

Hacia la elaboración de una guía de salud para adultos con síndrome de Down

Resumen en español elaborado por Fundación Iberoamericana Down21 a partir del artículo:

Capone GT et al. for the Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG-USA) Adult Health Care Workgroup. Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: a systematic review toward the development of health care guidelines.

Am J Med Genet 2018; 176A: 116-133

Planteamiento general

Mediante el trabajo consensuado de pediatras y otros profesionales, se han elaborado y publicado en muchos países los correspondientes programas de salud para personas con síndrome de Down, centrados de manera muy especial en la experiencia alcanzada para las edades comprendidas entre el nacimiento y los 21 años. La portentosa prolongación de la vida, que alcanza como media los 60 años, arrastra consigo inevitablemente la aparición de problemas médicos: algunos son continuación de los existentes en etapas anteriores de la vida y otros surgen de nuevo cuño. Pero carecemos de una guía/programa de salud que ayude a los profesionales y las familias a vigilar la salud de los adultos. Su necesidad es evidente porque es la edad en la que la persona con síndrome de Down desarrolla al máximo sus capacidades, se enfrenta a retos especiales en su vida personal y laboral, y afronta el periodo de envejecimiento que aparece de manera precoz.

Es ya abundante la literatura que aparece en las revistas médicas en la que se describe el seguimiento y evaluación de los diversos problemas clínicos que van apareciendo en los adultos con **síndrome de Down**. Algunos estudios se centran y describen un hecho patológico concreto; otros exponen el espectro general de condiciones médicas aparecidas en una muestra determinada de adultos a la que se ha tenido acceso. Así, pues, a lo largo de los últimos 15 años ha ido apareciendo información que puede servir de base para iniciar un análisis consensuado que permita formular una guía/programa de salud en la adultez. Interesa sobremanera conocer la prevalencia y gravedad con que aparecen y evolucionan determinadas comorbilidades, la eficacia de los tratamientos, sus factores de riesgo, la necesidad de hospitalización, los costes generales de su posible prevención y/o tratamiento para una buena cobertura de salud pública.

Metodología

A tal efecto, inicialmente en 2007 tuvo lugar una jornada en los Centros para el Control de las Enfermedades, de Estados Unidos, titulada "*Setting a Public Health Research*

Agenda for Down Syndrome", en la que se reunieron médicos con experiencia en la clínica del síndrome de Down y especialistas en salud pública para revisar los datos ya conocidos, identificar las carencias y desarrollar prioridades (Rasmussen et al. ,2008). Pero el mayor impulso ha provenido del grupo estadounidense formulado como *Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG-USA)* que, a partir de 2014, en sus reuniones anuales ha dedicado una importante atención a analizar y estudiar la salud del adulto con síndrome de Down. Así se formó un grupo especial de trabajo que fue analizando y presentando los datos aparecidos en la literatura médica internacional. Sus esfuerzos y resultados han sido objeto de la presente revisión, cuyos objetivos fueron:

- Utilizar la base de datos PubMed (MEDLINE) para identificar los artículos de revisión publicados en revistas con capacidad crítica, que analizan los problemas médicos comórbidos y su frecuencia en adultos con síndrome de Down.
- Utilizar PubMed para identificar los artículos originales de investigación que abordan la prevalencia, gravedad y metodologías para analizar o evaluar a los adultos con síndrome de Down.
- Con base en preguntas clave formuladas a priori, determinar la calidad de los datos disponibles.
- Identificar áreas críticas de déficit en nuestro conocimiento clínico.
- Analizar la implicación de estos hallazgos con el fin de desarrollar guías prácticas de acción y para dirigir la futura investigación clínica.

Además de las revisiones indexadas en PubMed se utilizaron libros y capítulos de libros, y otros documentos y páginas web. En función de ciertos requisitos que aseguraban la calidad interna de las revisiones, se seleccionaron 18 en total. Se tomó nota de todos los problemas médicos descritos y analizados en esas revisiones. Por orden de frecuencia fueron: oftalmología-visión, demencia relacionada con la edad, salud mental-conducta, enfermedad tiroidea, otorrinolaringología-visión, enfermedad cardíaca, columna cervical-osteoarticular, sobrepeso-obesidad, apnea del sueño, problemas dermatológicos, convulsiones, problemas dentales, problemas gastrointestinales, vacunaciones-infecciones, ginecología, salud de la mujer, trastornos autoinmunes, diabetes tipo II, cánceres diversos. En menos de un tercio de las revisiones se analizaron también los trastornos urológicos, hematológicos, motóricos, uso de medicación, hiperlipidemia, gota, dolor crónico, síncope. Ninguno analizó hospitalizaciones, cuidados terminales, causas de muerte. Posteriormente se analizaron los artículos originales incluidos en los artículos de revisión, y se tomaron los datos pertinentes.

Pero a la hora de seleccionar los primeros temas a analizar se utilizaron criterios que priorizaran los más apremiantes, de acuerdo con la *United States Preventive Service Task Force (USPSTF)*: (1) importancia en términos de salud pública (p. ej., grado de sufrimiento y eficacia que se espera conseguir de la actuación preventiva para reducirlo, y (2) capacidad de las recomendaciones para influir sobre la práctica clínica (basándose en la actual discusión sobre la creencia de que existe una grieta entre los

datos objetivos y la práctica real). En consecuencia, el grupo de trabajo tomó la decisión consensuada de analizar en primer lugar los siguientes temas: la enfermedad tiroidea, los trastornos de audición, la cardiopatía congénita, la enfermedad de la columna cervical, la osteopenia-osteoporosis, el sobrepeso-obesidad, y la apnea del sueño.

Pospuso para evaluar más adelante los siguientes: trastornos visuales, salud mental-conducta, demencia relacionada con la edad, enfermedad pulmonar, dermatología, problemas gastrointestinales, problemas dentales, enfermedades infecciosas, salud de las mujeres.

También se adoptó por consenso intentar responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Se conoce la prevalencia del problema en el síndrome de Down?
2. ¿Se conoce su gravedad en el síndrome de Down?
3. En los adultos con síndrome de Down, ¿se pueden identificar los que se encuentran en grave riesgo?
4. ¿Cuáles son los métodos a utilizar para cribado y evaluación?
5. ¿Reducen esos métodos la morbilidad y mortalidad?
6. ¿Cuáles son los costes financieros, y los posibles beneficios o peligros de tales métodos?

No fue posible dar plena respuesta a todas estas preguntas. En primer lugar presentaremos los principales datos obtenidos en el análisis, para después ofrecer algunas consideraciones que sirvan de orientación para el manejo práctico en la clínica y para la futura investigación.

Resultados

1. Enfermedad tiroidea

El número acumulado de personas con síndrome de Down en los diecinueve artículos revisados fue de 1.426. La prevalencia de hipotiroidismo clínico y subclínico fue superior a la de la población ordinaria (27%). La de hipertiroidismo fue del 3%. Los datos sobre la gravedad de la enfermedad tiroidea en los adultos con SD son limitados, pero los estudios caso-control sugieren que hay importantes diferencias en los valores de los test de función tiroidea cuando se comparan con los de la población general. En conjunto parece evidente que hay una carga alta de enfermedad tiroidea en esta población, y ello se corresponde con los datos sobre dicha enfermedad en niños. No es posible todavía confirmar la relación que puede haber entre la aparición de la enfermedad tiroidea y el estado de autoinmunidad del paciente, aunque algunos trabajos lo sugieren.

2. Columna cervical

De los artículos revisados, quince se refirieron a la inestabilidad atlanto-axial (IAA) y cinco a la enfermedad degenerativa de la columna cervical. El número total de sujetos con síndrome de Down estudiados fue de 1.561, pero sólo tres estudios utilizaron

controles. La evaluación incluía la medición del intervalo atlas-odontoides o la altura del hueso, tomados de radiografías. El criterio para afirmar un aumento del intervalo atlo-axoideo fue el valor de 4,5-5 milímetros.

La prevalencia de IAA en los adultos con síndrome de Down fue del 2-20%, inferior a la de los niños (15-20%) pero superior a los controles de la misma edad. La presencia de os odontoideum y/o huesecillos parece ser un marcador de alto riesgo.

La presencia de espondilosis o alteración degenerativa de la columna cervical parece estar aumentada en los adultos con síndrome de Down (33-64%) si se compara con la población general. Las alteraciones se localizan en los niveles más altos de la columna cervical y su intensidad aumenta con la edad.

3. Trastornos de la audición

Cuatro de los artículos dedicados a pérdidas de audición se centraron exclusivamente en personas con síndrome de Down. Cinco utilizaron también controles sin síndrome de Down pero con discapacidad intelectual, y uno incluyó individuos sanos de la población general. El número acumulado de sujetos con síndrome de Down fue de 1.201. En la evaluación se incluyeron métodos audiológicos estándar (audiometría, sonido de campo), pero en algunos se usaron además otros métodos.

La prevalencia de cualquier problema de audición en los adultos con síndrome de Down alcanza el 73%, superior a la de la población ordinaria o población con otros cuadros de discapacidad intelectual. La intensidad se acrecienta con la edad y parece haber alguna pérdida de la audición en el 100% a los 60 años.

4. Sobrepeso-obesidad

Todos los estudios utilizaron grandes muestras con síndrome de Down y controles (entre 183 y 6.429), siendo el número de personas con síndrome de Down estudiadas de 1.426. La evaluación se centró en medida de la obesidad, índice masa corporal (IMC) calculada como peso (en kg)/altura (en m elevado al cuadrado). En cuatro de los estudios, los participantes con síndrome de Down vivían en su casa o en un centro comunitario: 412 varones y 377 mujeres, y los controles con otros tipos de discapacidad fueron 201 varones y 171 mujeres; las edades fueron entre 15 y 76 años. De estos cuatro estudios, el 38% de las personas con síndrome de Down fueron clasificadas como obesas y el 34% como sobrepeso. Fue mayor el porcentaje en mujeres que en hombres (43% frente a 33%), pero en sobrepeso el porcentaje fue similar en ambos sexos. En conjunto, el 75% de las mujeres y el 68% de los varones con síndrome de Down mostraron obesidad o sobrepeso, mientras que en otras discapacidades fueron el 65% de mujeres y el 50% de varones. En dos estudios se apreció un descenso del IMC a partir de los 35 años.

En otro estudio que utilizó bases de datos en individuos con discapacidad intelectual (706 con síndrome de Down y 5.627 con otros tipos de discapacidad intelectual), el 73% de hombres y mujeres con síndrome de Down mostraron sobre peso u obesidad (48% de las mujeres y 41% de los hombres) , en comparación con el 65% en otros tipos

de discapacidad (40% de las mujeres y 31% de los hombres). A menudo la obesidad está ya presente en la adolescencia.

5. Cardiopatía congénita

Es bien conocida la gran prevalencia de alguna forma de cardiopatía congénita en el síndrome de Down: 40-50%. Su precoz detección en el recién nacido y la pronta y cada vez más eficaz intervención quirúrgica han contribuido a mejorar sustancialmente el pronóstico y la esperanza de vida de las personas con síndrome de Down. Interesa mucho, por tanto, conocer la evolución y seguimiento a largo plazo y su influencia sobre la calidad de vida del adulto. El número acumulado de pacientes en las revisiones fue de 10.472. Se midió la funcionalidad cardíaca y en un estudio se analizó la morbilidad (hospitalización, duración de la estancia, problemas médicos asociados y necesidad de reintervención quirúrgica).

En un estudio realizado en una residencia (Holanda), hasta el 17% de los residentes mostraban cardiopatía que no había sido diagnosticada previamente, además del 16% en los que había sido diagnosticada, y en el 75% se apreció regurgitación en las válvulas mitral, tricúspide o aórtica. En los pacientes con defectos del septo atrioventricular que requirieron intervención quirúrgica, las complicaciones más frecuentes fueron la insuficiencia de la válvula AV izquierda y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Los pacientes hospitalizados con síndrome de Down y cardiopatía congénita mostraron mayor prevalencia de hipertensión pulmonar, cianosis y eritrocitosis secundaria que los que no tenían cardiopatía. Entre los hospitalizados con cardiopatía, la mortalidad fue mayor que en los que no tenían síndrome de Down, especialmente debida a infecciones bacterianas y neumonía por aspiración.

6. Apneas del sueño

Es uno de los problemas frecuentemente citados en la población infantil. Solamente fueron aceptados para su análisis cuatro estudios. El número acumulado de casos fue muy pequeño: 71. Los métodos de evaluación fueron el índice apnea/hipopnea y la saturación de oxígeno tomados durante la polisomnografía, con cierto interés por las comorbilidades (obesidad, enfermedad tiroidea, depresión). El aparente aumento de la prevalencia que puede llegar hasta el 85% y la gravedad de los síntomas en los que el índice apnea/hipopnea puede llegar a ser de 25,9/h, tal como se aprecia en estos estudios, induce a pensar que la apnea del sueño puede llegar a ser un problema importante en la adultez del síndrome de Down.

7. Osteopenia-osteoporosis

De los ocho estudios analizados, el número acumulado de personas con síndrome de Down estudiado fue de 342. El método preferido de evaluación fue el estudio de la densidad de masa ósea medida mediante la técnica radiológica denominada densitometría ósea que determina la cantidad de hueso mineralizado. La prevalencia de osteopenia-osteoporosis en el síndrome de Down parece superior a la apreciada en

la población general o en otras formas de discapacidad intelectual. Se formularon como factores de riesgo de baja densidad de masa ósea: escasa movilidad, inactividad, baja exposición a la luz solar, hipogonadismo, medicación de los trastornos convulsivos.

Deficiencias apreciadas en el análisis

Son muy limitados los datos obtenidos como para poder contestar a las preguntas clave que nos habíamos planteado en nuestro trabajo de revisión para cada una de las patologías elegidas en la población con síndrome de Down. Muchos estudios son antiguos, descriptivos, y utilizan como control a población con desarrollo ordinario o con discapacidad distinta del síndrome de Down, pero no utilizan controles con síndrome de Down que no tengan esa patología que se desea analizar, para poder valorar posibles factores de riesgo o el impacto fisiológico directo de otras comorbilidades en muestras amplias. Es difícil precisar su influencia sobre la prevalencia y gravedad de esa patología concreta. No se han realizado estudios sobre costos o la relación beneficio/riesgo a la hora de hacer un seguimiento en los adultos asintomáticos. Debido a la ausencia de datos longitudinales y prospectivos, no es posible determinar la historia natural de la progresión de la enfermedad en individuos asintomáticos que eventualmente se hacen sintomáticos.

Consideraciones y propuestas

1. Enfermedad tiroidea

Si se compara con la población general, es evidente el aumento de frecuencia de la enfermedad tiroidea en el síndrome de Down. En la población general, se considera que el hipotiroidismo subclínico es un factor de riesgo para convertirse en hipotiroidismo pleno, enfermedad de Hashimoto, hiperlipidemia, osteoporosis y trastornos del ánimo; y el hipertiroidismo subclínico eleva el riesgo de progresión al hipertiroidismo clínico, nódulos tiroideos, enfermedad de Graves, fibrilación auricular, osteoporosis y trastornos de ánimo/ansiedad. Si bien los métodos de detección son sencillos y están al alcance de todos, se discute la frecuencia con que han de ser utilizados en adultos con síndrome de Down que se mantengan asintomáticos.

Las personas con alto riesgo de enfermedad tiroidea son cualquiera que hay asido tratada en algún momento con tiroxina, la presencia de auto-anticuerpos tiroideos, los que tienen una historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmune y los de edad avanzada. Es necesario investigar más sobre una posible relación entre enfermedad tiroidea autoinmune y otras enfermedades autoinmunes.

El tratamiento del hipotiroidismo es bien sencillo y de escaso costo. El del hipertiroidismo puede ser más problemático. Se ha discutido el valor de la tiroidectomía en la enfermedad de Grave, pero más a causa de los inconvenientes de la anestesia y resultados de la operación en los pacientes con síndrome de Down, aunque actualmente tales inconvenientes pueden estar superados.

2. Columna cervical

Da la impresión de que es más urgente dar prioridad a la enfermedad degenerativa de la columna cervical que a la monitorización de la IAA *per se*, si bien ambos problemas pueden coexistir en la misma persona con síndrome de Down. La espondilosis cervical y la mielopatía espondilolítica cervical (MEC) no se ven la niñez, por lo que ha de ser investigada en la adultez. Ya que se presentan tempranamente cambios degenerativos en la adultez del síndrome de Down, en comparación con la población general, debe alcanzarse cierto consenso a la hora de recomendar un seguimiento a todos los adultos con síndrome de Down o sólo a los que están en alto riesgo.

No se conoce la incidencia de espondilosis cervical, definida como degeneración de las articulaciones facetarias vertebrales, pero se piensa que la MEC es el trastorno de la columna cervical más frecuente en los adultos con desarrollo ordinario de más de 55 años. En ellos se presenta en forma de alteraciones en la marcha, cambios de sensibilidad, dolor o rigidez del cuello, hasta llegar a una paraparesia; pero estos síntomas no son específicos de los adultos con síndrome de Down.

La radiografía simple está al alcance de todos e informa sobre la alineación sagital y la inestabilidad cervical en flexión-extensión. Las imágenes de resonancia magnética ofrecen un diagnóstico definitivo por su capacidad de discriminar el tejido óseo, el nervioso y el tejido blando con alta resolución, así como el grado de estenosis del canal espinal y de la mielomalacia asociada. Si existe contraindicación para realizar la resonancia magnética se puede recurrir a la tomografía computerizada.

Cuando existe una grave mielopatía o radiculopatía, el tratamiento con frecuencia exige ejecutar una descompresión-estabilización quirúrgica. Ello obliga a una reflexión para analizar las circunstancias individuales y posibles resultados. A veces el objetivo ha de conformarse con estabilizar los síntomas y evitar la progresión, al no estar asegurada una eficaz rehabilitación.

Como posibles mecanismos patogénicos se proponen la inflamación, la presencia de colágeno anómalo, fallos en el aporte vascular, alteraciones en el recambio óseo.

3. Trastornos de la audición

La prevalencia de trastornos auditivos en los adultos con síndrome de Down es muy alta y aumenta con la edad. Ya en la población general la pérdida de oído se aprecia en el 20-40% de los adultos, aumenta al 40-66% en personas mayores de 75 años, y más del 80% en mayores de 85 años. Esta pérdida es un factor de riesgo para la depresión, el aislamiento social, la baja autoestima y el declive funcional; lo mismo ocurre en los adultos con síndrome de Down.

Los métodos de detección y evaluación pueden ser los mismos que se utilizan para la población general. Ha de valorarse si se puede asumir el costo, beneficio y frecuencia de las exploraciones repetidas para todos los adultos con síndrome de Down, o sólo en los que presentan mayor riesgo.

Además de una historia previa de otitis de repetición durante la niñez y juventud, tan frecuentes en el síndrome de Down; se ha de considerar la presencia de pequeñas malformaciones del oído interno y la displasia del hueso temporal. Los implantes cocleares y los nuevos sistemas de amplificación son modernos métodos terapéuticos cuyo uso habrá de ser valorado en cada circunstancia concreta.

4. Sobrepeso-obesidad

La mayor prevalencia de sobrepeso-obesidad en la población con SD está plenamente confirmada, iniciándose ya en la adolescencia. Su etiología parece ser multifactorial: a la predisposición fisiológica se han de sumar factores sociales, familiares y estilos de vida. La obesidad o sus causas subyacentes parecen contribuir a una disminución en la calidad de vida y a otros problemas médicos como pueden ser la apnea del sueño, la enfermedad hepatoiliar, la degeneración músculo ósea, la enfermedad cardiopulmonar, trastornos metabólicos, trastorno en la ingesta, trastornos del ánimo y reducción de la actividad física. Es, pues, una realidad compleja que está lejos de ser plenamente entendida y controlada: su presencia en el adulto con síndrome de Down está íntimamente relacionada con los abordajes y estilos de vida que se hayan implementado durante la niñez y la adolescencia.

El IMC sigue siendo un valor recomendable. Se ha incorporado también el índice de adiposidad corporal mediante absorciometría de rayos X. Una posible alternativa en determinadas circunstancias es la medición de la circunferencia a nivel de las caderas. Confirmada la situación, si el tratamiento es complejo en la población general por la multiplicidad de componentes en juego, lo es más en la población con síndrome de Down. Es necesario profundizar mucho más mediante ensayos clínicos bien formulados.

5. Cardiopatías congénitas

Se acepta en la práctica clínica la necesidad de practicar un seguimiento constante durante la adultez del estado de todo corazón que haya sido intervenido quirúrgicamente, o que haya mostrado una cardiopatía congénita aunque no haya sido operada. Quienes hayan sido operados de un defecto del septo atrioventricular, pueden a la larga mostrar complicaciones que, en ocasiones, requieren una nueva intervención.

Está por definir la cuestión de si los adultos sin cardiopatía previa necesitan un seguimiento rutinario de su función cardíaca.

6. Apnea del sueño

Se acepta su alta prevalencia en la población adulta con síndrome de Down, superior a la de la población general. Se admite la utilización de monitores portátiles para la detección, especialmente útiles para personas con síndrome de Down que no toleren pasar la noche en el gabinete de polisomnografía. Recientemente se ha iniciado la identificación de personas con síndrome de Down con mayor riesgo de AOS en función de los síntomas detectados (pausas respiratorias, fatiga durante el día), factores de

riesgo (anatomía de las vías superiores, obesidad), impacto de otras comorbilidades (situación cardíaca, salud mental).

El diagnóstico y el tratamiento adecuado para cada persona con síndrome de Down ni es sencillo ni se alcanza con facilidad. En el artículo de un grupo de trabajo AOS de la American Academy of Sleep Medicine se ofrecen enfoques estándar y alternativos de tratamiento, en función de un algoritmo de toma de decisiones. Se analiza de forma crítica el conjunto de datos existentes, se hacen recomendaciones y comentarios.

La fisiopatología de la AOS es compleja, y es posible que los factores de riesgo de su aparición en los niños con síndrome de Down sea distinta de la de los adultos. Quizá en éstos no cuenten los antecedentes de AOS en la niñez y adolescencia, ni el papel de las intervenciones quirúrgicas hechas previamente (adenotonsilectomía, glossectomía parcial). Se han de considerar los nuevos avances terapéuticos dirigidos a reducir la glosoptosis (<https://www.downciclopedia.org/salud-y-biomedicina/progresos-en-investigacion-terapeutica/3056-nuevo-tratamiento-para-la-apnea-obstructiva-del-sueno>) cuando fallan otras medidas. Debe ser tenido también muy en cuenta el reciente informe de la United States Preventive Service Task-Force para la población general, en donde se abordan importantes cuestiones sobre la AOS como son¹: beneficios y peligros del cribado, precisión diagnóstica, fiabilidad de los monitores portátiles, posibles beneficios de los diversos tratamientos (presión positiva continua de aire, cirugía de vías aéreas, pérdida de peso, tracción anterior de la mandíbula), y el impacto de la AOS sobre la salud (mortalidad cardiovascular, ictus, declive cognitivo, demencia).

Estos mismos aspectos merecen ser explorados en los adultos con síndrome de Down. ¿Debe ser analizada toda la población adulta con síndrome de Down o sólo los que presentan signos de riesgo? ¿Cuál es la eficacia real de los diversos tratamientos? ¿Cómo impacta una AOS no tratada sobre la salud mental, la calidad de vida, la mortalidad? Y a la hora de formular los tratamientos, se deberá tener especial consideración cuando se trate de adultos con síndrome de Down con un grado moderado a grave de demencia.

7. Osteoporosis-osteopenia

En la población con síndrome de Down se observa una alta prevalencia de osteopenia-osteoporosis, que además aparece a edades más tempranas. Los estudios en adultos afirman que tienen una densidad mineral ósea en g/cm² inferior a la de la población general, pero la mayoría no tienen en cuenta el menor tamaño de sus huesos, de tal manera que cuando se ajusta por el tamaño (densidad mineral ósea volumétrica g/cm³), estas diferencias se reducen o desaparecen². No hay datos reales de que los adultos con síndrome de Down sufran un mayor número de fracturas que el resto de la

¹ Jonas et al. (2017). Screening for obstructive sleep apnea in adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 317 (4): 415-433.

² García-Hoyos M et al. (2017) Diverging results of areal and volumetric bone mineral density in Down syndrome. Osteoporos Int . 28:965–972

población. En la población general, el 50-65% de mujeres y el 30-52% de varones de más de 50 años presentan osteopenia-osteoporosis. El método recomendado de valoración es la absorciometría de rayos X. No se puede afirmar con seguridad que los adultos con síndrome de Down sean un colectivo de alto riesgo, pero al menos han de seguir las normas de prevención recomendadas a toda la población. Su inmovilidad, inactividad física y escasa exposición solar se convierten en factores de riesgo, pero si tales factores son prevenidos o corregidos y se asegura el aporte de calcio y vitamina D en la dieta, el riesgo desaparece y evita recurrir a medicación complementaria.

Consideraciones finales

1. La elaboración de una guía para adultos con síndrome de Down

El número de personas con síndrome de Down que vive en Estados Unidos (2008-2010) está entre 200.000 y 250.000; y el número de adultos (>18 años) se aproxima o excede a 125.000. Puesto que la longevidad sigue creciendo, se espera que en breve este número aumente en los próximos años.

Es preciso partir de un principio: el síndrome de Down es una entidad biológica muy peculiar por cuanto en ella convergen, por una parte, una serie de alteraciones anatómicas en el proceso del desarrollo, incluido el cerebral; por otra, un conjunto de problemas médicos (crónicos) asociados a órganos diversos; y por último, el envejecimiento precoz. Ello hace difícil establecer una guía para el adulto, que habrá de implicar prácticamente a cada sistema orgánico. Pero, además, cada proceso ha de contemplarse con la perspectiva de que no es el único que existe en ese momento sino que, con demasiada frecuencia, coexiste con algún otro cuadro mórbido, y en un terreno de fondo caracterizado por la propia discapacidad intelectual. En tales circunstancias, no es recomendable adoptar reglas de prevención, seguimiento o tratamientos que sean rígidas, máxime teniendo en cuenta la extraordinaria variedad de circunstancias personales en una etapa tan larga y cambiante de la vida.

Un necesario antecedente es la guía-programa de salud diseñada para la niñez y adolescencia, que tan buenos resultados ha conseguido. Y a falta de una guía para adultos, la guía para la niñez constituye un instrumento muy útil para que los profesionales de la salud conozcan la salud y la patología propias del síndrome de Down. Lógicamente, la guía de adultos habrá de servir no sólo a los profesionales de la salud sino a los cuidadores (padres, hermanos, cuidadores en las diversas etapas y circunstancias del adulto), y organizaciones y grupos de apoyo. Parece razonable afirmar, y existe información publicada, que la atención y recogida de datos al adulto son superiores cuando la clínica o consulta médica están especializadas en el adulto con síndrome de Down.

2. Epílogo de Down²¹

Preparado ya este resumen, acaba de ser publicado en la revista española Semergén un estudio de autores españoles que aborda la misma problemática: *González-Cerrajero M. et al. Recomendaciones para la atención a los adultos con síndrome de*

Down. Revisión de la literatura. Semergen 2017. Recomendamos su consulta en: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.11.005>.

Bibliografía

1. De carácter general

- AAP. (2011). Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*, 128(2), 393–406.
- Bittles, A. H., Bower, C., Hussain, R., & Glasson, E. J. (2007). The four ages of Down syndrome. *European Journal of Public Health*, 17(2), 221–225.
- Carfi, A., Brandi, V., Zampino, G., Mari, D., & Onder, G. (2015). Editorial: Care of adults with Down syndrome: Gaps and needs. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 375–376.
- Chicoine, B., & McGuire, D. (2010). *The guide to good health for teens and adults with Down syndrome*. Bethesda, MD: Woodbine House (p. 391).
- Chicoine, B., McGuire, D., Hebein, S., & Gilly, D. (1994). Development of a clinic for adults with Down syndrome. *Mental Retardation*, 32(2), 100–106.
- Esbensen, A. J. (2010). Health conditions associated with aging and end of life of adults with Down syndrome. *International Review of Research in Mental Retardation*, 39(C), 107–126.
- Galley, R. (2005). Medical management of the adult patient with Down syndrome. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 18(4), 45–52.
- Glasson, E. J., Dye, D. E., & Bittles, A. H. (2014). The triple challenges associated with age-related comorbidities in Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 58(4), 393–398.
- Henderson, A., Lynch, S. A., Wilkinson, S., & Hunter, M. (2007). Adults with Down's syndrome: The prevalence of complications and health care in the community. *British Journal of General Practice*, 57(534), 50–55.
- Jensen, K. M., & Bulova, P. D. (2014). Managing the care of adults with Down's syndrome. *British Medical Journal*, 349, g5596.
- Jones, J. R. (2009). Down syndrome health screening, the Fife model. *British Journal of Learning Disabilities*, 38, 5–9.
- Lavigne, J., Sharr, C., Ozonoff, A., Prock, L. A., Baumer, N., Brasington, C., . . . Skotko, B. G. (2015). National Down syndrome patient database: Insights from the development of a multi-center registry study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167A(11), 2520–2526.
- Malt, E. A., Dahl, R. C., Haugsand, T. M., Ulvestad, I. H., Emilsen, N. M., Hansen, B., . . . Davidsen, E. M. (2013). Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskrift for Den Norske Lægeforening*, 133(3), 290–294.
- Martin, B. A. (1997). Primary care of adults with mental retardation living in the community. *American Family Physician*, 56(2), 485–494.
- NICHD. (2014). *Down Syndrome Directions: NIH Research Plan on Down Syndrome 2014*. Available online at: https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/Documents/DSResearchPlan_2014.pdf
- NIH. (2017). *Genetic and rare diseases*. Available online at: <https://rarediseases.info.nih.gov/>
- Peprah, E. K., Parisi, M. A., Kaeser, L., Bardhan, S., Oster-Granite, M., & Maddox, Y. T. (2015). DS-Connect: A promising tool to improve lives and engage Down syndrome communities worldwide. *Global Heart*, 10(4), 337–340.
- Pueschel, S. (2006). *Adults with Down syndrome*. Baltimore, MD: Paul H. Brookes (p. 289).
- Pueschel, S. P., & Pueschel, J. K. (1992). *Biomedical concerns in persons with Down syndrome*. Baltimore: Paul H. Brookes Co (p. 320).
- Rasmussen, S., Whitehead, N., Collier, S., & Frias, J. (2008). Setting a public health research agenda for Down Syndrome: Summary of a meeting sponsored by the Centers for Disease Control and Prevention and the National Down Syndrome Society. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(23), 2998–3010.
- Schoufour, J. D., Evenhuis, H. M., & Echteld, M. A. (2014). The impact of frailty on care intensity in older people with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 35(12), 3455–3461.
- Skotko, B., Davidson, E. J., & Weintraub, G. (2013). Contributions of a specialty clinic for children and adolescents with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161A(3), 430–437.

- Steingass, K. J., Chicoine, B., McGuire, D., & Roizen, N. J. (2011). Developmental disabilities grown up: Down syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 32(7), 548–558.
- Wilson, B., Jones, K. B., Weedon, D., & Bilder, D. (2015). Care of adults with intellectual and developmental disabilities: Down syndrome. *Family Practice Essentials*, 439, 20–25.
- Wong, C. W. (2011). Adults with intellectual disabilities living in Hong Kong's residential care facilities: A descriptive analysis of health and disease patterns by sex, age, and presence of Down syndrome. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities*, 8(4), 231–238.
- Sullivan, W. F., Heng, J., Cameron, D., Lunsy, Y., Cheetham, T., Hennen, B., . . . Swift, I. (2006). Consensus guidelines for primary health care of adults with developmental disabilities. *Canadian Family Physician*, 52(11), 1410–1418.
- Zigman, W. B. (2013). Atypical aging in Down syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 18(1), 51–67.

2. Enfermedad tiroidea

- Aitken, R. J., Mehers, K. L., Williams, A. J., Brown, J., Bingley, P. J., Holl, R. W., . . . Gillespie, K. M. (2013). Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. *Diabetes Care*, 36(5), 1181–1185.
- Aversa, T., Valenzise, M., Corrias, A., Salerno, M., Iughetti, L., Tessaris, D., . . . Wasniewska, M. (2016). In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*, 29(9), 1041–1046.
- Aversa, T., Valenzise, M., Salerno, M., Corrias, A., Iughetti, L., Radetti, G., . . . Wasniewska, M. (2015). Metamorphic thyroid autoimmunity in Down syndrome: From Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond. *Italian Journal of Pediatrics*, 41(87). <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0197-4>
- Baxter, R. G., Larkins, R. G., Martin, F. I., Heyma, P., Myles, K., & Ryan, L. (1975). Down syndrome and thyroid function in adults. *Lancet*, 2(7939), 794–796.
- Dinani, S., & Carpenter, S. (1990). Down's syndrome and thyroid disorder. *Journal of Mental Deficiency Research*, 34(Pt 2), 187–193.
- Feingold, M. (2004). Down syndrome adults. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 124A(4), 416.
- Goday-Arno, A., Cerda-Esteva, M., Flores-Le-Roux, J. A., Chillaron-Jordan, J. J., Corretger, J. M., & Cano-Perez, J. F. (2009). Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 71(1), 110–114.
- Helfand, M., & Force, U. S. P. S. T. (2004). Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 140(2), 128–141.
- Hestnes, A., Stovner, L. J., Husoy, O., Folling, I., Fougner, K. J., & Sjaastad, O. (1991). Hormonal and biochemical disturbances in Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research*, 35(Part 3), 179–193.
- Jensen, K. M., Taylor, L. C., & Davis, M. M. (2013). Primary care for adults with Down syndrome: Adherence to preventive healthcare recommendations. *Journal of Intellectual Disability Research*, 57(5), 409–421.
- Kanavin, O. J., Aaseth, J., & Birketvedt, G. S. (2000). Thyroid hypofunction in Down's syndrome: Is it related to oxidative stress? *Biologic Trace Element Research*, 78(1–3), 35–42.
- Kinnell, H. G., Gibbs, N., Teale, J. D., & Smith, J. (1987). Thyroid dysfunction in institutionalised Down's syndrome adults. *Psychological Medicine*, 17(2), 387–392.
- Kohen, D., & Wise, P. H. (1992). Autoantibodies in Down's syndrome. *Lancet*, 340(8816), 430.
- Korsager, S., Chatham, E. M., & Ostergaard Kristensen, H. P. (1978). Thyroid function tests in adults with Down's syndrome. *Acta Endocrinology (Copenhagen)*, 88(1), 48–54.
- Lavigne, J., Sharr, C., Elsharkawi, I., Ozonoff, A., Baumer, N., Brasington, C., . . . Skotko, B. G. (2017). Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: Results from a multi-institutional registry study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173A(6), 1539–1545.
- Mani, C. (1988). Hypothyroidism in Down's syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 153, 102–104.
- Murdoch, J. C., Ratcliffe, W. A., McLarty, D. G., Rodger, J. C., & Ratcliffe, J. G. (1977). Thyroid function in adults with Down's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 44(3), 453–458.

- Percy, M. E., Dalton, A. J., Markovic, V. D., Crapper-McLachlan, D. R., Gera, E., Hummel, J. T., . . . Walfish, P. G. (1990). Autoimmune thyroiditis associated with mild "subclinical" hypothyroidism in adults with Down syndrome: A comparison of patients with and without manifestations of Alzheimer disease. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 36,148–154.
- Percy, M. E., Potyomkina, Z., Dalton, A. J., Fedor, B., Mehta, P., Andrews, D. F., . . . Wu, L. (2003). Relation between apolipoprotein E genotype, hepatitis B virus status, and thyroid status in a sample of older persons with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 120A(2), 191–198.
- Prasher, V., & Haque, M. S. (2005). Misdiagnosis of thyroid disorders in Down syndrome: Time to re-examine the myth? *American Journal of Mental Retardation*, 110(1), 23–27.
- Prasher, V., Ninan, S., & Haque, S. (2011). Fifteen-year follow-up of thyroid status in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(4), 392–396.
- Prasher, V. P. (1999). Down syndrome and thyroid disorders: A review. *Down's Syndrome Research and Practice*, 6(1), 25–42.
- Real de Asua, D., Quero, M., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2015). Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down Syndrome. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 385–391.
- Roizen, N. J., Magyar, C. I., Kuschner, E. S., Sulkes, S. B., Druschel, C., van Wijngaarden, E., . . . Hyman, S. L. (2014). A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *Journal of Pediatrics*, 164(4), 871–875.
- Soderbergh, A., Gustafsson, J., Ekwall, O., Hallgren, A., Nilsson, T., Kampe, O., . . . Anneren, G. (2006). Autoantibodies linked to autoimmune polyendocrine syndrome type I are prevalent in Down syndrome. *Acta Paediatrica*, 95(12), 1657–1660.
- Tenenbaum, A., Chavkin, M., Wexler, I. D., Korem, M., & Merrick, J. (2012). Morbidity and hospitalizations of adults with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 33(2), 435–441.
- Van Buggenhout, G. J., Trommelen, J. C., Schoenmaker, A., De Bal, C., Verbeek, J. J., Smeets, D. F., . . . Fryns, J. P. (1999). Down syndrome in a population of elderly mentally retarded patients: Genetic-diagnostic survey and implications for medical care. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 85(4), 376–384.
- Villani, E. R., Onder, G., Carfi, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Silvestrini, A., . . . Mancini, A. (2016). Thyroid function and its implications in oxidative stress influencing the pathogenesis of osteoporosis in adults with Down syndrome: A cohort study. *Hormone and Metabolism Research*, 48(9), 565–570.

3. Columna cervical

- Alvarez, N., & Rubin, L. (1986). Atlantoaxial instability in adults with Down syndrome: A clinical and radiological survey. *Applied Research in Mental Retardation*, 7(1), 67–78.
- Burke, S. W., French, H. G., Roberts, J. M., Johnston, C. E., 2nd, Whitecloud, T. S., 3rd, & Edmunds, J. O., Jr. (1985). Chronic atlanto-axial instability in Down syndrome. *Journal of Bone and Joint Surgery American*, 67(9),1356–1360.
- Cooke, L. B., & Lansdall-Welfare, R. (1991). Atlanto-axial instability in adults with Down's syndrome-a survey of a long-stay hospital population. *Western England Medical Journal*, 106(1), 7–8.
- Doyle, J. S., Lauerman, W. C., Wood, K. B., & Krause, D. (1996). Complications and long-term outcome of upper cervical spine arthrodesis in patients with Down syndrome. *Spine*, 21, 1223–1231.
- El-Khoury, M., Mourao, M. A., Tobo, A., Battistella, L. R., Herrero, C. F., & Riberto, M. (2014). Prevalence of atlanto-occipital and atlantoaxial instability in adults with Down syndrome. *World Neurosurgery*, 82(1–2),215–218.
- Elliott, S., Morton, R. E., & Whitelaw, R. A. (1988). Atlantoaxial instability and abnormalities of the odontoid in Down's syndrome. *Archives of Disease in Childhood*, 63(12), 1484–1489.
- Ferguson, R. L., Putney, M. E., & Allen, B. L., Jr. (1997). Comparison of neurologic deficits with atlanto-dens intervals in patients with Down syndrome. *Journal of Spinal Disorders*, 10(3), 246–252.
- French, H. G., Burke, S. W., Roberts, J. M., Johnston, C. E., 2nd, Whitecloud, T., & Edmunds, J. O. (1987). Upper cervical ossicles in Down syndrome. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 7(1), 69–71.
- MacLachlan, R. A., Fidler, K. E., Yeh, H., Hodgetts, P. G., Pharand, G., & Chau, M. (1993). Cervical spine abnormalities in institutionalized adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 37(Part 3), 277–285.

- Miller, J. D., Capusten, B. M., & Lampard, R. (1986). Changes at the base of skull and cervical spine in Down syndrome. *Canadian Association of Radiologists Journal*, 37(2), 85–89.
- Miller, J. D., Grace, M. G., & Lampard, R. (1986). Computed tomography of the upper cervical spine in Down syndrome. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 10(4), 589–592.
- Morton, R. E., Khan, M. A., Murray-Leslie, C., & Elliott, S. (1995). Atlantoaxial instability in Down's syndrome: A five year follow up study. *Archives of Disease in Childhood*, 72(2), 115–119.
- Nouri, A., Tetreault, L., Singh, A., Karadimas, S. K., & Fehlings, M. G. (2015). Degenerative cervical myelopathy: Epidemiology, genetics, and pathogenesis. *Spine (Philadelphia)*, 40(12), E675–E693.
- Pueschel, S. M., Findley, T. W., Furia, J., Gallagher, P. L., Scola, F. H., & Pezzullo, J. C. (1987). Atlantoaxial instability in Down Syndrome: Roentgenographic, neurologic, and somatosensory evoked potential studies. *Journal of Pediatrics*, 110(4), 515–521.
- Pueschel, S. M., Scola, F. H., & Pezzullo, J. C. (1992). A longitudinal study of atlanto-dens relationships in asymptomatic individuals with Down syndrome. *Pediatrics*, 89(6), 1194–1198.
- Roy, M., Baxter, M., & Roy, A. (1990). Atlantoaxial instability in Down syndrome-guidelines for screening and detection. *Journal of the Royal Society for Medicine*, 83(7), 433–435.
- St. Clair, S., & Bell, G. (2007). Natural history of cervical spondylotic myelopathy. *Seminars in Spine Surgery*, 19, 2–5.
- Tangerud, A., Hestnes, A., Sand, T., & Sunndalsfoll, S. (1990). Degenerative changes in the cervical spine in Down's syndrome. *Journal of Mental Deficiency Research*, 34(2), 179–185.
- Tetreault, L., Goldstein, C. L., Arnold, P., Harrop, J., Hilibrand, A., Nouri, A., & Fehlings, M. G. (2015). Degenerative cervical myelopathy: A spectrum of related disorders affecting the aging spine. *Neurosurgery*, 77(suppl_1), S51–S67.
- Van Dyke, D. C., & Gahagan, C. A. (1988). Down syndrome. Cervical spine abnormalities and problems. *Clinical Pediatrics (Philadelphia)*, 27(9), 415–418.
- Wang, L., Hwan, T., & Hee, K. (2010). Cervical spondylotic myelopathy: A brief review of its pathophysiology, presentation, assessment, natural history and management. *Orthopaedics and Trauma*, 25(3), 181–189.
- Young, W. F. (2000). Cervical spondylotic myelopathy: A common cause of spinal cord dysfunction in older persons. *American Family Physician*, 62(5), 1064–1073.

4. Alteraciones auditivas

- Bacciu, A., Pasanisi, E., Vincenti, V., Giordano, D., Caruso, A., Lauda, L., & Bacciu, S. (2005). Surgical treatment of middle ear cholesteatoma in children with Down syndrome. *Otolaryngology and Neurotology*, 26(5), 1007–1010.
- Buchanan, L. H. (1990). Early onset of presbycusis in Down syndrome. *Scandinavian Audiology*, 19, 103–110.
- Evenhuis, H. M., van Zanten, G. A., Brocaar, M. P., & Roerdinkholder, W. H. M. (1992). Hearing loss in middle-age persons with Down's syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 97(1), 47–56.
- Gates, G. A., Cobb, J. L., Linn, R. T., Rees, T., Wolf, P. A., & D'Agostino, R. B. (1996). Central auditory dysfunction, cognitive dysfunction, and dementia in older people. *Archives of Otolaryngology Head and Neck Surgery*, 122(2), 161–167.
- Hans, P. S., England, R., Prowse, S., Young, E., & Sheehan, P. Z. (2010). UK and Ireland experience of cochlear implants in children with Down syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 74(3), 260–264.
- Keiser, H., Montague, J., Wold, D., Maune, S., & Pattison, D. (1981). Hearing loss of Down syndrome adults. *American Journal of Mental Deficiency*, 85(5), 467–472.
- Lavis, D. (1997). Identification of hearing impairment in people with a learning disability: From questioning to testing. *British Journal of Learning Disabilities*, 25, 100–105.
- Hassmann, E., Skotnicka, B., Midro, A. T., & Musiatowicz, M. (1998). Distortion products otoacoustic emissions in diagnosis of hearing loss in Down syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 45(3), 199–206.
- Intrapiromkul, J., Aygun, N., Tunkel, D. E., Carone, M., & Yousem, D. M. (2012). Inner ear anomalies seen on CT images in people with Down syndrome. *Pediatric Radiology*, 42(12), 1449–1455.
- Lowe, C., & Temple, V. (2002). Identifying hearing loss in adults with developmental disabilities. *Journal of Speech and Language Pathology*, 26(1), 20–26.

- Maatta, T., Maatta, J., Tervo-Maatta, T., Taanila, A., Kaski, M., & Iivanainen, M. (2011). Healthcare and guidelines: A population-based survey of recorded medical problems and health surveillance for people with Down syndrome. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, 36(2), 118–126.
- Meuwese-Jongheugd A., Vink M., van Zanten B., Verschuure H., Eichhorn E., Koopman D., Bernsen R., & Evenhuis H. (2006). Prevalence of hearing loss in 1598 adults with an intellectual disability: Cross-sectional population based study. *International Journal of Audiology*, 45(11):660–669.
- Patterson, B. M., & Renaud, M. (2012). Routine hearing screening in primary care for adult populations using distortion product Otoacoustic Emissions testing. *Journal of American Academy of Nurse Practitioners*, 24(7), 400–404.
- Phelan, E., Pal, R., Henderson, L., Green, K. M., & Bruce, I. A. (2016). The management of children with Down syndrome and profound hearing loss. *Cochlear Implants International*, 17(1), 52–57.
- Reuben, D. B., Walsh, K., Moore, A. A., Damesyn, M., & Greendale, G. A. (1998). Hearing loss in community-dwelling older persons: National prevalence data and identification using simple questions. *Journal of the American Geriatric Society*, 46(8), 1008–1011.
- Roizen, N. J., Magyar, C. I., Kuschner, E. S., Sulkes, S. B., Druschel, C., van Wijngaarden, E., . . . Hyman, S. L. (2014). A community cross-sectional survey of medical problems in 440 children with Down syndrome in New York State. *Journal of Pediatrics*, 164(4), 871–875.
- Saliba, I., Sbeity, S., El-Zir, E., Yammine, F. G., Noun, C. T., & Haddad, A. (2014). Down syndrome: An electrophysiological and radiological profile. *Laryngoscope*, 124(4), E141–E147.
- Sheehan, P. Z., & Hans, P. S. (2006). UK and Ireland experience of bone anchored hearing aids (BAHA) in individuals with Down syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 70(6), 981–986.
- Van Buggenhout, G. J., Trommelen, J. C., Schoenmaker, A., De Bal, C., Verbeek, J. J., Smeets, D. F., . . . Fryns, J. P. (1999). Down syndrome in a population of elderly mentally retarded patients: Genetic-diagnostic survey and implications for medical care. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 85(4), 376–384.
- van Schrojenstein Lantman-de Valk, H. M., Haveman, M. J., Maaskant, M. A., Kessels, A. G., Urlings, H. F., & Sturmans, F. (1994). The need for assessment of sensory functioning in ageing people with mental handicap. *Journal of Intellectual Disability Research*, 38(3), 289–298.
- Yueh, B., Shapiro, N., MacLean, C. H., & Shekelle, P. G. (2003). Screening and management of adult hearing loss in primary care: Scientific review. *Journal of the American Medical Association*, 289(15), 1976–1985.

5. Sobrepeso-obesidad

- Bandini, L. G., Fleming, R. K., Scampini, R., Gleason, J., & Must, A. (2013). Is body mass index a useful measure of excess body fatness in adolescents and young adults with Down syndrome? *Journal of Intellectual Disability Research*, 57(11), 1050–1057.
- Bell, A., & Bhate, M. (1992). Prevalence of overweight and obesity in Down's syndrome and other mentally handicapped adults living in the community. *Journal of Intellectual Disability Research*, 36, 359–364.
- Bertapelli, F., Pitetti, K., Agiovlasis, S., & Guerra-Junior, G. (2016). Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Research in Developmental Disabilities*, 57, 181–192.
- de Winter, C. F., Bastiaanse, L. P., Hilgenkamp, T. I., Evenhuis, H. M., & Echteld, M. A. (2012a). Cardiovascular risk factors (diabetes, hypertension, hypercholesterolemia and metabolic syndrome) in older people with intellectual disability: Results of the HA-ID study. *Research in Developmental Disabilities*, 33(6), 1722–1731.
- de Winter, C. F., Bastiaanse, L. P., Hilgenkamp, T. I., Evenhuis, H. M., & Echteld, M. A. (2012b). Overweight and obesity in older people with intellectual disability. *Research in Developmental Disabilities*, 33(2), 398–405.
- Fleming, R. K., Stokes, E. A., Curtin, C., Bandini, L. G., Gleason, J., Scampini, R., . . . Hamad, C. (2008). Behavioral health in developmental disabilities: A comprehensive program of nutrition, exercise, and weight reduction. *International Journal of Behavior Consultation and Therapy*, 4(3), 287–296.
- Foerste, T., Sabin, M., Reid, S., & Reddihough, D. (2016). Understanding the causes of obesity in children with trisomy 21: Hyperphagia vs physical inactivity. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60(9), 856–864.

- Galli, M., Cimolin, V., Rigoldi, C., Condoluci, C., & Albertini, G. (2015). Effects of obesity on gait pattern in young individuals with Down syndrome. *International Journal of Rehabilitation Research*, 38(1), 55–60.
- Melville, C., Cooper, S., McGrother, C., Thorp, C., & Collacott, R. (2005). Obesity in adults with Down syndrome: A case-control study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(2), 125–133.
- Moyer, V. A. (2012). Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*, 157(5), 373–378.
- Nickerson, B. S., Esco, M. R., Bicard, S. C., Russell, A. R., Williford, H. N., & Schaefer, G. (2015). Validity of the body adiposity index in adults with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 38, 92–96.
- Ordoñez, F. J., Fornieles-Gonzalez, G., Rosety, M. A., Rosety, I., Diaz, A., & Rosety-Rodriguez, M. (2012). Anti-Inflammatory effect of exercise, via reduced leptin levels, in obese women with Down Syndrome. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 23(3), 239–244.
- Ordóñez, F. J., Rosety, M., & Rosety-Rodriguez, M. (2006). Influence of 12-week exercise training on fat mass percentage in adolescents with Down syndrome. *Medical Science Monitor*, 12(10), R416–R419.
- Prasher, V. P. (1995). Overweight and obesity amongst Down's syndrome adults. *Journal of Intellectual Disability Research*, 39(5), 437–441.
- Real de Asua, D., Parra, P., Costa, R., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2014a). A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with Down syndrome. *Diabetes and Metabolism Journal*, 38(6), 464–471.
- Real de Asua, D., Parra, P., Costa, R., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2014b). Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down Syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 35(11), 2942–2949.
- Rubin, S. S., Rimmer, J. H., Chicoine, B., Braddock, D., & McGuire, D. E. (1998). Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Mental Retardation*, 36, 175–181.
- Stancliffe, R. J., Lakin, K. C., Larson, S., Engler, J., Bershady, J., Taub, S., . . . Ticha, R. (2011). Overweight and obesity among adults with intellectual disabilities who use intellectual disability/developmental disability services in 20 U.S. States. *American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*, 116(6), 401–418.
- Tenenbaum, A., Malcah, Y., Wexler, I., Brooks, R., Schulman, C., & Levy-Khademi, F. (2011). Obesity and metabolic syndrome characteristics in children and adolescents with Down syndrome. *Down Syndrome Quarterly*, 13(2), 49–51.
- Wee, S. O., Pitetti, K. H., Gouloupoulou, S., Collier, S. R., Guerra, M., & Baynard, T. (2014). Impact of obesity and Down syndrome on peak heart rate and aerobic capacity in youth and adults. *Research in Developmental Disabilities*, 36C, 198–206.

6. Cardiopatías congénitas

- Baraona, F., Gurvitz, M., Landzberg, M. J., & Opatowsky, A. R. (2013). Hospitalizations and mortality in the United States for adults with Down syndrome and congenital heart disease. *American Journal of Cardiology*, 111(7), 1046–1051.
- Fudge, J. C., Jr., Li, S., Jagers, J., O'Brien, S. M., Peterson, E. D., Jacobs, J. P., . . . Pasquali, S. K. (2010). Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: Analysis of a national clinical database. *Pediatrics*, 126(2), 315–322.
- Goldhaber, S. Z., Rubin, I. L., Brown, W., Robertson, N., Stubblefield, F., & Sloss, L. J. (1986). Valvular heart disease (aortic regurgitation and mitral valve prolapse) among institutionalized adults with Down's syndrome. *American Journal of Cardiology*, 57(4), 278–281.
- Goldhaber, S. Z., Brown, W. D., & Sutton, M. G. (1987). High frequency of mitral valve prolapse and aortic regurgitation among asymptomatic adults with Down's syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 258(13), 1793–1795.
- Jacobs, J. P., Jacobs, M. L., Mavroudis, C., Chai, P. J., Tchervenkov, C. I., Lacour-Gayet, F. G., . . . Quintessenza, J. A. (2010). Atrioventricular septal defects: Lessons learned about patterns of practice and outcomes from the congenital heart surgery database of the society of thoracic surgeons. *World Journal of Pediatric Congenital Heart Surgery*, 1(1), 68–77.
- Majdalany, D. S., Burkhart, H. M., Connolly, H. M., Abel, M. D., Dearani, J. A., Warnes, C. A., & Schaff, H. V. (2010). Adults with Down syndrome: Safety and long-term outcome of cardiac operation. *Congenital Heart Disease*, 5(1), 38–43.

- Martinez-Quintana, E., Rodriguez-Gonzalez, F., Medina-Gil, J. M., Agredo- Munoz, J., & Nieto-Lago, V. (2010). Clinical outcome in Down syndrome patients with congenital heart disease. *Cirugia Y Cirujanos*, 78(3),245–250.
- Pueschel, S., & Werner, J. (1994). Mitral valve prolapse in persons with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 15(2),91–97.
- van Allen, M. I., Fung, J., & Jurenka, S. B. (1999). Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 89(2), 100–110.
- Vis, J. C., de Bruin-Bon, R. H., Bouma, B. J., Huisman, S. A., Imschoot, L., van den Brink, K., & Mulder, B. J. (2010). Congenital heart defects are underrecognised in adult patients with Down's syndrome. *Heart*, 96(18),1480–1484.

7. Apnea del sueño

- Andreou, G., Galanopoulou, C., & Gourgoulianis, K. (2002). Cognitive status in Down syndrome individuals with sleep disordered breathing deficits (SDB). *Brain and Cognition*, 50, 145–149.
- Aurora, R. N., Casey, K. R., Kristo, D., Auerbach, S., Bista, S. R., Chowdhuri, S., . . . American Academy of Sleep M. (2010). Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*, 33(10), 1408–1413.
- Brooks, L. J., Olsen, M. N., Bacevice, A. M., Beebe, A., Konstantinopoulou, S., & Taylor, H. G. (2015). Relationship between sleep, sleep apnea, and neuropsychological function in children with Down syndrome. *Sleep and Breathing*, 19(1), 197–204.
- Capone, G., Aidikoff, J., Taylor, K., & Rykiel, N. (2013). Adolescents and young adults with Down syndrome presenting to a medical clinic with depression: Co-morbid obstructive sleep apnea. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 161A(9), 2188–2196.
- Churchill, S. S., Kieckhefer, G. M., Landis, C. A., & Ward, T. M. (2012). Sleep measurement and monitoring in children with Down syndrome: A review of the literature, 1960–2010. *Sleep Medicine Reviews*, 16(5),477–488.
- Diercks, G. R., Keamy, D., Kinane, T. B., Skotko, B., Schwartz, A., Grealish, E., . . . Hartnick, C. J. (2016). Hypoglossal nerve stimulator implantation in an adolescent with Down syndrome and sleep apnea. *Pediatrics*, 137(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3663>
- Donnelly, L. F., Shott, S. R., LaRose, C. R., Chini, B. A., & Amin, R. S. (2004). Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with Down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *American Journal of Roentgenology*, 183(1), 175–181.
- Epstein, L. J., Kristo, D., Strollo, P. J., Jr., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, S. P., . . . Weinstein, M. D. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(3), 263–276.
- Fernandez, F., & Edgin, J. O. (2013). Poor sleep as a precursor to cognitive decline in Down syndrome: A hypothesis. *Journal of Alzheimers Disease and Parkinsonism*, 3(2), 124–133.
- Hartnick, C. (2017). A pilot study to evaluate the safety and efficacy of the hypoglossal nerve stimulator in adolescents with Down syndrome and obstructive sleep apnea. Available online at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02344108?term=Down+syndrome%2C+trisomy+21&recrs=abc&draw=3&rank=12>
- Hoffmire, C. A., Magyar, C. I., Connolly, H. V., Fernandez, I. D., & van Wijngaarden, E. (2014). High prevalence of sleep disorders and associated comorbidities in a community sample of children with Down syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 10(4), 411–419.
- Jennum, P., & Riha, R. L. (2009). Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *European Respiratory Journal*, 33(4), 907–914.
- Jonas, D. E., Amick, H. R., Feltner, C., Weber, R. P., Arvanitis, M., Stine, A., . . . Harris, R. P. (2017). Screening for obstructive sleep apnea in adults: Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Journal of the American Medical Association*, 317(4),415–433.
- Konstantinopoulou, S., Tapia, I. E., Kim, J. Y., Xanthopoulos, M. S., Radcliffe, J., Cohen, M. S., . . . Marcus, C. L. (2016). Relationship between obstructive sleep apnea cardiac complications and sleepiness in children with Down syndrome. *Sleep Medicine*, 17, 18–24.
- Lal, C., White, D. R., Joseph, J. E., van Bakergem, K., & LaRosa, A. (2015). Sleep-disordered breathing in Down syndrome. *Chest*, 147(2), 570–579.

- Lal, C., Strange, C., & Bachman, D. (2012). Neurocognitive impairment in obstructive sleep apnea. *Chest*, 141(6), 1601–1610.
- Macey, P. M., Woo, M. A., Kumar, R., Cross, R. L., & Harper, R. M. (2010). Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PLoS ONE*, 5(4), e10211.
- Maris, M., Verhulst, S., Saldien, V., Van de Heyning, P., Wojciechowski, M., & Boudewyns, A. (2016). Drug-induced sedation endoscopy in surgically naive children with Down syndrome and obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*, 24, 63–70.
- Propst, E. J., Amin, R., Talwar, N., Zaman, M., Zweerink, A., Blaser, S., . . . Narang, I. (2016). Midline posterior glossectomy and lingual tonsillectomy in obese and nonobese children with Down Syndrome: Biomarkers for success. *Laryngoscope*, 127(3), 757–763.
- Resta, O., Barbaro, M., Giliberti, T., Caratozzolo, G., Cagnazzo, M., Scarpelli, F., & Nocerino, M. (2003). Sleep related breathing disorders in adults with Down syndrome. *Down's Syndrome Research and Practice*, 8(3), 115–119.
- Trois, M., Capone, G., Lutz, J., Melendres, M., Schwartz, A., Collop, N., & Marcus, C. L. (2009). Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 5(4), 317–323.
- Tsai, J. C. (2010). Neurological and neurobehavioral sequelae of obstructive sleep apnea. *Neuro-Rehabilitation*, 26(1), 85–94.
- Vgontzas, A., Bixler, E., & Chrousos, G. (2005). Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Medicine Reviews*, 9, 211–224.

8. Osteopenia-osteoporosis

- Angelopoulou, N., Matziari, C., Tsimaras, V., Sakadamis, A., Souftas, V., & Mandroukas, K. (2000). Bone mineral density and muscle strength in young men with mental retardation (with and without Down syndrome). *Calcified Tissue International*, 66(3), 176–180.
- Angelopoulou, N., Souftas, V., Sakadamis, A., Matziari, C., Papameletiou, V., & Mandroukas, K. (1999). Gonadal function in young women with Down syndrome. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 67(1), 15–21.
- Baptista, F., Varela, A., & Sardinha, L. B. (2005). Bone mineral mass in males and females with and without Down syndrome. *Osteoporosis International*, 16(4), 380–388.
- Berg, A. O. (2003). Screening for osteoporosis in postmenopausal women: Recommendations and rationale. *American Journal of Nursing*, 103(1), 3–81.
- Fowler, T. W., McKelvey, K. D., Akel, N. S., Vander Schilden, J., Bacon, A. W., Bracey, J. W., . . . Suva, L. J. (2012). Low bone turnover and low BMD in Down syndrome: Effect of intermittent PTH treatment. *PLoS ONE*, 7(8), e42967.
- Gonzalez-Agüero, A., Vicente-Rodriguez, G., Gomez-Cabello, A., Ara, I., Moreno, L. A., & Casajus, J. A. (2012). A 21-week bone deposition promoting exercise programme increases bone mass in young people with Down syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 54(6), 552–556.
- Guijarro, M., Valero, C., Paule, B., Gonzalez-Macias, J., & Riancho, J. A. (2008). Bone mass in young adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(Pt 3), 182–189.
- Hawli, Y., Nasrallah, M., & El-Hajj Fuleihan, G. (2009). Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 5(6), 327–334.
- Lim, L. S., Hoeksema, L. J., Sherin, K., & Committee, A. P. P. (2009). Screening for osteoporosis in the adult U.S. population: ACPM position statement on preventive practice. *American Journal of Preventive Medicine*, 36(4), 366–375.
- Matute-Llorente, A., Gonzalez-Aguero, A., Gomez-Cabello, A., Vicente-Rodriguez, G., & Casajus, J. A. (2013). Decreased levels of physical activity in adolescents with Down syndrome are related with low bone mineral density: A cross-sectional study. *BMC Endocrine Disorders*, 13, 22. <https://doi.org/10.1186/1472-6823-13-22>
- McKelvey, K. D., Fowler, T. W., Akel, N. S., Kelsay, J. A., Gaddy, D., Wenger, G. R., & Suva, L. J. (2013). Low bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome. *Osteoporosis International*, 24(4), 1333–1338.
- Reza, S. M., Rasool, H., Mansour, S., & Abdollah, H. (2013). Effects of calcium and training on the development of bone density in children with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 34(12), 4304–4309.

- Sakadamis, A., Angelopoulou, N., Matziari, C., Papameletiou, V., & Souftas, V. (2002). Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 100(2), 208–212.
- Schrager, S., Kloss, C., & Ju, A. W. (2007). Prevalence of fractures in women with intellectual disabilities: A chart review. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(4), 253–259.
- Tyler, C. V., Jr., Snyder, C. W., & Zyzanski, S. (2000). Screening for osteoporosis in community-dwelling adults with mental retardation. *Mental Retardation*, 38(4), 316–321.
- van Allen, M. I., Fung, J., & Jurenka, S. B. (1999). Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 89(2), 100–110.
- Villani, E. R., Onder, G., Carfi, A., Di Segni, C., Raimondo, S., Silvestrini, A., . . . Mancini, A. (2016). Thyroid function and its implications in oxidative stress influencing the pathogenesis of osteoporosis in adults with Down syndrome: A cohort study. *Hormone and Metabolism Research*, 48(9), 565–570.
- Zubillaga, P., Garrido, A., Mugica, I., Ansa, J., Zabalza, R., & Emparanza, J. I. (2006). Effect of vitamin D and calcium supplementation on bone turnover in institutionalized adults with Down's Syndrome. *European Journal of Clinical Nutrition*, 60(5), 605–609.