Espinosa RM, Vila MDM, García-Galbis MR. Evidences from clinical trials in down syndrome: Diet, exercise and body composition. Vol. 17, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI AG; 2020. p. 1–18.
149. Fleming V, Helsel B, Ptomey L, Rosas D, Handen B, Laymon C, et al. Weight Loss and Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *J Alzheimer Dis.* 2023;91(3):1215–27.
150. Rogus-Pulia N, Barczy S, Robbins J. Chapter 31. Disorders of Swallowing. En: Halter J, JG O, Studenski S, High K, Asthana S, Supiano M, et al., editores. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology.* 8a ed. McGraw Hill; 2022. p. 976–1013.
151. Calabrese J, Jones J. Chapter 32. Oral Health. En: Halter J, Ouslander J, Studenski S, High K, Asthana S, Supiano M, et al., editores. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology.* 8a ed. McGraw Hill; 2022. p. 1014–50.
152. Marín A, Chavarría M. Factores sistémicos asociados con el edentulismo, según edad y género, mediante las radiografías panorámicas y expedientes digitales. *Odontología Vital.* 2019;2(31):19–22.
153. Palaska PK, Antonarakis GS. Prevalence and patterns of permanent tooth agenesis in individuals with Down syndrome: a meta-analysis. Vol. 124, *European journal of oral sciences.* Blackwell Munksgaard; 2016. p. 317–28.
154. Hacıdursunoğlu Erbaş D, Çınar F, Eti Aslan F. Elderly patients and falls: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* el 1 de noviembre de 2021;33(11):2953–66.
155. Finlayson J, Morrison J, Jackson A, Mantry D, Cooper SA. Injuries, falls and accidents among adults with intellectual disabilities. Prospective cohort study. *Journal of Intellectual Disability Research.* noviembre de 2010;54(11):966–80.
156. Díaz de Rada P, Machado Torres V, Villas C, Alfonso M. Fractura bilateral de cadera en un paciente con síndrome de Down. *An Sist Sanit Navar.* 2019;42(2):231–4.
157. Zago M, Federolf PA, Levy SR, Condoluci C, Galli M. Down syndrome: Gait pattern alterations in posture space kinematics. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering.* 2019;27(8):1589–96.
158. Ferrario C, Condoluci C, Tarabini M, Galli M. Energy analysis of gait in patients with down syndrome. *Heliyon.* el 1 de noviembre de 2022;8(11).

159. Agiovlasitis S, McCubbin JA, Yun J, Widrick JJ, Pavol MJ. Gait characteristics of adults with Down syndrome explain their greater metabolic rate during walking. *Gait Posture*. 2015;41(1):180–4.
160. Hue O, Lepage G, Morin AJS, Tracey D, Moullec G, Maïano C, et al. Do Exercise Interventions Improve Balance for Children and Adolescents With Down Syndrome? A Systematic Review.
161. Esbensen AJ, Mailick Seltzer M, Wyngaarden Krauss M. Stability and Change in Health, Functional Abilities, and Behavior Problems Among Adults With and Without Down Syndrome. *Am J Ment Retard*. 2008;113(4):263–77.
162. Calderón G, Acosta A. Chapter 87. Constipation. En: Halter J, Ouslander J, Studenski S, High K, Asthana S, Supiano M, et al., editores. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 8a ed. McGraw Hill; 2022. p. 2928–89.
163. Ko M, Lewin S. Chapter 61. Constipation. En: Walter L, Chang A, Chen P, Harper G, Rivera J, Conant R, et al., editores. *Current Diagnosis & Treatment Geriatrics*. 3a ed. McGraw Hill; 2020. p. 1–8.
164. Camilleri M, Ford AC, Mawe GM, Dinning PG, Rao SS, Chey WD, et al. Chronic constipation. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:1–19.
165. Vaughan CP, Johnson TM. Chapter 47. Incontinence. En: Halter J, Ouslander J, Studenski S, High K, Asthana S, Supiano M, et al., editores. *Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology*. 8a ed. McGraw Hill; 2022. p. 1545–85.
166. Onesimo R, Agazzi C, Massimi L, Giorgio V, Leoni C, Zampino G, et al. Bladder and bowel dysfunction in Down syndrome with neural tube defect: case report and review of the literature. *Ital J Pediatr*. el 1 de diciembre de 2023;49(1).
167. Kinnear D, Morrison J, Allan L, Henderson A, Smiley E, Cooper SA. Prevalence of physical conditions and multimorbidity in a cohort of adults with intellectual disabilities with and without Down syndrome: Cross-sectional study. *BMJ Open*. el 1 de febrero de 2018;8(2).
168. Niemczyk J, von Gontard A, Equit M, Medoff D, Wagner C, Curfs L. Incontinence in persons with Down Syndrome. *Neurourol Urodyn*. el 1 de agosto de 2017;36(6):1550–6.
169. Picciotti PM, Carfi A, Anzivino R, Paludetti G, Conti G, Brandi V, et al. Audiologic assessment in adults with down syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. el 1 de julio de 2017;122(4):333–41.

170. Watson G. Chapter 38. Low Vision: Assessment and Rehabilitation. En: Halter J, Ouslander J, Studenski S, High K, Asthana S, Ritchie C, et al., editores. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology. 7a ed. McGraw Hill Education; 2017. p. 702–23.
171. de Weger C, Boonstra FN, Goossens J. Differences between children with Down syndrome and typically developing children in adaptive behaviour, executive functions and visual acuity. Sci Rep. el 1 de diciembre de 2021;11(1).
172. CCSS. Lineamiento Atención en Salud para la Persona con Síndrome de Down en la Red de Prestación de Servicios de Salud. San José, Costa Rica: Caja Costarricense de Seguro Social; 2020.