

CAUSAS DE MORTALIDAD ENTRE ADULTOS CON SÍNDROME DE DOWN: ANTES Y DESPUÉS DE LA PANDEMIA DE COVID-19 EN ESPAÑA.

Beatriz Sánchez Moreno, Laura Adán-Lirola, Javier Rubio-Serrano, Diego Real de Asúa

Departamento de Medicina Interna, Unidad de Adultos con Síndrome de Down, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

Resumen

La esperanza de vida de las personas con síndrome de Down (SD) se ha visto limitada por las muertes relacionadas con la enfermedad de Alzheimer (EA), principalmente debido a infecciones respiratorias. La aparición de la pandemia de COVID-19 podría haber cambiado las tendencias de mortalidad conocidas en el pasado en esta población. Analizamos las diferencias en las causas de mortalidad entre personas con SD fallecidas antes y después del inicio de la pandemia. Se trata de un estudio transversal de adultos con SD seleccionados en una clínica ambulatoria universitaria de tercer nivel en Madrid, España. Los datos demográficos y clínicos se recopilaron retrospectivamente de sus registros médicos, incluida información sobre sus muertes, si las hubo. Se incluyeron en el estudio 572 adultos y 67 (11,7%) fallecieron. La principal causa de muerte fueron las infecciones respiratorias, ocurridas en 36 participantes [9 (45,0%) antes y 27 (58,7%) después de la aparición de la COVID-19]. No se encontraron diferencias significativas en los determinantes de muerte prepandemia y postpandemia después de ajustar edad y EA, excepto una asociación entre el uso de medicación psicotrópica y la muerte en el período postpandemia (odds ratio: 2,24; 95% intervalo de confianza: 1,04–4,82). La vacunación contra la COVID-19 mostró un marcado efecto protector contra la mortalidad (odds ratio: 0,0002; intervalo de confianza del 95%: $6,7e10^{-6}$ a 0,004). La aparición de la COVID-19 no afectó a la tendencia general de aumento de la esperanza de vida de los adultos con SD en nuestro país previa a la pandemia, probablemente gracias al importantísimo efecto protector de la vacunación, que apoya priorizar a las personas con SD en futuras campañas de vacunación. La asociación entre el uso de medicamentos psicotrópicos y la mortalidad requiere mayor exploración.

1. Introducción

La mayor supervivencia de las personas con síndrome de Down (SD) en las últimas décadas ha modificado el perfil de comorbilidades y complicaciones tradicionalmente observados en esta población. Como su esperanza de vida supera actualmente los 60 años (Benejam et al. 2020), es bastante común encontrar adultos con patologías crónicas, entre las que destaca la Enfermedad de Alzheimer (EA). La estrecha relación entre EA y síndrome de Down se debe a la copia extra del gen de la proteína precursora de amiloide, ubicado en cromosoma 21 (Wiseman et al. 2015; Ballard et al. 2016; Antonarakis et al. 2020), lo que lleva a la acumulación de una cantidad excesiva de péptidos β -amiloide. La formación de placas amiloides, que se ha demostrado incluso antes de los 40 años, es necesaria y suficiente para desarrollar la EA (Forte et al. 2020).

Debido a su curso progresivo e irreversible, la EA tiene un enorme impacto en la calidad de vida y en la mortalidad de adultos con síndrome de Down (Hithersay et al. 2019; Iulita et al. 2022). Las infecciones respiratorias constituyen la principal causa de hospitalización y muerte, tanto para pacientes con EA en la población general como con enfermedades genéticas, como personas con síndrome de Down (Graversen et al. 2021). La prevalencia de estas infecciones está estrechamente relacionada con la progresión de la demencia y el desarrollo de disfagia neurogénica, que favorece la neumonía de aspiración. Además, las personas con síndrome de Down muestran desregulación inmunitaria crónica (Espinosa 2020; Illouz et al. 2021), haciéndolas más propensas a sufrir enfermedades e infecciones respiratorias incluso en la infancia. Asimismo, las personas con SD a medida que envejecen es más probable que desarrollen otras comorbilidades como obesidad, diabetes, epilepsia, etc. Estas condiciones pueden estar asociadas con una capacidad pulmonar reducida y una alteración de las respuestas inmunes, contribuyendo colectivamente a un mayor riesgo de neumonías y convirtiéndolas en la causa principal de muerte en esta población (Santoro et al. 2021).

Sin embargo, la aparición de la COVID-19 en 2020 podría haber cambiado este cuadro (Real de Asua et al. 2021). En la población general, se ha demostrado que esta infección afecta a la tasa de mortalidad en grupos de edad más jóvenes, con un aumento log-lineal con la edad entre personas mayores de 30 años (O'Driscoll et al. 2021). Las personas con síndrome de Down son especialmente vulnerables a la COVID-19, con cuatro veces mayor probabilidad que la población general de ser hospitalizados por este motivo y entre tres y diez veces mayor riesgo de mortalidad en los primeros 6 meses de pandemia (Hüls et al. 2021). Además, durante las primeras oleadas de la pandemia, los adultos con síndrome de Down y demencia que tuvieron una enfermedad relacionada con la COVID alcanzaron una tasa de mortalidad tres veces mayor que la de las neumonías no relacionadas con la COVID (Real de Asua et al. 2021). Incluso después del inicio de las campañas de vacunación, un estudio realizado en Madrid, España, informó de que las personas con síndrome de Down tenían una tasa de mortalidad 12,7 veces mayor que la población general (Esparcia-Pinedo et al. 2023).

En resumen, el inicio de la pandemia y los factores relacionados podrían haber modificado el perfil y las causas de mortalidad de las personas con síndrome de Down. Expuestas a un mayor riesgo de COVID-19, estas personas podrían morir a una edad más temprana, incluso sin haber desarrollado las comorbilidades observadas en el período prepandémico. El objetivo del presente estudio es describir las causas de mortalidad en una cohorte de adultos con SD con y sin demencia, antes y después del inicio de la COVID-19. También hemos comparado estos grupos para determinar si el perfil clínico de las personas que murieron antes y después del inicio de la pandemia difirió significativamente.

2. Materiales y métodos

2.1. Diseño del estudio y criterios de selección

El presente estudio transversal incluye una cohorte de personas con SD, cuyos datos estaban fácilmente disponibles ya que estaban inscritos en un estudio de secuenciación genética más amplio para identificar polimorfismos de un solo nucleótido asociados a diferentes variables fenotípicas relacionadas con la demencia. Las muestras y los datos de los pacientes incluidos en este estudio fueron proporcionados por el Biobanco del

Hospital Universitario de La Princesa (ISCI B.0000763), y fueron procesados siguiendo los procedimientos operativos estándar con la aprobación de los Comités Ético y Científico. la cohorte ha sido descrita completamente en otro lugar (Moreno-Grau et al. 2019). Los individuos fueron seleccionados entre aquellos que acudían a la Clínica de Síndrome de Down de Adultos del Departamento de Medicina Interna del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, España. Todos los participantes fueron adultos mayores de 16 años con diagnóstico confirmado de SD, ya sea con un cariotipo compatible o fenotipo típico, y que habían dado su consentimiento para donar una muestra celular al biobanco durante el seguimiento en la Unidad de Adultos con síndrome de Down entre 2016 y 2018. No fueron utilizados criterios de exclusión específicos.

2.2. Variables de estudio

Todos los datos fueron recogidos retrospectivamente de los registros médicos de los participantes en la comunidad de Madrid. Las historias clínicas de los pacientes, tanto de centros públicos de atención primaria (es decir, de propiedad estatal) como de hospitales, se fusionan en un único portal (HORUS). Este portal es una herramienta clínica que cubre a todas las personas con un número de la Seguridad Social en la Comunidad de Madrid. Incluye datos demográficos e información de salud sobre la gran mayoría de las personas en esta Comunidad. Los datos son introducidos por los médicos generalistas y otros especialistas en salud pública automáticamente en el sistema de salud pública y, en parte, a partir de los resultados de las pruebas y recetas electrónicas. Esta variabilidad en la fuente de la información permite obtener algunos datos objetivos en detalle, como el uso de medicamentos, y otros menos consistentemente, como las comorbilidades, ya que su inclusión depende de la minuciosidad de cada entrada. El acceso al portal y la confidencialidad de los datos están controlados por la Consejería de Salud de la Comunidad Autónoma de Madrid y se regula por la legislación española vigente (BOE-A-2018-16673 Ley Orgánica 3/2018, 2018). Los datos demográficos (edad, sexo y etnia) y la información clínica obtenidos incluyeron las siguientes afecciones: cardiopatía congénita, apnea obstructiva del sueño, hipotiroidismo, déficits de audición y visión, epilepsia y enfermedades mentales. La enfermedad mental se definió según los criterios de la CIE10. Finalmente, otras comorbilidades - cualquier enfermedad física aguda o crónica que requiera tratamiento o intervención – fueron categorizados bajo una variable común. También se registró el uso de medicación psicotrópica para todos los participantes, incluyendo antidepresivos, neurolépticos o ansiolíticos tomados en el momento de reclutamiento para el estudio.

Todas las infecciones y causas de ingreso, incluidos aquellos ingresos en los que falleció el paciente, fueron registrados después de la revisión del expediente médico. Se recogieron las fechas y las causas de muerte. La vacunación contra el SARS-CoV-2 estuvo disponible en España para personas con SD a partir de enero de 2021 en el caso de individuos institucionalizados y a partir de abril de 2021 para adultos en vida comunitaria y el número de dosis de vacuna recibidas fue establecido mediante una revisión de los certificados de vacunación oficial, que se registran directamente en el historial clínico de atención primaria del paciente. Se puede encontrar información más detallada sobre las variables incluidas en el estudio en la información complementaria.

2.3. Participación del paciente y del público

Los adultos con síndrome de Down no participaron en el diseño ni en la realización de la investigación. Sin embargo, una vez que los resultados han sido publicados, serán difundidos entre participantes y miembros de la comunidad síndrome de Down en general, en un formato accesible y un lenguaje adecuado para lectores no profesionales, a través de webs de asociaciones síndrome de Down, como Down España (<https://www.sindromedown.net>), Fundación Iberoamericana Down21 (<https://www.down21.org>) y sociedades de investigación [T21RS (<https://www.t21rs.org>) DSMIG-USA (<https://dsmig-usa.org>)].

2.4. Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial 2013) y de las pautas para las buenas prácticas clínicas actuales. La confidencialidad de los datos fue garantizada en acorde con la legislación vigente. La junta de revisión institucional aprobó el estudio y la exención de solicitar el consentimiento informado por no darse una intervención en la población de estudio y dado el carácter retrospectivo y anónimo del estudio, donde los pacientes sólo fueron identificados por su edad.

2.5. Análisis estadístico

No se estimó el tamaño de muestra más apropiado, porque se utilizó la muestra completa de individuos que cumplen con los criterios de inclusión (ver arriba). La comprobación fue llevada a cabo antes del análisis para garantizar la integridad y la confiabilidad de los datos, incluyendo procedimientos de limpieza de datos, identificación y resolución de valores ausentes y verificación de la exactitud de los datos. Se utilizaron las desviaciones media y estándar para describir variables continuas y porcentajes para variables categóricas. Las muertes fueron clasificadas como prepandémicas si ocurrieron antes de 1 Marzo de 2020 y postpandémicas si ocurrieron en un fecha posterior. El método Bonferroni se utilizó cuando se hicieron múltiples comparaciones post hoc.

Realizamos análisis de regresión logística separados para investigar la relación entre el potencial predictor y los dos grupos distintos de muertes, categorizados según fecha (prepandemia y postpandemia). En estos análisis, tratamos la muerte como variable dependiente y utilizamos la evaluación clínica y las variables demográficas descritas en la anterior sección como variables independientes. Todos los modelos incluyeron la edad y la demencia como factores de confusión porque su asociación con el riesgo de muerte es bien conocida. Los participantes que murieron en el periodo de prepandemia fueron excluidos de los modelos predictivos de evaluación de las muertes postpandémicas.

En una segunda fase, se compararon las características de los individuos que murieron en los periodos de prepandemia y postpandemia utilizando la prueba t de Student para variables continuas y la prueba chi-cuadrado o exacta de Fisher en el caso de las categóricas. Fueron analizadas las variables demográficas (sexo y procedencia) y las variables clínicas (discapacidad intelectual, discapacidad visual o auditiva, cardiopatías congénitas, demencia, epilepsia, hipotiroidismo, apnea del sueño, enfermedad mental o uso de medicación psicotrópica, entre otras comorbilidades). Aquellos factores con una asociación estadística de $P < 0,20$ en el análisis univariado se incluyeron en un modelo logístico de regresión multivariado para ajustar los factores de confusión. Para

seleccionar el modelo final, se compararon todos los subconjuntos posibles del modelo máximo, seleccionando el modelo más parsimonioso en el que la variación de las probabilidades de relación (OR) no fue clínicamente significativo (<10%) respecto al modelo de referencia inicial. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas, estableciendo un valor P de 0,05 como punto de corte para la significación estadística. Los datos fueron procesados usando Software Stata (Stata v15.0).

3. Resultados

3.1. Descripción de la muestra del estudio

Participaron en el estudio 572 adultos, con una edad media de 43,4 años (SD 11,8 años), 278 de los cuales eran mujeres (48,6%). La mayoría de ellos (532, 93,0%) tenían una Discapacidad Intelectual (DI) inicial leve a moderada, mientras que 17 (2,97%) fueron clasificados como graves o profundos (23 participantes carecían de datos clínicos suficientes para ser clasificados en un grupo, 4%). De la muestra total, 125 (21,9%) fueron diagnosticados con Enfermedad de Alzheimer (EA), de los cuales 32 (5,6%) fueron clasificados con Deterioro Cognitivo Leve (DCL) y 93 (16,3%) con demencia. Cuarenta y un participantes con EA tenían un diagnóstico concomitante de epilepsia.

3.2. Análisis de causas de mortalidad y factores de riesgo

Sesenta y siete participantes (11,7%) murieron durante el seguimiento. Se desconoce la fecha de la muerte de una persona y por lo tanto fue excluida de los análisis comparativos. Veinte individuos (3,5% de la muestra total) murieron en el período prepandémico (desde principios del reclutamiento y el seguimiento, desde diciembre de 2016 al 29 de febrero de 2020) y 46 (8%) después del inicio de la pandemia (desde el 1 de marzo de 2020 hasta finales del seguimiento el 26 de octubre de 2022). Se asociaron significativamente con un mayor riesgo de muerte los factores de edad, demencia, epilepsia y discapacidad visual y la presencia de comorbilidad, independientemente del período de estudio.

En cuanto a las causas de muerte, 36/66 pacientes fallecieron por infecciones respiratorias, 3/66 debido a otras infecciones y 9/66 a otras causas. En 18/66 individuos, la causa de muerte se desconocía, no se registró o no pudo determinarse después de la revisión de los registros de los antecedentes médicos de los pacientes (25% y 28,3% de las muertes en los períodos prepandémico y postpandémico, respectivamente). De esas muertes relacionadas con infecciones respiratorias, 9/20 (45,0%) ocurrieron en el período prepandemia y 27/46 (58,7%) después del inicio de la pandemia. Los mecanismos más frecuentes de infección respiratoria fueron neumonías por COVID-19 (15/66, 22,7% de las muertes) y por aspiración (12/66, 18,2%).

Una vez ajustado por edad y demencia, encontramos una asociación estadísticamente significativa entre mortalidad prepandemia y las siguientes variables: DI grave-profunda [OR 15,8, 95% de confianza intervalo (IC) 3,29–76,0] y epilepsia (OR 5,87, 95% IC 2,09–16,4), como factores que aumentaron el riesgo de muerte; y la edad de aparición de los síntomas de la EA, que mostró una correlación negativa con la mortalidad (cuanto menor sea la edad de aparición, mayor será el riesgo de muerte; O 0,79; IC del 95 %: 0,65 a 0,96). En el análisis de la mortalidad postpandemia, la epilepsia (OR 3,39, IC del 95% 1,46–7,86) y la edad de inicio de la demencia (OR 0,78, IC 95% 0,66–0,93) mostraron una correlación similar al patrón observado previamente. Sin embargo, encontramos

también que la medicación psicotrópica era un factor de riesgo para la mortalidad (OR 2,24; IC del 95 %: 1,04 a 4,82). Además, aunque no existe asociación entre la muerte y la COVID-19, se demostró (OR 1,10, IC del 95 % 0,54–2,23) que la vacunación contra la COVID-19 tenía un efecto protector muy fuerte sobre la mortalidad postpandemia, disminuyendo el riesgo de morir en un 95 % (OR 0,0002; IC del 95 %: 6,7 a 10 6 a 0,004; riesgo relativo calculado con estimaciones marginales: 0,05, IC del 95%: 0,03 a 0,09; consulte la Fig. 1 y la Tabla 1 para obtener más información).

3.3. Análisis comparativo entre muertes prepandemia y postpandemia

Cuando se compara el perfil clínico de las muertes prepandémicas y postpandémicas, solo se observan diferencias significativas en la distribución de los grupos según su grado de Discapacidad Intelectual (no fue severa en ninguno de los fallecidos desde el inicio de la pandemia). Se detectaron diferencias al límite de lo estadísticamente significativo para la epilepsia (más frecuente en el grupo prepandémico; $\chi^2(1) = 3,63$; $P = 0,057$) y para el uso de medicamentos psicotrópicos (preponderante en el grupo postpandémico; $\chi^2(1) = 3,59$; $P = 0,058$). No se demostraron diferencias significativas para ninguna otra variable relevante, incluyendo la edad de la muerte, etapa de la Enfermedad de Alzheimer (EA), edad de inicio de la demencia u otras comorbilidades. De hecho, exploramos la distribución de la edad de muerte en función de la fecha en que ocurrió, encontrando una acumulación de muertes coincidiendo con el inicio de la pandemia, con una correlación ligeramente positiva – aunque no significativa– en la predicción lineal (por cada año de seguimiento, la edad de muerte aumentó 0,03 años; $F_{1, 63} = 2,01$, $P = 0,161$), como se muestra en la Fig. 2.

En el análisis multivariado que compara las muertes en ambos periodos, el uso de medicación psicotrópica fue el único factor significativamente asociado con muertes postpandemia con respecto a las del período prepandémico (OR 5,26; IC 95% 1,38–20,1; $P = 0,015$).

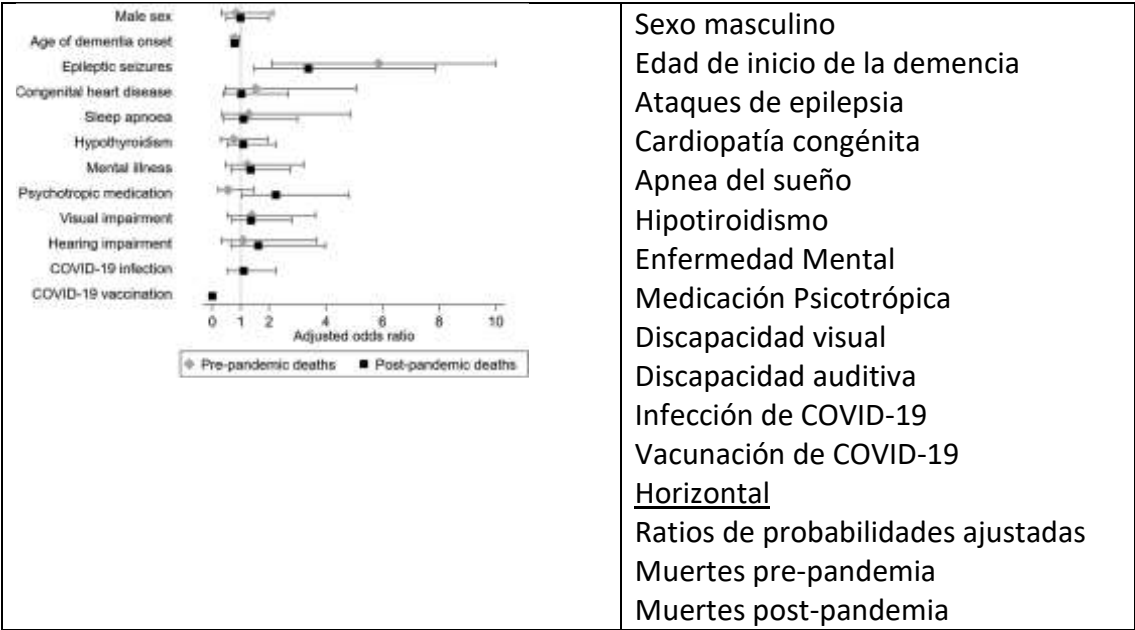


Figura 1. Factores predictivos de muerte en personas con síndrome de Down antes y después del inicio de la pandemia de COVID-19 (ajustados para edad y demencia)

Tabla 1 Factores predictivos de muerte (ajustados por edad y demencia) antes y después del inicio de la pandemia de COVID-19

Variables	Probabilidades de relación prepandémica (95% CI)	Probabilidades de relación postpandémica (95% CI)
Sexo masculino	0,84 (0,33-2,14); p=0,708	0,99 (0,49-2,00); p=0,976
Discapacidad severa-profunda	15,8 (3,29-76,0); p=0,001**	-
Edad de inicio de la demencia	0,79 (0,65-0,96); p=0,019*	0,78 (0,66-0,93); p=0,004**
Ataques de epilepsia	5,87 (2,09-16,4); p=0,001**	3,39 (1,46-7,86); p=0,004**
Ex-fumador	18,40 (0,94-359,9); (p=0,055)	-
Cardiopatía congénita	1,53 (0,46-5,08); p=0,490	1,02 (0,39-2,67); p= 0,963
Apnea del sueño	1,28 (0,34-4,87); p=0,719	1,10 (0,40-3,00); p=0,859
Hipotiroidismo	0,75 (0,29-1,96); p=0,562	1,09 (0,53-2,23); p=0,820
Enfermedad mental	1,23 (0,47-3,22); p=0,666	1,35 (0,66-2,75); p=0,414
Medicación psicotrópica	0,55 (0,21-1,46; p=0,228	2,24 (1,04-4,82); p=0,040*
Discapacidad visual	1,38 (0,53-3,64); p= 0,509	1,36 (0,66-2,80); p= 0,400
Discapacidad auditiva	1,08(0,32-3,68); p=0,896	1,62 (0,66-3,99); p=0,291
Comorbilidades	-	1,09 (0,33-3,57); p=0,888
Infección de COVID-19	-	1,10 (0,54-2,23); p=0,793
Vacunación de COVID-19	-	0,0002 (6,7e10-6 a 0,004); P<0,001**

*Significación estadística en $P < 0,05$.

**Significación estadística en $P < 0,01$.

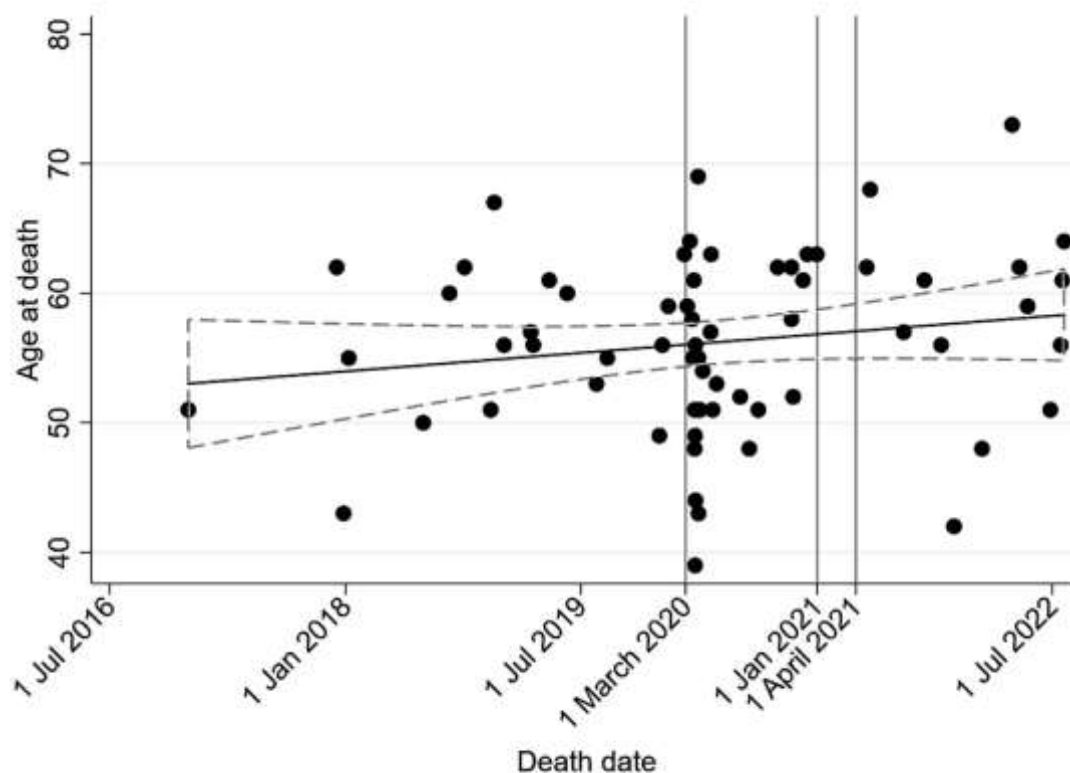


Figura 2. Distribución de las muertes en la muestra del estudio durante el período de seguimiento. Marzo de 2020 ha quedado marcado como el teórico inicio de la pandemia de COVID-19. Las vacunas

estuvieron disponibles en España para las personas con síndrome de Down desde enero de 2021 para las personas institucionalizadas y a partir de abril de 2021 para los adultos que viven en la comunidad.

4. Discusión

No hemos encontrado diferencias generales significativas en las características clínicas y los factores que aumentan la mortalidad en una cohorte de adultos con síndrome de Down antes y después de la aparición de la pandemia COVID-19. De hecho, contrariamente a la hipótesis inicial, la edad de muerte siguió aumentando ligeramente en el periodo postpandemia. Aunque la pandemia COVID-19 sin duda ha tenido un impacto considerable sobre la mortalidad en sus primeras olas, la tendencia previa de un aumento progresivo de la esperanza de vida observado en la población con SD parece haberse recuperado a partir de entonces.

El uso de medicación psicotrópica fue el único factor diferencial en ambos grupos que se asoció significativamente con un aumento en el riesgo de muerte en la fase postpandémica. Este hallazgo es consistente con otros estudios que muestran una asociación entre trastornos mentales preexistentes, exposición a antipsicóticos y ansiolíticos, y mortalidad por COVID-19 (Vai et al. 2021; Descamps et al. 2022). Podría haber varias explicaciones para este hecho. En nuestro caso no se puede descartar que la asociación pueda estar sesgada por la presencia de otros factores que no fueron adecuadamente medidos, como la gravedad de las enfermedades mentales, que estaban todas agrupadas bajo una sola categoría en una variable binaria. Sin embargo, se sabe que la prevalencia de problemas de salud mental en la población general aumentó después de la pandemia (Wang et al. 2020; Kwong et al. 2021; Luijten et al. 2021; Prieto et al. 2021; Fountoulakis et al. 2022). Posteriormente, los medicamentos psicotrópicos podrían haber sido recetados de forma más amplia, especialmente en un contexto de acceso más restringido a servicios de atención médica. En segundo lugar, los medicamentos psicotrópicos también influyen en el pronóstico de infecciones respiratorias. En la población general, varios medicamentos psicotrópicos, utilizados para la demencia, la depresión, el dolor o el insomnio, incluyendo las benzodiazepinas, han sido identificadas como factores de riesgo para la neumonía, especialmente en personas con enfermedad de Alzheimer (Rajamaki et al. 2020). Además, muchos medicamentos psicotrópicos producen interacciones relevantes con tratamientos comúnmente utilizados contra el COVID19, aumentando la tasa de posibles efectos secundarios (Javelot et al. 2020). En tercer lugar, se ha sugerido que los pacientes con trastornos mentales han tenido menos acceso a medidas de intervención para salvar vidas durante el pico de la pandemia (Schwarzinger et al.2023).

El otro hallazgo relevante de nuestro estudio es que la vacunación contra el COVID-19 es una medida muy potente como factor protector contra la muerte. De hecho, es posible que no hayamos podido encontrar una asociación entre la infección por COVID-19 y la mortalidad por el efecto amortiguador y protector de la vacunación en el período postpandemia. Aunque no analizamos por separado los periodos antes y después en que la vacuna estuvo disponible en España en los primeros meses de 2021, la representación gráfica de la distribución temporal de las muertes (Fig. 2) muestra un descenso de las defunciones que coincide con estas fechas. Además, la codificación defectuosa de una proporción relevante de las muertes observadas en nuestro estudio podría haber diluido una posible asociación más sólida entre vacunación y mortalidad.

Este efecto protector había sido bien documentado en la población general pero no había sido aún confirmado en personas con síndrome de Down, en quienes la eficacia de la vacuna fue inicialmente cuestionada debido a su desregulación inmunitaria (Joshi et al. 2011; Majithia y Ribeiro 2022; Esparcia-Pinedo et al. 2023). Aunque las vacunas de ARNm son muy eficaces para reducir la tasa de mortalidad hasta en un 97% en la población general (Gómez Marco et al. 2021), el riesgo de morir sigue siendo mayor en las personas mayores o en aquellas con comorbilidades como obesidad, hipertensión o diabetes y síndrome de Down (Scruzzi et al. 2022; Esparcia-Pinedo et al. 2023). Sin embargo, en nuestro estudio, después de ajustar los posibles factores de confusión y las comorbilidades, la vacunación aún redujo el riesgo relativo de muerte en un 95%.

La nuestra es una de las cohortes clínicas más grandes publicadas de adultos con síndrome de Down, que incluía todo el espectro de discapacidad intelectual y EA, normalmente difíciles de representar en estudios de investigación. La baja representación de personas con DI severa y profunda en nuestra muestra podría deberse a su participación menos frecuente en proyectos de investigación y/o toma de muestras de sangre (que fue el principal criterio de inclusión en nuestra cohorte). Además, aunque varios estudios han analizado el impacto de la COVID19 en la mortalidad en adultos con síndrome de Down (Clift et al. 2021; Hüls et al. 2021; Real de Asúa et al. 2021; Williamson et al. 2021; Koyama et al. 2022; Lunskey et al. 2022), no tenemos conocimiento de estudios que hayan analizado las diferencias en el perfil de las muertes entre la prepandemia y la fase postpandémica. A la luz de nuestros resultados, es especialmente necesario tener en cuenta la prescripción y uso de medicación psicotrópica en adultos con SD. Esto es particularmente pertinente en el caso de los adultos con síndrome de Down y demencia, en quienes esta prescripción, así como la presencia de posibles efectos nocivos, podrían ser más frecuentes. En segundo lugar, nuestros resultados refuerzan las conclusiones de los estudios previos que insistían en la imperativa necesidad de vacunar activamente a este sector de la población.

No podemos pasar por alto algunas limitaciones de nuestro estudio, principalmente la selección de la muestra, que no fue aleatoria, ya que estuvo basada en la disponibilidad de muestras biológicas en el biobanco institucional. Este hecho podría haber dado lugar a un sesgo de selección que podría limitar la generalización de los resultados, teniendo en cuenta especialmente que se trata de una cohorte hospitalaria. Como inconveniente adicional, las variables clínicas se registraron a partir de la información disponible en la historia clínica, sin acceso directo a los certificados de defunción, lo que podría haber reducido la confiabilidad de los datos. En consecuencia, hasta en un 27% de los casos la causa de la muerte era desconocida o no correctamente registrada, lo cual ha de tenerse en cuenta al interpretar nuestros resultados. Esto también significa que en muchos casos no ha sido posible recoger datos sobre comorbilidades aisladas, como la obesidad o la diabetes. Investigaciones anteriores de nuestro grupo no encontraron una asociación entre estas comorbilidades y la mortalidad relacionada con la COVID (Real de Asúa et al. 2021), aunque la exclusión de estas variables no disminuye la necesidad de futuras investigaciones para explorar los aspectos específicos asociados entre trastornos metabólicos, riesgo de infección y mortalidad en personas con síndrome de Down.

Además, debido a que la información era recopilada retrospectivamente y codificada por los investigadores sin la participación directa de los médicos que trataron en primera

instancia a los participantes, no podemos descartar la posibilidad de que algunas de las variables hayan sido mal codificadas, como el grado de demencia o las causas de infección respiratoria. Por otro lado, el nivel de identificación inicial y el estadio de EA se estimó utilizando información subjetiva proporcionada por los cuidadores y datos indirectos de las evaluaciones clínicas, lo cual es una limitación importante respecto a la exactitud de estas categorizaciones. Este problema podría abordarse en futuros estudios que incorporen dichas medidas validadas con evaluaciones funcionales prospectivas. Finalmente, la inclusión de una única cohorte para comparar entre los dos grupos según su fecha de muerte introduce la posibilidad de sesgo de supervivencia en nuestro estudio, que podría afectar a la generalización y solidez de nuestras conclusiones. Sería preciso realizar investigaciones adicionales utilizando diseños longitudinales y diferentes cohortes, para proporcionar una visión más completa de los patrones de mortalidad en personas con síndrome de Down que tenga en cuenta sus efectos en la supervivencia.

En resumen, podemos concluir que nuestro estudio revela que la aparición del COVID-19 no ha afectado a la tendencia anterior de aumento progresivo de la esperanza de vida de los adultos con SD en nuestro país, lo que confirma que están recibiendo la atención adecuada, especialmente a través de acciones preventivas como su priorización en las campañas de vacunación. Sin embargo, debemos seguir estando alerta para minimizar el posible daño causado por otras intervenciones médicas, como la prescripción de medicamentos psicotrópicos. Dada la correlación observada entre su empleo y las más elevadas tasas de mortalidad, es preciso realizar un llamamiento respecto al uso más juicioso de estos medicamentos.

Referencias

- Antonarakis S. E., Skotko B. G., Rafii M. S., Strydom A., Pape S. E., Bianchi D. W. et al. (2020) Down syndrome. *Nature Reviews. Disease Primers* 6, 9.
- Ballard C., Mobley W., Hardy J., Williams G. & Corbett A. (2016) Dementia in Down's syndrome. *The Lancet Neurology* 15, 622–36.
- Benejam B., Videla L., Vilaplana E., Barroeta I., Carmona- Iragui M., Altuna M. et al. (2020) Diagnosis of prodromal and Alzheimer's disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimer's & Dementia* 12, e12047.
- BOE-A-2018–16673 Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. (2018) Retrieved February 25, 2023, from Available at: <https://www.boe.es/eli/es/lo/2018/12/05/3>
- Burt D. B. & Aylward E. H. (2000) Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. Working Group for the Establishment of Criteria for the Diagnosis of Dementia in Individuals with Intellectual Disability. *Journal of Intellectual Disability Research* 44, 175–80.
- Clift A. K., Coupland C. A. C., Keogh R. H., Hemingway H. & Hippisley-Cox J. (2021) COVID-19 mortality risk in Down syndrome: results from a cohort study of 8 million adults. *Annals of Internal Medicine* 174, 572–6.
- Descamps A., Frenkiel J., Zarca K., Laidi C., Godin O., Launay O. et al. (2022) Association between mental disorders and COVID-19 outcomes among inpatients in France: a retrospective nationwide population-based study. *Journal of Psychiatric Research* 155, 194–201.
- Esparcia-Pinedo L., Yarci-Carrión A., Mateo-Jiménez G., Ropero N., Gómez-Cabañas L., Lancho-Sánchez Á. et al. (2023) Development of an effective immune response in adults with Down syndrome after SARS-CoV-2 vaccination. *Clinical Infectious Diseases* 76, e155–62.
- Espinosa J. M. (2020) Down syndrome and COVID-19: a perfect storm? *Cell Reports Medicine* 1, 100019.

- Fortea J., Vilaplana E., Carmona-Iragui M., Benejam B., Videla L., Barroeta I. et al. (2020) Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *The Lancet* 395, 1988–97.
- Fountoulakis K. N., Karakatsoulis G., Abraham S., Adorjan K., Ahmed H. U., Alarcón R. D. et al. (2022) Results of the COVID-19 mental health international for the general population (COMET-G) study. *European Neuropsychopharmacology* 54, 21–40.
- Gómez Marco J. J., Álvarez Pasquín M. J. & Martín Martín S. (2021) Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. *Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 28, 442–51.
- Graverson S. B., Pedersen H. S., Sandbaek A., Foss C. H., Palmer V. J. & Ribe A. R. (2021) Dementia and the risk of short-term readmission and mortality after a pneumonia admission. *PLoS ONE* 16, e0246153.
- Hithersay R., Startin C. M., Hamburg S., Mok K. Y., Hardy J., Fisher E. M. C. et al. (2019) Association of dementia with mortality among adults with down syndrome older than 35 years. *JAMA Neurology* 76, 152–60.
- Hüls A., Costa A. C. S., Dierssen M., Baksh R. A., Bargagna S., Baumer N. T. et al. (2021) Medical vulnerability of individuals with Down syndrome to severe COVID-19—data from the Trisomy 21 Research Society and the UK ISARIC4C survey. *EClinicalMedicine* 33, 100769.
- Illouz T., Biragyn A., Iulita M. F., Flores-Aguilar L., Dierssen M., De Toma I. et al. (2021) Immune dysregulation and the increased risk of complications and mortality following respiratory tract infections in adults with Down syndrome. *Frontiers in Immunology* 12, 621440.
- Iulita M. F., Garzón C. D., Klitgaard C. M., Valle T. N., Plana-Ripoll O., Rasmussen S. A. et al. (2022) Association of Alzheimer disease with life expectancy in people with Down syndrome. *JAMA Network Open* 5, e2212910.
- Javelot H., Llorca P., Drapier D., Fakra E., Hingray C., Meyer G. et al. (2020) Informations relatives aux psychotropes et à leurs adaptations éventuelles pour les patients souffrant de troubles psychiques en France pendant l'épidémie à SARS-CoV-2. *Encephale* 46, 14–34.
- Joshi A. Y., Abraham R. S., Snyder M. R. & Boyce T. G. (2011) Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: evidence of immunodeficiency? *Vaccine* 29, 5040–6.
- Koyama A. K., Koumans E. H., Sircar K., Lavery A., Hsu J., Ryerson A. B. et al. (2022) Severe outcomes, readmission, and length of stay among COVID-19 patients with intellectual and developmental disabilities. *International Journal of Infectious Diseases* 116, 328–30.
- Kwong A. S. F., Pearson R. M., Adams M. J., Northstone K., Tilling K., Smith D. et al. (2021) Mental health before and during the COVID-19 pandemic in two longitudinal UK population cohorts. *The British Journal of Psychiatry* 218, 334–43.
- Luijten M. A. J., van Muilekom M. M., Teela L., Polderman T. J. C., Terwee C. B., Zijlmans J. et al. (2021) The impact of lockdown during the COVID-19 pandemic on mental and social health of children and adolescents. *Quality of Life Research* 30, 2795–804.
- Lunsky Y., Durbin A., Balogh R., Lin E., Palma L. & Plumptre L. (2022) COVID-19 positivity rates, hospitalizations and mortality of adults with and without intellectual and developmental disabilities in Ontario, Canada. *Disability and Health Journal* 15, 101174.
- Majithia M. & Ribeiro S. P. (2022) COVID-19 and Down syndrome: the spark in the fuel. *Nature Reviews Immunology* 22, 404–5.
- Moreno-Grau S., de Rojas I., Hernández I., Quintela I., Montreal L., Alegret M. et al. (2019) Genome-wide association analysis of dementia and its clinical endophenotypes reveal novel loci associated with Alzheimer's disease and three causality networks: the GR@ACE project. *Alzheimer's & Dementia* 15, 1333–47.
- O'Driscoll M., Ribeiro Dos Santos G., Wang L., Cummings D. A. T., Azman A. S., Paireau J. et al. (2021) Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature* 590, 140–5.
- Prieto D., Durán J., Núñez N., Delgado I., Brito V., Ordóñez M. et al. (2021) Trastornos de la salud mental en personas sometidas a cuarentena, estudio transversal durante pandemia por COVID-19 en población chilena. *Revista Médica de Chile* 149, 1723–36.
- Rajamaki B., Hartikainen S. & Tolppanen A. M. (2020) Psychotropic drug-associated pneumonia in older adults. *Drugs and Aging* 37, 241–61.
- Real de Asua D., Mayer M. A., Del Carmen Ortega M., Borrel J. M., de Jesús Bermejo T., González-lamuño D. et al. (2021) Comparison of Covid-19 and non-Covid-19 pneumonia in Down syndrome. *Journal of Clinical Medicine* 10, 3748.

- Santoro S. L., Chicoine B., Jasien J. M., Kim J. L., Stephens M., Bulova P. et al. (2021) Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: a scoping review of the literature. *American Journal of Medical Genetics* 185, 286–99.
- Schwarzinger M., Luchini S., Teschl M., Alla F., Mallet V. & Rehm J. (2023) Mental disorders, COVID-19-related life-saving measures and mortality in France: a nationwide cohort study. *PLoS Medicine* 20, e1004134.
- Scruzzi G. F., Aballay L. R., Carreño P., Díaz Rousseau G. A., Franchini C. G., Cecchetto E. et al. (2022) Investigación original Vacunación contra SARS-CoV-2 y su relación con enfermedad y muerte por COVID-19 en Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública* 46, e39.
- Vai B., Mazza M. G., Delli C. C., Foiselle M., Allen B., Benedetti F. et al. (2021) Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry* 8, 797–812.
- Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., McIntyre R. S. et al. (2020) A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain, Behavior, and Immunity* 87, 40–8.
- Williamson E. J., McDonald H. I., Bhaskaran K., Walker A. J., Bacon S., Davy S. et al. (2021) Risks of Covid-19 hospital admission and death for people with learning disability: population based cohort study using the OpenSAFELY platform. *The BMJ* 374, n1592.
- Wiseman F. K., Al-Janabi T., Hardy J., Karmiloff-Smith A., Nizetic D., Tybulewicz V. L. J. et al. (2015) A genetic cause of Alzheimer disease: mechanistic insights from Down syndrome. *Nature Reviews Neuroscience* 16, 564–74.
- World Medical Association (2013) World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 310, 2191–4.