

# **LA DEMENCIA Y SU RELACIÓN DIRECTA CON EL SÍNDROME DE DOWN**

---

UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA QUE PRETENDE ACLARAR  
LA RELACIÓN ENTRE AMBAS ENFERMEDADES, MANERAS  
DE DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

---

# **THE DEMENTIA AND ITS RELEATIONSHIP WITH DOWN`S SYNDROME**

A BIBLIOGRAPHIC REVISION THAT PRETENDS TO CLEAR OUT THE  
RELATIONSHIP BETWEEN BOTH ILNESSES, WAYS OF TREATMENT AND  
THERAPEUTIC MANAGEMENT.

AUTOR: DIEGO SOLANO MUÑOZ

DIRECTOR: AÍDA DE LA FUENTE RODRÍGUEZ

GRADO EN ENFERMERÍA

FACULTAD DE ENFERMERÍA/UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

CURSO ACADÉMICO 2021/2022

## **AVISO DE RESPONSABILIDAD DE UNIVERSIDAD DE CANTABRIA**

“Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido.

Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros,

La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

## Índice

Resumen.....	4
Palabras clave.....	4
Abstract.....	4
Key words.....	4
Introducción.....	5
Justificación de la elección del tema.....	7
Objetivos.....	7
Metodología.....	7
Organización de los capítulos.....	8
Capítulo 1: LA DEMENCIA, SU MECANISMO FISIOPATOLÓGICO Y EL POR QUÉ DE SU MAYOR PREVALENCIA EN LAS PERSONAS QUE PADECEN SÍNDROME DE DOWN.....	9
Capítulo 2: MANERAS DE DIAGNÓSTICO Y EL PROBLEMA DEL INFRA DIAGNÓSTICO.....	13
Capítulo 3: ABORDAJE TERAPEÚTICO Y TRATAMIENTOS, JUNTO A LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS AL GÉNERO.....	17
Conclusiones.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	24

## **Resumen.**

Las personas con Síndrome de Down están sufriendo un considerable aumento de su esperanza de vida, lo que conlleva padecer ciertas enfermedades crónicas entre las que destaca la demencia y en especial, tipo Alzheimer. En 2015 en España había 600.000 personas diagnosticadas de Alzheimer y aunque en la población general el 50% es mayor de 80 años, en la población específica con Síndrome de Down los rasgos propios del envejecimiento y la instauración de la demencia ocurre entre los 40 y 45 años.

Hay distintos motivos por los cuales esta población es más propensa a sufrir esta enfermedad y de manera precoz, la mayoría asociados a consecuencias en reacciones químicas de tener el cromosoma 21 triplicado. Asociada a esta patología se encuentran grandes avances en las maneras de diagnosticarla, siendo más específicas que en la población base, ya que el infra diagnóstico es de los mayores problemas en lo que a esta población se refiere. Los motivos del infra diagnóstico son variados, siendo el más frecuente el déficit intelectual que padecen las personas con Síndrome de Down.

Existen distintas maneras de prevención, enlentecimiento de la aparición de los síntomas y abordaje terapéutico una vez instaurada la enfermedad, entre las cuales destacan el abordaje psicosocial y los tratamientos orientados a frenar los mecanismos como la inflamación y el depósito de placas beta amiloides.

## **Palabras clave.**

Demencia, Síndrome de Down. Diagnóstico. Abordaje terapéutico

## **Abstract.**

People with Down syndrome are experiencing a considerable increase in their life expectancy, which entails suffering from certain chronic diseases, dementia and especially Alzheimer's type stand out. There were 600,000 people diagnosed with Alzheimer's in 2015 in Spain, although 50% of the general population is over 80 years of age, in the specific population with Down Syndrome the characteristics of aging and the onset of dementia occur between 40 and 45 years.

There are different reasons why this population is more prone to suffering earlier from this disease, most of them associated with the consequences in chemical reactions about three 21 chromosome. There are great advances in the ways of diagnosing this pathology, being more specific than in the base population, since underdiagnosis is one of the biggest problem in Down's Syndrome population. The reasons for underdiagnosis are varied, the most frequent being the intellectual deficit suffered by people with Down syndrome.

There are different ways of prevention, slowing the appearance of symptoms and therapeutic approach once the disease has been established, among which the psychosocial approach and treatments aimed at curbing mechanisms such as inflammation and the deposition of amyloid beta plaques.

## **Key words.**

Dementia, Down's syndrome. Diagnosis. Therapeutical management.

## Introducción.

El fenómeno del envejecimiento en nuestra sociedad es un hecho conocido desde hace años y que, de manera progresiva, ha convertido a nuestro país en uno de los que posee una mayor esperanza de vida.

Según datos obtenidos en 2019 por el Instituto Nacional de Estadística (INE) la esperanza de vida actual es de:

- 80,9 (1) años para hombres.
- 86,2 (1) años para mujeres.



### LOS PAÍSES CON MAYOR Y MENOR ESPERANZA DE VIDA.

Merino A. [ Los países con mayor y menor esperanza de vida]. [Fotografía]. El Orden Mundial. 2019. Disponible en: <https://elordenmundial.com/mapas-y-graficos/paises-mayor-menor-esperanza-de-vida/> (2)

Esta esperanza de vida hace que España se encuentre entre los 5 países con mayor esperanza de vida de todo el mundo, únicamente superado por Japón y Suiza, y empatado con Singapur.

Más allá de la buena noticia que esto supone para los residentes de España, hay que tener en cuenta los problemas asociados, que además de económicos y sociales, son sanitarios.

Dentro de todas las consecuencias sobre el sistema sanitario que tiene este envejecimiento, esta revisión se centra en las consecuencias directas sobre el paciente, a mayor edad, mayor comorbilidad.

Al igual que en el resto de la población las personas que padecen patologías crónicas de nacimiento han aumentado su esperanza de vida.

En este caso en particular se describirá la población que padece síndrome de Down, para exponer y demostrar su relación con la demencia.

El síndrome de Down es una enfermedad genética causada por la trisomía del cromosoma 21. En España hay en torno a 35.000 casos confirmados en el año 2017 (3) y uno de los principales factores de riesgo es la edad materna elevada. (4)

Algunas de las características definitorias de este síndrome son: (4)

- Deficiencia mental.
- Facies mongólica (con eritema facial continuo).
- Retraso en el desarrollo físico y psíquico.
- Hipotonía.
- Malformaciones cardiacas congénitas.

La media de la tasa de supervivencia de las personas con Síndrome de Down es de en torno a los 60 años. Debido a esta patología crónica, esta población empieza a presentar rasgos propios del envejecimiento en torno a los 40-45 años. (4)

Como se ha mencionado anteriormente uno de los mayores problemas de la longevidad son las cronicidades asociadas a la avanzada edad, entre las que se encuentran:

- Diabetes.
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Demencias y deterioro cognitivo.

En relación a este último tipo, según las estadísticas nacionales en 2015 en España había 600.000 personas diagnosticadas con demencia entre las cuales: (5)

- 50% son mayores de 85 años.
- 13,4% de las personas mayores de 65 años padecen demencia tipo Alzheimer.

De los 600.000 casos, en torno a 400.000 son de demencia tipo Alzheimer convirtiendo esta patología en la causa más frecuente de las demencias.

Una vez introducida la causa más común se procede a describir de manera breve esta patología, la demencia tipo Alzheimer.

Se podría definir como una enfermedad neurodegenerativa, cuyas características definitorias son un daño evolucionado y no reversible de las funciones cognitivas, que, según va avanzando, causa una degeneración en la ejecución de las actividades básicas de la vida diaria, concluyendo en una dependencia que acaba siendo total.

Se podría clasificar dentro de los síndromes demenciales como una demencia localizada, en específico, se engloba dentro de las demencias corticales. Su inicio se materializa en el hipocampo, por lo que es el tipo de demencia que antes afecta a la memoria, comenzando por leves descuidos y olvidos, que de manera progresiva se convierten en graves episodios de amnesia, con afectación del reconocimiento. Más tarde se extiende a regiones temporales e incluso a regiones frontales apareciendo así síntomas como:

- Cambios de conducta asociados a la degeneración en la región frontal.
- Alteraciones en el lenguaje, tales como afasia.
- Desorientación, propiciando que se pierdan en rutas conocidas o espacios que antes eran familiares para ellos.

Es una enfermedad que no tiene tratamiento. Únicamente se tratan los síntomas que se van presentando con fármacos, y se intenta frenar el deterioro mediante estimulación cognitiva.

De manera similar a otras enfermedades, hay factores genéticos que hacen que ciertas poblaciones sean más vulnerables ante algunas enfermedades.

En este caso, la demencia afecta de manera más acusada a las personas con Síndrome de Down, las cuales tienen una mayor predisposición para padecer esta enfermedad.

Al igual que la esperanza de vida es menor en esta población, la edad del debut de síndromes crónicos tales como la demencia también es precoz. (5)

### **Justificación de la elección del tema.**

Hay tres razones principales por las que puedo justificar la elección de este tema.

- La primera es la búsqueda de un tema sobre el que haya bibliografía, pero que sea lo suficientemente novedoso como para que no sea un trabajo recurrente ni aburrido.
- La segunda era que tocara el tema de envejecimiento, en específico, las demencias, tema por el cual tengo un gran interés. Pero como ya he mencionado anteriormente hablar únicamente sobre las demencias sería un tema además de recurrente, con demasiada información y de ahí la tercera razón.
- En uno de mis módulos de prácticas (envejecimiento) comencé a ver que cada vez había más personas con síndrome de Down institucionalizadas debido a su avanzada edad, de entre las cuales casi el 100% padecían demencia lo cual me despertó curiosidad por este tema y me decanté para hacer esta revisión bibliográfica.

### **Objetivos**

#### OBJETIVO GENERAL

- Exponer datos actualizados sobre porcentajes de afectación de demencia, diferenciando población general de personas que padecen Síndrome de Down.

#### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Abordar el envejecimiento de la población que padece Síndrome de Down aportando datos estadísticos actualizados.
- Esclarecer los motivos por los cuales las personas con Síndrome de Down padecen demencia en un mayor porcentaje.
- Mostrar los motivos del infra diagnóstico de esta patología en individuos con Síndrome de Down.
- Revisar bibliografía actualizada sobre tratamiento y abordaje terapéutico en personas con Síndrome de Down y demencia.

### **Metodología.**

Este texto es una revisión bibliográfica por lo que se llevó a cabo estudiando los artículos ya existentes sobre el tema.

Se han consultado artículos de las webs Pubmed y Scopus, además de consultar distintos sitios web tales como:

- National Down Syndrome Society.
- Fundación iberoamericana Down21
- Fundación Española de Síndrome de Down

Se han aplicado distintos filtros a esta búsqueda. Entre ellos se encuentra el de la temporalidad buscando artículos únicamente de los últimos 6 años, es decir, comprendidos entre el año 2016-2022, a excepción de un artículo que a pesar de ser anterior a esta fecha (2009) ha sido incluido por su relevancia.

Otro criterio de inclusión consistió en escoger artículos de revisiones bibliográficas tanto en castellano como en inglés por la cantidad de publicaciones existentes y la posibilidad de comprensión, basados en evidencias científicas.

Otro criterio se basó en excluir aquellas a las que no se podía acceder a la totalidad del texto, artículos exclusivamente de opinión, editoriales, casos únicos, artículos de acceso muy complicado o costoso y comunicaciones a congresos no publicadas.

La búsqueda se realizó utilizando los booleanos AND, y las palabras basados en la terminología MeSH y DeCS: Síndrome de Down, Demencia y sus traducciones al inglés Down Syndrome and Dementia.

Con estos filtros y estos términos obtuve:

- Pubmed: 383 resultados.
- Scopus: 406 resultados.

### **Organización de los capítulos.**

Este trabajo se divide en 3 capítulos.

El primero pretende clarificar de manera superficial el mecanismo fisiopatológico de la demencia y el Alzheimer, indagando de manera más específica en la razón por la cual las personas con síndrome de Down son más propensas a padecer estas enfermedades, así como las causas de su debut de manera precoz.

El segundo capítulo trata de explicar las maneras más efectivas de diagnosticar estas patologías, en la población determinada y el motivo del infradiagnóstico.

Por último, el tercer capítulo trata sobre el abordaje terapéutico de estos pacientes y tratamientos para prevenir la aparición de esta enfermedad, los más efectivos para cuando la enfermedad ha sido instaurada en esta población en específico, junto al efecto que tienen los estrógenos a la hora de padecer o no la enfermedad.

## **Capítulo 1: LA DEMENCIA, SU MECANISMO FISIOPATOLÓGICO Y EL POR QUÉ DE SU MAYOR PREVALENCIA EN LAS PERSONAS QUE PADECEN SÍNDROME DE DOWN**

La demencia ha sido definida de distintas formas y ha ido variando su definición a lo largo de los años. Una de las más actualizadas pero que recoge puntos importantes de definiciones pasadas es:

Declive generalizado de las funciones cognitivas superiores en un individuo que había conseguido su adquisición con anterioridad. (5)

Como se ha mencionado en la justificación del tema, las demencias son un tema demasiado extenso por lo que el trabajo se va a centrar en su forma más habitual, la demencia tipo Alzheimer.

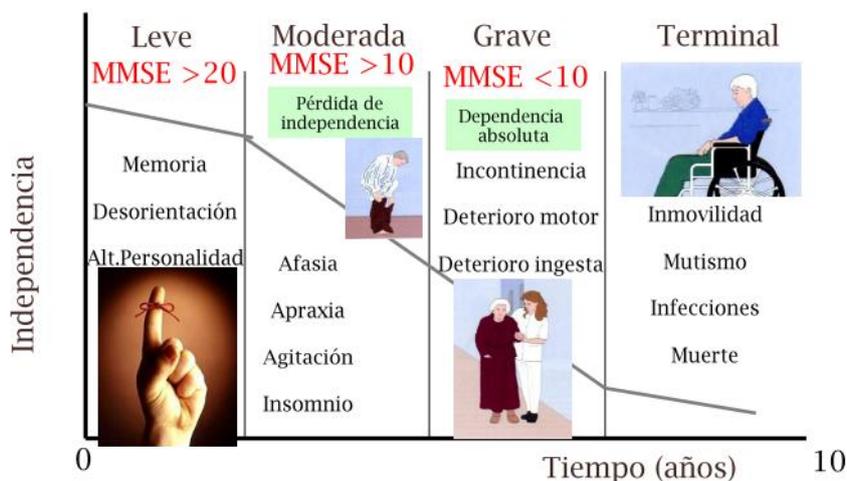
El Alzheimer se puede definir como una demencia primaria, de mecanismo degenerativo, que avanza de manera progresiva y no es posible de revertir. Su curso clínico es bastante lento, con una media de desarrollo de 2 a 20 años por lo que puede pasar desapercibido al inicio. (5)

Al cursar de manera tan prolongada es imperativo diferenciar entre las distintas fases del Alzheimer, ya que, la clínica es muy distinta en una persona que lleva únicamente dos años desde la instauración de la enfermedad, que aquella que ya lleva veinte de evolución. En este caso la clasificación va a depender del resultado del test Minimental (Anexo 1). (5, 6)

A partir de este resultado se puede dividir en cuatro fases, tres de las cuales vienen determinadas por el resultado del test: (5)

- Leve, cuando el resultado es mayor a 20 sobre 30, y hay ligeras alteraciones en la memoria, episodios de desorientación y alteraciones en la personalidad, tales como aislamiento y cambios bruscos de humor, aunque en esta fase se mantiene preservada la capacidad de reconocer.
- Moderada, cuando el resultado es mayor a 10. Esta fase viene determinada por alteraciones del lenguaje tales como apraxia y afasia. El deterioro en la memoria se hace evidente y comienza la deambulación, en particular, tras el cuidador principal y los episodios de desorientación se trasladan al propio domicilio.
- Grave, cuando el resultado es menor a los diez puntos. Estadío caracterizado por grave alteración en la capacidad de reconocimiento y gran deterioro de funciones físicas, manifestado por incontinencia urinaria, deterioro motor y de la ingesta.
- Por último, la fase terminal o de dependencia total, la cual aparece tras la evolución de la fase grave. Tiene como manifestaciones principales el mutismo completo, trastornos motores que causan imposibilidad de deambulación y que necesiten estar encamados y posibles trastornos en la deglución como disfagia.

## ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



Sarabia C. [Estadios de la enfermedad de Alzheimer]. (5)

El mecanismo neuropatológico del Alzheimer se caracteriza mayoritariamente por tres factores: (7)

- Pérdida de neuronas.
- Formación de placas beta-amiloides de manera extracelular.
- Formación de "ovillos" intracelulares de proteína tau hiperfosforilada.

A la hora de esclarecer las causas por las cuales las personas con Síndrome de Down tienen vulnerabilidad ante las demencias, en especial el Alzheimer, se encuentran distintas explicaciones. (8)

La primera de ellas y sobre la que más se ha estudiado es la relación entre el cromosoma 21 (cromosoma triplicado en las personas con Síndrome de Down) y la formación de las placas beta-amiloides (una de las características definitorias del Alzheimer). (8)

Esto es debido a que en uno de los brazos largos del cromosoma 21 se encuentra el gen APP, cuya función es la codificación de una proteína denominada *proteína precursora de amiloide*. (9)

Es tal la importancia de esta trisomía que se ha demostrado un aumento de más del 1,5 en la producción de proteína precursora de amiloide. (10)

Como se ha mencionado en la introducción el Alzheimer es una enfermedad de curso progresivo. Esto está directamente relacionado con la forma de depositarse de las placas beta-amiloides. Esta sustancia se encuentra primero en forma de oligómeros solubles de manera extracelular (7). Aunque exista una gran cantidad de esta forma soluble, el único factor determinante en la formación de las placas insolubles intracelulares es el tiempo. (9)

Es tal la relación de la trisomía del cromosoma 21 con la formación de estas placas beta-amiloides que al comparar la fijación de estas placas en personas con Síndrome de Down y en una persona sin patología, se demuestra que esta anexión comienza más de 10 años antes en la población que padece Síndrome de Down.

Este dato ratifica una afirmación realizada en la introducción, la demencia tiene un inicio precoz en las personas que padecen Síndrome de Down, más exactamente:

- Un 52,2 % de pacientes diagnosticados con síndrome de Down y con una edad superior a 54 años, padecen demencia (8).
- De ese 52,2 %, más del 60% padecen Alzheimer (8). (Anexo 2)

Además de este inicio precoz, como se ha mencionado anteriormente las personas con Síndrome de Down son más propensas a padecer demencia y, en especial, Alzheimer.

Un estudio en el cual participaron 227 personas diagnosticadas de Síndrome de Down mostró los siguientes resultados: (11)

- Las personas de entre 36-40 años sufrían en un 76,2% la fase preclínica de la enfermedad, un 9,5% la fase prodromal y un 14,3 % la fase clínica.
- Los sujetos de rango 41-45 años sufrían 56,5% la fase preclínica, un 34,8% la fase prodromal y un 8,7% la fase clínica.
- Aquellas personas comprendidas entre 46 y 50 años sufrían en un 53,2% la fase preclínica, un 25,5% la fase prodromal y un 21,3% la fase clínica de la enfermedad.

Preclínica	N/A	N/A	16 (76.2%)	13 (56.5%)	25 (53.2%)
Prodromal	N/A	N/A	2 (9.5%)	8 (34.8%)	12 (25.5%)
Clinical	N/A	N/A	3 (14.3%)	2 (8.7%)	10 (21.3%)
Missing	N/A	N/A	6	1	5

Como se puede observar se distinguen tres fases dentro del estudio. La preclínica que hace referencia a una fase en la que se pueden encontrar marcadores de la enfermedad, pero aún no existen síntomas, la prodromal es aquella fase caracterizada por el inicio de los síntomas, pero en la cual no hay un diagnóstico médico y, por último, la fase clínica en la que existen tanto síntomas como diagnóstico.

Comparando estos datos con los aportados en la introducción sobre personas sin Síndrome de Down se ratifica esta instauración precoz de la enfermedad.

Continuando con los motivos por los que la población mencionada es más propensa a sufrir demencia, se relaciona el Síndrome de Down con el inicio de daño oxidativo precoz y su consecuente neurodegeneración. (12)

Al igual que las placas beta-amiloides este daño oxidativo está directamente relacionado con la trisomía del cromosoma 21. En este caso es debido a la triplicación de la superóxido dismutasa Cobre-Zinc. Además se ha demostrado que esta no es la única relación, sino que la trisomía del cromosoma 21 también afecta al daño oxidativo precursor del Alzheimer mediante una desregulación en la expresión gen/proteína. (12)

Otro de los motivos por el cual las personas con Síndrome de Down son más propensas a padecer demencia tipo Alzheimer es la neuroinflamación. Al igual que en las dos anteriores está directamente relacionado con una variación en la expresión de ciertos genes causada por esta trisomía característica de la patología que padece esta población.

En este caso particular, al igual que en la fijación de placas beta-amiloides estaba causada por una expresión aumentada del gen APP, la neuroinflamación es causada por una expresión irregular del gen S100B, directamente relacionado con una mayor expresión de la citoquina neuroinflamatoria IL-1, la cual viene codificada en dos genes IL-1A y IL-1B. (13)

Más allá de este hecho, se encontró una relación directa entre esta expresión aumentada de citoquinas con una mayor activación del gen precursor de amiloides que contribuye a la fijación de las placas nombradas al inicio del capítulo. (13)

Uno de los genes nombrados hace dos párrafos juega un papel aún más importante. Además de producir las citoquinas en exceso causando ese daño inflamatorio precursor del Alzheimer, también influye en la síntesis y la actividad de la acetilcolinesterasa. Esta alteración es importante ya que produce una mayor destrucción de la acetilcolina, que es un neurotransmisor importante en la memoria y el aprendizaje, el cual se ve disminuido en personas que padecen Alzheimer. (13)

Por último, se destaca los cambios anatómicos en el cerebro. En este caso estos cambios son similares en la población general y en las personas con Síndrome de Down, pero al igual que la demencia, estos cambios aparecen de manera precoz en la población que padece la trisomía. (14)

Para demostrar este fenómeno se realizó un estudio con 42 pacientes con Síndrome de Down mayores de 40 años, de los cuales solo completaron el estudio 27 sujetos. Se realizaron entrevistas para distinguir pacientes con deterioro cognitivo leve y pacientes que padecían demencia (el diagnóstico de demencia se basaba en deterioro cognitivo leve + pérdida de funciones tales como afasia o agnosia), obteniendo que al inicio del estudio solo había dos pacientes con deterioro cognitivo leve y ninguno con demencia instaurada, pero tras el estudio el cual duró 23 meses, cinco pacientes pasaron de clínicamente estables a deterioro cognitivo leve y dos pacientes fueron incluidos dentro del criterio diagnóstico de demencia. (14)

Para obtener resultados se realizaron técnicas de neuroimagen (resonancia magnética) midiendo el volumen de las distintas áreas del cerebro y se obtuvieron como resultados generales:

- Una significativa reducción de la sustancia gris de la “substantia innominata” en el prosencéfalo basal, en la zona ventral del ganglio basal, afectando también a la zona lateral del lóbulo temporal.
- Hubo una importante reducción de sustancia blanca en el hipocampo derecho y en el fascículo arcuato izquierdo.

Como resultados se concluyó que a medida que ciertas zonas del cerebro van cambiando su anatomía (reduciendo su volumen), el deterioro cognitivo se hace más evidente, relacionándose cambios en ciertas zonas con déficits en distintas áreas (lenguaje, memoria etc.) (14)

## Capítulo 2: MANERAS DE DIAGNÓSTICO Y EL PROBLEMA DEL INFRA DIAGNÓSTICO

Una vez explicado el mecanismo fisiopatológico del Alzheimer y los motivos por los cuales la población con Síndrome de Down es más propensa a padecer esta patología, uno de los puntos más importantes de cualquier enfermedad es su forma de llegar a un diagnóstico.

En este caso ya se ha dado una pequeña noción de una de las maneras más efectivas de diagnosticar el Alzheimer, las técnicas de la neuroimagen.

Antes de describir los cambios vistos en las distintas pruebas de neuroimagen debidos al progreso de la enfermedad de Alzheimer es importante describir las diferencias en la anatomía cerebral de una persona sin patología y la población con Síndrome de Down. Entre estas diferencias se encuentran: (15)

- Braquicefalia y tamaño cerebral reducido.
- Reducción específica de volumen de los lóbulos temporal y frontal y del cerebelo.
- Dentro del lóbulo temporal la circunvolución temporal superior se reduce mientras que la parahipocampal puede aumentar su volumen.
- Aumento del grosor de la corteza frontal y occipito parietal.
- Reducción del tamaño del hipocampo.

Por último, también se encuentra un envejecimiento acelerado en el cerebro de las personas con Síndrome de Down manifestado por una reducción de los lóbulos frontal, parietal y temporal en relación con la población general. Más específicamente, al comparar neuroimagen de una persona sin patología y una persona diagnosticada con Síndrome de Down, se evidencia un envejecimiento medio de 7,69 años más en la persona con patología. (15)

Una vez expuestas estas diferencias de base, es importante clarificar los métodos más efectivos para el diagnóstico de esta patología en esta población. Una de las maneras más efectivas es la neuroimagen, en especial pruebas tales como la resonancia magnética estructural o la tomografía por emisión de positrones. (15)

Las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética estructural han conseguido acotar las áreas del cerebro en las cuales hay una disminución de volumen (aquellas mencionadas en el capítulo 1) incluso antes de que aparezcan alteraciones conductuales u otros síntomas. (15). Más allá de estas áreas afectadas, también se evidenció un aumento en el volumen de líquido cefalorraquídeo en estos pacientes. (15)

Complementando lo evidenciado mediante resonancia magnética estructural, existen más evidencias visibles en la neuroimagen que pueden ayudar al diagnóstico de demencia.

La tomografía por emisión de positrones en su variable con fluorodesoxiglucosa logró revelar un hipometabolismo de la glucosa en distintas áreas del cerebro tales como: (16)

- Región parietal.
- Región temporal.

Esta reducción del metabolismo en estas zonas indica una probable afectación pre-clínica de estas regiones cerebrales, es decir, antes de la manifestación de síntomas ya se pueden ver cambios sustanciales en el metabolismo de la glucosa a nivel cerebral. (16)

Este hipometabolismo es tal que la metabolización de la glucosa entre un individuo joven con Síndrome de Down y uno mayor con Síndrome de Down y demencia es de un 28% menor en este estrato de población. (16)

De estos datos se dedujo que las personas con Síndrome de Down que no llegaban a desarrollar demencia no llegaban a sufrir esta disminución en el metabolismo de la glucosa. (16)

Añadido a estos hallazgos también se encuentra que, mediante la tomografía por emisión de positrones, en específico por emisión de un fotón único, es posible evidenciar cambios en la perfusión de ciertas regiones tales como: temporal, parietal y occipital. (17)

Estos cambios parecen estar asociados a la patología del Síndrome de Down, pero son similares a la angiopatía amiloide cerebral presente en el 85% de las enfermedades de Alzheimer evidenciada por diagnóstico post-mortem. Este descubrimiento vuelve a relacionar el Síndrome de Down con el Alzheimer y abre nuevos horizontes para encontrar una nueva manera de diagnóstico. (17)

Al igual que el resto de la revisión, al indagar sobre la demencia tipo Alzheimer se obtiene que cuanto menor sea el metabolismo de glucosa mayor será la gravedad de la patología. (18) La razón por la cual es tan importante esta disminución del metabolismo de glucosa es porque es capaz de provocar o indicar: pérdida tanto neuronal como de conexiones sinápticas junto a disfunción mitocondrial. (17)

Se concluye que esta prueba es capaz de diagnosticar la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer con una sensibilidad de entre el 84 y el 93% y una especificidad del 73%. (17)

Relacionando el aumento de líquido cefalorraquídeo con otro de los pilares básicos de esta revisión bibliográfica, las placas beta-amiloides, existe un estudio que compara los niveles anormales de beta amiloide en sangre y líquido cefalorraquídeo entre pacientes sin patología, pacientes con síndrome de Down y pacientes con Síndrome de Down y demencia. (18)

Este estudio clarificó mediante un meta-análisis las siguientes conclusiones (18):

- Los niveles de beta amiloide 1-40 y 1-42 estaban claramente elevados en pacientes con Síndrome de Down en el torrente sanguíneo, en comparación con sujetos sin patología, mientras que no hubo diferencias significativas dentro de la población con Síndrome de Down padeciesen demencia o no.
- Los niveles de beta amiloide 1-42 se vieron reducidos en el líquido cefalorraquídeo en la población con Síndrome de Down en comparación con los sujetos control. Además, se ven aún más reducidos en los pacientes con demencia y Síndrome de Down.

Por último, otra de las técnicas específicas que se ha evidenciado útil para el diagnóstico de esta patología en la población con Síndrome de Down es la resonancia magnética de protones. En este caso se buscan marcadores neuronales de N-acetilaspato, complejo glutamato-glutamina y el marcador glial de mionositol.

Comparando población sin patología con población con síndrome de Down con y sin demencia, se obtuvieron los siguientes resultados: (17)

- Los niveles de marcadores de N-acetilaspato y se ve disminuido en pacientes que padecen Síndrome de Down en comparación con sujetos sin patología, mientras que el marcador glial de mionositol se ve aumentado.
- La alteración en los marcadores mencionada anteriormente es aún más evidente en individuos con Síndrome de Down y demencia, hay un menor nivel del marcador de N-acetilaspato y uno mayor del marcador glial de mionositol.

Del mismo modo que se ha evidenciado la relación del cromosoma 21 con la formación de placas beta-amiloides, no es de extrañar el aumento del marcador glial de mionositol, ya que el gen del cotransportador de este marcador se encuentra en el cromosoma 21, triplicado en la población con Síndrome de Down (17)

El motivo de que esta revisión haga tanto énfasis en la forma de llegar al diagnóstico es porque uno de los mayores problemas de padecer demencia en el Síndrome de Down es que no está diagnosticada. En personas que no padecen ninguna patología que afecte a su desarrollo cognitivo, las alarmas saltan instantáneamente, ya que su entorno cercano lo aprecia. Los pequeños despistes o la desorientación no pasan desapercibidos, mientras que en personas que padecen deterioro cognitivo de base estos indicativos se hacen difusos haciendo más dificultoso el diagnóstico.

Al centrarse en la población con Síndrome de Down se evidencia que el diagnóstico puede ser complicado por padecer una función cognitiva baja de base. Esto desencadena en que puedan tener un rendimiento bajo en pruebas cognitivas que, al estar diseñadas para población general, no tienen en cuenta los posibles detrimentos cognitivos ya existentes. (15)

El diagnóstico de demencia se desglosa en dos exámenes o pruebas, sumado a datos que aparecen en la historia clínica: (19)

- Examen físico.
- Evaluación cognitiva.

Como se ha mencionado anteriormente el diagnóstico en esta población es más complicado debido al déficit intelectual que padecen de base que además es dispar en cada uno de los individuos. Esta disparidad dificulta aún más el diagnóstico.

Por lo cual herramientas que han aparecido antes en este mismo texto no pueden ser usadas para esta población, como por ejemplo el test mini-mental. (19)

Lo que los profesionales intentan es ser capaces de distinguir el declive cognitivo propio del Alzheimer en personas que ya padecen un grado de discapacidad intelectual, ese es el verdadero reto del diagnóstico. (19)

Además, aunque los signos neuropatológicos estén presentes desde entre los 35 y los 40 años, la mayoría de la población no mostrará alteraciones conductuales hasta en torno a los 50 años, retrasando tanto el diagnóstico como el abordaje terapéutico correcto de la enfermedad. (19)

Otro de los problemas asociados a este diagnóstico es la ausencia de aquello denominado “gold standard” en las pruebas para aquellas personas que padecen discapacidad intelectual. (19)

El “gold standard” se define como la prueba más fiable para un diagnóstico específico y en este caso como ya se ha mencionado, aunque haya pruebas de base para este diagnóstico en población sin patología, aquellas para las personas que padecen Síndrome de Down aún están en desarrollo. (19)

El motivo de que las pruebas de rendimiento cognitivo sean tan importantes es porque son capaces de llevar un seguimiento en el tiempo y ya existen ciertos cuestionarios desarrollados tales como: (20)

- Dementia Screening Questionnaire for individuals with ID.
- Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with DS
- Adaptative Behaviour Dementia Questionnaire.

Estos test tienen distintas sensibilidades y especificidades (Anexo 3).

Otra de las dificultades asociadas al diagnóstico de la demencia en las personas que padecen discapacidad intelectual es lo denominado “enmascaramiento psicosocial”. (21)

Este término hace referencia a que, aquellas personas que no han tenido un aprendizaje igual de completo que un individuo medio, pueden padecer una alteración en la irrupción de la fase

sintomática, en este caso concreto las personas con Síndrome de Down tienen mayor dificultad en expresar sus síntomas de manera verbal por el conocido deterioro de sus destrezas comunicativas. (21)

Este enmascaramiento unido a la distorsión intelectual distinta en las personas con Síndrome de Down es una de las causas más importantes del infra diagnóstico. (21)

Como se ha mencionado anteriormente ciertos síntomas que son los primeros en instaurarse en personas con Alzheimer, pero sin discapacidad intelectual de base, son los más difíciles de detectar en la población que padece Síndrome de Down. Esto en gran parte es debido al enmascaramiento por parte de los cuidadores, es decir, como en la mayoría de tareas y/o necesidades las personas con Síndrome de Down están suplidas por sus cuidadores un deterioro en las mismas pasa desapercibido, retrasando el diagnóstico e instaurándose así otro problema de infra diagnóstico. (22)

Es tal este problema de infra diagnóstico que un estudio realizado en 2006 habla de que la manera clínica de diagnosticar demencia a personas con discapacidad intelectual grave se hace mediante síntomas no cognitivos como: (23)

- Somnolencia diurna.
- Pérdida del interés en el entorno.
- Comportamiento distinto al característico e inapropiado.

Para aportar cifras más específicas un estudio en 2018 tomó una muestra de 128 personas diagnosticadas de demencia, entre las cuales había 60 que padecían Síndrome de Down. Se llegó a la conclusión de que únicamente tres individuos mostraban sintomatología específica de demencia. (23)

### Capítulo 3: ABORDAJE TERAPEÚTICO Y TRATAMIENTOS, JUNTO A LAS DIFERENCIAS ASOCIADAS AL GÉNERO

Como se ha evidenciado a lo largo de todo el texto, las personas con Síndrome de Down no son únicamente más propensas a padecer demencia tipo Alzheimer, sino que además esta aparece de manera precoz en comparación con la población base. Aunque el tratamiento es prácticamente idéntico en ambos grupos, la existencia de una discapacidad intelectual previa puede complicar de manera significativa el abordaje terapéutico. (24)

La razón por la cual este abordaje terapéutico puede ser más difícil en comparación con personas que no padecen discapacidad intelectual es que la gran mayoría de personas que padecen demencia junto a Síndrome de Down, a su vez sufren de alteraciones en el comportamiento como son: (24)

- Agitación y ansiedad.
- Fluctuaciones en el estado de ánimo.
- Agresividad tanto verbal como alcanzando la agresión física.

Estos factores derivan en una posible sobrecarga del cuidador, haciéndose más importante la educación y dotación de estrategias para estas personas al cargo. Esta estrategia junto a una atención sanitaria continuada es la clave para un buen abordaje y manejo terapéutico. (24)

El manejo de esta patología debe hacerse desde un enfoque multidisciplinar y aunque existen medicamentos, aún son limitados. (24)

El tratamiento farmacológico ayuda como diferentes estudios han demostrado, sin embargo, no marcan una diferencia demasiado significativa. Como resumen del tratamiento farmacológico a elegir, actualmente y basándose en la hipótesis colinérgica del Alzheimer, está integrado principalmente por inhibidores de la acetilcolinesterasa. (25)

Basados en esta hipótesis colinérgica los fármacos se dividen en dos tipos: (24)

- Aquellos que acentúan la disponibilidad de acetilcolina. (donepezilo, galantamina y rivastigmina)
- Bloqueadores del neurotransmisor glutamato. (memantina)

Distintos estudios intentaron encontrar diferencias significativas entre el tratamiento con fármacos específicos y grupos control, por ejemplo: (24)

Un estudio que durante 24 semanas estuvo administrando dosis de donepezilo en pacientes con Síndrome de Down y demencia, se comparó con otro grupo que estuvo recibiendo placebo estas 24 semanas, y concluyó que este medicamento, aunque seguro, no mostró mejoras en la deceleración del progreso del deterioro cognitivo; los estudios posteriores mostraron que el donepezilo es capaz de disminuir el ratio de demencia y aminorar sus síntomas en las personas que padecen síndrome de Down. (24)

En cuanto a la memantina, un estudio concluyó no haber diferencias entre pacientes que la tomasen y el grupo que ingirió el placebo.

Este estudio seleccionó diferentes pacientes mayores de 40 años con Síndrome de Down sin diferenciar entre padecer o no demencia. Un grupo de 88 pacientes recibieron el tratamiento con memantina durante 52 semanas, mientras que otros 85 únicamente recibieron placebo, evidenciándose lo mencionado anteriormente, ambos grupos tuvieron descensos cognitivos sin diferencias significativas entre ellos. (24)

Volviendo a enfatizar el enfoque multidisciplinar del tratamiento de la demencia, uno de los aspectos más importantes se basa en controlar aspectos y hábitos que pueden afectar al proceso de la enfermedad. Esta vigilancia se dirige hacia el control de tensión arterial, ejercicio físico, diabetes etc. Aunque estas “terapias” no se tienen apenas en cuenta en las personas que padecen Síndrome de Down, únicamente el tratamiento con estatinas ha sido estudiado reportando efectos positivos. (25)

Uno de los conceptos más reiterados en este texto es las placas beta-amiloide, como causante de la demencia y su inicio precoz en las personas con Síndrome de Down, por lo que uno de los objetivos más codiciados para el tratamiento de la demencia y en especial en esta población es la interrupción de la cascada beta-amiloide. (25)

Otro de los puntos expuestos anteriormente en los mecanismos de la demencia, es el de los procesos inflamatorios, por lo que otra de las líneas de tratamiento está enfocada a reducir esta inflamación mediante los AINEs (antiinflamatorios no esteroideos). (25)

En cuanto a esta variante en la manera de tratar, se encuentran estudios contradictorios: (25)

- El uso de naproxeno en pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada y avanzada no fue capaz de frenar el deterioro cognitivo.
- El uso de minociclina en ratones con una estructura genética similar al Síndrome de Down, provocó una mejora en las alteraciones conductuales y disminuyó los depósitos de placas beta-amiloides en el cerebro.

Una vez desplegado el abanico de posibles tratamientos farmacológicos, volviendo al abordaje terapéutico y su dificultad, también existen fármacos específicos para el aminoramiento de esas alteraciones conductuales, los medicamentos antipsicóticos. (24)

Aunque esta opción es recurrente debe utilizarse únicamente en última instancia, cuando los comportamientos agresivos son frecuentes y hay una clínica delirante o paranoica. Entre los fármacos antipsicóticos podemos encontrar los tradicionales o los atípicos. (Anexo 4) (24)

Al igual que con otros tipos de medicamentos se debe tener cuidados especiales, en este caso aún más con esta familia de fármacos. Entre estas precauciones se encuentran:

- La prescripción de un único fármaco junto a la reducción del tratamiento de base con medicamentos anticolinérgicos.
- Intentar usar la menor dosis que provoque efecto terapéutico.
- En el caso de aumento en la dosis siempre bajo cercana supervisión para evitar los efectos adversos. (Anexo 5)

Previo a la prescripción, se debe consultar con el propio paciente o su cuidador principal, sopesando los efectos terapéuticos y explicando los posibles efectos secundarios. (24).

En la introducción de este texto se realizó una distinción en la esperanza de vida entre hombres y mujeres. Ahora se va a introducir la diferencia que marca el género a la hora de padecer demencia, y se va a nombrar un concepto novedoso denominado el factor protector de los estrógenos. (26)

En cuanto a qué efectos tiene el estrógeno para “proteger” de la aparición de la demencia se resaltan la promoción de la supervivencia y bienestar de las neuronas colinérgicas. (26)

Los estrógenos influyen sobre los procesos neuropatológicos del Alzheimer mediante:

- Disminución de la inflamación y el daño isquémico.
- Fomento del metabolismo no amiloidogénico.

Al relacionar el efecto protector de los estrógenos un tema importante a tratar es las consecuencias de la disminución radical de estas hormonas, conocida como menopausia.

La edad de aparición de la menopausia, al igual que otros factores propios del envejecimiento, difiere en la población base en comparación con las personas con Síndrome de Down. Las mujeres con Síndrome de Down tienen la aparición de la menopausia entre los 44 y 46 años, mientras que en la población que no padece esta patología, la edad de inicio es en torno a los 51 años. (26)

Como demostración de este efecto protector varios estudios concluyeron que: (26)

- Aquellas mujeres con Síndrome de Down que padecieron la menopausia antes de los 41 años, padecieron Alzheimer también de manera precoz.
- Al comparar mujeres que padecieron la menopausia antes de los 41 años y después de los 46 años, aquellas con instauración precoz también tenían de dos a tres veces más riesgo de padecer Alzheimer.

Aunque este factor protector está asociado con los estrógenos, se resalta que es específicamente con los niveles de estradiol que se encuentran de manera biodisponible ya que, un estudio concluyó que, las mujeres con Síndrome de Down con o sin demencia tenían niveles de estradiol similares, pero en la población que padece Síndrome de Down tenían niveles aumentados de SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales). (26)

Es tal la importancia de esta biodisponibilidad que los niveles de la misma se relacionaron con un riesgo de unas cuatro veces mayor de padecer enfermedad de Alzheimer e inicio precoz, es decir, a menor biodisponibilidad, mayor riesgo. (26)

De manera similar al resto de factores que influyen sobre la instauración de la demencia, una vez reconocido este factor, se procede a estudiar sobre fármacos que puedan ayudar a revertir el efecto. En este caso en particular el tratamiento con estrógeno, mejoró tanto la actividad colinérgica como frenó el avance del deterioro cognitivo. (26)

Estos resultados fueron obtenidos mediante el estudio en ratones hembra con un tratamiento a base de 17 beta estradiol clarificándose:

- Una mejora en una tarea en un laberinto asociada un mejor funcionamiento cognitivo.
- Análisis que mostraban mejores marcadores colinérgicos.

Aunque hasta la fecha no existen estudios sobre los efectos de la terapia de reemplazamiento hormonal pueden tener en las mujeres con Síndrome de Down, sí que es un tema ampliamente estudiado en la población neurotípica. (26)

Pese a la cantidad de estudios en lo que a este tema se refiere, existen resultados contradictorios de si realmente la terapia hormonal es beneficiosa en la deceleración del deterioro cognitivo y la prevención de la instauración de la enfermedad de Alzheimer.

Esta ambigüedad viene derivada de las distintas maneras de tratamiento, edad de instauración del mismo etc. Por ejemplo, en Finlandia se llevó a cabo un estudio en el cual las mujeres tratadas con estrógeno unido a progestágeno mostraron un mayor riesgo de padecer demencia, mientras que las que fueron únicamente tratadas con estrógeno disminuyeron este riesgo. (26)

Otro estudio concluyó que la terapia de reemplazo hormonal en el periodo perimenopausico, era capaz de proteger ante la instauración de la demencia tipo Alzheimer, pero no tenía ningún efecto si se comenzaba esta terapia en mujeres de 63 años o más. (26)

## Conclusiones

Aunque la demencia es un tema más que arraigado y estudiado en nuestra sociedad hasta hace unos años, debido a la corta esperanza de vida de las personas con Síndrome de Down, no era una cuestión a la cual nadie diese especial importancia.

El aumento de la esperanza de vida hasta una media de 60 años derivó en un envejecimiento en torno a los 40-45 años y el aumento de la demencia en esta población, demostrándose que es una enfermedad que afecta de manera más acusada a estos sujetos, específicamente un 52,2 % de las personas con Síndrome de Down y mayores de 54 años padecen demencia y de este porcentaje el 60% es tipo Alzheimer. Esta cifra es bastante sorprendente ya que significa que más de la mitad de personas que padecen esta trisomía y superan los 54 años padecerán demencia.

Pese a que la demencia es una enfermedad muy común entre la población basal como demuestran las estadísticas, es aún más frecuente en las personas con Síndrome de Down. Las razones por las cuales son más propensos a sufrir esta enfermedad son las distintas relaciones directas entre los mecanismos fisiopatológicos del Alzheimer y la trisomía del cromosoma 21. Entre estos destaca la sobreexpresión del gen precursor de la proteína amiloide, además sumado a reacciones que favorecen la neuroinflamación.

Aún sabiendo de la importancia de la predisposición genética en las enfermedades, antes de realizar esta revisión no concebía que una sobreexpresión de un cromosoma pudiera causar tantos desajustes y además que favorecen el mecanismo neuropatológico de la demencia.

Otra de las conclusiones tras realizar esta revisión bibliográfica, es la existencia de infra diagnóstico en esta población basada en dos motivos que se superponen: la discapacidad intelectual de base y las pruebas no adaptadas para personas que padecen esta discapacidad.

A pesar de ello se han implementado distintas maneras para diagnóstico, desde el desarrollo de cuestionarios adaptados a esta población, hasta la especialización en pruebas de neuroimagen, con el fin de detectar la enfermedad de manera previa a la instauración de los síntomas. Aunque, se ha ido investigando sobre este tema continúa siendo una tarea pendiente de cara al futuro, mejorar las maneras de diagnosticarlo

Por último, otro de los resultados que me sorprendieron fue la importancia de las hormonas en la prevención o en la predisposición de padecer demencia y al igual que he mencionado anteriormente sobre el diagnóstico, este es un tema sobre el que se necesita investigar ya que, en específico, en la población con Síndrome de Down no existe ningún estudio y en la población de base existen estudios contradictorios.

## Bibliografía

- 1.- Instituto nacional de estadística [Internet]. INE c.2019. Esperanza de vida para hombres en España en el año 2019. [citado de marzo de 2022]. Disponible en: [https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres\\_hombres/tablas\\_2/&file=d2g4.px](https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/mujeres_hombres/tablas_2/&file=d2g4.px)
- 2.- Merino A. [ Los países con mayor y menor esperanza de vida]. [Fotografía]. El Orden Mundial. 2019. Disponible en: <https://elordenmundial.com/mapas-y-graficos/paises-mayor-menor-esperanza-de-vida/>
- 3.- Datos estadísticos en el Síndrome de Down. [Internet]. Fundación Iberoamericana Down21. 2020. [citado mayo 2022]. Disponible en: <https://www.down21.org/informacion-basica/40-el-sindrome-de-down-una-vision-globalizadora/2898-datos-estadisticos-en-el-sindrome-de-down.html#:~:text=Se%20estima%20que%20el%20n%C3%BAmero,de%20Down%20es%20de%2035.000.>
- 4.- Iglesias López A., Muiño Filgueira M., Peña Díaz S. Síndrome de Down y envejecimiento: una nueva situación que afrontar. Revista española de discapacidad [Internet]. 2019. [Citado 15 marzo 2022]. 7(2): 157-164. Disponible en: <file:///C:/Users/usuario/Downloads/Dialnet-SindromeDeDownYEnvejecimiento-7161832.pdf>
- 5.- Sarabia C. Alteraciones cognitivas en el anciano: Síndrome Confusional Agudo y Demencias. [Apuntes]. Curso 2021-2022, Universidad de Cantabria, Facultad de enfermería, Departamento de Enfermería en el Envejecimiento. [Inédito]
- 6.- Minimental State Examination. [Internet] Consultado el 11 de abril de 2022. Disponible en: <https://www.studocu.com/pe/document/universidad-privada-san-juan-bautista/psicologia-general/mmse-30-mini-mental/9399311>
- 7.- Tcw J, Goate AM. Genetics of  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. Cold Spring Harb Perspect Med. 2017 Jun 1;7(6):a024539. doi: 10.1101/cshperspect.a024539. PMID:28003277;PMCID:PMC5453386 [citado 3 de abril de 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003277/>
- 8.- Rubenstein E., Hartley S., Bishop L. Epidemiology of dementia and Alzheimer disease in individuals with Down Syndrome. JAMA NEUROLOGY [Internet]. Febrero de 2020. [Citado marzo de 2022]. 77(2): 262-264. Disponible en: <https://www-webofscience-com.unican.idm.oclc.org/wos/alldb/full-record/WOS:000514922200020>
- 9.- Zis P, Strydom A. Clinical aspects and biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome. Free Radic Biol Med. 2018 Jan;114:3-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.024. Epub 2017 Sep 1. PMID: 28870521; PMCID: PMC6451620. [citado 3 abril 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870521/>
- 10.- Head E, Lott IT, Wilcock DM, Lemere CA. Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology. Curr Alzheimer Res. 2016;13(1):18-29. doi: 10.2174/1567205012666151020114607. PMID: 26651341; PMCID: PMC4948181. [citado 3 abril 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26651341/>
- 11.- Startin CM, Hamburg S, Hithersay R, Al-Janabi T, Mok KY, Hardy J; LonDownS Consortium, Strydom A. Cognitive markers of preclinical and prodromal Alzheimer's disease in Down syndrome. Alzheimers Dement. 2019 Feb;15(2):245-257. doi: 10.1016/j.jalz.2018.08.009. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30503169; PMCID: PMC6374283 [citado 3 abril 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30503169/>
- 12.- Perluigi M, Tramutola A, Pagnotta S, Barone E, Butterfield DA. The BACH1/Nrf2 Axis in Brain in Down Syndrome and Transition to Alzheimer Disease-Like Neuropathology and Dementia. Antioxidants (Basel). 2020 Aug 21;9(9):779. doi: 10.3390/antiox9090779. PMID:

32839417; PMID: PMC7554729. [citado 4 abril 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839417/>

13.- Wilcock DM, Griffin WS. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J Neuroinflammation*. 2013 Jul 16;10:84. doi: 10.1186/1742-2094-10-84. PMID: 23866266; PMID: PMC3750399. [citado 4 abril 2022] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23866266/>

14.- Pujol J. et al. A longitudinal study of brain anatomy changes preceding dementia in Down síndrome. *Neuroimage: Clinical*. [Internet] 2018 [consultado 6 de abril de 2022]; 18 (160-166) Disponible en: <https://www-sciencedirect-com.unican.idm.oclc.org/science/article/pii/S221315821830024X>

15.- Neale N, Padilla C, Fonseca LM, Holland T, Zaman S. Neuroimaging and other modalities to assess Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neuroimage Clin*. 2017 Nov 6;17:263-271. doi: 10.1016/j.nicl.2017.10.022. PMID: 29159043; PMID: PMC5683343. [consultado 7 de Abril de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29159043/>

16.- Deindi F. et al. Una revisión de la neuroimagen funcional en personas con síndrome de Down con y sin demencia. *Demencia y trastornos cognitivos geriátricos extra*. [Internet]. 27 de diciembre de 2021. [consultado 11 de abril de 2022]; 11; 3; (324-332). Disponible en: <https://www-scopus-com.unican.idm.oclc.org/record/display.uri?eid=2-s2.0-85122301564&origin=resultlist&sort=plf-f&src=s&st1=Dementia+AND+Down+Syndrome&sid=c250c13c48412d60f68d77561181eeaf&s>

17.- Head E, Powell DK, Schmitt FA. Metabolic and Vascular Imaging Biomarkers in Down Syndrome Provide Unique Insights Into Brain Aging and Alzheimer Disease Pathogenesis. *Front Aging Neurosci*. 2018 Jun 21;10:191. doi: 10.3389/fnagi.2018.00191. PMID: 29977201; PMID: PMC6021507. [consultado 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29977201/>

18.- Du Y, Chen L, Jiao Y, Cheng Y. Cerebrospinal fluid and blood A $\beta$  levels in Down syndrome patients with and without dementia: a meta-analysis study. *Aging (Albany NY)*. 2019 Dec 20;11(24):12202-12212. doi: 10.18632/aging.102560. Epub 2019 Dec 20. PMID: 31860872; PMID: PMC6949072. [consultado 11 de Abril de 2022]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31860872/>

19.- Cipriani G, Danti S, Carlesi C, Di Fiorino M. Aging With Down Syndrome: The Dual Diagnosis: Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018 Jun;33(4):253-262. doi: 10.1177/1533317518761093. Epub 2018 Mar 5. PMID: 29504408. [consultado 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29504408/>

20.- Díaz Pérez E., Gómez Sánchez L. and Alcedo Rodríguez M.A. Síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo, evaluación e intervención. *Revista española de discapacidad* [Internet]. 25 Mayo de 2016. [consultado 26 de abril de 2022]. 4 (1): 27-51: Disponible en: <https://blogcrea.imserso.es/wp-content/uploads/2016/11/articulocompletosindromedowyyea.pdf>

21.- Stanton LR, Coetzee RH. Síndrome de Down y demencia. *Avances en el Tratamiento Psiquiátrico*. Prensa de la Universidad de Cambridge; [Internet] 2018; [consultado 26 Abril 2022] 10(1):50–8. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/advances-in-psychiatric-treatment/article/downs-syndrome-and-dementia/D196C809014749FDDFAC6ADAF97DA938>

22.- Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: Problems and possible solutions. *Res Dev Disabil* [Internet] 2009 [consultado 26 de abril de 2022];30(5):827-838. Disponible en: <https://www-scopus->

[com.unican.idm.oclc.org/record/display.uri?origin=recordpage&zone=relatedDocuments&eid=2-s2.0-64649084926&citeCnt=2&noHighlight=false&sort=plf-f&src=s&st1=Demencia+AND+Sindrome+de+Down&sid=e2a50f8a495c9841f12793ba1a160e76&sot=b&sdt=b&sl=44&s=TITLE-ABS-KEY%28Demencia+AND+Sindrome+de+Down%29&relpos=2&featureToggles=FEATURE\\_NEW\\_DOC\\_DETAILS\\_EXPORT:1](https://com.unican.idm.oclc.org/record/display.uri?origin=recordpage&zone=relatedDocuments&eid=2-s2.0-64649084926&citeCnt=2&noHighlight=false&sort=plf-f&src=s&st1=Demencia+AND+Sindrome+de+Down&sid=e2a50f8a495c9841f12793ba1a160e76&sot=b&sdt=b&sl=44&s=TITLE-ABS-KEY%28Demencia+AND+Sindrome+de+Down%29&relpos=2&featureToggles=FEATURE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1)

23.- Wissing MBG, Ulgiati AM, Hobbelen JSM, De Deyn PP, Waning A, Dekker AD. The neglected puzzle of dementia in people with severe/profound intellectual disabilities: A systematic literature review of observable symptoms. *J Appl Res Intellect Disabil* [Internet] 2022 [consultado 25 de abril de 2022];35(1):24-45. Disponible en: [https://www.scopus-com.unican.idm.oclc.org/record/display.uri?origin=citedby&eid=2-s2.0-85109096611&citeCnt=2&noHighlight=false&sort=plf-f&src=s&st1=Demencia+AND+Sindrome+de+Down&sid=e2a50f8a495c9841f12793ba1a160e76&sot=b&sdt=b&sl=44&s=TITLE-ABS-KEY%28Demencia+AND+Sindrome+de+Down%29&relpos=2&featureToggles=FEATURE\\_NEW\\_DOC\\_DETAILS\\_EXPORT:1](https://www.scopus-com.unican.idm.oclc.org/record/display.uri?origin=citedby&eid=2-s2.0-85109096611&citeCnt=2&noHighlight=false&sort=plf-f&src=s&st1=Demencia+AND+Sindrome+de+Down&sid=e2a50f8a495c9841f12793ba1a160e76&sot=b&sdt=b&sl=44&s=TITLE-ABS-KEY%28Demencia+AND+Sindrome+de+Down%29&relpos=2&featureToggles=FEATURE_NEW_DOC_DETAILS_EXPORT:1)

24.- Prasher VP, Mahmood H, Mitra M. Desafíos enfrentados en el manejo de la demencia en la enfermedad de Alzheimer en pacientes con síndrome de Down. *Degener Neurol Neuromuscul* [Internet] Dis. 20 de septiembre de 2016 [consultado 28 de abril de 2022];; 6: 85-94. doi: 10.2147/DNND.S91754. PMID: 30050371; PMCID: PMC6053091. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30050371/>

25.- Castro P, Zaman S, Holland A; Alzheimer's disease in people with Down Syndrome: the prospects for and the challenges of developing preventive treatments. *J Neurol* [Internet] (2017) [consultado 28 de abril de 2022]; 264: 804-813; DOI 10.1007/s00415-016-8308-8. Disponible en: <https://link-springer-com.unican.idm.oclc.org/content/pdf/10.1007/s00415-016-8308-8.pdf>

26.- Schupf N, Lee JH, Pang D, Zigman WB, Tycko B, Krinsky-McHale S, Silverman W. Epidemiology of estrogen and dementia in women with Down syndrome. *Free Radic Biol Med*. [Internet] 2018 Jan [consultado 29 de abril de 2022];114:62-68. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.08.019. Epub 2017 Aug 31. PMID: 28843780; PMCID: PMC5748249. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28843780/>

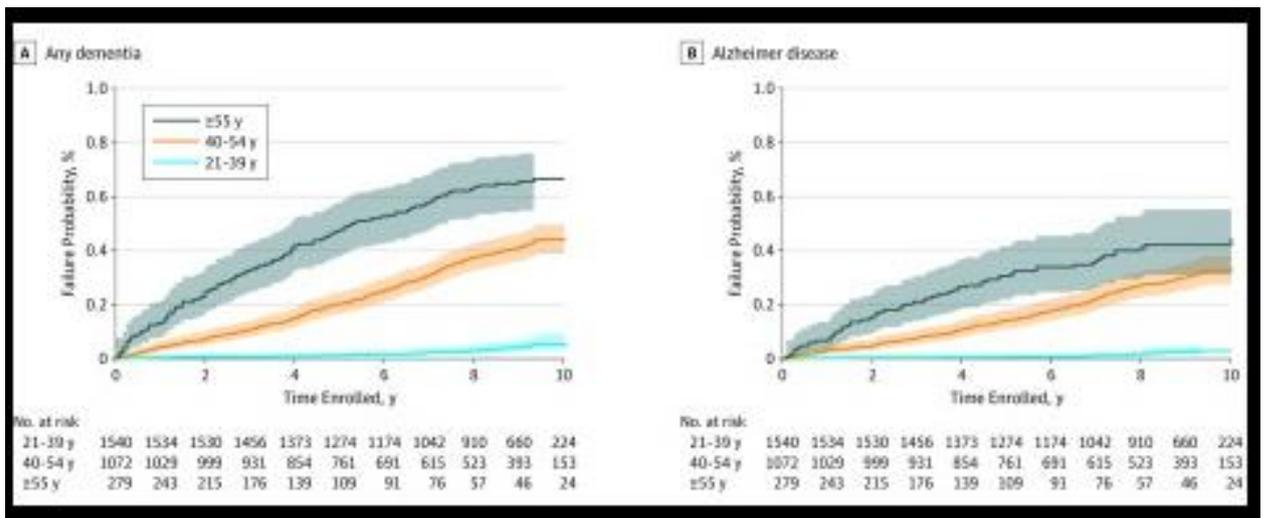
Anexos

Anexo 1. Test MINI MENTAL. (6)

<b>MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)</b>			
<i>Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)</i>			
Nombre:		Varón [ ]	Mujer [ ]
Fecha:	F. nacimiento:	Edad:	
Estudios/Profesión:	Núm. Historia:		
Observaciones:			
¿En qué año estamos?	0-1	<b>ORIENTACIÓN TEMPORAL</b> (máx. 5)	
¿En qué estación?	0-1		
¿En qué día (fecha)?	0-1		
¿En qué mes?	0-1		
¿En qué día de la semana?	0-1		
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0-1	<b>ORIENTACIÓN ESPACIAL</b> (máx. 5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0-1		
¿En qué pueblo (ciudad)?	0-1		
¿En qué provincia estamos?	0-1		
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0-1		
Nombre tres palabras peseta-caballo-manzana (o balón-bandera-árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1      Caballo 0-1      Manzana 0-1 (Balón 0-1      Bandera 0-1      Árbol 0-1)		Núm. de repeticiones necesarias <b>FIJACIÓN RECUERDO</b> inmediato (máx. 3)	
Si tiene 30 euros y me va dando de tres en tres, ¿Cuántos le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1    27 0-1    24 0-1    21 0-1    18 0-1 (O 0-1    D 0-1    N 0-1    U 0-1    M 0-1)		<b>ATENCIÓN CÁLCULO</b> (máx. 5)	
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente. Peseta 0-1      Caballo 0-1      Manzana 0-1 (Balón 0-1      Bandera 0-1      Árbol 0-1)		<b>RECUERDO DIFERIDO</b> (máx. 3)	
<b>DENOMINACIÓN.</b> Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera, lápiz 0-1, reloj 0-1. <b>REPETICIÓN.</b> Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "en un tragal había 5 perros") 0-1. <b>ÓRDENES.</b> Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coge con la mano derecha 0-1 dobla por la mitad 0-1 pone en suelo 0-1. <b>LECTURA.</b> Escriba legiblemente en un papel "cierre los ojos". Pídale que lo lea y haga lo que dice la frase 0-1. <b>ESCRITURA.</b> Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1. <b>COPIA.</b> Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección 0-1.		<b>LENGUAJE</b> (máx. 9)	
Puntuaciones de referencia: 27 ó más: normal 24 ó menos: sospecha patológica 12-24: deterioro 9-12: demencia		<b>PUNTUACIÓN TOTAL</b> (máx. 30 puntos)	

a.e.g.(1999)

Anexo 2. Resultados sobre la incidencia de demencia de cualquier tipo y demencia tipo Alzheimer en la población con Síndrome de Down. (8)



Anexo 3. Cuestionarios usados para diagnosticar demencia en personas con Síndrome de Down o discapacidad intelectual. (20)

Acrónimo	Nombre	Autor/año	Evalúa	Ventajas	Inconvenientes	Sens.	Esp.
ABDQ	Adaptive Behavior Dementia Questionnaire	Prasher <i>et al.</i> , 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>Comportamiento</li> <li>Actividades vida diaria (AVD)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Precisión excelente (92 %)</li> <li>Administración breve (10 min)</li> <li>Diseñado para EA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Efecto no determinado de variables (años, raza)</li> <li>No evalúa nivel cognitivo</li> <li>No mide discapacidad general</li> </ul>	89 %	94 %
CAMDEX-DS	Cambridge Examination for Mental Disorders of older people with DS	Ball <i>et al.</i> , 2004	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel cognitivo</li> <li>Comportamiento</li> <li>AVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluye medida de discapacidad general</li> <li>Fuerte énfasis en los cambios</li> <li>Predictor déficit cognitivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Herramienta de diagnóstico</li> <li>Efecto suelo</li> <li>Administración larga (40 min.)</li> </ul>	88 %	94 %
CAMDEX-DS (español)	Cambridge Examination for Mental Disorders of older people with DS	Esteba-Castillo <i>et al.</i> , 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel cognitivo</li> <li>Comportamiento</li> <li>AVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 puntos de corte para DI leve y moderada</li> <li>Prueba en español</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplicable en DI leve y moderada</li> <li>Variabilidad perfiles (etiología desconocida) cognitivos no permite punto corte</li> </ul>	+80 %	+80 %
DLD	Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities	Evenhuis <i>et al.</i> , 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel cognitivo</li> <li>Comportamiento</li> <li>AVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incluye medida de discapacidad general</li> <li>Énfasis en la memoria</li> <li>Evalúa la orientación</li> <li>Administración breve (15-20 min.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Requiere medidas repetidas a lo largo del tiempo</li> <li>Escasa fiabilidad ítems de alteraciones de conducta</li> <li>Baja especificidad en DI baja-moderada</li> <li>Baja sensibilidad demencia avanzada (efecto suelo)</li> <li>Instrumento screening</li> </ul>	92 %	92 %
DS	The dyspraxia Scale	Dalton y Fedor, 1998	<ul style="list-style-type: none"> <li>Secuencias sencillas de movimientos voluntarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fácil administración</li> <li>No requiere lenguaje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administración larga (1 hora)</li> <li>Redundancia algunos ítems</li> <li>No evalúa nivel cognitivo</li> </ul>	Sin datos	Sin datos
DSDS	Dementia scale for Down Syndrome	Gedye, 1995	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel cognitivo</li> <li>Comportamiento</li> <li>AVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Detallado</li> <li>Mide desde fases iniciales a avanzadas</li> <li>Incluye diagnóstico diferencial</li> <li>Puntúa nuevas conductas</li> <li>Efecto suelo no significativo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No mide discapacidad general</li> <li>Corte evaluación varía dando variaciones en la sensibilidad</li> <li>Poco énfasis en el cambio</li> <li>Redundancia algunos ítems</li> <li>Administración larga (+30 min.)</li> </ul>	89 %	85 %
DSMSE	DS Mental Status Examination	Haxby, 1989	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel cognitivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fácil administración</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitado nº de dominios</li> <li>Sobre énfasis en habilidades sociales verbales</li> <li>Efecto suelo</li> </ul>	88 %	94 %
DSQIID	Dementia Screening Questionnaire for Individuals with ID	Deb <i>et al.</i> , 2007	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel cognitivo</li> <li>Comportamiento</li> <li>AVD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Validado en muestra amplia</li> <li>Administración breve (10-15 min.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Limitación demencia avanzada y diferentes discapacidades por corte fijo único.</li> </ul>	92 %	97 %
mCRT (español)	Modified Cued Recall Test	Benejam <i>et al.</i> , 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>Memoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluación de la memoria en SD sin demencia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aplicable solo en fases iniciales de demencia</li> </ul>	Sin datos	Sin datos
SIB	Severe Impairment Battery	Saxton <i>et al.</i> , 1990	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel cognitivo</li> <li>Comportamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Administración breve (15-30 min)</li> <li>No requiere lenguaje ni evaluador experimentado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diseñado para la población adulta general</li> <li>No útil para demencia profunda o severa</li> </ul>		
TSI	Test for Severe Impairment	Albert y Cohen, 1992	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nivel cognitivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amplio rango de puntuaciones</li> <li>Requiere poco lenguaje (sólo 8 ítems)</li> <li>Efecto suelo o techo no significativos</li> <li>Administración breve (10 min.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No mide discapacidad general</li> <li>Diseñado para la población adulta general</li> </ul>		

Nota: Sens= sensibilidad, Esp= especificidad.

Anexo 4. Fármacos antipsicóticos convencionales y atípicos. (24)

Medicamentos neurolépticos comunes

<b>Convencional</b>	<b>Atípico</b>
haloperidol	amisulprida
clorpromazina	risperidona
trifluoperazina	Olanzapina
flupentixol	quetiapina
promazina	aripiprazol
pimozida	clozapina
flufenazina	Zotepina
benperidol	sertrindol
	Ziprasidona

## Anexo 5. Efectos adversos de los antipsicóticos. (24)

### Efectos secundarios de los antipsicóticos

---

Sedación

Hiperprolactinemia

Umbral de convulsiones reducido

Hipotensión postural

Efectos secundarios anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa, problema urinario y estreñimiento)

Síndrome neuroléptico maligno

Aumento de peso

Reacciones extrapiramidales-distónicas

Pseudoparkinsonismo (bradicinesia, rigidez y temblor)

Acatisia (inquietud en el movimiento de manos, dedos y pies)

Discinesia tardía (movimientos repetitivos e involuntarios)

---