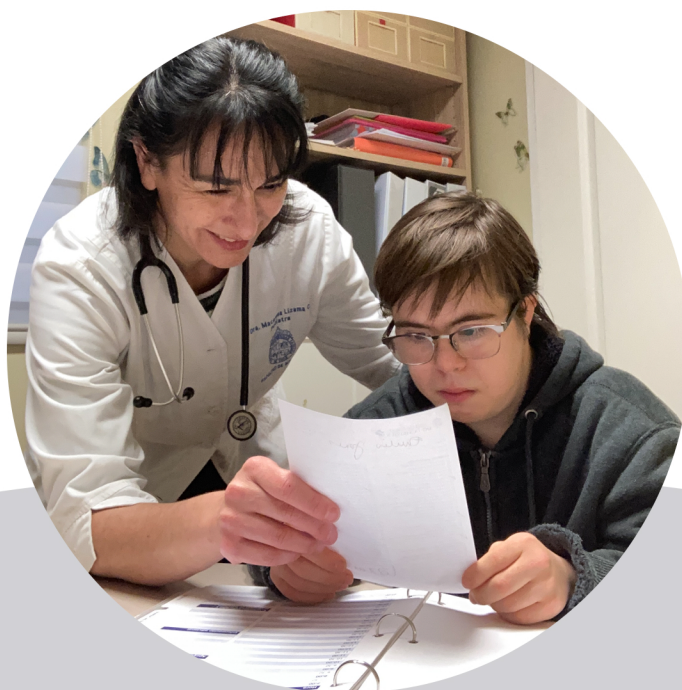




GLOBAL
DOWN SYNDROME
FOUNDATION®

GLOBAL DOWN SYNDROME FOUNDATION
GUÍAS SOBRE EL CUIDADO MÉDICO
de ADULTOS CON SÍNDROME DE DOWN



Escritas por el Grupo de Trabajo de las Guías Global sobre el Cuidado Médico
de Adultos con Síndrome de Down de la Global Down Syndrome Foundation



Centro UC
Síndrome de Down



ECRI

ÍNDICE

Introducción	3
Contexto	4
1. Qué es el Síndrome de Down	4
2. Prevalencia y Curso de la Vida	5
Acerca de esta Guía de Práctica Clínica	6
1. Alcance	6
2. Limitaciones y Desafíos	7
3. Métodos	7
A. Nivel de Recomendación (GRADE)	8
4. Destinatarios a los que se dirige la Guía	9
5. Promoción de la Salud y Cuidados Centrados en la Persona	9
6. Afiliaciones	9
7. Declaración de Conflicto de Interés	11
8. Resumen de los Grupos Focales	11
9. Resumen de la Revisión de Pares	13
Grupo de Trabajo GLOBAL	14
Nuestros generosos colaboradores de la comunidad	15
Tabla de Recomendaciones	16
Narrativas de las Guías	19
1. Conducta	19
2. Demencia	24
3. Diabetes	29
4. Enfermedad Cardiovascular	32
5. Obesidad	37
6. Inestabilidad Atlantoaxial	40
7. Osteoporosis	42
8. Tiroides	45
9. Enfermedad Celíaca	47
Apéndice A: Metodología de Revisión de Evidencia	50
A. Desarrollo de Preguntas Clave	50
B. Realización de la Revisión Sistemática	55
C. Convocatoria a la Reunión Cara a cara	73
D. Nivel de Recomendaciones	73
Apéndice B: Abreviaturas	77
Apéndice C: Grupo Focal de Pacientes: Métodos y Hallazgos	79
Apéndice D: Lista de Verificación de las Guías GLOBAL sobre el Cuidado Médico de Adultos con Síndrome de Down	81
Apéndice E: Recursos sobre el Síndrome de Down	82
Apéndice F: Referencias	83

Está prohibida la copia, edición o publicación de este documento. Sin embargo, está permitido proporcionar un enlace al sitio web. Las descargas e impresiones individuales gratuitas desde el sitio web también están permitidas

INTRODUCCIÓN

El Grupo de Trabajo de las Guías de la Global Down Syndrome Foundation sobre el Cuidado Médico de Adultos con Síndrome de Down (Grupo de Trabajo GLOBAL) se conformó en 2016 para crear guías basadas en evidencia y actualizadas para los profesionales médicos y los adultos con síndrome de Down y sus familias o cuidadores, con el objetivo de mejorar los resultados de salud para esta población. Las guías de práctica clínica (GPC) derivadas del consenso para niños con síndrome de Down desde el nacimiento hasta los 21 años, han existido desde 1994¹ y continúan revisándose con regularidad en función de la evidencia emergente.² Estas guías pediátricas difieren sustancialmente de las guías estándar sobre el cuidado de la salud proporcionadas para los niños sin síndrome de Down.

En 1999³ y 2001⁴, se redactaron guías sobre la gestión de la salud para adultos con síndrome de Down basadas en observaciones de la práctica clínica, pero estas no se han actualizado desde su difusión inicial, a pesar de que se han llevado a cabo muchas investigaciones y muchos avances médicos en el campo del síndrome de Down. Otros informes más recientes que resaltan las condiciones médicas concurrentes en adultos con síndrome de Down se basaron principalmente en la experiencia clínica y están respaldados por la literatura existente, pero usaron un protocolo un poco menos riguroso antes de formular recomendaciones.^{5,6} Para estimar la prevalencia y la variedad de condiciones médicas en la edad adulta, se han utilizado muestras por conveniencia clínica, determinadas en la práctica de clínicas especializadas.⁷ También es importante mencionar que las personas con síndrome de Down tienen un espectro de enfermedades diferente al de las personas sin síndrome de Down, en cuanto a que están muy predisuestas a muchas enfermedades y condiciones, y sumamente protegidas contra muchas otras. Este espectro de enfermedades también cambia con la edad, pero no se ha investigado ni descrito adecuadamente con respecto a los adultos con síndrome de Down.

En 2014, la Global Down Syndrome Foundation (GLOBAL) estableció un Equipo Especial de Trabajo sobre Síndrome de Down en Adultos (Equipo Especial de Trabajo Global) conformado por más de 60 adultos con síndrome de Down, familiares y expertos profesionales para “ayudar a la Global Down Syndrome Foundation y a la Anna and John J. Sie Foundation a establecer un centro de cuidado médico interdisciplinario de primera categoría para adultos con síndrome de Down”. Con el tiempo, las recomendaciones del Equipo Especial de Trabajo Global se ampliaron y terminaron por incluir los siguientes puntos de acción: (1) realizar una encuesta a nivel nacional de familias acerca de sus necesidades de recibir cuidado médico, su acceso a dicho cuidado y su calidad; (2) investigaciones disponibles y guías médicas comparables; y (3) con las conclusiones de los pasos uno y dos, gestionar y financiar la creación de guías sobre el cuidado médico de adultos basadas en evidencia. Durante este mismo período de tiempo, el Grupo de Interés Médico sobre el Síndrome de Down-USA (Down Syndrome Medical Interest Group-USA, DSMIG-USA) comenzó una revisión sistemática de la literatura médica sobre los adultos con síndrome de Down, y sus resultados ayudaron a identificar falta de datos en la evidencia, además de la necesidad de contar con guías basadas en evidencia para esta población.⁸ En función de las recomendaciones del Equipo Especial de Trabajo Global, GLOBAL financió y organizó el Grupo de Trabajo GLOBAL (n=13) conformado por 11 expertos en síndrome de Down, 1 metodólogo de guías de ECRI y 1 representante de padres/líder de defensa y experto de GLOBAL.

Estas GPC son las primeras guías basadas en evidencia para adultos con síndrome de Down. Estas guías proporcionarán una herramienta importante en un entorno de atención primaria, al incrementar tanto la evaluación como el cuidado que, en el pasado, se basaban únicamente en la edad, el género, los síntomas clínicos o la presencia de factores de riesgo conocidos y otras comorbilidades de la persona.

CONTEXTO

1. Qué Es el Síndrome de Down

Los tres tipos de síndrome de Down son los siguientes:

- **Trisomía 21.** Aproximadamente el 95 % de las personas con síndrome de Down tienen trisomía 21⁹, una condición por la cual una persona nace con tres copias del cromosoma 21 en cada célula, en lugar de las dos copias habituales.
- **Síndrome de Down por Translocación.** El síndrome de Down por translocación representa el 3 % de las personas con síndrome de Down⁹ y ocurre cuando una porción del cromosoma 21 o un cromosoma 21 completo se une (se transloca) a otro cromosoma.
- **Síndrome de Down Mosaico.** El síndrome de Down mosaico representa aproximadamente el 2 % de las personas con síndrome de Down⁹ y ocurre cuando solo algunas células de una persona, pero no todas, tienen una copia adicional del cromosoma 21.

El síndrome de Down es la condición cromosómica más común¹⁰ y la causa más común de los retrasos en el desarrollo en los Estados Unidos, y se presenta en aproximadamente 1 de cada 691 nacidos vivos.¹¹ La mayoría de los casos de síndrome de Down son aleatorios y no son hereditarios.¹² Si bien ni la causa exacta ni todas las implicancias de esta trisomía cromosómica se comprenden completamente, debido a que involucra todos los órganos y sistemas, las personas con síndrome de Down tienen un espectro de enfermedades singular que difiere tanto del de las personas sin síndrome de Down como del de quienes tienen otras discapacidades intelectuales y del desarrollo (DIyD) y requieren cuidado médico especializado.

Las personas con síndrome de Down tienen un riesgo mayor de tener algunas condiciones médicas, tales como cardiopatías congénitas y malformaciones gastrointestinales, condiciones autoinmunitarias, leucemias diversas, infecciones respiratorias, trastornos del sueño, pérdida de la audición y la visión, y desarrollo precoz de demencia tipo Alzheimer. Reconocemos que algunas personas con síndrome de Down no desarrollan ninguna de estas condiciones. Además, la predisposición no equivale a la certeza de que se presentará la enfermedad y, por lo tanto, puede brindar una oportunidad para la intervención temprana mediante la vigilancia y el tamizaje. Si dichas condiciones se manejan correctamente, la mayoría de las personas con síndrome de Down pueden llevar una vida saludable.¹³

Si bien algunos problemas médicos asociados al síndrome de Down pueden ser evidentes durante el desarrollo fetal o la primera infancia, es posible que otras comorbilidades no se desarrollen hasta más adelante, en la adolescencia o en la edad adulta.¹⁴ A la inversa, las personas con síndrome de Down tienen muchas menos probabilidades de desarrollar tumores malignos sólidos que las personas sin síndrome de Down, y es posible que tengan menos probabilidades de sufrir una enfermedad cardiovascular aterosclerótica.^{15, 16} La mayoría de las personas con síndrome de Down se encuentran en el rango de discapacidad intelectual de leve a moderada.² Las características comunes del síndrome de Down se presentan en diversos grados según la persona y pueden o no incluir habilidades limitadas del lenguaje expresivo, comorbilidades médicas complejas, retraso en el desarrollo de las habilidades motoras, discapacidad intelectual y reducción de las funciones ejecutivas en comparación con una persona sin síndrome de Down. Estas características, combinadas con el acceso desigual al cuidado, los acuerdos de tutela y el estigma social, contribuyen a la vulnerabilidad de los adultos con síndrome de Down y deben tenerse en cuenta al brindar cuidado médico y social.

2. Prevalencia y Curso de la Vida

La expectativa de vida de las personas con síndrome de Down ha aumentado drásticamente en la última mitad de siglo desde los 25 años, en 1983,¹⁷ hasta un promedio de 60 años.¹⁸ La cantidad de bebés con síndrome de Down que nacen vivos también ha aumentado de 1 de cada 1.000, en 2002,¹⁹ a 1 de cada 691, en 2006.¹¹ Este aumento en la expectativa de vida observado en los Estados Unidos se debe, en gran medida, a la mejora en la capacidad para tratar las cardiopatías congénitas, el hipotiroidismo y las enfermedades pulmonares, así como también a la desinstitucionalización, que permitió el acceso al cuidado médico, a la educación, a la comunidad, al apoyo familiar, entre otras cosas.

El censo no hace un seguimiento de la cantidad de personas con síndrome de Down que viven en los Estados Unidos; por lo tanto, las estimaciones de prevalencia varían ampliamente. Una publicación reciente que utiliza datos de 2008 a al 2010, estima que la población es de aproximadamente 206.000 personas, y la cantidad de adultos mayores de 18 años con síndrome de Down que viven en los Estados Unidos se aproxima a los 125.000 o los supera.²⁰ Sin embargo, si se utiliza la tasa de natalidad ajustada actual y los datos más recientes del censo, la prevalencia del síndrome de Down podría superar las 350.000 personas en los Estados Unidos.

A pesar del aumento de la prevalencia y la longevidad de los adultos con síndrome de Down, se sabe relativamente poco con respecto a la prevención óptima y la etiología de las enfermedades comunes que ocurren con mayor frecuencia en esta población. Si bien muchas personas con síndrome de Down disfrutan de una inclusión significativa en sus comunidades, así como también de más actividad física y vidas más prolongadas, es necesario conseguir más logros en el cuidado médico preventivo para promover un envejecimiento más saludable. Es posible pasar por alto problemas médicos específicos, en parte, como resultado del acceso limitado al cuidado, la poca importancia que se le da al diagnóstico y la menor capacidad para expresar bien las necesidades. Por lo tanto, la orientación con respecto al tamizaje se vuelve necesaria a fin de informar la toma de decisiones clínicas para esta población vulnerable con una alta complejidad médica.

ACERCA DE ESTA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

1. Alcance

Esta guía de práctica clínica se enfoca en las personas que tienen síndrome de Down debido a la Trisomía 21, no a la translocación parcial ni al mosaicismo, ya que existe incluso menos literatura y experiencia para estos dos últimos subgrupos. Los mayores desafíos para el desarrollo de esta guía se relacionan con su alcance, amplitud y profundidad pretendidos y la falta de evidencia. El síndrome de Down no es en sí mismo una enfermedad, sino más bien una condición genética compleja que involucra cada uno de los órganos y sistemas principales y las experiencias más importantes de las etapas de la vida.²¹ Por lo tanto, las guías integrales para adultos deberían abordar todas las preocupaciones e involucrar a todos los órganos y sistemas principales.

El primer conjunto de preguntas clave que aborda el Grupo de Trabajo GLOBAL no abarca todos los sistemas, todas las preguntas ni todas las condiciones de salud. En esta primera iteración, las áreas temáticas abarcadas son:

1. Conducta
2. Demencia
3. Diabetes
4. Enfermedad Cardiovascular
5. Obesidad
6. Inestabilidad Atlantoaxial
7. Osteoporosis
8. Tiroides
9. Enfermedad Celíaca

Una revisión anterior identificó ocho de estos nueve temas como temas de gran importancia para la salud pública de esta población⁸ debido a la mayor prevalencia de estas condiciones, su impacto en la morbilidad y la mortalidad, y el potencial de las guías para mejorar la práctica clínica dentro de estas áreas.

Si bien una GPC que revise todos los principales sistemas y temas de salud excede el alcance de este esfuerzo inicial, el Grupo de Trabajo GLOBAL tiene el compromiso de actualizar las guías cada cinco a seis años, con los siguientes objetivos: (1) extender aún más la amplitud y profundidad de las áreas de enfoque y las preguntas clave en esta guía inicial, y (2) agregar áreas de enfoque y preguntas importantes que se identificaron como determinantes clave de la salud en los adultos con síndrome de Down. Dichas áreas adicionales que se abarcarán incluyen la apnea obstructiva del sueño, el cáncer, los trastornos autoinmunes más allá de la enfermedad de la tiroides y la enfermedad celíaca, el autismo y la prevención de infecciones respiratorias.

El momento de creación de esta guía coincide intencionalmente con un aumento sin precedentes en la financiación de la investigación sobre el síndrome de Down en los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) de los Estados Unidos. Con el establecimiento del Proyecto trans-NIH INCLUDE (Investigation of Co-occurring conditions across the Lifespan to Understand Down syndrome [Investigación sobre Co-ocurrencia de Condiciones a lo Largo de la Vida para Comprender el Síndrome de Down]), el presupuesto para las investigaciones sobre el síndrome de Down ha aumentado de USD\$27 millones, en el año fiscal 2016, a un estimado de USD\$113 millones, en el año fiscal 2020. Debido al apoyo, los excelentes resultados científicos iniciales y un enfoque en la investigación traslacional en los NIH, es probable que esta tendencia continúe. Durante los próximos cinco años, el objetivo del Grupo de Trabajo GLOBAL es garantizar que se motive a la comunidad dedicada a la investigación sobre el síndrome

de Down a presentar solicitudes para recibir subvenciones INCLUIDE asociadas al cuidado de adultos que respalda nuestras guías actuales y futuras. Con este fin, la sección “Investigaciones Futuras” que aparece en cada tema médico abarcado en esta guía, proporciona una hoja de ruta importante para las subvenciones transformadoras que abordan los biomarcadores, la prevalencia, la comorbilidad, el diagnóstico, el tamizaje, la intervención y el tratamiento. Por último, el Grupo de Trabajo GLOBAL está dedicado a garantizar que nuestras investigaciones futuras sobre los adultos tengan en cuenta las diferencias de sexo y las desigualdades raciales. Por ejemplo, sería de gran importancia confirmar si, en efecto, los Afroamericanos con síndrome de Down tienen una esperanza de vida significativamente más corta que sus homólogos caucásicos y por qué.

2. Limitaciones y Desafíos

Como lo ponen de manifiesto estas guías, la falta de investigación planteó el mayor desafío para el desarrollo, y en casi todas las preguntas se señaló la necesidad de realizar investigaciones adicionales para respaldar las recomendaciones de las guías. En los niños con síndrome de Down, la prevalencia estimada de comorbilidades (p. ej., cardiopatía congénita, enfermedad de la tiroides, apnea obstructiva del sueño) es lo suficientemente alta como para que se recomiende el tamizaje de rutina, incluso para personas asintomáticas.² En el caso de los adultos con síndrome de Down, las dudas sobre la prevalencia y la gravedad de las comorbilidades de salud y los factores de riesgo respectivos están subvalorados y no se comprenden bien. En la actualidad, se han puesto en duda la eficacia, los riesgos y los beneficios actuales del tamizaje en adultos asintomáticos con síndrome de Down para las mismas condiciones que se recomiendan actualmente para las personas sin síndrome de Down. Para cada tema individual de la guía, se incluye la necesidad de realizar investigaciones futuras. Sin embargo, en esta guía, el Grupo de Trabajo GLOBAL utilizó la evidencia existente obtenida de una revisión sistemática de la literatura y empleó una metodología estandarizada y transparente para desarrollar recomendaciones para la práctica clínica a fin de crear la primera guía para adultos con síndrome de Down basada en evidencia.

3. Métodos

Para desarrollar una guía de práctica clínica basada en evidencia, para que la utilicen familias, cuidadores, adultos con síndrome de Down y proveedores de la comunidad que atienden a adultos con síndrome de Down, el Grupo de Trabajo GLOBAL se adhirió a las normas para guías confiables.²² A fin de informar la revisión sistemática de la literatura, los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL identificaron preguntas clave de alta prioridad sobre el cuidado de los adultos con síndrome de Down. El Grupo de Trabajo GLOBAL también proporcionó indicaciones sobre los criterios de inclusión y exclusión para la revisión de la evidencia, evaluó el nivel y la calidad de la evidencia, y utilizó esta información para desarrollar recomendaciones para la práctica clínica. El Apéndice A proporciona una descripción detallada de cada una de las tareas realizadas como parte del proceso de desarrollo de la guía.

El proceso de desarrollo de la guía para la GPC 2020 consistió en las siguientes etapas:

1. Crear y priorizar preguntas clave.
2. Llevar a cabo una revisión sistemática de la evidencia.
3. Convocar una reunión cara a cara con los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL para revisar la evidencia, elaborar recomendaciones basadas en la evidencia y desarrollar algoritmos para la toma de decisiones.
4. Redactar una GPC sobre la gestión del cuidado médico de los adultos con síndrome de Down.
5. Convocar a un grupo focal de adultos con síndrome de Down y sus familiares para que aporten sus comentarios sobre las recomendaciones de la guía.
6. Solicitar comentarios de otros médicos.
7. Incorporar comentarios de los grupos focales y los médicos para redactar la GPC final.

A. Nivel de Recomendación (GRADE)

El Grupo de Trabajo GLOBAL utilizó el marco de la Evidencia a la Decisión del sistema de Niveles de Recomendación para Asesoramiento, Desarrollo y Evaluación (GRADE) a fin de evaluar la calidad de la base de evidencia.²³ El sistema GRADE utiliza los siguientes cuatro dominios para evaluar la solidez de cada recomendación:²⁴

- Equilibrio de los resultados deseables e indeseables
- Confianza en la calidad de la evidencia
- Valores y preferencias
- Otras implicancias (si corresponde), por ejemplo:
 - » Uso de recursos
 - » Equidad
 - » Aceptabilidad
 - » Viabilidad
 - » Consideraciones de subgrupos

Mediante la consideración de estos cuatro dominios, el Grupo de Trabajo GLOBAL determinó la solidez de cada recomendación (“Fuerte” o “Débil”). Una recomendación “Fuerte” por lo general indica una confianza alta en la calidad de la evidencia científica disponible, una diferencia de magnitud clara entre los beneficios y los daños de una intervención, los valores y las preferencias similares y la influencia entendida de otras implicancias (p. ej., uso de recursos, viabilidad). Si el Grupo de Trabajo GLOBAL tiene menos confianza después de la evaluación para todos estos dominios y considera que la evidencia adicional puede cambiar la recomendación, generalmente cataloga la recomendación como “Débil”. Es importante tener en cuenta que la terminología de GRADE (es decir, “Fuerte” frente a “Débil”) usada para indicar la evaluación para los cuatro dominios, no debe confundirse con la importancia clínica de la recomendación. Una recomendación débil aún puede ser importante para la atención clínica. Cuando hubo un nivel de certeza alto de que la recomendación sería más beneficiosa que perjudicial, pero con poca evidencia directa, se realizó una declaración de buena práctica (DBPC).

Mediante el uso de estos elementos, el nivel de cada recomendación se presenta como parte de un continuo:

- Fuerte a favor de (o “Recomendamos ofrecer esta opción...”)
- Débil a favor de (o “Sugerimos ofrecer esta opción...”)
- No hay una recomendación a favor ni en contra (o “No hay evidencia suficiente...”)
- Débil en contra de (o “Sugerimos no ofrecer esta opción...”)
- Fuerte en contra de (o “Recomendamos no ofrecer esta opción...”)

Los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL desarrollaron inicialmente todas las recomendaciones para esta GPC mediante el uso del lenguaje estándar del marco de GRADE (“sugerir” y “recomendar” para las recomendaciones fuertes y débiles correspondientes); sin embargo, dicho lenguaje se modificó para convertirlo en declaraciones ajustables al estilo editorial de JAMA para las publicaciones.

Con frecuencia, los profesionales médicos que brindan cuidados a los adultos con síndrome de Down se enfrentan a la tarea de decidir en qué situaciones se deben seguir las GPC “estándar” desarrolladas para la población general (tales como las Guías del Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos [United States Preventive Services Task Force, USPSTF]). Para la mayoría de las preguntas clave, el Grupo de Trabajo GLOBAL anticipó una escasez de investigaciones publicadas realizadas en adultos con síndrome de Down. Por lo tanto, varias preguntas clave se orientaron a identificar la evidencia epidemiológica de diferencias

en la edad de aparición de la enfermedad o la prevalencia de la enfermedad entre adultos con síndrome de Down y adultos sin síndrome de Down, para brindar una orientación con respecto a si las recomendaciones clínicas existentes podrían justificar la realización de modificaciones.

De manera similar, para varias preguntas clave, si no se identificó evidencia directa (esto es, realizada en adultos con síndrome de Down), los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL consideraron la evidencia proveniente de otras poblaciones de pacientes (p. ej., niños con síndrome de Down, adultos con DIyD) y llegaron a un consenso con respecto a si la evidencia era “lo suficientemente directa” como para informar el cuidado de los adultos con síndrome de Down. Este enfoque se ha empleado con éxito para desarrollar guías de práctica clínica basadas en evidencia mediante el uso de la metodología GRADE en contextos en los que hay una escasez de evidencia directa.²⁵

El nivel de cada recomendación hecha en las Guías GLOBAL se puede consultar en la sección “Recomendaciones”. En el Apéndice A, se puede obtener información adicional con respecto al uso del sistema GRADE.

4. Destinatarios a los que se Dirige la Guía

Los destinatarios a los que se dirige esta guía son proveedores de cuidado médico primario, con base en la comunidad (médicos, enfermeros, enfermeros especialistas, proveedores de atención de la salud conductual y asistentes médicos) que brindan atención directa a adultos. Otros grupos de partes interesadas fundamentales incluyen personas que abogan por sí mismas (adultos con síndrome de Down), sus cuidadores (padres, hermanos y trabajadores de agencias) y organizaciones de defensa (grupos nacionales y regionales de padres) que utilizarán esta información para abogar por un cuidado médico de calidad a nivel local y nacional.

Esta GPC se basa en la mejor información disponible al momento de la publicación y está diseñada para brindar información y ayudar en la toma de decisiones. No tiene por objeto definir un estándar de cuidado, y no debe analizarse ni interpretarse como una prescripción de curso exclusivo.

5. Promoción de la Salud y Cuidados Centrados en la Persona

Las variaciones en la práctica clínica ocurrirán inevitablemente y apropiadamente en la medida que los médicos consideren las necesidades de los pacientes individuales, los recursos disponibles y las limitaciones exclusivas de su comunidad, su institución o su tipo de práctica. Todo profesional del cuidado médico que utiliza esta GPC tiene la responsabilidad de evaluar cuán apropiado es aplicar esta GPC a cada adulto individual, en el contexto de cada situación clínica en particular.

6. Afiliaciones

Los siguientes autores del Grupo de Trabajo GLOBAL están afiliados con las instituciones/clínicas que se detallan a continuación: University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pensilvania (Bulova); Down Syndrome Clinic and Research Center, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland (Capone); Advocate Medical Group Adult Down Syndrome Center, Park Ridge, Illinois (Chicoine); Global Down Syndrome Foundation, Denver, Colorado (Gelaro); Departamento de Patología y Servicios de Laboratorio y Departamento de Medicina Interna, División de Hematología, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas (Harville); División de Medicina Interna General, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado (Martin); University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas

(McKelvey); School of Nursing y School of Medicine, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas (Peterson); Centro de Práctica Basada en la Evidencia [Evidence-based Practice Center] del ECRI, Center for Clinical Excellence and Guidelines, Plymouth Meeting, Pensilvania; División de Neurología, Michael J Crescenz Veterans Affairs Medical Center, Filadelfia, Pensilvania (Tsou); Developmental Disabilities - Practice-Based Research Network, Family Medicine and Community Health, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Cleveland, Ohio and Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, Ohio (Tyler); Developmental Disabilities - Practice-Based Research Network, Cleveland, Ohio (Wells); Global Down Syndrome Foundation, Denver, Colorado (Whitten).

Los siguientes miembros/contribuyentes del comité de voluntarios del Grupo de Trabajo GLOBAL están afiliados a las instituciones/clínicas que se detallan a continuación: Jarrett Barnhill, MD, DFAPA, FAACAP (Departamento de Psiquiatría, University of North Carolina, Chapel Hill, Carolina del Norte), Donald Bodenner, MD, PhD (University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas), Paul J. Camarata, MD (Departamento de Neurocirugía, University of Kansas School of Medicine, Kansas City, Kansas), Robert H. Eckel, MD (División de Endocrinología, Metabolismo y Diabetes, División de Cardiología, University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado), Anna J. Esbensen, PhD (University of Cincinnati College of Medicine, y Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio) Kamala Gullapalli Cotts, MD (Adult Developmental Disability Clinic y MacLean Center for Clinical Medical Ethics, The University of Chicago, Chicago, Illinois), James E. Hunt, MD (Departamento de Anestesiología, University of Arkansas for Medical Sciences, y División de Anestesiología y Medicina del Dolor Pediátricas, Arkansas Children's Hospital, Little Rock, Arkansas), Seth M. Keller, MD (Virtua Health, Nueva Jersey), Judy Lu Kim, MD (Departamento de Medicina, Medicina de Transición, Baylor College of Medicine, Houston, Texas), Ira T. Lott, MD (Departamento de Pediatría y Neurología, Programa para el Síndrome de Down, School of Medicine, University of California, Irvine, California), Michael T. McDermott, MD (Práctica de Endocrinología y Diabetes, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado), Joan Medlen, MEd, RD, LD, Micol Rothman, MD (División de Endocrinología, Metabolismo y Diabetes, y Departamento de Psiquiatría, University of Colorado School of Medicine, Anschutz Medical Campus, y Diabetes and Endocrinology Clinic, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado), Stephanie L. Santoro, MD, (Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts), Mary M. Stephens, MD, MPH (Adult Down Syndrome Clinic, Christiana Care Health System, Wilmington, Delaware), Elizabeth Yeung, MD (Medicina Cardiovascular, University of Colorado, Anschutz Medical Center, y División de Cardiología, Children's Hospital Colorado, Aurora, Colorado).

Nos gustaría agradecer las contribuciones de las siguientes personas a la revisión de las secciones de investigaciones futuras: Joaquín M. Espinosa, PhD (Linda Crnic Institute for Down Syndrome, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Departamento de Farmacología, University of Colorado Anschutz Medical Campus, Aurora, Colorado), Lina R. Patel, PsyD (Anna and John J. Sie Center for Down Syndrome, Children's Hospital Colorado, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado), Michael S. Rafii, MD PhD (profesor titular de Neurología, Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, California).

7. Declaración de Conflicto de Interés

M. S. Whitten y B. Gelaro actualmente trabajan en la Global Down Syndrome Foundation. Durante el desarrollo de las guías, el Dr. McGuire se desempeñó como asesor pago para la Global Down Syndrome Foundation.

El Dr. Bulova, el Dr. Capone, el Dr. Chicoine, el Dr. Harville, el Dr. McKelvey, el Dr. Martin, el Dr. McGuire, la Dra. Peterson, ECRI (la Dra. Amy Tsou, la Dra. Joann Fontanorosa, Allison Gross, Gina Giradi y la Dra. Karen Schoelles), el Dr. Tyler y M. Wells recibieron honorarios de la Global Down Syndrome Foundation por su tiempo y trabajo relacionados con las guías.

Los siguientes miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL o miembros/contribuyentes del comité de voluntarios son integrantes actuales del Grupo de Interés Médico del Síndrome de Down-USA (Down Syndrome Medical Interest Group-USA, DSMIG-USA): El Dr. Bulova, el Dr. Capone, el Dr. Chicoine, la Dra. Esbensen, el Dr. Hunt, el Dr. Keller, la Dra. Kim, el Dr. Martin, el Dr. McGuire, J. Medlen, la Dra. Peterson, la Dra. Santoro, la Dra. Stephens, B. Gelaro y M. S. Whitten.

El Dr. Capone forma parte del comité directivo del Proyecto de Guías Internacionales para la Salud en el Síndrome de Down y es un miembro actual de la junta del Grupo de Interés Médico del Síndrome de Down-USA (Down Syndrome Medical Interest Group-USA, DSMIG-USA). El Dr. Chicoine es el tesorero actual del Grupo de Interés Médico del Síndrome de Down-USA (Down Syndrome Medical Interest Group-USA, DSMIG-USA). Tanto el Dr. Capone como el Dr. Chicoine actualmente integran la junta de Asesoría Clínica para la National Down Syndrome Society y el Comité Ejecutivo de la LuMind Down Syndrome-Clinical Trials Network.

La Dra. Esbensen informa los siguientes conflictos de interés: NIH R21 HD082307: Investigadora Principal en la investigación respaldada por el gobierno (6/8/2015 al 30/6/2018), Lejeune Foundation: Investigadora Principal en la investigación respaldada por la fundación (27/12/2016 al 26/12/2017), ProPhase LLC: el trabajo de consultoría involucró a Roche Pharmaceuticals y Janssen (2011 al presente), Ovid LLC: consultoría (2018 al presente) y Roche: consultoría (2016).

El Dr. Tyler y el Dr. Keller actualmente integran la junta de la American Academy of Developmental Medicine and Dentistry. El Dr. Keller es un autor del Grupo Nacional de trabajo - Evaluación para la Detección Temprana de la Demencia (NTG-EDSD).

El Dr. Barnhill es autor del Manual de Diagnóstico para la Discapacidad Intelectual (DM-ID) y del Manual de Diagnóstico para la Discapacidad Intelectual 2 (DM-ID 2).

El Dr. Eckel informa honorarios personales recibidos de Sanofi/Regeneron, Merck, Novo Nordisk y Kowa, por fuera del trabajo presentado.

Los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL y los miembros/contribuyentes del comité de voluntarios que no se mencionan aquí, han informado que no tienen conflictos de interés.

8. Resumen de los Grupos Focales

Dentro de la comunidad de personas con discapacidad, muchas organizaciones de abogacía defienden el lema “Nunca para nosotros sin nosotros”, mediante el cual destacan la importancia de incluir las perspectivas y las voces de las personas con DIyD en cada discusión. Si bien los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL consideraron las preferencias percibidas de los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores, durante todo el proceso de desarrollo

de la guía, para brindar más oportunidades de recibir aportes, el Grupo de Trabajo GLOBAL solicitó a los adultos con síndrome de Down y a sus familiares que hicieran comentarios sobre la guía a través de un grupo focal de siete días, cuando la guía estaba cerca de completarse.

El grupo focal comenzó el 14 de octubre de 2019 y se llevó a cabo a través de una plataforma de encuestas en línea proporcionada por Corona Insights, una empresa experta en diseño de investigación de mercado. La Global Down Syndrome Foundation reclutó a los participantes a través de una red nacional de organizaciones locales dedicadas al síndrome de Down. En el grupo focal participaron veintisiete cuidadores o familiares y siete adultos con síndrome de Down, con un total de 34 participantes.

El objetivo del grupo focal era determinar si estas guías reflejaban adecuadamente las necesidades, los valores y las perspectivas de los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores. El grupo focal evaluó las reacciones iniciales a la guía, que incluyeron comentarios con respecto a la facilidad de uso, los elementos atractivos de las guías y las secciones que debían estar más claras. En el Apéndice C, se pueden obtener más detalles sobre los métodos del grupo focal.

La siguiente tabla representa los tres hallazgos clave del grupo focal. El Grupo de Trabajo GLOBAL consideró cuidadosamente estos hallazgos durante la finalización del manuscrito para garantizar que el manuscrito completo fuera adecuadamente comprensible y útil para los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores. En el Apéndice C, se pueden obtener detalles adicionales de la metodología y los hallazgos.

Hallazgos Clave del Grupo Focal sobre las Guías de Atención Médica para Adultos con Síndrome de Down
1. Los adultos con síndrome de Down y sus familias prefieren firmemente recomendaciones que eviten terminología compleja y proporcionen pasos concretos y factibles.
2. Las familias desean la mayor cantidad de información y evidencia de antecedentes de recomendaciones que difieran de las recomendaciones anteriores o que sugieran que la atención de un adulto con síndrome de Down es diferente de la atención estándar para adultos sin síndrome de Down.
3. El material y las listas de verificación adicionales proporcionadas en términos sencillos ayudarán a las familias y los adultos con síndrome de Down a sentirse más en control de su atención médica y aumentar la usabilidad.

9. Resumen de la Revisión de Pares

En vista de la cantidad comparativamente pequeña de proveedores médicos en los Estados Unidos que tienen una vasta experiencia en trabajar con adultos con síndrome de Down, el Grupo de Trabajo GLOBAL buscó la revisión de pares por parte de proveedores que trabajan fuera de esta población de pacientes, ya que muchos adultos deben acudir a ellos para recibir cuidado. El Grupo de Trabajo GLOBAL se puso en contacto con la American Academy of Developmental Medicine and Dentistry (AADMD), y su junta aprobó que sus miembros participaran en la revisión. Ocho miembros se ofrecieron como voluntarios para participar, y siete de ellos completaron la revisión de pares. Los siete miembros de la Junta de la AADMD que participaron en la revisión recibieron la introducción, las narrativas de las recomendaciones del manuscrito casi definitivo y la herramienta de lista de verificación. Los pares revisores no recibieron incentivos por sus contribuciones y aceptaron que se les reconociera como una organización. A los pares revisores se les dio 10 días para leer los tres componentes del manuscrito detallados más arriba.

Se recopilaron comentarios y se presentaron al Grupo de Trabajo GLOBAL, que tuvo la oportunidad de aceptar, rechazar o responder a cada comentario según el protocolo de la guía, la evidencia disponible y el consenso de expertos. Como resultado del proceso de revisión de pares, se actualizaron las guías.

Grupo de Trabajo GLOBAL

Grupo de Trabajo de las Guías GLOBAL sobre el Cuidado Médico de Adultos con Síndrome de Down	
Autores Principales	
Peter Bulova, MD George Capone, MD Brian Chicoine, MD Terry Odell Harville, MD, PhD, D(ABMLI), D(ABHI) Barry A. Martin, MD Dennis E. McGuire, PhD, LCSW Kent D. McKelvey, MD Moya Peterson, PhD, APRN, FNP-BC Carl Tyler, MD, MSc	
Coautores	
Bryn Gelaro, MA, LSW Michael David Wells, BS	
Global Down Syndrome Foundation	Centro de Práctica Basada en la Evidencia [Evidence-based Practice Center] del ECRI
Michelle Sie Whitten, MA, Presidenta y CEO Bryn Gelaro, MA, LSW, Directora de Iniciativas para Adultos y Proyectos Especiales	Amy Y. Tsou, MD, MSc, Investigadora pPrincipal Joann Fontanarosa, PhD, Investigadora Secundaria Allison Gross, MLS, Bibliotecaria Médica Gina Giradi, MS, Coordinadora de Proyectos Janice Kaczmarek, Gerente de Proyectos Karen Schoelles, MD, SM, FACP, Directora del EPC

Agradecimientos a Otros Colaboradores

Miembros del Comité de Voluntarios	
Jarrett Barnhill, MD, DFAPA, FAACAP Donald Bodenner, MD, PhD Paul J. Camarata, MD Kamala Gullapalli Cotts, MD Robert H. Eckel, MD Anna J. Esbensen, PhD James E. Hunt, MD Seth M. Keller, MD	Judy Lu Kim, MD Ira T. Lott, MD Michael T. McDermott, MD Joan Medlen, MEd, RD, LD Micol Rothman, MD Stephanie L. Santoro, MD Mary M. Stephens, MD, MPH Elizabeth Yeung, MD

GRACIAS A NUESTROS GENEROSOS COLABORADORES DE LA COMUNIDAD

PRINCIPALES COLABORADORES

The Ritter Family

BENEFACTORES

Down Syndrome Association of Greater Richmond
Down Syndrome Association of Minnesota
Down Syndrome Guild of Dallas
Rocky Mountain Down Syndrome Association

PRINCIPALES PATROCINADORES

Anna & John J. Sie Center for Down Syndrome
Down Syndrome Association of Central Ohio
Down Syndrome Association of Jacksonville
Down Syndrome Association of Middle Tennessee
Down Syndrome Association of Orange County
Down Syndrome Connection of the Bay Area
Down Syndrome of Louisville, Inc
Linda Crnic Institute for Down Syndrome
National Down Syndrome Congress

PATROCINADORES

Broward Gold Coast Down Syndrome Organization	Down Syndrome Association of Central Florida
ChapTer 21	Down Syndrome Association of Connecticut
Down Syndrome Affiliates in Action	Down Syndrome Association of Greater Cincinnati
Down Syndrome Alabama	Down Syndrome Association of Greater St. Louis
Down Syndrome Alliance of the Midlands	Down Syndrome Association of Northern Virginia
Down Syndrome Association for Families of Nebraska	Fun Coast Down Syndrome Association
Down Syndrome Association of Acadiana	The Family of Rya Gracyn Pierce

AMIGOS

Alan P. & Veronica C. Neuman Family Charitable Fund	Down Syndrome Foundation of Southeastern New Mexico
Alaska Down Syndrome Network	Eastern Idaho Down Syndrome Family Connect
Chattanooga Down Syndrome Society	East Texas Down Syndrome Group
Club 21 Learning and Resource Center	Families Exploring Down Syndrome of Brevard
David Egan and Family	International Mosaic Down Syndrome Association
Designer Genes of North Dakota	Kern Down Syndrome Network
Down Syndrome Association of Central California	Red River Valley Down Syndrome Society
Down Syndrome Association of Central Kentucky	Rio Grande Valley Down Syndrome Association
Down Syndrome Association of Central Oklahoma	Sampson Collaborative Law
Down Syndrome Association of Central Texas	S.M.I.L.E. on Down Syndrome
Down Syndrome Association of Delaware	Southern Arizona Network for Down Syndrome
Down Syndrome Association of the Brazos Valley	The UpSide of Downs of Northeast Ohio
Down Syndrome Association of Wisconsin, Inc.	Wisconsin Upside Down
Down Syndrome Family Connection	

Está prohibida la copia, edición o publicación de este documento. Sin embargo, está permitido proporcionar un enlace al sitio web. Las descargas e impresiones individuales gratuitas desde el sitio web también están permitidas

Tabla de Recomendaciones

Recomendaciones		Solidez de la Recomendación
<i>Problemas de conducta</i>		
1.	Cuando existe una preocupación por un trastorno de la salud mental en adultos con síndrome de Down, los profesionales médicos deben consultar a un médico con conocimiento sobre los trastornos médicos y de la salud mental y las características conductuales comunes en los adultos con síndrome de Down.	Débil a Favor
2.	Cuando existe una preocupación por un trastorno de la salud mental en adultos con síndrome de Down, los profesionales médicos deben seguir las guías de diagnóstico del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales (5.ª ed.; DSM-5). ²⁶ También se puede utilizar el Manual de Diagnóstico para la Discapacidad Intelectual 2 (DM-ID-2) ²⁷ para adaptar los criterios de diagnóstico del DSM-5.	Débil a Favor
<i>Demencia</i>		
3.	Es necesario ser cautos al diagnosticar la demencia tipo Alzheimer relacionada con la edad en adultos con síndrome de Down de menos de 40 años debido a su baja prevalencia antes de esta edad.	Débil a Favor
4.	Todos los años, los profesionales médicos deben evaluar a los adultos con síndrome de Down a partir de los 40 años y entrevistar a sus cuidadores primarios con respecto a los cambios de la funcionalidad inicial. Según el Grupo Nacional de trabajo - Evaluación para la Detección Temprana de la Demencia (National Task Group – Early Detection Screen for Dementia, NTG-EDSD), ²⁸ para identificar la demencia tipo Alzheimer en etapa inicial relacionada con la edad y/o una condición médica potencialmente reversible, se debe utilizar el deterioro en los siguientes seis dominios: • Cognición, memoria y función ejecutiva • Conducta y personalidad • Comunicación • Funcionamiento adaptativo • Deambulación y habilidades motoras • Deterioro general en las habilidades establecidas	Fuerte a favor
<i>Diabetes</i>		
5.	En el caso de los adultos asintomáticos con síndrome de Down, el tamizaje de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) mediante la hemoglobina A1c (HbA1c) o la glucosa plasmática en ayunas, se debe realizar cada 3 años, a partir de los 30 años.	Débil a Favor
6.	En el caso de cualquier adulto con síndrome de Down y obesidad mórbida, el tamizaje de la DMT2 mediante la HbA1c o la glucosa plasmática en ayunas se debe realizar cada 2 a 3 años, a partir de los 21 años.	Débil a Favor

<i>Enfermedad Cardiovascular</i>		
<i>Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica</i>		
7.	En el caso de los adultos con síndrome de Down sin antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), se debe evaluar la idoneidad de la terapia con estatinas cada 5 años, a partir de los 40 años y hacerlo mediante el uso de una calculadora de riesgo a 10 años, según lo recomienda el Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. ²⁹ para adultos sin síndrome de Down.	Débil a Favor
<i>Accidente Cerebrovascular</i>		
8.	En el caso de los adultos con síndrome de Down, los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares se deben manejar según lo que especifican las <i>Guías para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular</i> de la Asociación Americana del Corazón [American Heart Association]/la Asociación Americana del Accidente Cerebrovascular [American Stroke Association]. ³⁰	Débil a Favor
9.	En los adultos con síndrome de Down con antecedentes de cardiopatía congénita, dado el riesgo elevado de sufrir un accidente cerebrovascular cardioembólico, un cardiólogo debería realizar una evaluación cardíaca periódica y un plan de control correspondiente.	Débil a Favor
<i>Obesidad</i>		
10.	El seguimiento de los cambios de peso y la obesidad debe realizarse anualmente mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) en los adultos con síndrome de Down. Se deben adherir a las Intervenciones Conductuales de Pérdida de Peso para Prevenir la Morbilidad y la Mortalidad Relacionadas con la Obesidad en Adultos del Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF). ³¹	Débil a Favor
<i>Inestabilidad Atlantoaxial</i>		
11.	En adultos con síndrome de Down, las radiografías de rutina de la columna cervical no deben utilizarse para detectar el riesgo de lesión de la médula espinal en personas asintomáticas. En su lugar, las evaluaciones anuales de los adultos con síndrome de Down deben incluir una revisión de los signos y síntomas de mielopatía cervical mediante el uso de antecedentes específicos y el examen físico.	Débil en Contra
<i>Osteoporosis</i>		
12.	Para la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas en adultos con síndrome de Down, no hay evidencia suficiente para realizar una recomendación a favor o en contra de la aplicación de las guías establecidas de tamizaje de la osteoporosis, incluida la estimación del riesgo de fracturas; por lo tanto, la buena práctica clínica respaldaría un enfoque de toma de decisiones compartida en esta temática.	Ni a favor ni en contra
13.	Todos los adultos con síndrome de Down que sufran una fractura por fragilidad deben ser evaluados para detectar las causas secundarias de la osteoporosis, incluido el tamizaje del hipertiroidismo, la enfermedad celíaca, la deficiencia de vitamina D, el hiperparatiroidismo y los medicamentos asociados a efectos adversos sobre la salud ósea.	Débil a Favor

Tiroides		
14.	El tamizaje de hipotiroidismo en adultos con síndrome de Down se debe realizar cada 1 a 2 años a partir de los 21 años y se debe utilizar una prueba de la hormona tiroestimulante en suero.	Débil a Favor

Declaraciones de Buena Práctica		
Problemas de conducta		
1.	<i>Declaración de Buena Práctica 1:</i> se debe realizar una revisión de los factores conductuales, funcionales, adaptativos y psicosociales como parte de un historial anual que los médicos obtienen de todos los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores.	
2.	<i>Declaración de Buena Práctica 2:</i> Cuando existe una preocupación por un trastorno de la salud mental en adultos con síndrome de Down, los profesionales médicos deben evaluar las condiciones médicas que pueden presentarse con síntomas psiquiátricos y conductuales.	
Obesidad		
3.	<i>Declaración de Buena Práctica 3:</i> todos los adultos con síndrome de Down deben seguir una dieta saludable, hacer ejercicio habitualmente y controlar las calorías como parte de un enfoque integral para el manejo del peso, el control del apetito y la mejora de la calidad de vida.	
Enfermedad Celíaca		
4.	<i>Declaración de Buena Práctica 4:</i> Los adultos con síndrome de Down se deben someter a una evaluación anual para detectar signos y síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales de la enfermedad celíaca mediante el uso de antecedentes específicos, una exploración física y un juicio clínico de buena práctica.	

NARRATIVAS DE LAS GUÍAS

PROBLEMAS DE CONDUCTA

Declaración de Buena Práctica 1

Se debe realizar una revisión de los factores conductuales, funcionales, adaptativos y psicosociales como parte de un historial anual que los médicos obtienen de todos los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores.

Discusión

Los adultos con síndrome de Down deben tener acceso a un cuidado médico de una calidad equiparable a la del cuidado médico disponible para los adultos sin síndrome de Down. Esto debe incluir una revisión anual de todos los factores conductuales (estado de ánimo, atención y nivel de actividad), funcionales-adaptativos (habilidades sociales, de comunicación y de la vida diaria) y psicosociales (acontecimientos importantes de la vida, duelo y trauma) que sean relevantes y que pueden afectar el bienestar físico y mental. Debido a que las limitaciones del lenguaje expresivo y el funcionamiento intelectual pueden afectar significativamente el autoinforme y la presentación de problemas físicos o emocionales, el historial debe incluir cualquier cambio en el estado de ánimo y la conducta observado por familiares, cuidadores y otras personas importantes, especialmente aquellas que participan habitualmente en la vida diaria del adulto. Si no se informan cambios conductuales significativos, una revisión anual puede permitir a los médicos establecer un punto de referencia funcional con el cual se podría comparar un cambio o un deterioro potencial en el futuro.

Declaración de Buena Práctica 2

Cuando existe una preocupación por un trastorno de la salud mental en adultos con síndrome de Down, los profesionales médicos deben evaluar las condiciones médicas que pueden presentarse con síntomas psiquiátricos y conductuales.

Discusión

Las condiciones conductuales y de la salud mental son comunes en los adultos con síndrome de Down³² y son una causa de preocupación entre la mayoría de las familias y los cuidadores. Ante un informe de un cambio en la conducta o la funcionalidad, la mejor manera de realizar una evaluación médica y de la salud mental más profunda, es entender el diagnóstico diferencial de dichos síntomas según se expresan en los adultos con síndrome de Down. También se deben considerar la apnea del sueño, el hipotiroidismo, la enfermedad celíaca, las convulsiones, el dolor crónico, la disfagia, la pérdida de la visión o audición, y otras enfermedades médicas sistémicas.³³⁻³⁶

Recomendación

1. Cuando existe una preocupación por un trastorno de la salud mental en adultos con síndrome de Down, los profesionales médicos deben consultar a un médico con conocimiento sobre los trastornos médicos y de la salud mental y las características conductuales comunes en los adultos con síndrome de Down.

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- Las condiciones conductuales y de la salud mental son comunes en los adultos con síndrome de Down³² y son una causa de preocupación entre la mayoría de las familias y los cuidadores.
- Los beneficios de dar un diagnóstico preciso incluyen evitar realizar un diagnóstico equivocado de condiciones médicas y psiquiátricas, evitar atribuir una conducta adaptativa a un trastorno, e identificar problemas psicosociales importantes que requieren atención.
- La evaluación de las condiciones médicas subyacentes, tales como hipotiroidismo, enfermedad celíaca o apnea obstructiva del sueño (AOS), mejora significativamente la comprensión de las causas que contribuyen a los cambios conductuales o de la salud mental y mejora el tratamiento.
- La mayoría o la totalidad de los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores, valorarían mucho la identificación de las condiciones médicas que contribuyen a las condiciones de salud mental, especialmente si se utiliza para mejorar el diagnóstico y los resultados de los tratamientos.

No se identificaron estudios que compararan de forma directa los síntomas conductuales y las condiciones de salud mental en adultos con y sin síndrome de Down. Sin embargo, se identificaron pequeños estudios transversales y series de casos que describían la depresión y el deterioro funcional en adultos con síndrome de Down.^{35, 37} Los síntomas de depresión y deterioro funcional también se han asociado con una AOS de moderada a grave sin tratar.³³ Esta conexión, si se la corrobora adicionalmente, podría tener implicancias directas tanto para la prevención como para el tratamiento de la depresión y de otros trastornos de la salud mental en esta población. De manera similar, una serie de casos de 30 niños y adultos con síndrome de Down, que experimentaron una regresión funcional, describían condiciones psiquiátricas y médicas comórbidas observadas en sus casos; los problemas médicos comórbidos descritos incluían enfermedad de la tiroides, apnea del sueño y epilepsia.³⁵

Si bien los adultos con síndrome de Down y sus familiares normalmente agradecen tener la perspectiva de tratar condiciones médicas concurrentes o un trastorno de la salud mental importante, es posible que a los profesionales médicos que no están familiarizados con el cuidado de adultos con síndrome de Down les resulte desafiante implementar plenamente dichos tratamientos. Por ejemplo, esta población suele tener una peor tolerancia a los medicamentos con efectos secundarios anticolinérgicos. El tratamiento se mejora con una comprensión de la tolerancia y la intolerancia de muchas personas con síndrome de Down a determinados medicamentos y la necesidad de equilibrar esas diferencias con una mayor frecuencia de varias condiciones comórbidas. Es posible que el acceso a especialistas con conocimiento sobre el síndrome de Down sea limitado en muchas regiones de los Estados Unidos, y es fundamental que se lleven a cabo discusiones adicionales con respecto al acceso al cuidado para abordar esta escasez. El Apéndice E proporciona enlaces a una lista abreviada de recursos nacionales para el síndrome de Down y las DIyD, y a clínicas de síndrome de Down por estado.

Investigaciones Futuras

Es necesario realizar investigaciones futuras para comprender mejor los efectos de las condiciones médicas de ocurrencia simultánea sobre la conducta y la salud mental de los adultos con síndrome de Down. Es necesario contar con evidencia para determinar los enfoques más eficaces para el tratamiento cuando existen varias condiciones concurrentes.

Además, la regresión, que puede ser debilitante tanto para la persona con síndrome de Down como para las familias, requiere una mejor clasificación fenotípica y una mejor identificación de biomarcadores y de factores de estrés psicosociales que pueden contribuir a la regresión. Incluso, sería beneficiosa la identificación de posibles factores de riesgo y/o factores protectores para la salud mental en adultos con síndrome de Down.

Dada la abundancia de literatura que demuestra la inflamación periférica crónica y la neuroinflamación en el síndrome de Down,³⁸⁻⁴⁵ también es necesario realizar investigaciones para comprender el rol de la desregulación inmunitaria sobre la conducta y la salud mental en adultos con síndrome de Down.

Recomendación

2. Cuando existe una preocupación por un trastorno de la salud mental en adultos con síndrome de Down, los profesionales médicos deben seguir las guías de diagnóstico del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales (5.ª ed.; DSM-5).²⁶ El Manual de Diagnóstico para la Discapacidad Intelectual 2 (DM-ID-2)²⁷ también puede ser usado para adaptar los criterios de diagnóstico del DSM-5.

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- Las condiciones de la conducta y la salud mental en adultos con síndrome de Down son preocupaciones comunes entre la mayoría de las familias y los cuidadores.
- En lugar de confiar en el autoinforme de la angustia emocional del adulto con síndrome de Down, es importante que los médicos reconozcan que la conducta inadaptada observable puede ser sumamente informativa.
- Determinados tipos de conducta pueden ser comunes en adultos con síndrome de Down (p. ej., el diálogo consigo mismo), mientras que otras conductas pueden indicar una condición de la salud mental tratable (p. ej., agitación, irritabilidad).
- Los beneficios de realizar un diagnóstico preciso superan significativamente los daños de realizar un diagnóstico incorrecto o de no realizar ningún diagnóstico.
- La mayoría o la totalidad de los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores, valorarían mucho contar con esta información, especialmente, cuando se utiliza para mejorar el diagnóstico y los resultados de los tratamientos.

Los cambios en la conducta y las condiciones de la salud mental en adultos con síndrome de Down son causas comunes de preocupación, pero diagnosticarlas puede ser un desafío, debido a las diferencias en la presentación clínica en adultos sin síndrome de Down. Las diferencias pueden incluir habilidades del lenguaje verbal reducidas, aumento de las conductas inadaptadas, una alta incidencia de comorbilidades médicas confundentes y falta de acceso a expertos familiarizados con la salud mental, específicamente en adultos con síndrome de Down. La evaluación y el tratamiento de las condiciones médicas deberían mejorar la precisión del diagnóstico de la salud mental y mejor información para la gestión del cuidado.

Según la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, las características conductuales comunes a las que se debe prestar atención en los adultos con síndrome de Down incluyen el diálogo frecuente consigo mismo, la confusión entre personas o acontecimientos de fantasía y reales, y

la adherencia estricta a determinadas rutinas. Los médicos que interpretan las conductas que se presentan durante una historia clínica o examen mental, deben, en lugar de patologizar, tener en cuenta las características conductuales comunes de los adultos con síndrome de Down. Dichas conductas por sí solas no indican necesariamente un trastorno psiquiátrico o de la salud mental importante.⁴⁶ Es posible que estas conductas se intensifiquen durante momentos de estrés emocional, físico o de incomodidad y pueden cumplir un propósito adaptativo. Sin embargo, estas conductas también pueden volverse inadaptadas, especialmente durante momentos de estrés intenso o persistente. Además, según lo mencionado en la literatura y en concordancia con la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, con frecuencia se reportan acontecimientos estresantes de la vida como posibles desencadenantes de cambios en la conducta.³⁵ El Grupo de Trabajo GLOBAL estuvo de acuerdo en que la conducta sumamente inadaptada y los informes por parte de los cuidadores que indican un cambio demostrable en el nivel de funcionamiento, suelen sugerir la existencia de un trastorno médico y/o psiquiátrico.

Si bien no se identificaron estudios que compararan de manera directa los síntomas entre adultos con síndrome de Down y los de adultos sin síndrome de Down, una revisión sistemática que examinó tres estudios más pequeños describía la presentación clínica de la depresión en adultos con síndrome de Down.³⁷ Estos síntomas incluían anhedonia, enlentecimiento psicomotor, perturbación del sueño, estado de ánimo deprimido y deterioro funcional. Otras series de casos han informado que el autoinforme de culpa y baja autoestima es menos probable en adultos con síndrome de Down, mientras que los síntomas conductuales observables, como la falta de interés o participación en actividades que previamente se disfrutaban, el retraimiento social y el enlentecimiento o la agitación psicomotora, pueden ser síntomas más confiables de depresión en esta población.⁴⁷ Esto también concuerda con la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL.

La regresión de habilidades adquiridas previamente en adultos con síndrome de Down es otro hallazgo que debería generar mucha preocupación. El deterioro funcional general puede ser una característica distintiva de un trastorno médico o de la salud mental en esta población. Deben sospecharse y descartarse la AOS, el hipotiroidismo, las convulsiones, el dolor crónico y otras enfermedades médicas sistémicas. En una serie de casos francesa a gran escala, la regresión funcional en adultos con síndrome de Down ocurrió independientemente del nivel cognitivo previo.³⁵ Los aspectos destacados incluían síntomas psiquiátricos prominentes, conductas inadaptadas y pérdida o deterioro de habilidades para la vida diaria previamente adquiridas.

Parece probable que los adultos con síndrome de Down tengan un riesgo mayor de padecer determinados trastornos de la salud mental basados en características conductuales preexistentes, tales como la inflexibilidad cognitiva y los síntomas de internalización.⁴⁸⁻⁵⁰ Con las advertencias mencionadas más arriba con respecto a las conductas comunes, y en ausencia de herramientas válidas de diagnóstico destinadas específicamente para adultos con síndrome de Down, recomendamos usar el DSM-5²⁶ complementado con el DM-ID-2,²⁷ que es útil para reconocer trastornos de la salud mental en personas con discapacidades intelectuales y del desarrollo (DIyD).⁵¹ El DM-ID usa criterios modificados del DSM, adopta una perspectiva del desarrollo y hace hincapié en las conductas observables en ausencia del autoreporte de personas con DIyD.^{51, 52}

Investigaciones Futuras

Es necesario realizar investigaciones futuras para comprender mejor la prevalencia de condiciones específicas de la salud mental, los factores de riesgo que generan predisposición a ellas y las vulnerabilidades particulares de los adultos con síndrome de Down. Se debe desarrollar una herramienta de evaluación estandarizada para ayudar a evaluar en mayor profundidad las condiciones médicas asociadas a los problemas psiquiátricos y conductuales. El fenotipo

conductual del síndrome de Down se ha investigado exhaustivamente en niños pequeños, pero es necesario realizar más investigaciones para caracterizar este fenotipo en la adolescencia y la edad adulta. De las pocas clínicas especializadas en síndrome de Down en los Estados Unidos, muy pocas de ellas cuentan con proveedores de atención de la salud mental, y no se sabe mucho sobre la prevalencia de la condición. Es claro que es necesario contar con más datos cuantitativos y cualitativos.

La revisión de las pruebas, los tamizajes, las terapias y las intervenciones existentes validadas en adultos con DIyD para determinar si son apropiadas/útiles en adultos con síndrome de Down, debe ser una prioridad. Por ejemplo, si bien muchos médicos derivan para ABA, terapia que está reconocida y estudiada más extensamente en la comunidad del Autismo, aún no se ha realizado un estudio sobre su eficacia en las personas con síndrome de Down.

Las investigaciones futuras también deben tener como objetivo identificar los procesos metabólicos, fisiológicos e inmunitarios subyacentes en la etiología de las condiciones de la salud mental específicas en adultos con síndrome de Down, con un enfoque en los procesos que pueden afectar los niveles y/o la acción de diversos neurotransmisores (p. ej.: serotonina, norepinefrina, GABA, glutamato).^{41, 53-58} Estos esfuerzos podrían inspirar la creación de diagnósticos y estrategias terapéuticas novedosos para que los adultos con síndrome de Down gocen de una mejor salud mental.

DEMENCIA

Recomendación

3. Es necesario ser cautos al diagnosticar la demencia tipo Alzheimer relacionada con la edad en adultos con síndrome de Down de menos de 40 años, debido a su baja prevalencia antes de esta edad.

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- La prevalencia de la demencia tipo Alzheimer relacionada con la edad, aumenta con la edad en los adultos con síndrome de Down.
- La demencia relacionada con la edad es poco común o se observa con muy poca frecuencia en las personas menores de 40 años.
- Los beneficios potenciales para los adultos con síndrome de Down son muchos si los proveedores de salud evitan la atribución incorrecta de síntomas a la demencia tipo Alzheimer; considerar causas alternativas puede llevar al diagnóstico de condiciones médicas tratables.
- La mayoría de los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores valorarán mucho contar con esta información para brindar apoyo adicional y planificar los recursos.

Esta recomendación tiene por objeto reducir los diagnósticos equivocados de la demencia tipo Alzheimer relacionada con la edad en esta población. Un estudio holandés de calidad moderada, basado en la población de 506 adultos con síndrome de Down, demostró que había una mayor prevalencia de la demencia después de los 45 años.⁵⁹ Un segundo estudio⁶⁰ a gran escala basado en la población informó hallazgos similares, aunque el diagnóstico de demencia parecía basarse en datos administrativos.

Tres estudios evaluaron la prevalencia en pacientes <40 años.⁶¹⁻⁶³ Sin embargo, solamente un estudio⁶³ (n=388) usó una medida validada para el diagnóstico e informó una prevalencia del 0 % en adultos con síndrome de Down de 30 a 39 años. Dos estudios adicionales a gran escala (n >5.000 adultos con síndrome de Down)^{61, 62} no confirmaron el diagnóstico en función de las pruebas validadas, pero observaron una similar baja prevalencia en los adultos más jóvenes (de 18 a 39 años).

El diagnóstico equivocado de la demencia relacionada con la edad en adultos con síndrome de Down, puede ocurrir si los proveedores médicos no evalúan cuidadosamente otras condiciones médicas como una posible causa o factor que contribuye al deterioro funcional del adulto. Si no se presta atención minuciosa al diagnóstico diferencial y al manejo adecuado de las condiciones médicas y de la salud mental existentes, los beneficios potenciales de las intervenciones o tratamientos correctos se limitan innecesariamente. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo GLOBAL apoya el análisis minucioso y la evaluación médica exhaustiva para detectar otras etiologías médicas posibles en todas las edades, especialmente en las personas menores de 40 años.

Los beneficios potenciales de realizar un diagnóstico preciso de la demencia y/o de evaluar las condiciones médicas comórbidas tratables (como por ejemplo el hipotiroidismo o la apnea del sueño) superan significativamente los daños potenciales de subdiagnosticar la demencia tipo Alzheimer en personas menores de 40 años. Si se detecta la presencia tanto de una condición

médica como de un trastorno de la salud mental, los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores generalmente agradecen la perspectiva de contar con un tratamiento concurrente para ambas condiciones.

Investigaciones Futuras

No se ha observado que los medicamentos para la demencia aprobados para su uso en adultos sin síndrome de Down sean útiles en los adultos con síndrome de Down.⁶⁴⁻⁶⁷ Se están realizando esfuerzos para comprender mejor la prevalencia y la manifestación clínica de la sintomatología de la demencia relacionada con la edad en los adultos con síndrome de Down.⁶⁸ Una mejor comprensión de los cambios fisiológicos multisistémicos que experimentan los adultos que envejecen con síndrome de Down requiere más estudios, al igual que las condiciones médicas que contribuyen o aceleran el proceso de la demencia en sí. Desenmarañar los mecanismos patógenos de dichas condiciones y expandir el uso de biomarcadores disponibles en la práctica clínica, debe ayudar a informar la toma de decisiones y orientar los enfoques futuros para el tratamiento cuando estén disponibles.⁶⁹

Es necesario realizar investigaciones adicionales para validar los biomarcadores que se pueden utilizar para respaldar (o refutar) un diagnóstico de demencia por enfermedad de Alzheimer en la clínica. Esto permitiría a un médico que está evaluando a un adulto sintomático con síndrome de Down, detectar o descartar con seguridad la enfermedad de Alzheimer como la etiología subyacente. Actualmente podemos visualizar (y cuantificar) de forma no invasiva la presencia de los dos hallazgos patológicos clave de la enfermedad de Alzheimer: placas amiloides y ovillos neurofibrilares, ya que hay cuatro marcadores de amiloide detectables en la tomografía por emisión de positrones (Positron Emission Tomography, PET) y un marcador de tau en la PET, que están aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA). La utilidad clínica de la PET amiloide es limitada dado que es uniformemente positiva a los 40 años en personas con síndrome de Down, la PET tau ha surgido como una candidata sólida para predecir el deterioro cognitivo debido a la enfermedad de Alzheimer. Se ha demostrado que es un indicador más próximo del deterioro cognitivo relacionado con la enfermedad de Alzheimer, tanto en personas sin síndrome de Down⁷⁰ como en personas con síndrome de Down.⁷¹ Probablemente, la PET tau pueda permitir la categorización de personas con síndrome de Down que se encuentran en el estadio sintomático de la enfermedad de Alzheimer (esto es, deficiencia cognitiva o demencia leves), mientras que la presencia de amiloide cerebral elevada, según lo visualizado mediante la PET amiloide, definirá la enfermedad de Alzheimer preclínica, en la que la patología está presente sin la manifestación de síntomas. Mediante la identificación del estadio de la enfermedad de Alzheimer para cada persona con síndrome de Down, se pueden diseñar ensayos clínicos de forma más eficiente, y se puede proporcionar un pronóstico clínico más preciso a los pacientes y sus familias.

El Consorcio de Biomarcadores del Alzheimer para el Síndrome de Down (Alzheimer's Biomarker Consortium Down Syndrome, ABC-DS), financiado por los NIH⁷² y el Consorcio Europeo Horizon 21⁷³ están recopilando información fundamental sobre la historia natural de los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer en adultos con síndrome de Down, incluidas la PET amiloide y la PET tau y su relación con el diagnóstico clínico. Recientemente, se ha demostrado que los niveles en plasma de la proteína de neurofilamento ligero (NF-L) están estrechamente correlacionados con el estado clínico⁷⁴, así como también con los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer.⁷⁵ Este biomarcador en la sangre parece proporcionar una medida excelente de la neurodegeneración y muestra una estrecha correlación con la atrofia cerebral y el hipometabolismo, según lo evaluado mediante resonancia magnética (RNM) y PET con fluorodesoxiglucosa (FDG), respectivamente. Los resultados con respecto a la correlación del NF-L en plasma, el deterioro cognitivo longitudinal y la relación con los biomarcadores de la enfermedad de Alzheimer y su diagnóstico clínico en más de 500 participantes del ABC-DS se esperan para más adelante durante este año, pero los resultados hasta ahora indican tanto una sensibilidad como una especificidad superiores al 90%.

Recomendación

4. A partir de los 40 años, los profesionales médicos deben evaluar anualmente a los adultos con síndrome de Down y entrevistar a sus cuidadores primarios con respecto a los cambios de la función inicial. Según el Grupo Nacional de trabajo - Evaluación para la Detección Temprana de la Demencia (National Task Group – Early Detection Screen for Dementia, NTG-EDSD),²⁸ se debe utilizar el deterioro en los siguientes seis dominios para identificar la demencia tipo Alzheimer en etapa inicial relacionada con la edad y/o una condición médica potencialmente reversible:
 - Cognición, memoria y función ejecutiva
 - Conducta y personalidad
 - Comunicación
 - Funcionamiento adaptativo
 - Deambulación y habilidades motoras
 - Deterioro general de las habilidades establecidas

[Solidez de la Recomendación: Fuerte a Favor]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- La prevalencia de la demencia relacionada con la edad, aumenta con la edad en los adultos con síndrome de Down.
- El beneficio de la identificación y el tratamiento precoz de las causas potencialmente reversibles del deterioro cognitivo, supera los daños potenciales (realizar pruebas adicionales y obtener falsos positivos).
- La mayoría de los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores valoran mucho el diagnóstico precoz y preciso de la demencia irreversible relacionada con la edad, para modificar el apoyo existente y planificar recursos adicionales.

El deterioro cognitivo relacionado con la edad es una preocupación común para la mayoría de las familias y los cuidadores de los adultos con síndrome de Down debido a su mayor prevalencia, su desarrollo temprano y su impacto en la calidad de vida. Sin embargo, otras condiciones médicas y de la salud mental que afectan la función, tanto cognitiva como adaptativa, también son comunes en esta población y ameritan una vigilancia y un control constantes. Se ha demostrado que la prevalencia de la demencia aumenta después de los 40 años,^{59, 63}; por lo tanto, recomendamos comenzar con el tamizaje a los 40 años para respaldar la identificación de cambios potenciales en el futuro.

La evidencia de la mayor prevalencia proviene principalmente de dos estudios. Un estudio holandés (n=506 adultos con síndrome de Down)⁵⁹ observó una prevalencia alta de demencia relacionada con la edad en personas con síndrome de Down a partir de los 45 años; específicamente, la prevalencia fue del 8,9% para las personas de entre 45 y 50 años y aumentó con la edad hasta un 32% en personas de entre 55 y 59 años. Las estimaciones de la prevalencia de este estudio se basaron en medidas clínicas validadas, combinadas con entrevistas a cuidadores. Además, un estudio de baja calidad que utilizó muestras no poblacionales, de España y el Reino Unido⁶³ también informó tasas de prevalencia con un aumento exponencial de la demencia

en adultos con síndrome de Down por intervalos de cinco años, desde alrededor del 10% para las personas de entre 40 y 45 años hasta un 90 a un 100% para las personas de entre 65 y 70 años. Muchos estudios, más antiguos o de menores dimensiones, han evaluado la prevalencia utilizando variadas técnicas de muestreo y estándares de diagnóstico.⁷⁶⁻⁸¹ Si bien los estudios informaron un rango de prevalencia estimada para los distintos grupos etarios, todos los estudios observaron consistentemente una prevalencia en aumento después de los 45 años.

Una incidencia alta en los adultos mayores concuerda con la experiencia clínica de los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL. Sin embargo, dado que los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL no han observado que la demencia sintomática tipo Alzheimer relacionada con la edad sea universal (esto es, la tasa es inferior al 100%), sigue siendo importante considerar otras causas posibles. Se han observado reportes de pseudodemencia en adultos con síndrome de Down causada por enfermedad cerebrovascular, apnea del sueño grave, catatonía, hipotiroidismo, alteraciones metabólicas, deficiencias sensoriales y efectos de medicamentos.^{28, 82}

El Grupo de Trabajo GLOBAL cree firmemente que establecer un diagnóstico funcional de demencia tipo Alzheimer relacionada con la edad, requiere más que solamente cambios en la conducta o la personalidad. Normalmente, las personas con demencia de leve a moderada mostrarán cambios en múltiples dominios, incluidos la memoria y la función ejecutiva, la conducta y la personalidad, el lenguaje y la comunicación, la marcha y las habilidades motoras, las actividades de la vida diaria, la continencia y los patrones del sueño. Estos dominios provienen del manual del Grupo Nacional de trabajo - Evaluación para la Detección Temprana de la Demencia (National Task Group-Early Detection Screen for Dementia, NTG-EDSD), que fue desarrollado por expertos en la materia ²⁸ y refleja la experiencia clínica del grupo de trabajo.

Según la experiencia del Grupo de Trabajo, los hallazgos neurológicos adicionales que pueden acompañar a la demencia tipo Alzheimer relacionada con la edad en adultos con síndrome de Down incluyen convulsiones o mioclonías nuevas, movimientos extrapiramidales (parkinsonismo) y dispraxia de la marcha.

Investigaciones Futuras

Además del manual del NTG-EDSD,²⁸ hay disponibles varias herramientas más de tamizaje para la demencia específicamente para adultos con síndrome de Down o DIyD, incluido el Cuestionario de Tamizaje para la Demencia para Personas con Discapacidades Intelectuales.⁸³ La demencia podría detectarse antes y con mayor precisión con una validación y un refinamiento adicionales de estas herramientas existentes, incluida la expansión de su repertorio de aplicación y utilidad en diferentes escenarios.

Existe una necesidad crítica de contar con herramientas de evaluación prácticas, estandarizadas y validadas para su uso en la clínica, con el objetivo de diagnosticar y clasificar la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down a lo largo del espectro de habilidades intelectuales basales. El estudio del ABC-DS está evaluando una batería de casi una docena de pruebas cognitivas, algunas de las cuales se pueden usar fácilmente en la clínica como herramientas potenciales de tamizaje para evaluar el deterioro cognitivo relacionado con la enfermedad de Alzheimer. Al correlacionar el deterioro cognitivo con biomarcadores nuevos e innovadores, la clasificación clínica se basará en la patología de la enfermedad de Alzheimer y permitirá contar con diseños de ensayos clínicos eficientes.

Más allá del desarrollo adicional de biomarcadores, como por ejemplo PET amiloide, PET tau y NF-L en plasma para la clasificación de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down, así como también el desarrollo de herramientas de evaluación cognitiva válidas vinculadas a estos biomarcadores, es necesario trabajar más para comprender las características farmacocinéticas

y farmacodinámicas de los compuestos que se están probando para la enfermedad de Alzheimer en personas sin síndrome de Down. Además, será necesario considerar y desarrollar otros fármacos que se dirijan a diferentes aspectos de la cascada amiloide, incluida la modulación de la expresión de la proteína precursora del amiloide (amyloid precursor protein, APP), la proteína apolipoproteína E o tau, así como fármacos destinados a modificar el estado inmunitario en el síndrome de Down, que también se cree que contribuye al desarrollo de una patología cerebral relacionada con la enfermedad de Alzheimer. La identificación de pruebas sensibles y precisas que cuantifiquen los primeros signos del deterioro cognitivo relacionado con la enfermedad de Alzheimer en adultos con síndrome de Down, para todo el rango de función intelectual, también serán extremadamente útiles para el diagnóstico y el pronóstico, así como también para el diseño de ensayos para la enfermedad de Alzheimer preclínica.

DIABETES

Recomendación

5. En el caso de los adultos asintomáticos con síndrome de Down, el tamizaje de la diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) mediante la hemoglobina A1c (HbA1c) o glucosa plasmática en ayunas, se debe realizar cada 3 años a partir de los 30 años.
6. En el caso de cualquier adulto con síndrome de Down y obesidad mórbida, el tamizaje de la DMT2 mediante HbA1c o glucosa plasmática en ayunas se debe realizar cada 2 a 3 años a partir de los 21 años.

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

Las recomendaciones se basan en las siguientes consideraciones:

- La diabetes es una preocupación común para los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores debido a la alta prevalencia de la obesidad en personas con síndrome de Down, un factor de riesgo conocido para la diabetes en adultos sin síndrome de Down.
- Los beneficios potenciales de realizar un diagnóstico temprano, tales como reducir el desarrollo de la neuropatía, la retinopatía y la enfermedad renal asociadas con la DMT2, probablemente superen los daños potenciales asociados con el tratamiento de la diabetes (como por ejemplo hipoglucemia, efectos secundarios de medicamentos).
- La mayoría o la totalidad de los adultos con síndrome de Down, sus familias o cuidadores, valorarían mucho contar con esta información cuando se la utiliza para mejorar el diagnóstico y los resultados de los tratamientos.

Un estudio a gran escala y de buena calidad del Reino Unido, que incluyó más de 3.800 personas reportó que la prevalencia de la diabetes era significativamente mayor en adultos con síndrome de Down en comparación con adultos sin síndrome de Down, aunque el estudio no distinguió entre diabetes mellitus (DM) Tipo 1 y Tipo 2.⁶¹ La prevalencia de la diabetes para los grupos etarios de entre 16 y 30 años y ≥ 30 años fue del 3,5%, y del 5,5% para adultos con síndrome de Down, en comparación con un 0,7% y un 2,7% en controles pareados de la población general. Otro pequeño estudio canadiense⁸⁴ también comparó de forma directa la prevalencia de la diabetes, pero no halló ninguna diferencia; sin embargo, el Grupo de Trabajo GLOBAL consideró que el tamaño pequeño de la muestra de este estudio y la falta de un marco de muestreo claro basado en la población, hacía que los datos no fueran aplicables.

En las personas sin síndrome de Down, la hiperglucemia crónica secundaria a la diabetes no controlada se asocia con retinopatías, neuropatías, nefropatías y daño cardiovascular/ de los vasos sanguíneos.⁸⁵ La detección temprana y el tratamiento efectivo oportuno pueden reducir el impacto del trastorno y las complicaciones a largo plazo.⁸⁶ Sin embargo, la búsqueda de evidencia no identificó estudios en los que se evaluara si el tamizaje para la diabetes en adultos asintomáticos con síndrome de Down estaba asociado a mejores resultados clínicos. Es importante destacar que, incluso las guías más recientes del Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF) para el tamizaje de la diabetes concluyeron que la evidencia es inadecuada para determinar los beneficios y los daños directos de realizar el tamizaje frente a no realizarlo en las personas sin síndrome de Down.⁸⁵ A pesar de la ausencia de estudios que demuestren un beneficio directo en los adultos con síndrome de Down, dados los beneficios potenciales de evitar complicaciones a largo plazo, el

Grupo de Trabajo GLOBAL apoya el tamizaje en los adultos con síndrome de Down.

La Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association, ADA) recomienda realizar un tamizaje para detectar niveles anormales de glucosa en sangre y DMT2 en todos los adultos a partir de los 45 años.⁸⁷ Sin embargo, debido al envejecimiento prematuro de los adultos con síndrome de Down, la aparición más temprana de algunas condiciones (p. ej., cataratas), que también pueden aumentar en la diabetes, y la mayor prevalencia de una función alterada en los sistemas de órganos afectados por la diabetes (p. ej., sistema nervioso periférico y riñones), el Grupo de Trabajo GLOBAL concluyó que se justifica el tamizaje más temprano.⁸⁸⁻⁹⁰ Por lo tanto, recomendamos realizar el tamizaje cada 3 años, a partir de los 30 años de edad, en todos los adultos con síndrome de Down. La ADA también recomienda que, en el caso de las personas con sobrepeso u obesidad (IMC ≥ 25) con un factor de riesgo adicional, se comience con el tamizaje para detectar niveles anormales de glucosa en sangre cada 3 años y para la DMT2 después de la pubertad.⁸⁷ Debido a la alta prevalencia de la obesidad y al beneficio de la detección más temprana, en el caso de los adultos con síndrome de Down y obesidad, el tamizaje debe iniciarse a los 21 años y repetirse cada 2 a 3 años con o sin la presencia de un factor de riesgo adicional detallado por la ADA.

Además de identificar potencialmente la prediabetes, el tamizaje puede aliviar las preocupaciones de quienes tienen antecedentes familiares positivos para DMT1 o DMT2, que pueden estar preocupados por el desarrollo de la diabetes. Los daños potenciales asociados con un tamizaje más temprano incluyen la molestia temporal ocasionada por la extracción de sangre relacionada y el sobretratamiento de la diabetes después del diagnóstico, que pueden llevar a un control riguroso de los niveles de azúcar en sangre, restricciones extremas en la dieta y el uso potencial de medicamentos no beneficiosos que provocan hipoglucemia y otros efectos secundarios. A pesar de estos daños potenciales, el Grupo de Trabajo GLOBAL reconoce que los beneficios potenciales probablemente superen los daños posibles. Además, conocer los riesgos y/o la presencia de la diabetes puede motivar al adulto para que mejore su estilo de vida general. Al igual que para cualquier persona, los objetivos del control glucémico deben individualizarse y deben establecerse mediante conversaciones con el adulto con síndrome de Down, su familia y sus cuidadores. Es importante destacar que el cáncer infantil y el uso de antipsicóticos, son factores de riesgo conocidos para la diabetes,^{91, 92} y son más comunes en las personas con síndrome de Down.^{2, 61}

Investigaciones Futuras

Es necesario realizar investigaciones adicionales para determinar si las complicaciones macro/microvasculares, el daño al tejido y el daño a los órganos afectados en adultos con síndrome de Down asociados con la DMT2 no tratada, se equiparan con los observados en personas sin síndrome de Down. Dado que alterar la dieta y cumplir con programas de ejercicio puede ser difícil y, debido a que el tratamiento con medicamentos para el control de la glucemia puede ser desafiante y causar complicaciones, es importante estudiar si el tratamiento precoz de la DMT2 reduce la extensión del daño a los tejidos y los órganos afectados para reducir/prevenir las complicaciones asociadas al tratamiento. No se ha comprobado la existencia de factores de riesgo genéticos específicos para el desarrollo de la DMT2 en adultos con o sin síndrome de Down. En cierta medida, varios genes podrían estar involucrados. Estudios limitados indican que la obesidad, junto con factores ambientales, podrían generar el mayor riesgo para la DMT2 en adultos con síndrome de Down.⁹³ Es necesario realizar más investigaciones para confirmar la asociación entre el riesgo y la obesidad y para determinar las contribuciones específicas de los genes adicionales del cromosoma 21 con respecto al desarrollo de la DMT2. Comprender qué genes del cromosoma 21 pueden estar contribuyendo a la enfermedad, podría generar como resultado futuras terapias dirigidas con respecto a la DMT2.

También es necesario realizar investigaciones para definir la verdadera prevalencia y los verdaderos factores de riesgo para la DMT1 en adultos con síndrome de Down. Varias publicaciones documentan un aumento en las tasas de DMT1 en niños con síndrome de Down,⁹⁴⁻⁹⁶ pero no hay disponibles cifras definitivas para los adultos, y aún no se han identificado los factores de riesgo genéticos y/o inmunitarios.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR - ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

Recomendación

7. En el caso de los adultos con síndrome de Down sin antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA), la idoneidad de la terapia con estatinas debe evaluarse cada 5 años a partir de los 40 años y hacerlo mediante el uso de una calculadora de riesgo a 10 años, según lo recomienda el Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU.²⁹ para adultos sin síndrome de Down.

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- La cardiopatía es la causa principal de muerte en los Estados Unidos, y la enfermedad de las arterias coronarias es la causa principal de cardiopatía.⁹⁷
- Los datos disponibles son limitados y muestran una reducción moderada del riesgo, que no es bajo, de padecer cardiopatía isquémica en el caso de las personas con síndrome de Down.
- La mayoría de los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores, valorarán mucho contar con esta información para comprender el riesgo y considerar modificar los factores de riesgo.

La evidencia proveniente de dos ensayos sugiere que es posible que los adultos con síndrome de Down tengan un riesgo menor de presentar una cardiopatía isquémica. Sobey et al.⁹⁸ compararon directamente eventos ateroscleróticos en adultos australianos hospitalizados con síndrome de Down pareados con controles sin síndrome de Down. La cantidad de infartos de miocardio fue similar en el caso de los pacientes <50 años, pero significativamente menor en los adultos con síndrome de Down en comparación con los adultos sin síndrome de Down en el caso de los pacientes >50 años (8,1 % frente al 13,3 %). Dado que este estudio solo incluyó pacientes hospitalizados, es probable que estos representen sobreestimaciones de la prevalencia de estos eventos pero, no obstante, podrían sugerir una prevalencia comparativa menor en los adultos con síndrome de Down. Un segundo estudio a gran escala de pacientes del Reino Unido informó una incidencia levemente menor de cardiopatía en adultos con síndrome de Down en comparación con adultos sin síndrome de Down (relación de la tasa de incidencia de 0,9) con una prevalencia total del 1,5 % en el caso de los adultos con síndrome de Down ≥30 años.⁶¹ Si bien la estimación de la prevalencia en Alexander et al.⁶¹ es solo levemente menor en el caso de los adultos con síndrome de Down, creemos que los hallazgos podrían sobreestimar la incidencia debido a que, según la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, la prevalencia de la enfermedad de las arterias coronarias en adultos con síndrome de Down es incluso menor. Además, el estudio de Alexander no distinguía entre isquemia aterosclerótica e isquemia no aterosclerótica de condiciones tales como apnea del sueño, cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar, las cuales son más comunes en esta población⁶¹ y, según la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, se ha observado que causan cardiopatía isquémica en adultos con síndrome de Down.

La orientación de 2016 del USPSTF recomienda realizar un tamizaje para hiperlipidemia en todos los adultos de entre 40 y 75 años como parte de la evaluación del riesgo cardiovascular y el uso de una calculadora de riesgo a 10 años como punto de partida para la consideración de la

farmacoterapia.²⁹ Si bien el tamizaje y el tratamiento de la hiperlipidemia son beneficiosos en el caso de los adultos sin síndrome de Down, no hay estudios que hayan evaluado si los niveles elevados de lípidos predicen de manera similar la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) en adultos con síndrome de Down. La experiencia clínica de los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL sugiere que la ECVA es menos común en adultos con síndrome de Down pero, dadas las limitaciones de las investigaciones existentes, el Grupo de Trabajo GLOBAL consideró que no había una justificación suficiente para recomendar que los adultos con síndrome de Down se traten de manera diferente a los adultos sin síndrome de Down. Por lo tanto, recomendamos usar una calculadora de riesgo a 10 años, personalizar los objetivos para el manejo de lípidos y tener conversaciones al respecto con el adulto con síndrome de Down, su familia y sus cuidadores.

El USPSTF no recomienda el tratamiento de la hiperlipidemia en adultos sin síndrome de Down mayores de 75 años. De manera similar, la campaña “Choosing Wisely” (Elegir de Manera Inteligente) de la American Board of Internal Medicine recomienda abstenerse de recetar de forma rutinaria medicamentos para reducir los lípidos a personas con una expectativa de vida limitada.⁹⁹ La evidencia observacional más antigua sugiere que puede haber una asociación entre niveles más bajos de colesterol y un mayor riesgo de mortalidad con la edad avanzada, después de hacer ajustes por otros factores de riesgo.^{100, 101} Algunos datos recientes, sin embargo, sugieren que es posible que tratar la hiperlipidemia en personas de mayor edad sin síndrome de Down sea beneficioso.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Evaluar el momento ideal para suspender el tamizaje y el tratamiento en personas con síndrome de Down también requiere considerar la esperanza de vida más corta en promedio (60 años) para los adultos con síndrome de Down.¹⁰⁵

Los beneficios potenciales del tamizaje incluyen la reducción de eventos cardiovasculares. Además, el Grupo de Trabajo GLOBAL destaca que a las familias, especialmente aquellas con antecedentes familiares positivos para la cardiopatía isquémica, les preocupa que su familiar adulto con síndrome Down pueda desarrollar una cardiopatía isquémica y, con frecuencia, expresan su interés en el tamizaje, tal como lo recomienda el USPSTF. A la fecha, no hay datos que indiquen si los antecedentes familiares son un factor de riesgo para la enfermedad aterosclerótica de forma similar a lo que ocurre en personas sin síndrome de Down.

Además de estos beneficios potenciales, el Grupo de Trabajo GLOBAL consideró daños potenciales, incluidos problemas de cooperación para la flebotomía, el perfil desconocido de los efectos secundarios de los medicamentos para reducir el colesterol en adultos con síndrome de Down, la capacidad limitada de esta población para expresar bien el malestar (incluidos los efectos secundarios) y el potencial para la polifarmacia.

El potencial deterioro de la memoria (que se ha planteado como un presunto efecto secundario de las estatinas) genera una preocupación especial en el caso de los adultos con síndrome de Down mayores de 40 años, ya que la enfermedad de Alzheimer es más común y ocurre a una menor edad en esta población. Si bien el impacto específico de las estatinas sobre la función cognitiva en los adultos con síndrome de Down no se ha estudiado, algunos estudios bien realizados, como Chou et al., no han descrito un aumento claro en el riesgo que se observa en las personas sin síndrome de Down.¹⁰⁶

Investigaciones Futuras

Es necesario realizar más estudios para evaluar la incidencia de la enfermedad aterosclerótica en personas con síndrome de Down. Deben realizarse más estudios para evaluar los factores de riesgo modificables para la enfermedad aterosclerótica en adultos con síndrome de Down y para comprender mejor qué factores de riesgo identificados son relevantes para esta población con respecto a la prevención de la enfermedad. Es necesario estudiar en mayor profundidad el efecto del envejecimiento temprano y la expectativa de vida más corta en esta población y las

implicancias para el tamizaje y el tratamiento de los factores de riesgo ateroscleróticos. Las investigaciones futuras para abordar la prevalencia y los factores de riesgo de la isquemia cardíaca aterosclerótica y no aterosclerótica, por cada década de vida, también serían útiles para ayudar a identificar las mejores prácticas para la elección del momento oportuno y la frecuencia del tamizaje y las terapias potenciales.

Es necesario realizar investigaciones adicionales acerca de la interacción entre la función hepática, el metabolismo del colesterol, la biología vascular y la función inmunitaria para dilucidar por qué los adultos con síndrome de Down no muestran mayores tasas de enfermedad aterosclerótica a pesar de la presencia de factores de riesgo asociados con la aterosclerosis en adultos sin síndrome de Down, como por ejemplo la obesidad y el aumento de marcadores inflamatorios. Esto puede proporcionar información importante en lo que respecta al tratamiento de la aterosclerosis en personas con y sin síndrome de Down.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR - ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

Recomendación

8. En el caso de los adultos con síndrome de Down, los factores de riesgo de accidentes cerebrovasculares se deben manejar según lo que especifican las *Guías para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular de la Asociación Americana del Corazón [American Heart Association]/la Asociación Americana del Accidente Cerebrovascular [American Stroke Association]*.³⁰
9. En los adultos con síndrome de Down con antecedentes de cardiopatía congénita, dado el riesgo elevado de sufrir un accidente cerebrovascular cardioembólico, un cardiólogo debería realizar una evaluación cardíaca periódica y un plan de control correspondiente.

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

Las recomendaciones se basan en las siguientes consideraciones:

- Los accidentes cerebrovasculares son una de las causas principales de muerte en los Estados Unidos.
- La cardiopatía congénita es más común en personas con síndrome de Down.
- Los adultos con síndrome de Down con antecedentes de cardiopatía congénita tienen un riesgo elevado de sufrir un accidente cerebrovascular cardioembólico.
- La mayoría de los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores valorarán mucho contar con esta información para comprender su riesgo y tomar medidas apropiadas para la salud.

Solamente un estudio⁹⁸ comparó la cantidad de accidentes cerebrovasculares en adultos con síndrome de Down con adultos sin síndrome de Down. En comparación con los controles pareados, la cantidad de accidentes cerebrovasculares fue mayor para los adultos con síndrome de Down en los grupos etarios de entre 19 y 50 y >51 (9,8% frente al 4,9 % para los adultos ≥51 años). La edad media en el primer evento cerebrovascular fue de 41,8 (DE 22,8) años en las personas con síndrome de Down y de 57,1 (DE 17,9) años en las personas sin síndrome de Down. Los accidentes cerebrovasculares cardioembólicos fueron el tipo de accidente cerebrovascular más común. Cabe destacar que este estudio comparó solamente pacientes hospitalizados con y sin síndrome de Down y no diferenció entre accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos. Además, el estudio no proporcionó detalles sobre la enfermedad microangiopática, una posible causa de accidente cerebrovascular relacionada con la acumulación de amiloide, que se asocia a la enfermedad de Alzheimer y es más común en personas con síndrome de Down.¹⁰⁷ Actualmente, no hay una prevención disponible para este tipo de accidente cerebrovascular.

Una mayor cantidad de accidentes cerebrovasculares en adultos con síndrome de Down es congruente con los factores de riesgo conocidos. Un hecho interesante es que la hipertensión (un factor de riesgo común para el accidente cerebrovascular) es menos común en los adultos con síndrome de Down. Un estudio realizado por Alexander et al. informó una razón de la tasa de incidencia de 0,3 (para adultos con síndrome de Down en comparación con adultos sin síndrome de Down).⁶¹ Sin embargo, según la experiencia clínica del Grupo de Trabajo GLOBAL, es probable que la incidencia de la hipertensión sea incluso menor. Varias comorbilidades comunes en los adultos con síndrome de Down aumentan el riesgo de sufrir accidentes cerebrovasculares, incluidas la cardiopatía congénita previa y/o persistente, la enfermedad de moyamoya,¹⁰⁸ y la apnea obstructiva del sueño.^{8, 109} En un estudio canadiense a gran escala, se descubrió que, entre los

adultos sin síndrome de Down con cardiopatía congénita, aumenta el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular mediante la alteración del flujo y la perturbación del ritmo, 1 de cada 11 hombres y 1 de cada 15 mujeres experimentaron un accidente cerebrovascular entre los 18 y los 64 años.¹¹⁰ Los CDC informan que aproximadamente el 50% de los niños con síndrome de Down nacen con una cardiopatía congénita.¹¹¹ Si bien faltan datos sobre la prevalencia de adultos con síndrome de Down con cardiopatía congénita, sería esperable que esta se incremente con el aumento de la supervivencia y la expectativa de vida. Además, la trombosis venosa profunda en personas con defectos septales y forman oval persistente, puede provocar accidentes cerebrovasculares. Según la experiencia clínica del Grupo de Trabajo GLOBAL, deben considerarse una evaluación, un control y un tratamiento apropiados de estas condiciones, aunque aún no se han realizado estudios para evaluar si esto reducirá el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.

Se recomienda realizar una evaluación de la hiperlipidemia (véase la Recomendación 7). Las *Guías para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular* de la AHA/ASA ofrecen una orientación que incluye una herramienta de evaluación del riesgo para determinar el riesgo de sufrir un primer accidente cerebrovascular, y que aborda otros factores de riesgo, como inactividad física, obesidad y distribución de la grasa corporal, fibrilación auricular y otras condiciones cardíacas.³⁰

Cada persona que se somete a las evaluaciones y a las intervenciones para condiciones analizadas más arriba, tienen distintas capacidades para tolerar las pruebas, ya sea debido a una diferencia en el riesgo de tener complicaciones o a la necesidad de recibir sedación para someterse a las pruebas. Esto es especialmente cierto para los adultos con síndrome de Down, y estos factores deberían incluirse en las conversaciones con el adulto con síndrome de Down, su familia y sus cuidadores, como parte de un plan de control. Además, el acceso a un cardiólogo familiarizado con la cardiopatía congénita y que atienda adultos con síndrome de Down puede afectar el plan de control. Recomendamos que un cardiólogo determine el plan y el programa de control adecuados, en base a una revisión del tipo de cardiopatía congénita, el tipo de cirugía realizada y otros factores clínicos, además de considerar guías como las *Guías para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular*³⁰ de la AHA/ASA y las *Guías para el Manejo de Adultos con Cardiopatías Congénitas* de la Asociación Americana del Corazón [American Heart Association]/del Colegio Americano de Cardiología [American College of Cardiology].¹¹²

Investigaciones Futuras

Sería útil realizar investigaciones futuras para abordar la prevalencia y los factores de riesgo del accidente cerebrovascular tromboembólico y hemorrágico por cada década de vida, incluida la comprensión del impacto de la enfermedad microangiopática. Además, las investigaciones sobre el beneficio de modificar los factores de riesgo mejorarán las recomendaciones de las guías futuras. Según las recomendaciones del Grupo de Trabajo GLOBAL para la cardiopatía aterosclerótica, los datos limitados orientan las recomendaciones para el tamizaje y el tratamiento de los factores de riesgo para la aterosclerosis. Se desconoce el beneficio de reducir los niveles de lípidos en adultos con síndrome de Down para prevenir el accidente cerebrovascular, y es necesario realizar un estudio en mayor profundidad sobre este tema. Además, es necesario realizar más estudios para comprender el tamizaje y la prevención de posibles complicaciones a largo plazo en el caso de los adultos que han tenido una cardiopatía congénita.

También es necesario realizar investigaciones futuras para definir los impactos multidimensionales de la cardiopatía congénita a lo largo de la vida, incluso si se repara mediante cirugía, sobre el metabolismo, la función cardiovascular, la respuesta inmune (especialmente en los casos que involucran una timectomía durante una cirugía cardíaca) y de qué manera estos eventos pueden modificar el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular, hipertensión pulmonar, trastornos autoinmunes y otras comorbilidades.¹¹³⁻¹¹⁵ También será necesario realizar investigaciones futuras para comprender mejor la diferencia en las cascadas de trombosis y coagulación en el síndrome de Down¹¹⁶ y de qué manera afectan el riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.

OBESIDAD

Declaración de Buena Práctica 3

Todos los adultos con síndrome de Down deben seguir una dieta saludable, hacer ejercicio habitualmente y controlar las calorías como parte de un enfoque integral para el manejo del peso, el control del apetito y la mejora de la calidad de vida.

Discusión

La declaración de buena práctica se basa en las siguientes consideraciones:

- La obesidad es frecuente en adultos con síndrome de Down; por lo tanto, el sobrepeso/la obesidad y las consecuencias relacionadas con la salud son preocupaciones comunes para los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores.
- La mayoría o la totalidad de los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores valorarían mucho poder reducir las consecuencias del sobrepeso/la obesidad sobre la salud.

Según la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores identifican frecuentemente al sobrepeso/a la obesidad y las consecuencias sobre la salud como temas de preocupación. Mantener una dieta saludable, controlar el apetito, vigilar el control de las porciones, mantener la regularidad de las comidas y ejercitar en forma periódica son medidas generalmente reconocidas para mantener la buena salud y la calidad de vida.

La experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL respalda la incorporación de la actividad física a las rutinas diarias, así como fomentar las actividades que impulsan la socialización y limitan la conducta sedentaria. El Grupo de Trabajo GLOBAL recomienda la toma de decisiones compartida en la elección de la dieta y la actividad. Los programas estructurados de ejercicio y nutrición requieren una planificación deliberada y el compromiso del adulto, de los familiares y de los cuidadores, incluidos aquellos cuidadores de los programas de día, los hogares grupales y las escuelas.

Recomendación

10. El seguimiento de los cambios de peso y la obesidad debe realizarse anualmente mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC) en los adultos con síndrome de Down. Se debieran seguir las Intervenciones Conductuales de Pérdida de Peso para Prevenir la Morbilidad y la Mortalidad Relacionadas con la Obesidad en Adultos, del Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF).⁵¹

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- La obesidad es frecuente en adultos con síndrome de Down; por lo tanto, el sobrepeso/la obesidad y las consecuencias relacionadas con la salud son preocupaciones comunes para los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores.
- Los beneficios de mantener un peso y un IMC óptimos parecen superar los posibles perjuicios de hacer un seguimiento de la obesidad y recomendar los tratamientos adecuados.

- La mayoría o la totalidad de los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores valorarían mucho poder reducir las consecuencias del sobrepeso/la obesidad sobre la salud.

Ninguna de las publicaciones revisadas informó el efecto de una dieta saludable, el ejercicio regular y/o el control de las calorías sobre las complicaciones médicas que conlleva la obesidad en adultos con síndrome de Down. La calidad de la evidencia sobre intervenciones para la pérdida de peso en esta población fue baja, con múltiples estudios pequeños de corta duración y grandes intervalos de confianza que no mostraron cambios estadísticamente significativos en el IMC o en la composición de la grasa corporal^{117, 118} Estos estudios también excluyeron a los adultos con síndrome de Down que tenían otras condiciones médicas concurrentes, tales como problemas ortopédicos, cardíacos o enfermedades metabólicas, lo que limita drásticamente su generalización a la población adulta con síndrome de Down. Los adultos con síndrome de Down de 40 años o más ya presentan múltiples problemas médicos típicos de la población geriátrica.¹¹⁹

La ausencia de pérdida de peso que se señala en estos estudios no es sorprendente porque los programas estudiados se centraban únicamente en la intervención de ejercicio, sin una restricción calórica o un componente dietético. Los programas con componentes combinados de ejercicio y dieta han sido más eficaces en adultos obesos sin síndrome de Down, pero aún no se han estudiado en adultos con síndrome de Down.¹²⁰ En cuanto a otros resultados, se produjo una mejora estadísticamente significativa en la salud cardiovascular en estudios seleccionados de adultos con síndrome de Down, mientras que otros estudios mostraron que el ejercicio mejoraba el equilibrio, la fuerza muscular y la resistencia.¹²¹ A pesar de la ausencia de efecto de grupo, los beneficios fueron limitados para algunas personas; por ejemplo, en una serie de casos de 6 adultos con síndrome de Down, después de una intervención de natación, un adulto ya no necesitó insulina para la diabetes.¹²²

Varios factores identificados en la literatura y respaldados por la experiencia clínica del Grupo de Trabajo GLOBAL pueden predisponer a esta población al aumento de peso, incluida la falta de control sobre sus entornos, la exposición a malas elecciones de alimentos y la falta de orientación nutricional. Las condiciones médicas, tales como el hipotiroidismo, la apnea obstructiva del sueño y ciertos medicamentos, como los estrógenos orales y los psicotrópicos utilizados para tratar la depresión u otras enfermedades mentales, pueden contribuir al aumento de peso.^{123, 124} El Grupo de Trabajo GLOBAL también observó que el escaso control del apetito/la saciedad y la preferencia por alimentos poco saludables también contribuyen a la obesidad.

Los adultos con síndrome de Down se enfrentan a varios obstáculos para mantener la actividad física en el tiempo. Las diferencias fisiológicas en la función autonómica, como por ejemplo la baja frecuencia cardíaca y la baja presión sanguínea, pueden hacer que el ejercicio sea menos eficiente o mal tolerado.¹²⁵ El Grupo de Trabajo GLOBAL también observó que los trastornos mentales, tales como la depresión, la fatiga y la baja motivación, pueden crear barreras para mantener la actividad física. La presencia de hiperflexibilidad articular, el bajo tono muscular (hipotonía) y los problemas de equilibrio (probablemente asociados a la atrofia cerebelosa documentada), pueden imponer obstáculos adicionales para algunos tipos de actividad física. Tener múltiples comorbilidades médicas (neurológicas, musculoesqueléticas, cardíacas y pulmonares) es otra barrera difícil y común para lograr acondicionamiento físico en esta población.

A pesar de la elevada prevalencia de la obesidad y de las múltiples barreras analizadas, el Grupo de Trabajo GLOBAL señala que no todos los adultos con síndrome de Down serán obesos. La inercia clínica y las barreras antes mencionadas pueden llevar a los médicos a ignorar o minimizar la consideración de la obesidad como una condición modificable en adultos con síndrome de Down. Puede ser difícil superar las actitudes predominantes que cuestionan si la obesidad puede ser tratada una vez que ya está presente, pero el Grupo de Trabajo GLOBAL señaló

que el aumento de peso puede estar impulsado principalmente por la falta de actividad física y/o por hábitos alimenticios poco saludables. Las familias que toman medidas decisivas pueden ayudar a su familiar con síndrome de Down a estabilizar o a perder peso. Según la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, los adultos han conseguido el éxito al participar en actividades grupales altamente sociales (p. ej., baile, Zumba), al trabajar con un entrenador personal o al participar en deportes de equipo a través de las Olimpiadas Especiales.

A pesar de la falta de datos confiables sobre los efectos de los programas integrales que combinan dieta y ejercicio en esta población, creemos que el cumplimiento de las guías del USPSTF, incluida la intervención conductual intensiva según corresponda, también beneficiaría a los adultos con síndrome de Down.¹²⁶ La evidencia sugiere que el ejercicio es generalmente seguro en esta población, con la advertencia de que la mayoría de los estudios no informaron de las enfermedades médicas comórbidas que pueden requerir la exclusión o limitar la participación.¹²¹

Para permanecer atentos a la obesidad, es imperativo realizar mediciones de peso precisas y oportunas y hacer un seguimiento del IMC. Conforme a la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, los cambios rápidos en el peso y el IMC pueden ser motivo de preocupación e intervención, incluso si aún no se encuentran en el rango de la obesidad (IMC >30 kg/m²).

Investigaciones Futuras

Las investigaciones futuras podrían centrarse en la regulación fisiológica del peso, el metabolismo energético y la regulación del apetito en adultos con síndrome de Down. Debería hacerse especial hincapié en las vías conocidas que regulan estos procesos, como los circuitos hormonales de la leptina y la grelina, cuya desregulación podría afectar al control del apetito en las personas con síndrome de Down.¹²⁷ Otros estudios deberían centrarse en el impacto de otras comorbilidades, como por ejemplo la apnea obstructiva del sueño y el hipotiroidismo, que se sabe que afectan a estos procesos fisiológicos en personas sin síndrome de Down.^{128, 129} Los estudios de la función hepática, la biología del tejido adiposo y el microbioma oral e intestinal probablemente revelarían información adicional a este respecto. Estudios recientes han demostrado una mayor prevalencia de la Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico (Nonalcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) en niños con síndrome de Down,¹³⁰ pero aún no se han definido las repercusiones de estos hallazgos en los resultados de salud en la edad adulta.

Los estudios sobre las consecuencias del sobrepeso y la obesidad sobre la salud en adultos con síndrome de Down, también ayudarían a orientar las futuras recomendaciones sobre atención en salud. Los problemas de salud mental, tales como la depresión y las condiciones médicas específicas que crean barreras para mantener el estado y la participación sostenida en el ejercicio, deben comprenderse mejor en relación con esta población. Es preciso seguir modificando y adaptando las estrategias de acondicionamiento físico existentes en un esfuerzo por eliminar, siempre que sea factible, las barreras que se presentan, incluida la realización de estudios de diferentes modalidades de ejercicio que podrían abordar el problema de la hiperflexibilidad articular, la hipotonía y la disminución de la función cerebelosa.¹³¹⁻¹³³

INESTABILIDAD ATLANTOAXIAL

Recomendación

11. En adultos con síndrome de Down, las radiografías de rutina de la columna cervical no deben utilizarse para detectar el riesgo de lesión de la médula espinal en personas asintomáticas. En su lugar, las evaluaciones anuales de los adultos con síndrome de Down deben incluir una revisión de los signos y síntomas de mielopatía cervical mediante el uso de antecedentes específicos y examen físico.

[Solidez de la Recomendación: Débil en Contra]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- Según criterios radiográficos, la inestabilidad atlantoaxial (IAA) se produce en aproximadamente el 10% de los adultos con síndrome de Down; sin embargo, la lesión de la médula espinal resultante directamente de la IAA radiográfica parece ser infrecuente entre los adultos con síndrome de Down.
- Ningún estudio ha examinado si existe una correlación entre la IAA detectada en las radiografías y la incidencia de lesiones de la médula espinal.
- El tamizaje de personas asintomáticas con radiografías, no solo contribuye a costos potencialmente innecesarios, sino que puede dar lugar a una restricción innecesaria de la participación de las personas en las actividades físicas.
- La búsqueda de signos de mielopatía mediante el uso de antecedentes específicos y la exploración física es de bajo costo y bajo riesgo.
- Se debe emplear un enfoque de toma de decisiones compartida que destaque los posibles beneficios y perjuicios de la restricción de la participación en actividades de alto riesgo.

La IAA, identificada por las radiografías de la columna cervical, ocurre en aproximadamente el 10% de los adultos con síndrome de Down.^{7, 134} En un estudio transversal de 197 personas con síndrome de Down en Australia, con edades comprendidas entre los 16 y los 31 años, se encontró que la incidencia de IAA era del 8,1%.¹³⁴ Una revisión retrospectiva de las historias clínicas españolas evaluó la prevalencia de la subluxación atlantoaxial en personas con síndrome de Down de 17 a 65 años de edad, que se encontraban en seguimiento en un gran centro de referencia terciario.⁷ En 144 personas, la prevalencia de la subluxación atlantoaxial en las radiografías fue del 11% en las personas de 17 a 35 años, del 2% en las de 30 a 39 años y del 0 % en las de 40 años o más. En particular, ninguno de los estudios indicó si las personas de los grupos con y sin inestabilidad/subluxación, tenían signos o síntomas de mielopatía.

El uso de la radiografía cervical para identificar la IAA pretende identificar a las personas con riesgo de sufrir una lesión de la médula espinal durante la actividad física. Sin embargo, aparte de estos estudios de calidad moderada que informan sobre la prevalencia de la IAA, la evidencia relativa a cómo manejar la IAA siguen siendo escasas. Por ejemplo, ningún estudio ha evaluado si el tamizaje de adultos asintomáticos con síndrome de Down, mediante radiografías cervicales, afecta el riesgo de lesión de la médula espinal. Del mismo modo, ningún estudio ha evaluado si las personas en las que se identifica una IAA en las radiografías de la columna cervical, tienen un mayor riesgo de progresión a una lesión de la médula espinal.

El Grupo de Trabajo GLOBAL observó que los casos reportados de lesiones de la médula espinal en personas con síndrome de Down, derivadas por IAA son relativamente infrecuentes. La publicación de 1995 del Comité de Medicina Deportiva de la Academia Americana de Pediatría (AAP) *Atlantoaxial Instability in Down Syndrome: Subject Review [Inestabilidad Atlantoaxial en el Síndrome de Down: Revisión del Tema]* señalaba que solo 41 casos bien documentados de IAA sintomática se habían descrito en la literatura publicada.¹³⁵ Además, los organizadores de las Olimpiadas Especiales han informado que no se han producido lesiones de la médula espinal en las más de 50.000 personas con síndrome de Down que han participado en actividades de las Olimpiadas Especiales durante 20 años¹³⁶.

Evitar las lesiones de la médula espinal es importante, dado el potencial de morbilidad significativa e incluso de muerte. Sin embargo, los beneficios del tamizaje de personas asintomáticas mediante radiografías cervicales son inciertos. Las cargas potenciales de la obtención de radiografías cervicales incluyen el costo adicional y la exposición a la radiación, así como también la restricción de participar en actividades físicas para las personas identificadas con IAA, las cuales pueden ser beneficiosas para la salud física y psicológica. Los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL reconocen que los adultos con síndrome de Down y sus familias/cuidadores pueden diferir en las elecciones de los riesgos que prefieren correr. Por lo tanto, debe emplearse un enfoque de toma de decisiones compartida que ponga de relieve los posibles beneficios y perjuicios de restringir la participación en actividades de alto riesgo.

Si se identifican síntomas o signos comunes de compromiso de la médula espinal, está indicado realizar un estudio adecuado (que incluye radiografías y otras pruebas de imágenes). Los síntomas comunes de compromiso de la médula espinal señalados por el Grupo de Trabajo GLOBAL incluyen alteración de la marcha, debilidad en las piernas, debilidad en las manos (caída de objetos), incontinencia de aparición reciente o dificultad para mantener la cabeza erguida. Otros signos presentes en la exploración física son la debilidad en uno o ambos brazos y/o piernas, reflejos osteotendíneos anormales, clonus o un reflejo plantar anormal.

Investigaciones Futuras

Es necesario realizar investigaciones para comprender mejor la verdadera incidencia de la IAA sintomática en adultos con síndrome de Down, qué factores son predictivos del futuro desarrollo de síntomas y qué intervenciones son mejores para prevenir las lesiones de la médula espinal. También es necesario realizar investigaciones para comprender mejor si el tamizaje de la mielopatía con antecedentes específicos y examen físico tiene un buen valor predictivo de la patología. En el caso de las personas sintomáticas, podría ser muy beneficioso estudiar el impacto comparativo sobre la morbilidad y la mortalidad del enfoque conservador (espera vigilante) frente a la intervención quirúrgica. La práctica de las precauciones universales apoyaría a los proveedores médicos a usar una posición adecuada del cuello de todas las personas con síndrome de Down durante todos los procedimientos o tratamientos médicos, y un futuro estudio sobre el cumplimiento relacionado con esta práctica, podría reforzar las oportunidades de mejorar la educación médica. Asimismo, es necesario realizar más estudios sobre el impacto de la restricción de la actividad como medida preventiva y sobre el bienestar general.

OSTEOPOROSIS

Recomendación

12. Para la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas en adultos con síndrome de Down, no hay evidencia suficiente para realizar una recomendación a favor o en contra de la aplicación de las guías establecidas de tamizaje de la osteoporosis, incluida la estimación del riesgo de fracturas; por lo tanto, la buena práctica clínica respaldaría un enfoque de toma de decisiones compartida en esta temática.

[Solidez de la Recomendación: Ni a favor ni en contra]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- La evidencia es inadecuada en lo que respecta a la prevención de la osteoporosis en adultos con síndrome de Down, incluido cuándo realizar el tamizaje de la osteoporosis, cómo interpretar los valores de la densidad mineral ósea (DMO), cuáles deben ser los umbrales para iniciar la farmacoterapia y cómo elegir los agentes farmacológicos.
- No hay evidencia que compare la eficacia de las medidas preventivas en personas con síndrome de Down frente a las que no lo tienen.
- Los modelos disponibles de estimación del riesgo de fracturas se han derivado de datos epidemiológicos de adultos sin síndrome de Down.
- La epidemiología de las fracturas por fragilidad en adultos con síndrome de Down no se conoce bien, pero probablemente difiere significativamente de la de los adultos sin síndrome de Down.
- El análisis de la toma de decisiones compartida debe incluir los riesgos potenciales, los beneficios y las incertidumbres en torno al tamizaje de la osteoporosis y a las posibles medidas preventivas, tales como la medicación, el ejercicio y los suplementos de vitamina D.

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea asociada a la edad que se caracteriza por una alteración de la microarquitectura del esqueleto y un recambio mineral óseo anormal, lo que conlleva un mayor riesgo de fracturas. Las decisiones clínicas relacionadas con el tamizaje, el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se basan en el conocimiento de la epidemiología de las fracturas óseas de una población.

El modelo de riesgo de fracturas más utilizado, los Instrumentos de Evaluación para el Riesgo de Fracturas (FRAX), se derivó de estudios en los que participaron 60.000 hombres y mujeres sin síndrome de Down.¹³⁷ Dado que los adultos con síndrome de Down tienen en general una menor expectativa de vida, una menor densidad mineral ósea y un mayor riesgo de sufrir causas secundarias de osteoporosis, no se espera que el modelo FRAX prediga con exactitud el riesgo de fracturas en adultos con síndrome de Down.

Además, la interpretación de los valores de referencia de la DMO es complicada en poblaciones clínicas cuyos fenotipos se asocian a un tamaño corporal pequeño y/o a una baja estatura (p. ej., los adultos con síndrome de Down) y puede requerir la medición volumétrica de la DMO u otras formas de medir las características óseas relevantes para el riesgo de fracturas en lugar de basarse en la DMO.¹³⁸ Carfi et al. compararon la DMO de 234 adultos italianos con síndrome de Down, con

una edad media de 37 años, con datos comparativos derivados del conjunto de datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos de 2009-2010. Estratificando por edad, la DMO ajustada del cuello femoral fue significativamente menor para la cohorte con síndrome de Down de 40 años o más; la DMO ajustada de la columna lumbar fue significativamente menor para la cohorte con síndrome de Down para todos los grupos de edad, excepto los mayores de 60 años.¹³⁸ Es imposible interpretar y aplicar clínicamente estos resultados del estudio sin el correspondiente conocimiento de la epidemiología de las fracturas por fragilidad de esta población.^{138, 139} Además, ningún estudio ha examinado críticamente la utilidad clínica del tamizaje mediante densitometría ósea (DEXA) para la osteoporosis en adultos con síndrome de Down.

Los bifosfonatos son el fármaco más comúnmente prescrito para prevenir y tratar la osteoporosis. Los datos preliminares basados en la evaluación histológica post mórtem de una sola persona con síndrome de Down¹⁴⁰ y un pequeño estudio que examinaba los marcadores de recambio óseo¹⁴¹ han sugerido que la reducción de la formación ósea, más que la excesiva reabsorción ósea, puede impulsar la dinámica esquelética observada en los adultos con síndrome de Down; sin embargo, estos resultados no se han observado de forma consistente.¹⁴² Los medicamentos sin bifosfonatos pueden llegar a ser el tratamiento más eficaz para la osteoporosis en adultos con síndrome de Down.¹⁴³ Sin embargo, no se dispone de datos sobre la seguridad o eficacia comparativa de los bifosfonatos o de cualquier otro tratamiento para la osteoporosis en adultos con síndrome de Down. Los efectos adversos graves de los bifosfonatos incluyen la ulceración esofágica por comprimidos alojados en el esófago; esto es especialmente preocupante en los adultos con síndrome de Down, que tienen altas tasas de dismotilidad esofágica.¹⁴⁴ Existe un significativo potencial uso excesivo de la terapia con bifosfonatos en adultos con síndrome de Down basándose únicamente en valores bajos de DMO sin claridad sobre el beneficio terapéutico o el daño potencial.

Al Grupo de Trabajo GLOBAL le preocupaba que la aplicación de algoritmos de diagnóstico y tratamiento desarrollados y validados para adultos sin síndrome de Down con un riesgo medio de osteoporosis pudiera conducir a un sobrediagnóstico y un tratamiento potencialmente ineficaz y/o perjudicial en adultos con síndrome de Down. Por lo tanto, dado el estado actual de evidencia inadecuada para respaldar el tamizaje de la osteoporosis en adultos con síndrome de Down, en personas sin antecedentes de fractura por fragilidad, recomendamos un modelo de toma de decisiones compartida para analizar los posibles riesgos, beneficios e incertidumbres en torno al tamizaje de la osteoporosis, la ingesta nutricional pertinente (p. ej., calcio y vitamina D) y los medicamentos preventivos en adultos con síndrome de Down.¹⁴⁴ Este análisis debería incluir el valor potencial del ejercicio con pesas para la salud ósea; la evidencia sugiere que, en general, es seguro en esta población, con la advertencia de que la mayoría de los estudios no informan de las condiciones médicas comórbidas, que puedan requerir la exclusión o limitar la participación.¹²¹

Recomendación

13. Todos los adultos con síndrome de Down que sufran una fractura por fragilidad deben ser evaluados para detectar las causas secundarias de la osteoporosis, incluido el tamizaje del hipertiroidismo, la enfermedad celíaca, la deficiencia de vitamina D, el hiperparatiroidismo y los medicamentos asociados a efectos adversos sobre la salud ósea.

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- Las posibles etiologías secundarias de la osteoporosis son más frecuentes en adultos con síndrome de Down que en adultos sin síndrome de Down.

- Muchas de estas condiciones son tratables sin que supongan una carga significativa para el adulto con síndrome de Down.
- Reconocer y mejorar las etiologías secundarias de la osteoporosis en adultos con síndrome de Down puede suponer beneficios para la salud más allá del impacto potencial sobre el riesgo de fracturas.

En adultos con síndrome de Down, los posibles factores de riesgo de fracturas osteoporóticas son la inactividad física¹⁴⁵ y las condiciones médicas asociadas a la osteoporosis secundaria, tales como el hipogonadismo,¹⁴⁶ la menopausia prematura,¹⁴⁷ el hiperparatiroidismo¹⁴⁸ y los trastornos asociados a la malabsorción, como por ejemplo la enfermedad celíaca.¹⁴⁹ Todos estos factores de riesgo de osteoporosis secundaria parecen ser más frecuentes en personas con síndrome de Down en comparación con su prevalencia en adultos sin síndrome de Down.¹⁵⁰ No hay estudios que hayan evaluado el impacto de la identificación y el tratamiento de las causas secundarias de la osteoporosis en adultos con síndrome de Down sobre los resultados clínicos. Sin embargo, dada la mayor prevalencia de estas causas secundarias de osteoporosis, y el hecho de que muchas de estas condiciones pueden corregirse sumando beneficios para la salud, además de la mejora de la salud ósea, el Grupo de Trabajo GLOBAL recomienda realizar una evaluación médica de las causas secundarias de osteoporosis.

En adultos sin síndrome de Down, el papel de los suplementos de vitamina D para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis está siendo objeto de una revisión crítica y de una reevaluación.¹⁵¹ La deficiencia y la insuficiencia de vitamina D son frecuentes en adultos con síndrome de Down. Asimismo, la evidencia de baja calidad indica que el hiperparatiroidismo secundario debido a la deficiencia de vitamina D, una causa secundaria de osteoporosis, puede ser más frecuente en adultos con síndrome de Down y que la administración de suplementos de vitamina D puede normalizar los niveles elevados de la hormona paratiroidea y mejorar los marcadores de recambio óseo.¹⁵² En estos estudios, parece que la administración de suplementos de vitamina D en adultos con síndrome de Down no se asoció con daños.^{148, 152}

Además de las consideraciones relacionadas con la ingesta de vitamina D, el Grupo de Trabajo GLOBAL aconseja un enfoque integral para prevenir la osteoporosis y sus complicaciones, que incluya asegurar una ingesta dietética adecuada de calcio, medidas de reducción del riesgo de caídas, optimización de la visión y fomento de la actividad física con pesas, tal como se recomienda para los adultos sin síndrome de Down.¹⁵³

Investigaciones Futuras

Las prioridades de investigación relacionadas con la salud ósea de los adultos con síndrome de Down deben comenzar con un conocimiento básico de la epidemiología de las fracturas óseas y la identificación de los factores de riesgo específicos de esta población. A partir de esta información, pueden derivarse modelos de predicción de fracturas específicos para el síndrome de Down. Es necesario aclarar el papel predictivo y el valor de la DMO u otras medidas de calidad ósea. La eficacia comparativa de los medicamentos y otras intervenciones para la prevención y el tratamiento de la fractura osteoporótica en adultos con síndrome de Down requiere un estudio cuidadoso.¹⁴³ También es necesario realizar investigaciones futuras para determinar si las personas con síndrome de Down muestran diferencias en la actividad de los osteoblastos y osteoclastos a lo largo de la vida, si las tasas de mineralización y recambio óseo varían en los adultos con síndrome de Down, así como también el papel de los genes del cromosoma 21 en estos procesos.^{154, 155} Los resultados de estas investigaciones podrían conducir a diagnósticos y tratamientos más inmediatos y específicos para las personas con síndrome de Down.

TIROIDES

Recomendación

14. El tamizaje del hipotiroidismo en adultos con síndrome de Down debe realizarse cada 1 a 2 años a partir de los 21 años y se debe utilizar una prueba de la hormona tiroestimulante (TSH) en suero.

[Solidez de la Recomendación: Débil a Favor]

Discusión

La recomendación se basa en las siguientes consideraciones:

- La prevalencia del hipotiroidismo es elevada en adultos con síndrome de Down y va aumentando a lo largo de su vida.
- El tamizaje basado únicamente en los síntomas es difícil. La fatiga, el aumento de peso y el estreñimiento son frecuentes en los adultos con síndrome de Down. Esto probablemente disminuye la precisión diagnóstica de la historia clínica y la exploración.
- La TSH en suero es la mejor prueba de tamizaje del hipotiroidismo para la gran mayoría de las situaciones clínicas de pacientes ambulatorios.
- En opinión de algunos miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL, la prueba para medir los niveles de T4 libre también puede ayudar a orientar las decisiones de tratamiento¹⁵⁶, y ésta puede realizarse de forma concomitante con la TSH (por razones prácticas) o posteriormente (si la TSH es anormal).
- Según la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, la identificación del hipotiroidismo y el posterior tratamiento producen mejores resultados clínicos que la espera para iniciar el tratamiento después de que se presenten signos y síntomas evidentes.
- El tratamiento con suplementos de hormonas tiroideas es económico y seguro si se realiza con un seguimiento individualizado.
- Dada la gran cantidad de complicaciones potenciales y los órganos afectados en el hipotiroidismo, es probable que los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores estén de acuerdo en que los beneficios potenciales del tamizaje de laboratorio superan los riesgos.

Tres estudios (que varían de baja a alta calidad) demuestran que la prevalencia del hipotiroidismo es mayor en adultos con síndrome de Down que en adultos sin síndrome de Down.^{7, 61, 157} En conjunto, estos estudios captaron a más de 4.000 personas e identificaron una prevalencia del hipotiroidismo del 39 al 61%. Esta tasa es sustancialmente más alta en comparación con la prevalencia en adultos sin síndrome de Down en los Estados Unidos: alrededor del 5,9% en mujeres y el 2,3% en hombres mayores de 60 años.¹⁵⁸ Además, los estudios que informaron de la prevalencia por edad sugieren que esta aumenta con la edad. Por ejemplo, en un estudio a gran escala del Reino Unido⁶¹ de más de 3.800 personas, se encontró que la prevalencia aumentaba del 39% en adultos con síndrome de Down <30 al 51% en adultos ≥30 años. Es importante destacar que, aunque el hipotiroidismo es más frecuente entre las mujeres sin síndrome de Down, este sesgo de sexo no se observa en las personas con síndrome de Down, ya que ambos sexos tienen un alto riesgo de hipotiroidismo^{159, 160}.

Identificar el hipotiroidismo en adultos con síndrome de Down presenta dificultades específicas. Síntomas tales como el aumento de peso y el estreñimiento, que suelen asociarse con el hipotiroidismo en adultos, son comunes independientemente del estado tiroideo. Según la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, ningún síntoma es patognomónico del hipotiroidismo. Además, los adultos con síndrome de Down pueden tener dificultades para reconocer o verbalizar claramente síntomas como la fatiga y la intolerancia a la temperatura, lo que puede complicar el reconocimiento de las personas verdaderamente sintomáticas. Por estos motivos, no es adecuado basarse únicamente en los síntomas y signos para realizar el tamizaje. El Grupo de Trabajo GLOBAL concluyó que para identificar esta condición tratable en adultos con síndrome de Down es necesario realizar un tamizaje de laboratorio de rutina cada 1 o 2 años, según el criterio del médico, teniendo en cuenta el riesgo, los daños y las preferencias de cada paciente.

Ningún estudio ha evaluado si el tamizaje con niveles de TSH o de T4 mejora los resultados clínicos en adultos con síndrome de Down. Sin embargo, dada la alta prevalencia del hipotiroidismo, el Grupo de Trabajo GLOBAL consideró que el tamizaje de TSH en suero ofrece más beneficios que riesgos. Además, algunos de los miembros del Grupo de Trabajo GLOBAL, aunque no todos, consideraron que la medición de los niveles de T4 libre también puede ayudar a orientar las decisiones de tratamiento.¹⁵⁶ Tal medición puede realizarse de forma concomitante con la TSH (por razones prácticas) o posteriormente (si la TSH es anormal). Las limitaciones potenciales asociadas a las pruebas incluyen problemas con la flebotomía, tales como la ansiedad y el tiempo. Sin embargo, la identificación precisa del hipotiroidismo ofrece importantes beneficios. El hipotiroidismo puede causar cambios mentales y aumento de peso que, una vez presentes, pueden ser devastadores y difíciles de corregir. El tratamiento del hipotiroidismo, cuando se controla, es seguro y puede mejorar algunos de los problemas que experimentan los adultos con síndrome de Down, como por ejemplo el estreñimiento, la piel seca y la fatiga. Por lo tanto, es muy probable que las pruebas realizadas a los adultos asintomáticos con síndrome de Down produzcan más beneficios que perjuicios.

Investigaciones Futuras

Es necesario realizar investigaciones para identificar los resultados médicos adversos, así como también las posibles repercusiones sociales y psicológicas del hipotiroidismo no tratado. Se necesitan estudios para determinar el nivel preciso de TSH a partir del cual se manifiestan los problemas y en qué plazo pueden corregirse con tratamiento. Es necesaria una caracterización detallada del sistema inmunitario según las décadas de vida, para caracterizar mejor los valores de corte normales y la variedad de anticuerpos presentes en los adultos con síndrome de Down. Una mejor comprensión de los valores normales con correlación clínica puede ser significativo no solo para la enfermedad tiroidea, sino también para el espectro de autoinmunidad (lupus eritematoso sistémico, celiaquía, condiciones dermatológicas) más común en el síndrome de Down. La investigación sobre la aplicabilidad clínica de marcadores biológicos predictivos (anticuerpos antitiroideos) y el descubrimiento de nuevos marcadores (proteómicos y moleculares del ADN) que preceden a la enfermedad, son específicamente pertinentes en esta población.

Además, hay evidencia fuerte que apoya la idea de que el hipotiroidismo en personas con síndrome de Down está causado por una enfermedad tiroidea autoinmune (ETA). Muchos estudios han documentado que los autoanticuerpos dirigidos a la glándula tiroidea se asocian a la gravedad del hipotiroidismo en el síndrome de Down,¹⁵⁹⁻¹⁶² y tanto la enfermedad de Graves como la de Hashimoto son más frecuentes en el síndrome de Down.¹⁶³ Dado que los trastornos autoinmunes tienden a confluir en personas sin síndrome de Down, el diagnóstico de hipotiroidismo en una persona con síndrome de Down podría indicar un mayor riesgo de presentar otras condiciones autoinmunes más frecuentes en esta población, tales como la enfermedad celíaca o diversos trastornos cutáneos autoinmunes más frecuentes en el síndrome de Down (p. ej., dermatitis atópica, alopecia areata, psoriasis, hidradenitis supurativa, vitíligo).¹⁶³

ENFERMEDAD CELÍACA

Declaración de Buena Práctica 4

Los adultos con síndrome de Down se deben someter a una evaluación anual para detectar signos y síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales de la enfermedad celíaca mediante el uso de antecedentes específicos, una exploración física y un juicio clínico de buena práctica.

Discusión

La declaración de buena práctica se basa en las siguientes consideraciones:

- Los estudios han descubierto que la enfermedad celíaca es más frecuente en personas con síndrome de Down que en personas que no lo tienen.
- Los signos y síntomas pueden ser difíciles de detectar en algunos adultos con síndrome de Down debido a las dificultades de comunicación, y los signos y síntomas pueden coexistir con otras comorbilidades comunes.
- Los médicos deben evaluar anualmente las características gastrointestinales, dermatológicas, conductuales, neurológicas y reumatológicas de la enfermedad celíaca a través del uso de los antecedentes específicos y el examen físico.
- Aunque se ha demostrado que la determinación del tipo de antígeno leucocitario humano (human leukocyte antigen, HLA) es útil para identificar el riesgo de enfermedad celíaca en personas sin síndrome de Down y en niños con síndrome de Down, la utilidad en adultos con síndrome de Down aún no se ha establecido plenamente.
- A pesar de que la inmunoglobulina A (IgA) y la IgA-antitransglutaminasa tisular (tTG) en suero son clínicamente útiles en personas sin síndrome de Down, el valor de corte de rutina para el positivo no parece correlacionarse bien con los síntomas de la enfermedad celíaca y los resultados de la biopsia intestinal en las personas con síndrome de Down, según las observaciones del Grupo de Trabajo GLOBAL y deducido a partir de las publicaciones citadas.
- Si los antecedentes y el examen físico suscitan dudas sobre la enfermedad celíaca, considere la posibilidad de remitir a los médicos más familiarizados con las pruebas específicas para confirmar el diagnóstico de la enfermedad celíaca en adultos con síndrome de Down.

Los estudios demuestran que la enfermedad celíaca es más frecuente en niños con síndrome de Down.^{164, 165} Sin embargo, la prevalencia o el tratamiento de la enfermedad celíaca en adultos con síndrome de Down no están bien estudiados. Por lo tanto, el consenso del Grupo de Trabajo GLOBAL es que se realice como mínimo un tamizaje anual que tome en consideración los antecedentes específicos y el examen físico respecto de las características de la enfermedad celíaca. En función de los resultados, puede estar justificado realizar más evaluaciones y pruebas para confirmar el diagnóstico. Debe considerarse la posibilidad de derivar a los médicos que estén familiarizados con la enfermedad celíaca en adultos con síndrome de Down, específicamente en lo que respecta a la evaluación, las pruebas y la interpretación de los resultados de las mismas. El diagnóstico de la enfermedad celíaca en adultos con síndrome de Down es un desafío por muchas razones. En primer lugar, la enfermedad celíaca puede causar una serie de síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales (como deposiciones blandas, diarrea y cólicos abdominales), y es posible que las

personas solo presenten un subconjunto de los síntomas. La detección de estos signos y síntomas puede ser especialmente difícil en adultos con síndrome de Down debido a las limitaciones en la capacidad de comunicación. Además, muchos de estos signos y síntomas son comunes en esta población, incluso en personas sin enfermedad celíaca. Por ejemplo, las molestias abdominales en los adultos con síndrome de Down pueden deberse al estreñimiento crónico, que es un problema común en quienes tienen (y no tienen) hipotiroidismo. Sin embargo, los riesgos de autoinmunidad subyacentes del hipotiroidismo también pueden suponer un riesgo para la enfermedad celíaca, por lo que la evaluación de la enfermedad celíaca puede seguir estando justificada.

En personas con síntomas de enfermedad celíaca, las pruebas de diagnóstico de la enfermedad celíaca implican pruebas de laboratorio (IgA anti-tTG) y la confirmación con una biopsia del intestino delgado. Sin embargo, según la experiencia del Grupo de Trabajo GLOBAL, la elevación leve de IgA anti-tTG (basada en los rangos de laboratorio de rutina) es común en el síndrome de Down y no se correlaciona necesariamente con la enfermedad como ocurre en aquellos sin síndrome de Down. Se desconoce el valor de corte exacto para un rango “normal” en personas con síndrome de Down. La obtención de una biopsia del intestino delgado (utilizada como prueba de confirmación) es un desafío no solo por el procedimiento, sino también por la anestesia, que presenta riesgos únicos para las personas con síndrome de Down.

Los datos de niños con síndrome de Down que tienen la enfermedad celíaca indican que el análisis del HLA y los niveles suficientemente elevados de IgA anti-tTG en suero son útiles para establecer el diagnóstico solo cuando se presentan diversos síntomas, incluidos los gastrointestinales (GI), conductuales, erupciones cutáneas y otras características de la enfermedad autoinmune. Por lo tanto, el Grupo de Trabajo GLOBAL recomienda analizar los antecedentes específicos prestando especial atención a los síntomas GI, los cambios conductuales, las erupciones cutáneas y los síntomas de otros posibles trastornos autoinmunes para detectar la posibilidad de enfermedad celíaca. El tamizaje de las características clínicas de la enfermedad celíaca es el primer paso, al que seguirán las pruebas de laboratorio adecuadas, según sea necesario, para confirmar el diagnóstico. En algunos casos, el Grupo de Trabajo GLOBAL sugiere que puede ser apropiado realizar una dieta sin gluten en casa.

Muchos siguen considerando que la biopsia del intestino delgado es el método de referencia para diagnosticar la enfermedad celíaca. Como informaron Uibo et al., la presencia de síntomas, con IgA anti-tTG positiva, y la expresión del heterodímero HLA-DQA1*05:01/DQB1*02:01, se correlaciona exactamente con los resultados de la biopsia y, por tanto, puede considerarse en lugar de una biopsia para diagnosticar la enfermedad celíaca en niños con síndrome de Down.¹⁶⁶ Husby et al. han sugerido que un valor de corte de laboratorio más alto para los niveles de IgA anti-tTG puede ser útil para diagnosticar la enfermedad celíaca en niños en lugar de una biopsia del intestino delgado.¹⁶⁷ No queda claro si la detección de una elevación de los niveles de IgA anti-tTG, con resultados negativos de la biopsia, podría ser predictivo de una futura enfermedad, especialmente en aquellos que expresan los factores de riesgo específicos de la enfermedad celíaca HLA-DQ2.

Csizmadia et al. observaron que el 8% de los niños con síndrome de Down examinados y evaluados para detectar la enfermedad celíaca recibieron finalmente el diagnóstico (aproximadamente ocho veces la prevalencia del ~1% en personas sin síndrome de Down).¹⁶⁴ El valor predictivo positivo (VPP) fue del 31% para la asociación de niños con síndrome de Down que expresan el heterodímero HLA-DQA1*05:01/DQB1*02:01 y la enfermedad celíaca. Asimismo, hubo ausencia de enfermedad celíaca, con un valor predictivo negativo (VPN) del 100% en aquellos que no expresan los factores de riesgo HLA de enfermedad celíaca. Por lo tanto, las pruebas de HLA pueden tener un beneficio clínico en las personas con síndrome de Down que expresan el heterodímero HLA-DQA1*05:01/DQB1*02:01 y tienen riesgo de presentar la enfermedad, pero no son una herramienta de diagnóstico definitiva sin una evaluación clínica.

Las decisiones clínicas sobre la necesidad de realizar una biopsia del intestino delgado y evitar el gluten son complejas. Los datos de niños sugieren que la enfermedad celíaca puede diagnosticarse sin una biopsia del intestino delgado, por lo que los riesgos del procedimiento deben discutirse caso por caso. Los datos basados en la evidencia de los informes citados indican que la dieta sin gluten beneficia a los adultos con síndrome de Down que tienen enfermedad celíaca, y el Grupo de Trabajo GLOBAL sugiere que un ensayo de una dieta sin gluten con respecto a los cambios en los síntomas puede ser una herramienta clínica útil en algunos casos.

Investigaciones Futuras

Será necesario realizar investigaciones futuras para definir mejor el valor predictivo de los autoanticuerpos y los resultados de la tipificación HLA para evaluar el riesgo de desarrollar enfermedad celíaca en adultos con síndrome de Down. En la discusión del Grupo de Trabajo GLOBAL se informa que los valores de IgA anti-tTG en suero son más elevados en personas con síndrome de Down que en personas sin síndrome de Down, pero no siempre existe una correlación con los síntomas. Esto podría explicarse por la presencia de otros factores inmunitarios que contribuyen a la gravedad de la enfermedad más allá de los autoanticuerpos, como la desregulación de linajes de linfocitos T importantes en el control de la autoinmunidad.³⁸ Futuros estudios que comparen las magnitudes de los valores de IgA anti-tTG podrían ayudar a definir “valores de corte” más adecuados para adultos con síndrome de Down. Además, también se necesitan más estudios longitudinales para determinar si las personas en las que se detectan valores elevados de IgA anti-tTG, pero los resultados de la biopsia del intestino delgado son negativos, pueden correr el riesgo de desarrollar la enfermedad en el futuro, especialmente en aquellos con alelos HLA-DQ2 heredados de alto riesgo, como lo identificados en personas sin síndrome de Down. El valor potencial de la identificación del tipo de HLA, una vez en la vida, para mejorar la estratificación del riesgo, debe evaluarse cuidadosamente tanto desde una perspectiva clínica como económica, ya que puede tener un rol importante para el diagnóstico y las opciones de tratamiento en adultos con síndrome de Down. Dado que la trisomía 21 es un acontecimiento estocástico de segregación cromosómica inadecuada durante la gametogénesis, la frecuencia de los alelos HLA de alto riesgo codificados en el cromosoma 6 no sería diferente entre las personas con y sin síndrome de Down. En cambio, es probable que el aumento de la tasa de autoinmunidad se deba a la desregulación inmunitaria causada por la copia extra del cromosoma 21, lo que afectaría al valor predictivo de las pruebas de HLA. Por lo tanto, la correlación general del tipo de HLA, los niveles de IgA anti-tTG, otros marcadores inmunitarios y los resultados de la biopsia del intestino delgado en adultos con síndrome de Down requiere más estudios.

APÉNDICE A: METODOLOGÍA DE REVISIÓN DE EVIDENCIA

A. Desarrollo de Preguntas Clave

Al Grupo de Trabajo GLOBAL se le encargó la tarea de identificar las preguntas clave (PC) para guiar la revisión sistemática de la literatura sobre el tratamiento de pacientes con síndrome de Down (SD). Estas preguntas se desarrollaron en consulta con el Centro de Práctica Basada en la Evidencia [Evidence-based Practice Center] del ECRI y abordaron temas clínicos de máxima prioridad para los pacientes con SD. Debido a la limitación de recursos, no se pudieron incluir todas las PC desarrolladas en la revisión sistemática de la evidencia. Las PC siguen el marco de población, intervención, comparación, resultado, tiempo y entorno (population, intervention, comparison, outcome, timing and setting, PICOTS) para las preguntas de evidencia, según lo establecido por la Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención de la Salud (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ). La tabla A-1 ofrece una breve descripción de la tipología PICOTS. Las PC finales se enumeran en la Tabla A-2.

Tabla A-1. PICOTS¹⁶⁸

Elemento PICOTS	Descripción
Población, Pacientes o Problema	Una descripción de los pacientes de interés. Incluye las condiciones, las poblaciones o subpoblaciones, la gravedad o el estadio de la enfermedad, las condiciones concurrentes y otras características o datos demográficos del paciente.
Intervención o Exposición	Se refiere a los tratamientos o enfoques específicos utilizados con el paciente o la población. Incluye dosis, frecuencia, métodos de administración de tratamientos, etc.
Comparación	Describe las intervenciones o la atención que se está comparando con las intervenciones de interés descritas arriba. Incluye alternativas como placebo, fármacos, cirugía, cambios en el estilo de vida, estándar de atención, etc.
Resultado	Describe los resultados específicos de interés. Los resultados pueden incluir resultados a corto, mediano y largo plazo, o resultados específicos tales como la calidad de vida, las complicaciones, la mortalidad, la morbilidad, etc.
Tiempo, si corresponde	Describe la duración de tiempo que es de interés para la intervención en particular del paciente y el resultado, el beneficio o el daño que se produzca (o que no se produzca).
Entorno, si corresponde	Describe el entorno o contexto de interés. El entorno puede ser una ubicación (como atención primaria, especializada u hospitalaria).

a. Población(es)

- Adultos de 18 años o más con un diagnóstico de SD.

b. Intervenciones

La siguiente tabla enumera las intervenciones, los factores de diagnóstico y los factores de pronóstico que abarca esta revisión sistemática. Las intervenciones y los factores se enumeran según las PC que abordan.

Tabla A-2. PICOTS Utilizados para la Revisión de Evidencia

Pregunta Clave	Intervenciones o Factores
1	Síntomas clínicos de depresión, TOC, trastorno del estado de ánimo, catatonia, ansiedad y trastorno desintegrativo/de regresión en adultos con SD (versus los síntomas en adultos sin SD)
2	Herramientas de evaluación psicosocial: • Cuestionario de 9 preguntas sobre la salud del paciente (PHQ-9) • Evaluación de Reiss [Reiss Screen] • “¿Ha habido algún cambio en la conducta/función en comparación con el año anterior?” • Cuestionario para el cuidador o el paciente
3	Prevalencia de la demencia en adultos con SD
4	Prevalencia de la diabetes (tipo 1 o 2) en adultos con SD
	• Hemoglobina A1c (cuando se usa en pacientes asintomáticos) • Glucosa en ayunas • Prueba de tolerancia a la glucosa oral
	Obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²)
5	Prevalencia de enfermedad de las arterias coronarias y accidente cerebrovascular (secundarios a la aterosclerosis) en adultos con SD
	Tratamientos para la hiperlipidemia: • Estatinas • Aspirina 81 mg/día
6	Tratamientos para la obesidad, como por ejemplo: • Asesoramiento sobre la dieta y el ejercicio por parte del médico • Programas de ejercicio • Asesoramiento sobre la dieta • Fentermina • Xenical® (orlistat) • Otros medicamentos alternativos
	Varios valores de corte del IMC
7	Prevalencia de la inestabilidad atlantoaxial en adultos asintomáticos con SD
	• Radiografía • TC • RNM • Otras modalidades de imagen

Pregunta Clave	Intervenciones o Factores
8	Prevalencia de osteoporosis, osteopenia, fracturas por compresión espinal y fracturas de cadera y fémur en adultos con SD
	DEXA
	Factores del estilo de vida: - No ambulatorio Marcadores séricos: - Vitamina D - Calcio - Hormona paratiroidea - Hormona estimulante de la tiroides
	Tratamientos para la osteoporosis: - Bisfosfonatos - Vitaminas - Raloxifeno - Terapia de reemplazo hormonal - Otros suplementos
9	Prevalencia del hipotiroidismo en adultos con SD
	Pruebas de diagnóstico para el hipotiroidismo: - Hormona estimulante de la tiroides - T4 libre - Anticuerpo antiperoxidasa tiroidea (Anti-TPO) - Antitiroglobulina
	Levotiroxina
	Anti-TPO Antitiroglobulina
10	tTG IgA IgA total
	tTG IgA IgA total
	HLA tipo DQ2 o DQ8
	Dieta libre de gluten

AVD: actividades de la vida diaria; TC: tomografía computarizada; IMC: índice de masa corporal; DEXA: densitometría ósea; SD: síndrome de Down; IgA: inmunoglobulina A; RNM: resonancia magnética nuclear; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; tTG: transglutaminasa tisular; TSH: hormona estimulante de la tiroides

c. Resultados

En la tabla A-3, se enumeran los resultados de interés para esta revisión sistemática. Los resultados se enumeran por la PC que abordan.

Tabla A-3. Resultados

Pregunta Clave	Resultados
1	Síntomas de depresión, TOC, trastornos del estado de ánimo, catatonía, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno desintegrativo/de regresión
2	- Diagnóstico preciso del trastorno médico (p. ej., hipotiroidismo) versus el trastorno de salud mental - Mejora de los resultados funcionales, como por ejemplo: » AVD » Colocación en un centro de vida asistida/residencia de ancianos
3	Prevalencia de la demencia en adultos con SD <45 años versus ≥45 años
4	- Diferencia en la prevalencia de la diabetes (SD versus la población general) Resultados del tamizaje de la diabetes en la población con SD - Resultados cardiovasculares (enfermedad de las arterias coronarias, accidente cerebrovascular) - Comorbilidades de la diabetes (neuropatía, degeneración macular, enfermedad renal) - Resultados funcionales (AVD, colocación en un centro de vida asistida/residencia de ancianos)
5	- Diferencia en la prevalencia de la enfermedad de las arterias coronarias de origen aterosclerótico (SD versus la población general) - Diferencia en la prevalencia del accidente cerebrovascular secundario a la enfermedad aterosclerótica (SD versus la población general) - Disminución de la enfermedad de las arterias coronarias, la demencia o el infarto de miocardio - Cambios en los resultados funcionales, que incluyen los siguientes: » Colocación en un centro de vida asistida/residencia de ancianos » AVD
6	- Eventos adversos relacionados con el tratamiento - Mejora de la apnea obstructiva del sueño - Dolor (incluido el dolor articular) - Osteoartritis - Cardiopatía - Diabetes - Salud mental - Cambios en el estado funcional, que incluyen los siguientes: » AVD » Colocación en un centro de vida asistida/residencia de ancianos » Ayuda del cuidador » Capacidad ambulatoria - Calidad de vida

Pregunta Clave	Resultados
7	- Diferencia en la prevalencia de la inestabilidad atlantoaxial en adultos asintomáticos (SD versus la población general) - Resultados clínicos, que incluyen los siguientes: » Dolor de cuello » Mielopatía cervical » Capacidad para deambular » Debilidad » Otros déficits neurológicos » Cantidad de cirugías » Complicaciones quirúrgicas - Eventos adversos relacionados con las imágenes
8	Diferencia en la prevalencia (SD versus la población general) - Osteoporosis, osteopenia, fracturas (compresión espinal, de cadera o fémur), precisión diagnóstica Utilidad clínica del tamizaje mediante DEXA para la osteoporosis: - Rendimiento clínico - Tiempo hasta el tratamiento - Tasa de fractura Valor predictivo de los factores de riesgo para: - Osteopenia, osteoporosis, fractura Resultados clínicos después del tratamiento: - Cantidad de fracturas por compresión, de cadera y de fémur - Caídas - Calidad de vida - Dolor - Cambios en el estado funcional, que incluyen los siguientes: » AVD » Colocación en un centro de vida asistida/residencia de ancianos » Capacidad para deambular
9	- Prevalencia del hipotiroidismo en adultos con SD - Precisión diagnóstica de TSH, T4 libre, anticuerpos antitiroideos - Resultados clínicos después del tratamiento: » Fatiga, cambios de peso, estreñimiento » Resultados funcionales (AVD, capacidad para deambular) - Utilidad clínica de los anticuerpos antitiroideos para detectar la enfermedad tiroidea en pacientes con otras enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca, artritis reumatoide, lupus, alopecia areata) » Rendimiento diagnóstico » Tiempo hasta el diagnóstico » Tiempo hasta el tratamiento » Mejora de los resultados funcionales

Pregunta Clave	Resultados
10	• Precisión diagnóstica de tTG IgA e IgA total en pacientes sintomáticos • Utilidad clínica de tTG o IgA total para el tamizaje en pacientes asintomáticos » Rendimiento diagnóstico » Tiempo hasta el diagnóstico » Tiempo hasta el tratamiento » Mejora de los resultados funcionales (AVD) • Riesgo de por vida de enfermedad celíaca comprobada por biopsia • Resultados clínicos después de una dieta sin gluten » Dolor abdominal, hinchazón, flatulencias, erupción cutánea, diarrea, enfermedad de reflujo, pérdida de peso

AVD: actividades de la vida diaria; DEXA: densitometría ósea; SD: síndrome de Down; IgA: inmunoglobulina A; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; tTG: transglutaminasa tisular; TSH: hormona estimulante de la tiroides

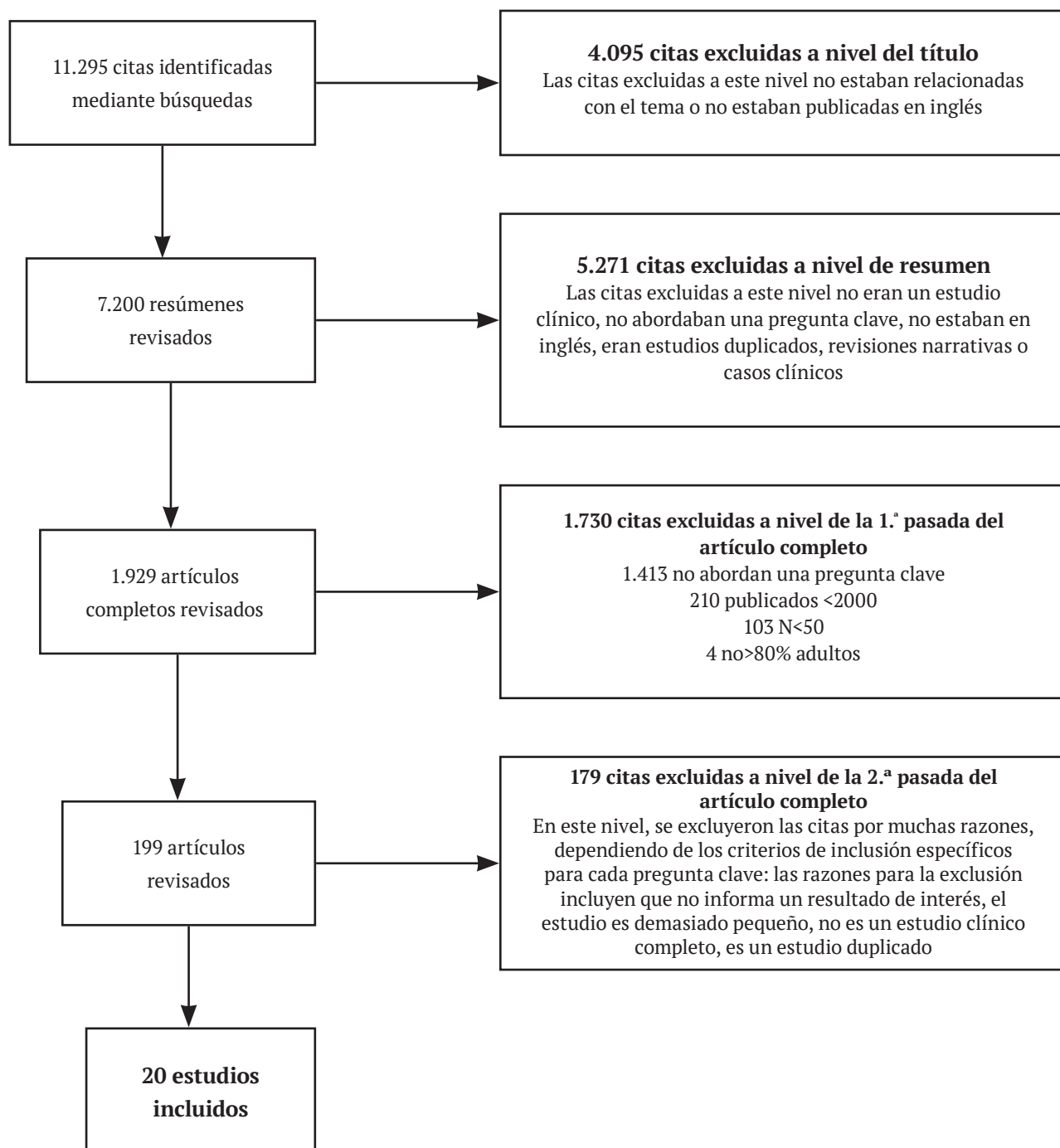
B. Realización de la Revisión Sistemática

En función de las decisiones tomadas por el Grupo de Trabajo GLOBAL en relación con el alcance, las PC y las declaraciones PICOTS, el Centro de Práctica Basada en la Evidencia [Evidence-based Practice Center] del ECRI elaboró un protocolo de revisión sistemática antes de llevar a cabo la revisión. El Grupo de Trabajo GLOBAL aprobó el protocolo. Este describe en detalle el conjunto final de PC, la metodología que se utilizará durante el proceso de revisión sistemática y los criterios de inclusión/exclusión que se aplicarán a cada estudio potencial, incluido el tipo de estudio, el tamaño de la muestra y los criterios PICOTS.

a) Base de Evidencia

Las búsquedas en la literatura identificaron 11.295 citas. De ellas, 4.095 fueron excluidas a nivel de revisión del título por ser estudios no relacionados con el tema o porque no estaban en inglés. Las 7,200 citas restantes se revisaron a nivel de resumen y se excluyeron 5.271 por no ser un estudio clínico, no abordar una PC, no estar en inglés, por ser un estudio duplicado, una revisión narrativa o un caso clínico. Se excluyeron 1.730 citas adicionales después de la revisión inicial del texto completo del artículo; se excluyeron 179 artículos posteriores después de una revisión adicional por una variedad de razones, incluida la falta de informe del resultado de interés, muy pocos pacientes o por ser estudios duplicados. Las razones de la exclusión también se resumen en la Figura 1. Se incluyeron veinte artículos* como evidencia para esta revisión (véase la Tabla A-4 a continuación).

a) Base de Evidencia (Cont.)



*Se realizó una búsqueda de literatura actualizada el 6 de agosto de 2020; se identificaron e incluyeron 2 artículos adicionales.

Tabla A-4. Base de Evidencia para las Preguntas Clave

Número de la Pregunta	Pregunta	Cantidad de Estudios
1	En los adultos con SD, ¿los síntomas clínicos de depresión, TOC, trastorno del estado de ánimo, catatonia, TAG y trastorno desintegrativo/de regresión difieren de los de la población general?	1 revisión sistemática (RS), 1 estudio
2	En adultos con SD, ¿la realización de una evaluación psicosocial (mediante la evaluación clínica, el cuestionario del cuidador o del paciente) para detectar los trastornos de salud mental (como por ejemplo depresión, ansiedad, TOC, psicosis, trastorno desintegrativo/de regresión) mejora el reconocimiento y el diagnóstico de las condiciones médicas o los resultados de salud?	0 estudios
3	¿Cuál es la prevalencia de la demencia en adultos con SD por década?	5 estudios*
4	¿Cuál es la prevalencia de la diabetes (tipo I o II) en adultos con SD en comparación con la población general (por década)? ¿El tamizaje de la diabetes en adultos asintomáticos con SD mejora los resultados clínicos? ¿Deberían los adultos con SD y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²) someterse a un tamizaje con más frecuencia?	3 estudios
5	¿Cuál es la prevalencia de la enfermedad de las arterias coronarias y el accidente cerebrovascular secundarios a la aterosclerosis en adultos con SD (en comparación con la población general)? En adultos con SD e hiperlipidemia, ¿el tratamiento del colesterol total, las LDL o los triglicéridos mejora los resultados clínicos?	2 estudios
6	¿Los tratamientos para la obesidad son seguros y eficaces para reducir las complicaciones de la obesidad (apnea obstructiva del sueño, dolor articular, cardiopatía, diabetes, problemas de salud mental) o para mejorar la calidad de vida en adultos con SD? ¿Qué IMC objetivo es óptimo para reducir las comorbilidades de la obesidad en adultos con SD?	2 RS
7	¿Cuál es la prevalencia de la inestabilidad atlantoaxial en adultos asintomáticos con SD (en comparación con la población general)? ¿Mejora los resultados el tamizaje de la inestabilidad atlantoaxial en adultos asintomáticos con SD (esto es, sin síntomas ni hallazgos en el examen) mediante imágenes (radiografía, TC, RNM)?	2 estudios

Número de la Pregunta	Pregunta	Cantidad de Estudios
8	(a) ¿Cuál es la prevalencia de osteopenia, osteoporosis, compresión espinal y fracturas de cadera o fémur en el SD (por década de vida) en comparación con la población general? (b) ¿Cuál es la utilidad clínica del tamizaje mediante DEXA de pacientes adultos asintomáticos con SD (para detectar osteopenia u osteoporosis)? (c) En adultos con SD y sin antecedentes conocidos de baja densidad ósea, ¿los factores del estilo de vida o los marcadores séricos (vitamina D, calcio, PTH o TSH) predicen el diagnóstico de osteopenia, osteoporosis o fractura? (d) ¿Qué tratamientos farmacológicos son eficaces para prevenir las fracturas osteoporóticas en adultos con SD?	7 estudios
9	(a) ¿Cuál es la prevalencia por década del hipotiroidismo en adultos con SD? (b) ¿Cuál es la precisión diagnóstica de la TSH, la T4 libre y los anticuerpos antitiroideos para el hipotiroidismo en adultos asintomáticos con SD? (c) ¿El tratamiento de la TSH elevada en adultos asintomáticos con SD mejora los resultados clínicos o funcionales? (d) ¿Cuál es la utilidad clínica del uso de anticuerpos antitiroideos para detectar la enfermedad tiroidea en adultos con SD y enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca, artritis reumatoide, lupus, alopecia areata)?	3 estudios
10	(a) ¿Cuál es la precisión de tTG IgA o IgA total (en comparación con la biopsia duodenal) para diagnosticar la enfermedad celíaca en adultos con SD? (b) ¿Cuál es la utilidad clínica del tamizaje de la enfermedad celíaca en adultos asintomáticos con SD mediante tTG IgA o IgA total? (c) ¿El HLA tipo DQ2 o DQ8 predice el riesgo de desarrollar enfermedad celíaca en adultos con SD? (d) ¿Una dieta sin gluten mejora los síntomas en adultos con SD y enfermedad celíaca?	2 estudios

IMC: índice de masa corporal; TC: tomografía computarizada; DEXA: densitometría ósea; SD: síndrome de Down; TAG: trastorno de ansiedad generalizada; IgA: inmunoglobulina A; LDL: lipoproteínas de baja densidad; RNM: resonancia magnética nuclear; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; PTH: hormona paratiroidea; RS: revisión sistemática; tTG: transglutaminasa tisular; TSH: hormona estimulante de la tiroides

*Se realizó una búsqueda de literatura actualizada el 6 de agosto de 2020; se identificaron e incluyeron 2 artículos adicionales para un total de 22 artículos.

b) Criterios de Inclusión General

- Estudios clínicos o revisiones sistemáticas publicados entre el 1 de enero de 2000 y el 26 de febrero de 2018 en revistas revisadas por pares. Si no se identificaron estudios para determinadas PC se consideró la inclusión de estudios con fechas de publicación anteriores. Si varias revisiones sistemáticas abordaron una PC, se seleccionó la revisión más reciente y/o completa. Las revisiones sistemáticas se complementaron con estudios clínicos publicados posteriormente. Se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada el 6 de agosto de 2020; se identificaron e incluyeron artículos adicionales.
- Se estableció que los estudios debían ser publicados en inglés.
- Se estableció que las publicaciones debían ser estudios clínicos completos o una revisión sistemática; no se incluyeron los resúmenes solos. Del mismo modo, no se aceptaron como evidencia cartas, editoriales y otras publicaciones que no fueran estudios clínicos completos.
- En los estudios de intervención se dio prioridad a los estudios con un grupo de control independiente (véanse los Criterios Específicos de las Preguntas Clave más abajo). El estudio de diagnóstico ideal compara los resultados clínicos después de la evaluación de la tecnología de diagnóstico frente a la evaluación clínica (pre y post test), o compara los resultados clínicos relacionados con las diferentes tecnologías de diagnóstico. Sin embargo, se incluyeron estudios de diagnóstico no comparativos que informaran de un cambio en la estrategia de tratamiento o en los resultados de los pacientes (p. ej., evidencia de patrones de enfermedad de base orgánica).
- El estudio debe haber inscrito al menos a 50 pacientes (25 por grupo de estudio), a menos que se indique lo contrario (véanse los Criterios Específicos de las Preguntas Clave más abajo). Si no se identificaron estudios, se incluyeron estudios más pequeños (p. ej., $n \geq 20$).
- El estudio debe haber informado sobre un resultado de interés. El estudio debe haber inscrito a una población de pacientes en la que al menos el 80% de los pacientes fueran adultos con SD. Si el porcentaje es inferior al 80%, los datos deben haberse comunicado por separado para este subgrupo de pacientes.

c) Criterios Específicos de las Preguntas Clave

- Para las PC que evalúan la prevalencia (PC 3, 4, 5, 7, 8, 9), se incluyeron estudios observacionales con poblaciones grandes ($n \geq 300$) de adultos con SD; si no se identificaron estudios, se consideró incluir estudios con menos pacientes ($n \geq 100$). Para comparar, se identificó la prevalencia de estas condiciones en la población general mediante la búsqueda de estadísticas de prevalencia proporcionadas por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, los Institutos Nacionales de Salud o las sociedades profesionales especializadas.
- Para las PC que abordan el tratamiento, el tamizaje y las intervenciones diagnósticas (PC 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10) o los factores de riesgo (PC 8 y 10), los diseños de estudio aceptables incluyeron revisiones sistemáticas de diseños de estudio aceptables, ensayos controlados aleatorizados, estudios de cohortes observacionales y estudios de cohortes diagnósticos. Consideramos los estudios de casos y controles para las PC que abordan los tratamientos y los factores de riesgo, pero no para las intervenciones de tamizaje y diagnóstico. Si no se identificaron estudios, consideramos la inclusión de ensayos con diseños de estudio antes y después (pre y post).

- Para la PC 1, los ensayos aceptables incluyeron cualquier diseño de estudio comparativo que describiera los síntomas clínicos de los trastornos de salud mental especificados en adultos con SD en comparación con la población general. Si no se identificaron estudios que realizaran una comparación directa, incluimos estudios que describieran los síntomas clínicos en pacientes con SD solamente. Para la comparación, los síntomas clínicos en la población general se determinaron a partir de una descripción estandarizada proporcionada en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5.ª Edición.

d) Estrategia de Búsqueda y Bases de Datos Consultadas

La información relativa a las bases de datos bibliográficas, los límites de fechas y la plataforma/el proveedor se puede encontrar en la Tabla A-5, a continuación.

Tabla A-5. Información de la Base de Datos Bibliográfica

Nombre	Fechas de Búsqueda	Plataforma/ Proveedor
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades	25 de mayo de 2018	www.cdc.gov
Biblioteca Cochrane	Del 1.º de enero de 2000 al 6 de agosto de 2020	John Wiley & Sons, Ltd.
EMBASE (Excerpta Medica)	Del 1.º de enero de 2000 al 6 de agosto de 2020	Embase.com
MEDLINE	Del 1.º de enero de 2000 al 6 de agosto de 2020	OVID Technologies, Inc.
National Guideline Clearinghouse (NGC)	1.º de diciembre de 2017	Agencia para la Investigación y la Calidad de la Atención de la Salud (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)
Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)	1.º de diciembre de 2017	Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención
PsycINFO	Del 1.º de enero de 2000 al 6 de agosto de 2020	OVID Technologies, Inc.
PubMed (registros en proceso y de editores)	Última búsqueda: 6 de agosto de 2020	Biblioteca Nacional de Medicina (National Library of Medicine, NLM)
TRIP Database	6 de agosto de 2020	

Búsquedas Manuales en Revistas y Literatura Gris

Las revistas y los suplementos mantenidos en las colecciones del Instituto ECRI se revisaron de manera rutinaria. También se examinaron las publicaciones que no aparecen en revistas y las actas de congresos de organizaciones profesionales, agencias privadas y agencias gubernamentales. Otros mecanismos utilizados para recuperar información adicional relevante fueron los comentarios y recomendaciones de los miembros del Grupo de Trabajo y la revisión de las bibliografías/listas de referencias de la literatura revisada por pares y de la literatura gris. (La literatura gris consiste en informes, estudios, artículos y monografías elaborados por agencias gubernamentales federales y locales, organizaciones privadas, centros educativos, empresas de consultoría y corporaciones. Estos documentos no aparecen en la literatura de revistas revisadas por pares).

Términos de Búsqueda por Tema

El vocabulario presentado en esta tabla incluye el vocabulario controlado y las palabras clave de texto libre para las búsquedas en bases de datos bibliográficas realizadas en EMBASE, Medline, Biblioteca Cochrane y PsycINFO. Las estrategias para las bases de datos seleccionadas siguen esta tabla.

EMTREE, Encabezados de Temas Médicos (MeSH), PsycINFO y Palabras Clave

Las estrategias a continuación están presentadas en la sintaxis de Embase.com y OVID. Embase.com se utilizó para buscar en los archivos de EMBASE (EMTREE). OVID se utilizó para buscar en los archivos de PsycINFO y Medline.

Se utilizaron cadenas de búsqueda específicas para captar estudios basados en las preguntas clave identificadas por el Grupo de Trabajo GLOBAL. Se estructuraron estrategias únicas para cada concepto abordado por las preguntas clave. Los resultados de la búsqueda se refinaron aún más para captar diseños de estudios específicos, tipos de publicación, rangos de fechas, estudios en inglés y para excluir las citas fuera del ámbito.

Términos de Búsqueda por Tema

Concepto	Vocabulario Controlado	Palabras Clave/Conceptos de PubMed
Población de Pacientes		
Adults with Down Syndrome (18 years and older)	EMBASE 'down syndrome'/exp 'trisomy 21'/exp 'adult'/exp MeSH "adult"[mh] "down syndrome"[mh] PsycINFO Exp down's syndrome/ exp adult development/ exp aging/ exp elder care/ exp emerging adulthood/ exp geriatric patients/ exp geriatrics/	Down* AND syndrome 'down* syndrome' downsyndrome Trisomy AND 21 'trisomy 21' Adult Adulthood Adults Elder* Geriatric* 'middle age' 'middle aged' Middle AND age* Older AND adult* 'young adult' Young AND adult*

Concepto	Vocabulario Controlado	Palabras Clave/Conceptos de PubMed
		NOT (child* OR infan* OR prenatal OR fetus OR teen* OR adolescen* OR baby OR babies OR birth* OR newborn OR pediatric* OR paediatric* Or preschool OR trisomy* OR sonogram* OR youth* OR son* OR daughter* OR chromosom* OR DNA OR fetal OR gestat* OR marker* OR nuchal) NOT (child* OR newborn* OR toddler* OR child* OR neonat* OR baby OR babies)

Concepto	Vocabulario Controlado	Palabras Clave/Conceptos de PubMed
Audiology	EMBASE 'audiology'/exp MeSH "audiology"[mh] "hearing"[mh] PsycINFO Exp audiology/	Auditory Balance Dizziness dizzy Ear* Eye* Hear* vestibular
Behavioral and Mental health, including ADHD, depression, aggression, neurology, dementia, alzheimer's disease, seizures, psychiatry	EMBASE 'alzheimer disease'/exp 'behavior disorder'/exp 'dementia'/exp 'disorders of higher cerebral function'/exp 'mental disease'/exp 'mental health'/exp 'mood disorder'/exp 'psychiatry'/exp MeSH "aggression"[mh] "Alzheimer disease"[mh] "attention deficit disorder with hyperactivity"[mh] "behavior"[mh] "behavioral symptoms"[mh] "dementia"[mh] "mental disorders"[mh] "mental health"[mh] "nervous system diseases"[mh] PsycINFO Exp aggressive behavior/ Exp Alzheimer's disease/ Exp attention deficit disorder/ Exp attention span/ Exp behavior disorders/ Exp behavior problems/ Exp bullying/ Exp cognitive impairment/ Exp dementia/ exp impulsiveness/ exp major depression/ Exp mental disorders/ exp mental health/ exp mental health programs/	ADHD Aggression Aggressive Alzheimer* 'attention deficit' dementia Depression Neurolog* Psych*

Concepto	Vocabulario Controlado	Palabras Clave/Conceptos de PubMed
	exp mental health services/ exp neurology/ exp nervous system disorders/ exp primary mental health prevention/ exp psychiatry/ exp seizures/ exp well being/	
Cardiology, including heart disease and valvular disorders	EMBASE 'cardiology'/de 'cardiovascular disease'/exp 'congenital heart malformation'/exp 'heart atrium'/exp MeSH "blood pressure"[mh] "cardiovascular diseases"[mh] "cerebrovascular disorders"[mh] PsycINFO Exp blood pressure disorders/ Exp cardiology/ Exp cardiovascular disorders/ Exp heart/ Exp heart auricles/ Exp heart disorders/ Exp heart valves/ Exp heart ventricles Exp myocardium/	"atrioventricular septal defect" Cardiac Cardiolog* ductus Endocardial* "endocardial cushion defect" fallot Heart* "persistent ductus arteriosus" Septal "tetralogy of fallot" Valve* Valvular "ventricular septal defect" ((cardio* OR pressure OR cerebrovascular OR heart) AND (disease* OR disorder*))
Dental	EMBASE 'dental health'/exp 'dentistry'/exp 'jaw'/exp 'mouth'/exp 'mouth disease'/exp 'temporomandibular joint disorder'/exp 'tongue'/exp 'tooth'/exp MeSH "mouth"[mh] "mouth diseases"[mh] "temporomandibular joint disorders"[mh]	cheek Dental Dentist enamel Gums Jaw* Lip* Mouth Orthodont* Taste Teeth tongue

Concepto	Vocabulario Controlado	Palabras Clave/Conceptos de PubMed
	PsycINFO exp dentistry/ facial muscles/ masticatory muscles/ exp mouth/ exp oral health/ pharynx/ jaw/ salivary glands/ exp temporomandibular joint/ exp tongue/ teeth/	
Endocrinology, including thyroid disorders, diabetes	EMBASE 'diabetes mellitus'/exp 'endocrine disease'/exp 'endocrine system'/exp 'endocrinology'/exp MeSH "endocrine gland neoplasms"[mh] "endocrine system"[mh] "endocrine system diseases"[mh] PsycINFO Exp adrenal gland disorders/ Exp endocrine disorders/ Exp endocrine glands/ Exp endocrinology/ Exp thyroid disorders/ exp thyroid hormones/	Adrenal* Diabet* Endocrin* Goiter* Hyperthyroid* Hypothyroid* Para-thyroid* 'para thyroid*' Pituitary Thyroid*
Hematology, bordering immunology	EMBASE 'anemia'/exp 'blood cell'/exp 'hematologic disease'/exp 'hematology'/exp 'preleukemia'/exp MeSH "blood"[mh] "hematologic diseases"[mh] "hematology"[mh] "lymphatic diseases"[mh] PsycINFO Exp blood/ Exp blood and lymphatic disorders/ Exp blood platelets/	Polycythemia Erythrocytosis Macrocytosis Thrombocytopenia Thrombocytosis Leucopenia "leukemoid reactions" "transient myeloproliferative disorder" Leukemia Platelet* Red adj1 cell* White adj 1 cell* Blood adj 1 cell*

Concepto	Vocabulario Controlado	Palabras Clave/Conceptos de PubMed
Muscular, Skeletal, and Spine including physical therapy, exercise	EMBASE 'musculoskeletal disease'/exp 'musculoskeletal system'/exp 'adult'/exp MeSH "exercise"[mh] "muscular diseases"[mh] "musculoskeletal diseases"[mh] "physical therapy modalities"[mh] PsycINFO Chronic fatigue syndrome/ Exp movement disorders/ Exp movement therapy/ Exp muscular disorders/ Exp musculoskeletal disorders/ Exp musculoskeletal system/ Exp neuromuscular disorders/ Occupational therapy/ Physical therapy/	Spinal Joint* Bone* Skeletal Hip* Knee* Neck Foot AND (disorder* OR disease* OR limitation* OR malform* OR deform* OR abnormal* OR delay* OR instability OR condition*)
Nutrition, including gastrointestinal conditions, celiac disease, obesity	EMBASE 'digestive system disease'/exp 'metabolic disorder'/exp 'nutritional disorder'/exp MeSH "digestive system diseases"[mh] "gastrointestinal tract"[mh] "metabolic diseases"[mh] "nutrition disorders"[mh] "nutritional and metabolic diseases"[mh] PsycINFO Exp body weight/ Exp celiac disease/ Exp digestive system/ Exp digestive system disorders/ exp gastrointestinal system/ exp metabolism disorders/ exp nutritional deficiencies/	Bowel Celiac Digestion Digestive gastrointestinal Gastro-intestinal Intestinal Intestine Malnutrition Metabolic Nutrition* Obesity
Ophthalmology	EMBASE 'ophthalmology'/exp 'vision'/exp 'visual disorder'/exp	Amblyopia astigmatism Brusfield* Cataract* Eye*

Concepto	Vocabulario Controlado	Palabras Clave/Conceptos de PubMed
	MeSH “eye diseases”[mh] “vision disorders”[mh] “vision, ocular”[mh] PsycINFO Exp eye disorders/ Exp ophthalmology/ Exp optometry/ Exp vision/ Exp vision disorders/	Eyelid* Farsight* focus Glasses Hyperopia Iris Myopia Nearsight* Nystagmus Ptosis Stereopsis Strabismus Tear-duct Tearduct Vision Visual
Sexuality, including gynecology, fertility, pregnancy	EMBASE ‘birth control’/exp ‘genital system function’/exp ‘gynecology’/exp ‘reproductive health’/exp ‘sex’/exp ‘sexual behavior’/exp ‘sexual health’/exp ‘urogenital system function and reproduction’/exp MeSH “contraception”[mh] “genital diseases, female”[mh] “genital diseases, male”[mh] “menstrual cycle”[mh] “reproductive medicine”[mh] “sexual behavior”[mh] PsycINFO Affection/ Exp birth control/ Exp genital disorders/ Exp gynecological disorders/ Gynecology/ Exp infertility/ Exp menstruation/ Exp obstetrics/ Exp pregnancy/ Exp psychosexual behavior/ Reproductive health/	Contraception Contraceptives Fertility Fertile Genital* Gynecolog* Menstruat* Ovulat* puberty Reproductive Sex* Sexuality

Concepto	Vocabulario Controlado	Palabras Clave/Conceptos de PubMed
	Exp sex/ Exp sexual reproduction/ Exp sexuality/	
Sleep, including pulmonary, sleep apnea, atlanto-axial instability, spinal cord compression	EMBASE 'apnea'/exp 'polysomnography'/ 'sleep deprivation'/ 'sleep disordered breathing'/exp 'sleep disorder'/exp MeSH "apnea"[mh] "sleep wake disorders"[mh] PsycINFO Exp apnea/ Polysomnography/ Exp sleep/ sleep apnea/ Exp sleep disorders/ Exp sleep wake cycle/	Apnea* Apneic 'atlanto-axial instability' Gasp* OSA Polysomnogra* 'pulmonary hypertension' Restless adj2 sleep 'sleep disorder*' 'sleep disordered breathing' 'sleep study' Sleepiness Snor*

Estrategias de Búsqueda de PsycINFO/Medline Realizadas con la Sintaxis de OVID

N.º de conjunto	Concepto	Declaración de Búsqueda
1	Adults with Down Syndrome	Exp down's syndrome/ OR ('down syndrome' OR downsyndrome OR (down* adj1 syndrome)).ab,ti. OR (trisomy adj1 "21").mp. OR 'trisomy 21'.mp.
2		Exp adult development/ OR exp aging/ OR exp emerging adulthood/ OR exp geriatrics/ OR exp geriatric patients/ OR exp elder care/
3		('middle aged' OR (middle adj1 age*) OR 'young adult*' OR (young adj1 adult*) OR (older adj1 adult*) OR adult OR adulthood OR adults OR geriat-ric* OR 'middle age' OR elder).mp.
4		Exp pediatrics/ OR exp prenatal development/ OR exp prenatal diagnosis/ OR infan*.mp. OR prenatal*.mp. OR fetus.mp. OR baby.mp. OR babies.mp. OR newborn.mp. OR pediatric*.mp. OR paediatric.mp. OR preschool.mp. OR sonogra*.mp. OR fetal.mp. OR gestat*.mp. OR marker*.mp. OR nuchal.mp.

N.º de Conjunto	Concepto	Declaración de Búsqueda
5	Audiology	Exp audiology/ OR exp hearing/ OR ear*.ab, ti. OR hear*.ab,ti. OR auditory.ab,ti.
6		((ear OR vestibular) AND (balance OR eye* OR dizzy OR dizziness)).mp.
7	Behavioral and mental	Exp aggressive behavior/ OR exp alzheimer's disease/ OR exp attention deficit disorder/ OR exp attention span/ OR exp behavior disorders/ OR exp behavior problems/ OR exp bullying OR exp cognitive impairment/ OR exp dementia/ OR exp impulsiveness/ OR exp major depression/ OR exp mental disorders/ OR exp mental health/ OR exp primary mental health prevention/ OR exp psychiatry/ OR exp seizures/ OR exp well being/
8		exp attention deficit disorder with hyperactivity/ OR exp behavior/ OR exp behavioral symptoms/ OR exp nervous system diseases/
9		(depression OR aggressive OR aggression OR psych* OR dementia OR Alzheimer* OR neurology* OR ADHD OR 'attention deficit').mp.
10	Cardiology	Exp cardiology/ OR exp heart/ OR cardiac.ab, ti. OR heart*.ab, ti. OR valve*.ab, ti. OR valvular.ab,ti. OR cardiolog*.ab, ti. OR ("atrioventricular septal defect" OR "endocardial cushion defect" OR "ventricular septal defect" OR "persistent ductus arteriosus" OR "tetralogy of fallot").mp.
11		Exp cardiovascular disorders/ OR exp cardiovascular diseases/ OR exp blood pressure/ OR exp blood pressure disorders/ OR exp cerebrovascular disorders/ OR exp heart disorders/ OR exp heart auricles/ OR exp heart valves/ OR exp heart ventricles/ OR exp myocardium
12		((cardio* OR pressure OR cerebrovascular OR heart).ab, ti. AND (disease* OR disorder*).ab,ti.)
13	Dental	Exp dentistry/ OR exp mouth/ OR exp oral health/ OR pharynx/ OR jaw/ OR salivary gland/ OR exp temporomandibular joint/ OR exp tongue/ OR teeth/ OR facial muscles/ OR masticatory muscles/
14		Exp mouth diseases/ OR exp temporomandibular joint disorders/

N.º de Conjunto	Concepto	Declaración de Búsqueda
15		Cheek OR dental OR dentist OR enamel OR gums OR jaw* OR lip* OR mouth OR orthodont* OR taste OR teeth OR tongue
16	Endocrinology	exp adrenal gland disorders/ OR exp endocrine disorders/ OR exp endocrine glands/ OR exp endocrinology/ OR exp thyroid disorders/ OR exp thyroid hormones/ OR exp endocrine gland neoplasms/ OR exp endocrine system/ OR exp endocrine system diseases/
17		(endocrin* OR diabet* OR thyroid* OR para-thyroid* OR parathyroid* OR adrenal* OR pituitary OR goiter* OR hyperthyroid* OR hypothyroid).mp.
18	Hematology	Exp blood/ OR Exp blood and lymphatic disorders/ OR Exp blood platelets/ OR exp hematologic diseases/ OR exp hematology OR exp lymphatic diseases
19		“leukemoid reactions” OR “transient myeloproliferative disorder OR leukemia OR platelet* OR Red adj1 cell* OR White adj 1 cell* OR Blood adj 1 cell* OR polycythemia OR erythrocytosis OR macrocytosis OR thrombocytopenia OR thrombocytosis OR leucopenia
20	Musculoskeletal	Chronic fatigue syndrome/ OR Exp movement disorders/ OR Exp muscular disorders/ OR Exp musculoskeletal disorders/ OR Exp musculoskeletal system/ OR Exp neuromuscular disorders/ OR Occupational therapy/ OR Physical therapy/ OR exp muscular diseases/ OR exp musculoskeletal diseases/ OR exp physical therapy modalities/ OR exp exercise/ OR exp movement therapy/
21		(Musculoskeletal OR Muscle OR Muscular OR Spine OR Spinal OR Joint* OR Bone* OR Skeletal OR Hip* OR Knee* OR Neck OR Foot) AND (disorder* OR disease* OR limitation* OR malform* OR deform* OR abnormal* OR delay* OR instability OR condition*)

N.º de Conjunto	Concepto	Declaración de Búsqueda
22	Nutrition	Exp body weight/ OR Exp celiac disease/ OR Exp digestive system/ OR Exp digestive system disorders/ OR exp gastrointestinal system/ OR exp metabolism disorders/ OR exp nutritional deficiencies/ OR exp digestive system diseases/ OR exp gastrointestinal tract/ OR exp metabolic diseases/ OR exp nutrition disorders/ OR nutritional and metabolic diseases/
23		Bowel OR Celiac OR Digestion OR Digestive OR gastrointestinal OR Gastro-intestinal OR Intestinal OR Intestine OR Malnutrition OR Metabolic OR Nutrition* OR Obesity
24	Ophthalmology	Exp eye disorders/ OR Exp ophthalmology/ OR Exp optometry/ OR Exp vision/ OR Exp vision disorders/ OR exp eye diseases/ OR exp vision disorders OR exp vision, ocular/
25		Amblyopia OR astigmatism OR Brusfield* OR Cataract* OR Eye* OR Eyelid* OR Farsight* OR focus OR Glasses OR Hyperopia OR Iris OR Myopia OR Nearsight* OR Nystagmus OR Ptosis OR Stereopsis OR Strabismus OR Tear-duct OR Tearduct OR visual OR vision
26	Sexuality	Affection/ OR Exp birth control/ OR Exp genital disorders/ OR Exp gynecological disorders/ OR Gynecology/ OR Exp infertility/ OR Exp menstruation/ OR Exp obstetrics/ OR Exp pregnancy/ OR Exp psychosexual behavior/ OR Reproductive health/ OR Exp sex/ OR Exp sexual reproduction/ OR Exp sexuality/ OR exp contraception/ OR exp genital diseases, female/ OR exp genital diseases, male/ OR exp menstrual cycle/ OR exp reproductive medicine/ OR exp sexual behavior/
27		Contraception OR Contraceptives OR Fertility OR Fertile OR Genital* OR Gynecolog* OR Menstruat* OR Ovulat* OR puberty OR Reproductive OR Sex* OR Sexuality
28	Sleep	Exp apnea/ OR Polysomnography/ OR Exp sleep/ OR sleep apnea/ OR Exp sleep disorders/ OR Exp sleep wake cycle/ OR exp apnea/ OR exp sleep wake disorders/
29		Apnea* OR Apneic OR 'atlanto-axial instability' OR Gasp* OR OSA OR Polysomnogra* OR 'pulmonary hypertension' OR Restless adj2 sleep OR 'sleep disorder*' OR 'sleep disordered breathing' OR 'sleep study' OR Sleepiness OR Snor*

N.º de Conjunto	Concepto	Declaración de Búsqueda
30	Publication type limits	NOT (book* or dissertation* or comment* or editorial* or letter*)
31		AND (exp randomized controlled trial/ or observational study/ OR exp observational studies as topic/ or exp case-control studies/ or exp cohort studies/) OR ((RCT or random\$ or 'randomized controlled' or 'case series' or 'case control\$' or observation\$ or cohort\$).mp)
32	Additional limits	NOT (mice or mouse or postmortem or post-mortem)
33		NOT (infan* or newborn* or neonat* or toddler*).mp.

Convenciones de OVID:

* (dentro o después de un término) = carácter de truncamiento (comodín)

.ab.	=	limita al resumen
ADJn	=	busca términos dentro de un número (n) especificado de palabras entre sí en cualquier orden
exp/	=	"amplía" el término del vocabulario controlado (p. ej., expande la búsqueda a todos los términos relacionados más específicos en la estructura del vocabulario)
.mp.	=	campos de búsqueda combinados (predeterminados si no se especifica ningún campo)
.pt.	=	tipo de publicación
.ti.	=	limita al título
.ti,ab.	=	limita a los campos de título y resumen

e) Puntos para Informar la Calidad del Estudio en Estudios de Prevalencia

Tabla 1. Puntos para Evaluar la Calidad de los Estudios de Prevalencia o Incidencia de un Problema de Salud

Puntos
1. Muestra aleatoria o de toda la población
2. Marco de muestreo imparcial (por ejemplo, datos censales)
3. Tamaño adecuado de la muestra (>300 sujetos)
4. Uso de medidas estándar (criterios objetivos, adecuados y estándar utilizados para medir los resultados de salud)
5. Tasa de respuesta adecuada (>70%), descripción de los que se niegan
6. Se proporcionan intervalos de confianza
7. Descripción de los sujetos del estudio (se proporcionan suficientes detalles para permitir que los destinatarios determinen si la población es comparable con otra población de interés)

Tabla 2. Puntos no aplicables a esta población

Puntos	Lógica
Resultados medidos por evaluadores imparciales	No es posible ocultar a los evaluadores el diagnóstico de síndrome de Down

Extraído de Loney et al. 1998, *Critical Appraisal of the Health Research Literature: Prevalence or Incidence of a Health Problem* [Evaluación Crítica de la Literatura de Investigación en Salud: Prevalencia o Incidencia de un Problema de Salud].¹⁶⁹

C. Convocatoria a la Reunión Cara a cara

En consulta con la Global Down Syndrome Foundation y el Grupo de Trabajo GLOBAL, el Centro de Práctica Basada en la Evidencia [Evidence-based Practice Center] del ECRI convocó a una reunión cara a cara del Grupo de Trabajo GLOBAL de tres días, del 23 al 25 de enero de 2019, con el objetivo de desarrollar y crear una versión preliminar de las recomendaciones clínicas. El Centro de Práctica Basada en la Evidencia [Evidence-based Practice Center] del ECRI presentó los resultados de la revisión de la evidencia para facilitar el desarrollo de las recomendaciones y moderó el proceso.

El Grupo de Trabajo GLOBAL se encargó de interpretar los resultados de la revisión de la evidencia y de elaborar las recomendaciones para la práctica clínica. A medida que el Grupo de Trabajo GLOBAL redactó las recomendaciones para la práctica clínica, también calificó cada recomendación basándose en una metodología GRADE modificada. Cada recomendación se calificó evaluando la calidad de la base de evidencia general, los beneficios y daños asociados, la variación de valores y preferencias y otras implicancias de la recomendación.

D. Nivel de Recomendación (GRADE)

Esta GPC utiliza la metodología GRADE para evaluar la calidad de la base de evidencia y asignar una solidez a cada recomendación. El sistema GRADE utiliza los siguientes cuatro dominios para evaluar la solidez de cada recomendación:¹⁷⁰

- Equilibrio de los resultados deseables e indeseables
- Confianza en la calidad de la evidencia
- Valores y preferencias
- Otras implicancias (si corresponde), por ejemplo:
 - » Uso de recursos
 - » Equidad
 - » Aceptabilidad
 - » Viabilidad
 - » Consideraciones de subgrupos

Las siguientes secciones describen en mayor detalle cada dominio.

Equilibrio de los resultados deseables e indeseables se refiere a la magnitud de los beneficios previstos (p. ej., aumento de la longevidad, reducción de los eventos mórbidos, resolución de los síntomas, mejora de la calidad de vida, disminución del uso de recursos) y de los daños (p. ej.,

disminución de la longevidad, complicaciones graves inmediatas, eventos adversos, deterioro de la calidad de vida, aumento del uso de recursos, inconvenientes o molestias) en relación con cada uno de ellos. Este dominio se basa en el entendimiento de que la mayoría de los médicos ofrecerán a los pacientes medidas terapéuticas o preventivas siempre que las ventajas de la intervención superen los riesgos y los efectos adversos. El nivel de confianza del médico en el balance riesgo-beneficio influirá en gran medida en la solidez de la recomendación.

Las preguntas de discusión que se incluyen en este dominio son:

- Teniendo en cuenta la mejor estimación de los valores y las preferencias típicos, ¿está seguro de que los beneficios superan a los daños y la carga o viceversa?
- ¿Son grandes los efectos deseables previstos?
- ¿Son pequeños los efectos indeseables previstos?
- ¿Los efectos deseables son mayores que los efectos indeseables?

Confianza en la calidad de la evidencia refleja la calidad de la base de evidencia y la certeza en dicha evidencia. Este segundo dominio refleja la calidad metodológica de cada estudio para cada variable de resultado. En general, la solidez de la recomendación sigue el nivel de evidencia, pero no siempre, ya que otros dominios pueden aumentar o disminuir la solidez. La revisión de la evidencia que el ECRI utilizó para desarrollar las recomendaciones evaluó la confianza en la calidad de la base de evidencia utilizando la metodología GRADE y asignó una calificación de "Alta", "Moderada", "Baja" o "Muy Baja". Los resultados juzgados como críticos se utilizaron para determinar la calidad general de la evidencia.

Entre las preguntas para determinar la confianza en la calidad de la evidencia se incluyen:

- ¿Existe evidencia de calidad alta (o moderada) que responda a esta pregunta?
- ¿Cuál es la certeza general de esta evidencia?

Valores y preferencias es un término global que incluye las perspectivas, creencias, expectativas y objetivos de los pacientes en materia de salud y vida. Más concretamente, se refiere a los procesos que utilizan las personas al considerar los posibles beneficios, daños, costos, limitaciones e inconvenientes de las medidas terapéuticas o preventivas en relación con las demás. Para algunos, el término “valores” tiene la connotación más cercana a estos procesos. Para otros, la connotación de “preferencias” capta mejor la noción de elección. En general, los valores y las preferencias aumentan la solidez de la recomendación cuando hay una gran concordancia y la disminuyen cuando hay una gran variabilidad. Cuando el balance riesgo-beneficio es incierto, resulta aún más importante obtener los valores y preferencias de los pacientes y capacitarlos a ellos y a sus representantes para tomar decisiones coherentes con sus objetivos de atención. Una recomendación puede decirse que tiene “valores similares”, “alguna variación” o “gran variación” en los valores y preferencias típicos entre los pacientes y las poblaciones de interés más amplias.

Algunas de las preguntas de discusión que se encuentran en el ámbito de los valores y las preferencias son:

- ¿Está seguro de los valores y preferencias típicos? Y, ¿son similares en toda la población objetivo?

- ¿Cuáles son los valores y las preferencias del paciente?
- ¿Los valores relativos asumidos o identificados, ¿son similares en toda la población objetivo?

Otras implicancias consideran la practicidad de la recomendación, incluyendo el uso de recursos, la equidad, la aceptabilidad, la viabilidad y las consideraciones de subgrupo. El uso de recursos está relacionado con la incertidumbre en torno a la rentabilidad de una medida terapéutica o preventiva. Por ejemplo, el uso de estatinas en ancianos frágiles y en otras personas con múltiples condiciones de ocurrencia simultánea puede no ser eficaz y, dependiendo del punto de referencia de la sociedad para la disposición a pagar, puede no ser un buen uso de los recursos. La equidad, la aceptabilidad, la viabilidad y las consideraciones sobre los subgrupos requieren juicios similares sobre la practicidad de la recomendación.

El Grupo de Trabajo GLOBAL utilizó el siguiente marco (Tabla A-6) para guiar las discusiones en cada dominio.

Tabla A-6. Marco de la Evidencia a la Decisión de GRADE

Dominio de Decisión	Preguntas a Considerar	Juicio
Equilibrio de los resultados deseables e indeseables	• Teniendo en cuenta la mejor estimación de los valores y las preferencias típicos, ¿está seguro de que los beneficios superan a los daños y la carga o viceversa? • ¿Son grandes los efectos deseables previstos? • ¿Son pequeños los efectos indeseables previstos? • ¿Son los efectos deseables grandes en relación con los efectos indeseables?	• Los beneficios superan a los daños/la carga • Los beneficios superan ligeramente a los daños/la carga • Los beneficios y los daños/la carga están equilibrados • Los daños/la carga superan ligeramente a los beneficios • Los daños/la carga superan a los beneficios
Confianza en la calidad de la evidencia	• ¿Existe evidencia de calidad alta o moderada que responda a esta pregunta? • ¿Cuál es la certeza general de esta evidencia?	• Alta • Moderada • Baja • Muy baja
Valores y preferencias	• ¿Está seguro de los valores y preferencias típicos? Y, ¿son similares en toda la población objetivo? • ¿Cuáles son los valores y las preferencias del paciente? • ¿Los valores relativos asumidos o identificados son similares en toda la población objetivo?	• Valores similares • Alguna variación • Gran variación
Otras implicancias (p. ej., uso de recursos, equidad, aceptabilidad, viabilidad, consideraciones de subgrupos)	• ¿Los recursos valen el beneficio neto esperado de la recomendación? • ¿Cuáles son los costos por unidad de recurso? • Generalmente, ¿está disponible esta intervención? • ¿Merece la pena retirar o no asignar recursos de otras intervenciones a esta intervención y sus efectos? • ¿Existe mucha variabilidad en los requisitos de recursos en los distintos entornos?	• Consideraciones varias

La solidez de una recomendación se define como la medida en que se puede confiar en que los efectos deseables de una intervención superan sus efectos indeseables, y se basa en el marco anterior, que combina los cuatro dominios.¹⁷⁰ La metodología GRADE no permite hacer recomendaciones basadas únicamente en la opinión de los expertos. Si bien las recomendaciones fuertes suelen basarse en una confianza alta o moderada en las estimaciones del efecto (calidad de la evidencia), pueden surgir casos en los que se justifican recomendaciones fuertes incluso cuando la calidad de la evidencia es baja.¹⁷⁰ En estos casos en los que el equilibrio de los resultados deseables e indeseables y los valores y las preferencias desempeñaron un papel importante en la determinación de la solidez de una recomendación, véase la sección de discusión de la recomendación.

El nivel GRADE de una recomendación se basa en los siguientes elementos:

- Cuatro dominios de decisión utilizados para determinar la solidez y la dirección (descritos arriba)
- Solidez relativa (Fuerte o Débil)
- Dirección (A Favor o En Contra)

La solidez relativa de la recomendación se basa en una escala binaria: “Fuerte” o “Débil”. Una recomendación fuerte indica que el Grupo de Trabajo GLOBAL está muy seguro de que los resultados deseables superan a los indeseables. Si el Grupo de Trabajo GLOBAL confía menos en el equilibrio entre los resultados deseables e indeseables, presenta una recomendación débil.

Del mismo modo, una recomendación para una terapia o medida preventiva indica que las consecuencias deseables superan a las indeseables. Una recomendación en contra de una terapia o medida preventiva indica que las consecuencias indeseables superan a las deseables.

Ocasionalmente, pueden darse casos en los que el Grupo de Trabajo considere que no existe evidencia suficiente para hacer una recomendación a favor o en contra de una terapia o medida preventiva. Esto puede ocurrir cuando hay una ausencia de estudios sobre un tema en particular que cumplan los criterios de inclusión de la revisión de evidencia, los estudios incluidos en la revisión de evidencia informan de resultados contradictorios o los estudios incluidos en la revisión de evidencia informan de resultados no concluyentes con respecto a los resultados deseables e indeseables.

Mediante el uso de estos elementos, el nivel de cada recomendación se presenta como parte de un continuo:

- Fuerte a Favor (o “Recomendamos ofrecer esta opción...”)
- Débil a Favor (o “Sugerimos ofrecer esta opción...”)
- No hay una recomendación a favor ni en contra (o “No hay evidencia suficiente...”)
- Débil en Contra (o “Sugerimos no ofrecer esta opción...”)
- Fuerte en Contra (o “Recomendamos no ofrecer esta opción...”)

Tenga en cuenta que las recomendaciones débiles (a Favor o en Contra) también pueden denominarse “condicionales”, “discrecionales” o “cualificadas”. Las recomendaciones pueden ser condicionales en función de los valores y las preferencias del paciente, los recursos disponibles o el entorno en el que se aplicará la intervención. Las recomendaciones pueden ser discrecionales para el paciente y el médico o pueden estar cualificadas con una explicación sobre los aspectos que harían variar las decisiones.

APÉNDICE B: ABREVIATURAS

IAA	Inestabilidad Atlantoaxial
ABC-DS	Consorcio de Biomarcadores del Alzheimer para el Síndrome de Down
AAP	Academia Americana de Pediatría
ADA	Asociación Americana de Diabetes
AHA/ASA	Asociación Americana del Corazón/Asociación Americana del Accidente Cerebrovascular
ETA	Enfermedad tiroidea autoinmune
APP	Proteína precursora del amiloide
ECVA	Enfermedad Cardiovascular Aterosclerótica
DMO	Densidad mineral ósea
IMC	Índice de masa corporal
CAD	Enfermedad de las arterias coronarias
DEXA	Absorciometría de rayos X de doble energía
DM-ID-2	Manual de Diagnóstico para la Discapacidad Intelectual 2.ª Edición
DSM-5	Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales, 5.ª Edición
DSQIID	Cuestionario de Tamizaje para la Demencia para Personas con Discapacidades Intelectuales
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
FDG	Fluorodesoxiglucosa
FRAX	Instrumentos de Evaluación para el Riesgo de Fracturas
GI	Gastrointestinal
HbA1c	Hemoglobina A1c
HLA	Antígeno leucocitario humano
DIyD	Discapacidades intelectuales y del desarrollo
IgA	Inmunoglobulina A
MI	Infarto de miocardio
RNM	Resonancia magnética
NAFLD	Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico
NF-L	Neurofilamento ligero

VPN	Valor predictivo negativo
NTG-EDSD	Grupo Nacional de trabajo - Evaluación para la Detección Temprana de la Demencia
AOS	Apnea obstructiva del sueño
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
VPP	Valor predictivo positivo
TSH	Hormona tiroestimulante
tTG	Transglutaminasa tisular
DMT1	Diabetes mellitus tipo 1
DMT2	Diabetes mellitus tipo 2
USPSTF	Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos

APÉNDICE C: GRUPO FOCAL DE PACIENTES: MÉTODOS Y HALLAZGOS

A. Métodos

El 14 de octubre de 2019, Corona Insights, bajo la dirección y el liderazgo de la Global Down Syndrome Foundation, dirigió grupos focales en línea para adultos con síndrome de Down, sus familiares y sus cuidadores, con el fin de proporcionar información y comentarios sobre el manuscrito casi final de las Guías GLOBAL sobre el Cuidado Médico de Adultos con Síndrome de Down. Los grupos focales consistieron en 27 familiares o cuidadores y 7 adultos con síndrome de Down, de los cuales 17 familiares y cuidadores y 4 personas que abogan por sí mismas participaron en al menos el 90% de la discusión en línea.

El objetivo de los grupos focales fue determinar si las guías reflejaban adecuadamente las necesidades, los valores y las perspectivas de los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores. El grupo focal nos permitió evaluar las reacciones iniciales a las guías para determinar la facilidad de uso y para identificar los elementos atractivos de las guías, así como también las oportunidades para realizar más aclaraciones o profundizar las explicaciones.

La Global Down Syndrome Foundation y Corona Insights desarrollaron en colaboración dos conjuntos de preguntas de encuesta basadas en el manuscrito casi final de la guía, un conjunto para la familia y los cuidadores y un conjunto para los adultos con síndrome de Down. Entre los dos conjuntos de preguntas de encuesta había preguntas que se superponían, pero a los adultos con síndrome de Down se les proporcionaron preguntas de opción múltiple, mientras que a los familiares y cuidadores se les proporcionaron preguntas de respuesta abierta. Todos recibieron el mismo material al que debían responder: la introducción de la guía, las declaraciones de recomendación y la lista de verificación. La encuesta en línea se llevó a cabo en el foro de discusión de HatchTank y fue supervisada por Corona Insights. El foro de discusión en línea estuvo abierto durante 7 días.

La Global Down Syndrome Foundation reclutó a los participantes del grupo focal con la ayuda de 10 organizaciones locales y 1 organización nacional, todas dedicadas al síndrome de Down, pertenecientes a 9 estados diferentes, a través del muestreo “en bola de nieve”. El muestreo en bola de nieve, también llamado muestreo en cadena, es una técnica de muestreo no probabilístico por la que los participantes existentes se ponen en contacto con sus redes para reclutar a otros participantes. El Grupo de Trabajo GLOBAL reconoce las limitantes del uso del muestreo en bola de nieve, incluida la limitada capacidad de generalización. Además, los comentarios del grupo focal se limitaron a su revisión del manuscrito casi terminado de la guía que se les proporcionó, lo que impidió una consideración más amplia de otros posibles temas o condiciones que afectan a la atención y el bienestar de los adultos con síndrome de Down.

Se hizo un esfuerzo por reclutar participantes de diferentes rangos de edad, raza, género y relación con el síndrome de Down. En el caso del grupo focal formado únicamente por adultos con síndrome de Down, se produjo cierta autoselección, especialmente porque los participantes debían tener conocimientos de lectura y uso del teclado, que no son habilidades desarrolladas por todos los adultos con síndrome de Down. Y en el caso del grupo focal formado por familiares y cuidadores, fue difícil reclutar a familiares de una persona con síndrome de Down de más de 50 años, no solo por la menor expectativa de vida de los adultos con síndrome de Down, sino también porque esta encuesta se realizaba en una computadora y requería una dirección de correo electrónico. Ninguno de los participantes recibió incentivos por su participación.

Los hallazgos de los familiares y cuidadores se analizaron por separado de los hallazgos de los adultos con síndrome de Down. El Grupo de Trabajo GLOBAL consideró cuidadosamente estos hallazgos durante la finalización del manuscrito para garantizar que el manuscrito completo fuera comprensible y útil para los adultos con síndrome de Down, sus familias y sus cuidadores.

B. Hallazgos

- 1. Las declaraciones de recomendación altamente preferidas utilizan un lenguaje claro y coherente y proporcionan pasos factibles.**
 - a. Se prefieren la evidencia fuerte a la débil o insuficiente.
 - b. Las listas aumentan la inteligibilidad.
 - c. Los pasos u opciones ejecutables son útiles.
- 2. Las familias desean la mayor cantidad de información de antecedentes y evidencia que respalden las declaraciones de recomendación que recomienden/sugieran un curso de acción que difiera de una recomendación anterior o que sugiera que la atención de un adulto con síndrome de Down es diferente de la atención estándar para adultos sin síndrome de Down.**
- 3. El material y las listas de verificación adicionales ayudan a las familias y a las personas que abogan por sí mismas a sentirse más en control de su atención médica y aumentan la usabilidad.**
 - a. Las listas de verificación de síntomas son deseables.
 - b. Desarrollar un documento comparable con las familias como destinatarios clave.
 - c. Incluir un glosario de términos bien organizado.

APÉNDICE: LISTA DE VERIFICACIÓN DE LAS GUÍAS GLOBAL SOBRE EL CUIDADO MÉDICO DE ADULTOS CON SÍNDROME DE DOWN (2020)

Esta lista de verificación está diseñada para apoyar la salud de los adultos con síndrome de Down directamente o a través de sus cuidadores. Recomendamos que esta lista de verificación se comparta con sus profesionales médicos. Las declaraciones en azul representan los tamizajes/las evaluaciones de salud periódicos recomendados por nosotros que deben comenzar a una edad específica. Debajo de cada recomendación en azul de tamizaje/evaluación, hay casillas en blanco. Los cuidadores o las personas con síndrome de Down pueden marcar, fechar o poner sus iniciales en cada casilla en blanco cuando se complete el tamizaje/las evaluaciones. En el caso de las recomendaciones de tamizaje/evaluación con un intervalo de tiempo (p. ej., 1 a 2 años), el tamaño de la casilla representa el período de tiempo más largo posible, como por ejemplo 2 años frente a 1. Las declaraciones en gris representan recomendaciones que las personas con síndrome de Down y sus cuidadores deben seguir durante la edad adulta.

	De 21 a 29 años	De 30 a 39 años	De 40 a 49 años	De 50 a 59 años	Más de 60 años
	Se debe realizar una revisión de los factores conductuales, funcionales, adaptativos y psicosociales como parte de un historial anual que los médicos obtienen de todos los adultos con síndrome de Down, sus familias y cuidadores. (Las casillas a continuación representan incrementos de 1 año)				
Conducta					
Demencia	Quando exista una preocupación por un trastorno de la salud mental en adultos con síndrome de Down, los profesionales médicos deben: a) Evaluar las condiciones médicas que pueden presentarse con síntomas psiquiátricos y conductuales b) Derivar a un médico con conocimiento sobre los trastornos médicos y de salud mental, y las características conductuales comunes en los adultos con síndrome de Down.				
	Quando exista una preocupación por un trastorno de salud mental en adultos con síndrome de Down, los profesionales médicos deben seguir las guías de diagnóstico del Manual de Diagnóstico y Estadísticas de Trastornos Mentales (DSM-5). También se puede utilizar el Manual de Diagnóstico para la Discapacidad Intelectual 2 (DM-ID-2) para adaptar los criterios de diagnóstico del DSM-5.				
Diabetes	Es necesario tener precaución al diagnosticar Demencia Tipo Alzheimer relacionada con la edad, en adultos con síndrome de Down menores de 40 años.				
	En el caso de los adultos con síndrome de Down, el tamizaje de la diabetes tipo 2 mediante la HbA1c o la glucosa plasmática en ayunas se debe realizar cada 3 años a partir de los 30 años. (Las casillas a continuación representan incrementos de 3 años)				
Cardiovascular	En el caso de cualquier adulto con síndrome de Down y obesidad mórbida, el tamizaje de la diabetes tipo 2 mediante la HbA1c o la glucosa plasmática en ayunas, se debe realizar cada 2 a 3 años a partir de los 21 años. (Las casillas a continuación representan incrementos de 3 años)				
	En el caso de los adultos con síndrome de Down sin antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, se debe evaluar la idoneidad de la terapia con estatinas cada 5 años a partir de los 40 años y hacerlo mediante el uso de una calculadora de riesgo a 10 años, según lo recomienda el Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. para adultos sin síndrome de Down. (Las casillas a continuación representan incrementos de 5 años)				
Obesidad	En el caso de los adultos con síndrome de Down, los factores de riesgo para los accidentes cerebrovasculares se deben considerar según lo que especifican las Guías para la Prevención Primaria del Accidente Cerebrovascular de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association)/ Asociación Americana del Accidente Cerebrovascular (American Stroke Association).				
	En los adultos con síndrome de Down con antecedentes de cardiopatía congénita, dado el riesgo elevado de sufrir un accidente cerebrovascular cardiembólico, un cardiólogo debería realizar una evaluación cardíaca periódica y un plan de control correspondientes.				
Inestabilidad Atlantoaxial	Todos los adultos con síndrome de Down deben seguir una dieta saludable, hacer ejercicio habitualmente y controlar las calorías como parte de un enfoque integral para el manejo del peso, el control del apetito y la mejora de la calidad de vida.				
	El control de los cambios de peso y la obesidad se debe realizar anualmente mediante el cálculo del Índice de Masa Corporal, en los adultos con síndrome de Down. Deben seguirse las recomendaciones sobre Intervenciones Conductuales de Pérdida de Peso para Prevenir la Morbilidad y la Mortalidad Relacionadas con la Obesidad en Adultos, del Equipo Especial de Trabajo de Servicios Preventivos de los EE. UU. (Las casillas a continuación representan incrementos de 1 año)				
Osteoporosis	En adultos con síndrome de Down, las radiografías de rutina de la columna cervical no deben utilizarse para detectar el riesgo de lesión de la médula espinal en personas asintomáticas.				
	Los tamizajes anuales de los adultos con síndrome de Down se deben basar en una revisión de los signos y síntomas de mielopatía cervical mediante el uso de antecedentes específicos y el examen físico. (Las casillas a continuación representan incrementos de 1 año)				
Tiroides	Para la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas en adultos con síndrome de Down, no hay evidencia suficiente para realizar una recomendación a favor o en contra de la aplicación de las guías establecidas de tamizaje de la osteoporosis, incluida la estimación del riesgo de fracturas; por lo tanto, la buena práctica clínica respaldaría un enfoque de toma de decisiones compartida en esta temática.				
	Todos los adultos con síndrome de Down que sufran una fractura por fragilidad deben ser evaluados para detectar las causas secundarias de la osteoporosis, incluido el tamizaje del hipertiroidismo, la enfermedad celíaca, la deficiencia de vitamina D, el hipoparatiroidismo y los medicamentos asociados a efectos adversos sobre la salud ósea.				
Enfermedad Celíaca	El tamizaje del hipotiroidismo en adultos con síndrome de Down debe realizarse cada 1 a 2 años a partir de los 21 años y se debe utilizar una prueba de la hormona tiroestimulante (TSH) en suero. (Las casillas a continuación representan incrementos de 2 años)				
	Los adultos con síndrome de Down se deben someter a una evaluación anual para detectar signos y síntomas gastrointestinales y no gastrointestinales de la enfermedad celíaca mediante el uso de antecedentes específicos, examen físico y juicio clínico de buena práctica. (Las casillas a continuación representan incrementos de 1 año)				

Está prohibida la copia, edición o publicación de este documento. Sin embargo, está permitido proporcionar un enlace al sitio web. Las descargas e impresiones individuales gratuitas desde el sitio web también están permitidas.

APÉNDICE E: RECURSOS SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

Global Down Syndrome Foundation

La Global Down Syndrome Foundation (GLOBAL) es la mayor organización sin fines de lucro de los Estados Unidos que trabaja para salvar vidas y mejorar drásticamente los resultados de salud de las personas con síndrome de Down. GLOBAL creó el primer instituto de investigación sobre el síndrome de Down, que presta apoyo a más de 400 científicos y a más de 2.000 pacientes con síndrome de Down de 28 estados y 10 países. Por su labor en estrecha colaboración con el Congreso y los Institutos Nacionales de Salud, GLOBAL es la principal organización de defensa de la investigación y la atención del síndrome de Down en los Estados Unidos. GLOBAL cuenta con más de 100 organizaciones dedicadas al síndrome de Down en todo el mundo y forma parte de una red de afiliados. Para más información visite nuestro sitio web:

<https://www.globaldownsyndrome.org/>

Guías de la Global Down Syndrome Foundation sobre el Cuidado Médico de Adultos con Síndrome de Down:

<https://www.globaldownsyndrome.org/global-adult-guidelines/>

Centros de cuidado médico para personas con síndrome de Down en los Estados Unidos, ordenados por estado:

<https://www.globaldownsyndrome.org/research-medical-care/medical-care-providers/>

Organizaciones locales dedicadas al síndrome de Down en los Estados Unidos, ordenadas por estado:

<https://www.globaldownsyndrome.org/about-down-syndrome/resources/local-organizations/>

Linda Crnic Institute for Down Syndrome, el principal instituto de investigación del síndrome de Down del mundo:

<https://medschool.cuanschutz.edu/linda-crnic-institute>

Anna and John J. Sie Center for Down Syndrome, uno de los mayores centros de cuidado médico para personas con síndrome de Down del mundo:

<https://www.globaldownsyndrome.org/our-story/anna-and-john-j-sie-center-for-down-syndrome/>

Los siguientes recursos se enumeran en orden alfabético:

American Academy of Developmental Medicine and Dentistry

<https://www.aadmd.org/>

Down Syndrome-Autism Connection

<http://www.ds-asd-connection.org/>

Grupo de interés médico en el síndrome de Down-USA [Down Syndrome Medical Interest Group-USA]

<https://www.dsimg-usa.org/>

DS Connect® Un importante registro y portal que conecta a las personas con síndrome de Down, los médicos y los investigadores

<https://dsconnect.nih.gov/>

International Mosaic Down Syndrome Association

<https://www.imdsa.org/mosaic-down-syndrome>

National Down Syndrome Congress

<https://www.ndscenter.org/>

National Down Syndrome Society

<https://www.ndss.org/>

National Institutes of Health Down Syndrome Consortium

<https://downsyndrome.nih.gov/>

National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices

<https://www.the-ntg.org/>

Special Olympics

<https://www.specialolympics.org/>

The Arc

<https://thearc.org/>

Apéndice F: Referencias

1. American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. May 1994;93(5):855-9.
2. Bull MJ, Genetics Co. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. Aug 2011;128(2):393-406. doi:10.1542/peds.2011-1605
3. Cohen WI. Health Care Guidelines for Individuals with Down syndrome. *Down Syndrome Quarterly*. 3. 1999;4:1-16.
4. Smith DS. Health care management of adults with Down syndrome. *Am Fam Physician*. Sep 2001;64(6):1031-8.
5. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. Feb 5 2013;133(3):290-294. doi:10.4045/tidsskr.12.03902966533 [pii]
6. Jensen KM, Bulova PD. Managing the care of adults with Down's syndrome. *BMJ*. Sep 2014;349:g5596. doi:10.1136/bmj.g5596
7. Real de Asua D, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down Syndrome. *European Journal of Internal Medicine*. Jul 2015;26(6):385-391. doi:10.1016/j.ejim.2015.05.003
8. Capone G, Chicoine B, Bulova P, et al. Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. *Am J Med Genet A*. Jan 2018;176(1):116-133. doi:10.1002/ajmg.a.38512
9. Shin M, Siffel C, Correa A. Survival of children with mosaic Down syndrome. *Am J Med Genet A*. Mar 2010;152A(3):800-1. doi:10.1002/ajmg.a.33295
10. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, et al. National population-based estimates for major birth defects, 2010-2014. *Birth Defects Res*. 11 2019;111(18):1420-1435. doi:10.1002/bdr2.1589
11. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. Dec 2010;88(12):1008-16. doi:10.1002/bdra.20735
12. National Human Genome Research Institute. About Down syndrome. <https://www.genome.gov/Genetic-Disorders/Down-Syndrome> Accessed August 27, 2019.
13. Hickey F, Hickey E, Summar KL. Medical update for children with Down syndrome for the pediatrician and family practitioner. *Adv Pediatr*. 2012;59(1):137-57. doi:10.1016/j.yapd.2012.04.006
14. Esbensen AJ. Health conditions associated with aging and end of life of adults with Down syndrome. *Int Rev Res Ment Retard*. 2010;39(C):107-126. doi:10.1016/S0074-7750(10)39004-5
15. Hasle H, Friedman JM, Olsen JH, Rasmussen SA. Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome. *Genet Med*. 11 2016;18(11):1151-1157. doi:10.1038/gim.2016.23
16. Parra P, Costa R, de Asúa DR, Moldenhauer F, Suárez C. Atherosclerotic Surrogate Markers in Adults With Down Syndrome: A Case-Control Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. Feb 2017;19(2):205-211. doi:10.1111/jch.12890
17. Weijerman M, JP dW. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *European Journal of Pediatrics*. 2010;169(12):1445-1452. doi:10.1007/s00431-010-1253-0.
18. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med*. 06 2020;382(24):2344-2352. doi:10.1056/NEJMra1706537
19. Shin M, Besser LM, Kucik JE, et al. Prevalence of Down syndrome among children and adolescents in 10 regions of the United States. *Pediatrics*. Dec 2009;124(6):1565-71. doi:10.1542/peds.2009-0745
20. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genetics in Medicine*. Sep 08 2017;439-447. doi:10.1038/gim.2016.127

21. Steingass KJ, Chicoine B, McGuire D, Roizen NJ. Developmental disabilities grown up: Down syndrome. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. Sep 2011;32(7):548-558. doi:10.1097/DBP.0b013e31822182e0
22. Institute of Medicine (U.S.). Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines., Graham R. *Clinical practice guidelines we can trust*. National Academies Press; 2011:xxxiv, 266 p.
23. Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines. *BMJ*. 06 2016;353:i2089. doi:10.1136/bmj.i2089
24. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. Apr 2011;64(4):383-94. doi:10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
25. Pai M, Santesso N, Yeung CH, Lane SJ, Schünemann HJ, Iorio A. Methodology for the development of the NHF-McMaster Guideline on Care Models for Haemophilia Management. *Haemophilia*. Jul 2016;22 Suppl 3:17-22. doi:10.1111/hae.13007
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V In. Washington, D.C.: American Psychiatric Association; 2013
27. Fletcher R. *Diagnostic manual- intellectual disability : a clinical guide for diagnosis of mental disorders in persons with intellectual disability*. 2nd edition. ed. NADD Press; 2018:pages cm.
28. Moran JA, Rafii MS, Keller SM, Singh BK, Janicki MP. The National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices consensus recommendations for the evaluation and management of dementia in adults with intellectual disabilities. *Mayo Clin Proc*. Aug 2013;88(8):831-40. doi:10.1016/j.mayocp.2013.04.024
29. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. Nov 15 2016;316(19):1997-2007. doi:10.1001/jama.2016.15450
30. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Dec 2014;45(12):3754-832. doi:10.1161/str.0000000000000046
31. Curry SJ, Krist AH, Owens DK, et al. Behavioral Weight Loss Interventions to Prevent Obesity-Related Morbidity and Mortality in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 09 2018;320(11):1163-1171. doi:10.1001/jama.2018.13022
32. Vicari S, Pontillo M, Armando M. Neurodevelopmental and psychiatric issues in Down's syndrome: assessment and intervention. *Psychiatr Genet*. Jun 2013;23(3):95-107. doi:10.1097/YPG.0b013e32835fe426
33. Capone G, Aidikoff J, Taylor K, Rykiel N. 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*. Sep 2013;161(9):2188-2196.
34. Jacobs J, Schwartz A, McDougle CJ, Skotko BG. Rapid clinical deterioration in an individual with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 07 2016;170(7):1899-902. doi:10.1002/ajmg.a.37674
35. Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I, et al. Acute Regression in Young People with Down Syndrome. *Brain Sci*. Jun 2017;7(6)doi:ARTN 5710.3390/brainsci7060057
36. Chicoine B, Capone G. Regression in Adolescents and Adults with Down Syndrome. In: Prasher VP, Janicki MP, eds. *Physical Health of Adults with Intellectual and Developmental Disabilities*. Springer, Cham; 2018:121-140:chap Regression in Adolescents and Adults with Down Syndrome.

37. Walton C, Kerr M. Down syndrome: systematic review of the prevalence and nature of presentation of unipolar depression. *Adv Ment Health Inte.* 2015;9(4):151-162. doi:10.1108/Amhid-11-2014-0037
38. Araya P, Waugh KA, Sullivan KD, et al. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 2019;116(48):24231-24241. doi:10.1073/pnas.1908129116
39. Iyer AM, van Scheppingen J, Milenkovic I, et al. mTOR Hyperactivation in down syndrome hippocampus appears early during development. *J Neuropathol Exp Neurol.* Jul 2014;73(7):671-83. doi:10.1097/NEN.0000000000000083
40. Perluigi M, Pupo G, Tramutola A, et al. Neuropathological role of PI3K/Akt/mTOR axis in Down syndrome brain. *Biochim Biophys Acta.* Jul 2014;1842(7):1144-53. doi:10.1016/j.bbadis.2014.04.007
41. Powers RK, Culp-Hill R, Ludwig MP, et al. Trisomy 21 activates the kynurenine pathway via increased dosage of interferon receptors. *Nat Commun.* Oct 18 2019;10(1):4766. doi:10.1038/s41467-019-12739-9
42. Sullivan KD, Lewis HC, Hill AA, et al. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife.* Jul 29 2016;5doi:10.7554/eLife.16220
43. Waugh KA, Araya P, Pandey A, et al. Mass Cytometry Reveals Global Immune Remodeling with Multi-lineage Hypersensitivity to Type I Interferon in Down Syndrome. *Cell Rep.* Nov 12 2019;29(7):1893-1908 e4. doi:10.1016/j.celrep.2019.10.038
44. Wilcock DM, Griffin WS. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J Neuroinflammation.* Jul 16 2013;10:84. doi:10.1186/1742-2094-10-84
45. Zhang Y, Che M, Yuan J, et al. Aberrations in circulating inflammatory cytokine levels in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget.* Oct 13 2017;8(48):84489-84496. doi:10.18632/oncotarget.21060
46. Pary RJ, Loschen EL, Tomkowiak SB. Mood Disorders and Down Syndrome. *Semin Clin Neuropsychiatry.* Apr 1996;1(2):148-153. doi:10.1053/SCNP00100148
47. Walker JC, Dosen A, Buitelaar JK, Janzing JG. Depression in Down syndrome: a review of the literature. *Res Dev Disabil.* Sep-Oct 2011;32(5):1432-40. doi:10.1016/j.ridd.2011.02.010
48. Glenn S, Cunningham C, Nananidou A, Prasher V, Glenholmes P. Routinised and compulsive-like behaviours in individuals with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* Nov 2015;59(11):1061-70. doi:10.1111/jir.12199
49. Foley KR, Bourke J, Einfeld SL, Tonge BJ, Jacoby P, Leonard H. Patterns of depressive symptoms and social relating behaviors differ over time from other behavioral domains for young people with Down syndrome. *Medicine (Baltimore).* May 2015;94(19):e710. doi:10.1097/md.0000000000000710
50. Straccia C, Baggio S, Barisnikov K. Mental Illness, Behavior Problems, and Social Behavior in Adults With Down Syndrome. research-article. <http://dxdoiorg/101080/193158642012741660>. 3 Dec 2013 2013;doi:Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities, Vol. 7, No. 1, January-March 2014: pp. 74-90
51. Fletcher R, Havercamp S, Ruedrich S, et al. Clinical usefulness of the diagnostic manual-intellectual disability for mental disorders in persons with intellectual disability: results from a brief field survey. *J Clin Psychiatry.* Jul 2009;70(7):967-74. doi:10.4088/JCP.08m04429
52. Fletcher RJ, National Association for the Dually D, American Psychiatric A. *DM-ID : diagnostic manual-intellectual disability : a clinical guide for diagnosis of mental disorders in persons with intellectual disability.* NADD Press; 2007.

53. Begenisic T, Baroncelli L, Sansevero G, et al. Fluoxetine in adulthood normalizes GABA release and rescues hippocampal synaptic plasticity and spatial memory in a mouse model of Down syndrome. *Neurobiol Dis.* Mar 2014;63:12-9. doi:10.1016/j.nbd.2013.11.010
54. Costa AC. The glutamatergic hypothesis for Down syndrome: the potential use of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists to enhance cognition and decelerate neurodegeneration. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* Feb 2014;13(1):16-25.
55. Gregor P, Gaston SM, Yang X, et al. Genetic and physical mapping of the GLUR5 glutamate receptor gene on human chromosome 21. *Hum Genet.* Nov 1994;94(5):565-70.
56. Oka A, Takashima S. The up-regulation of metabotropic glutamate receptor 5 (mGluR5) in Down's syndrome brains. *Acta Neuropathol.* Mar 1999;97(3):275-8.
57. Salehi A, Faizi M, Colas D, et al. Restoration of norepinephrine-modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. *Sci Transl Med.* Nov 18 2009;1(7):7ra17. doi:10.1126/scitranslmed.3000258
58. Tu JB, Zellweger H. Blood-serotonin deficiency in Down's syndrome. *Lancet.* Oct 9 1965;2(7415):715-6.
59. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, et al. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.* Oct 2006;50(Pt 10):768-77. doi:10.1111/j.1365-2788.2006.00842.x
60. Bayen E, Possin KL, Chen Y, Cleret de Langavant L, Yaffe K. Prevalence of Aging, Dementia, and Multimorbidity in Older Adults With Down Syndrome. *JAMA Neurol.* 11 2018;75(11):1399-1406. doi:10.1001/jamaneurol.2018.2210
61. Alexander M, Petri H, Ding Y, Wandel C, Khwaja O, Fosskett N. Morbidity and medication in a large population of individuals with Down syndrome compared to the general population. *Dev Med Child Neurol.* Mar 2016;58(3):246-54. doi:10.1111/dmcn.12868
62. Stancliffe RJ, Lakin KC, Larson SA, et al. Demographic characteristics, health conditions, and residential service use in adults with Down syndrome in 25 U.S. states. *Intellect Dev Disabil.* Apr 2012;50(2):92-108. doi:10.1352/1934-9556-50.2.92
63. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet.* 06 2020;395(10242):1988-1997. doi:10.1016/S0140-6736(20)30689-9
64. Prasher VP, Huxley A, Haque MS. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease - pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2002;17:270-278.
65. Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Head E, Gillen DL. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am J Med Genet A.* Aug 2011;155A(8):1939-48. doi:10.1002/ajmg.a.34114
66. Hanney M, Prasher V, Williams N, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* Feb 11 2012;379(9815):528-36. doi:S0140-6736(11)61676-0 [pii]10.1016/S0140-6736(11)61676-0
67. Prasher VP, Sachdeva N, Adams C, Haque MS. Rivastigmine transdermal patches in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome-pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry.* Feb 2013;28(2):219-20. doi:10.1002/gps.3821
68. Ballard C, Mobley W, Hardy J, Williams G, Corbett A. Dementia in Down's syndrome. *Lancet Neurol.* May 2016;15(6):622-36. doi:10.1016/S1474-4422(16)00063-6
69. Rafii MS, Wishnek H, Brewer JB, et al. The down syndrome biomarker initiative (DSBI) pilot: proof of concept for deep phenotyping of Alzheimer's disease biomarkers in down syndrome. *Front Behav Neurosci.* 2015;9:239. doi:10.3389/fnbeh.2015.00239

70. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*. Mar 2016;89(5):971-982. doi:10.1016/j.neuron.2016.01.028
71. Rafii MS, Lukic AS, Andrews RD, et al. PET Imaging of Tau Pathology and Relationship to Amyloid, Longitudinal MRI, and Cognitive Change in Down Syndrome: Results from the Down Syndrome Biomarker Initiative (DSBI). *J Alzheimers Dis*. 2017;60(2):439-450. doi:10.3233/JAD-170390
72. Handen BL. The Search for Biomarkers of Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 03 2020;125(2):97-99. doi:10.1352/1944-7558-125.2.97
73. Strydom A, Coppus A, Blesa R, et al. Alzheimer's disease in Down syndrome: An overlooked population for prevention trials. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:703-713. doi:10.1016/j.trci.2018.10.006
74. Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam B, et al. Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*. 10 2018;17(10):860-869. doi:10.1016/S1474-4422(18)30285-0
75. Rafii MS, Donohue MC, Matthews DC, et al. Plasma Neurofilament Light and Alzheimer's Disease Biomarkers in Down Syndrome: Results from the Down Syndrome Biomarker Initiative (DSBI). *J Alzheimers Dis*. 2019;70(1):131-138. doi:10.3233/JAD-190322
76. Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P. Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry*. Jun 1998;172:493-8.
77. Sekijima Y, Ikeda S, Tokuda T, et al. Prevalence of dementia of Alzheimer type and apolipoprotein E phenotypes in aged patients with Down's syndrome. *Eur Neurol*. 1998;39(4):234-7. doi:10.1159/000007940
78. Franceschi M, Comola M, Piattoni F, Gualandri W, Canal N. Prevalence of dementia in adult patients with trisomy 21. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:306-8. doi:10.1002/ajmg.1320370760
79. Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard*. Jan 1997;101(4):400-12.
80. Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, et al. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. Dec 2001;16(12):1168-74. doi:10.1002/gps.502
81. Margallo-Lana ML, Moore PB, Kay DW, et al. Fifteen-year follow-up of 92 hospitalized adults with Down's syndrome: incidence of cognitive decline, its relationship to age and neuropathology. *J Intellect Disabil Res*. Jun 2007;51(Pt. 6):463-77. doi:10.1111/j.1365-2788.2006.00902.x
82. Prasher VP, Mahmood H, Mitra M. Challenges faced in managing dementia in Alzheimer's disease in patients with Down syndrome. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2016;6:85-94. doi:10.2147/dnnd.s91754
83. Deb S, Hare M, Prior L, Bhaumik S. Dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities. *Br J Psychiatry*. May 2007;190:440-4. doi:10.1192/bjp.bp.106.024984
84. Morin D, Merineau-Cote J, Ouellette-Kuntz H, Tasse MJ, Kerr M. A comparison of the prevalence of chronic disease among people with and without intellectual disability. *Am J Intellect Dev Disabil*. Nov 2012;117(6):455-63. doi:10.1352/1944-7558-117.6.455
85. Siu AL, Force USPST. Screening for Abnormal Blood Glucose and Type 2 Diabetes Mellitus: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. Dec 1 2015;163(11):861-8. doi:10.7326/M15-2345
86. American Diabetes Association. Standards of Medical Care for Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2002. p. 33-49.

87. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: *Diabetes Care*. Jan 2020;43(Suppl 1):S14-S31. doi:10.2337/dc20-S002
88. Krinsky-McHale SJ, Jenkins EC, Zigman WB, Silverman W. Ophthalmic disorders in adults with down syndrome. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012:974253. doi:10.1155/2012/974253
89. Patel A, Yamashita N, Ascaño M, et al. RCAN1 links impaired neurotrophin trafficking to aberrant development of the sympathetic nervous system in Down syndrome. *Nat Commun*. Dec 2015;6:10119. doi:10.1038/ncomms10119
90. Lo A, Brown HG, Fivush BA, Neu AM, Racusen LC. Renal disease in Down syndrome: autopsy study with emphasis on glomerular lesions. *Am J Kidney Dis*. Feb 1998;31(2):329-35. doi:10.1053/ajkd.1998.v31.pm9469506
91. Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):118-127. doi:10.1159/000495698
92. Holt RIG. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep*. 09 2019;19(10):96. doi:10.1007/s11892-019-1220-8
93. Fojas E, Moriarty M, Lessan N, Barakat MT. Obesity and diabetes in adults with down syndrome: data from a large diabetes centre in the United Arab Emirates (UAE). Abstracts2018. p. 165.
94. Anwar AJ, Walker JD, Frier BM. Type 1 diabetes mellitus and Down's syndrome: prevalence, management and diabetic complications. *Diabet Med*. Feb 1998;15(2):160-3. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199802)15:2<160::AID-DIA537>3.0.CO;2-J
95. Bergholdt R, Eising S, Nerup J, Pociot F. Increased prevalence of Down's syndrome in individuals with type 1 diabetes in Denmark: A nationwide population-based study. *Diabetologia*. Jun 2006;49(6):1179-82. doi:10.1007/s00125-006-0231-6
96. Rohrer TR, Hennes P, Thon A, et al. Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia*. Jun 2010;53(6):1070-5. doi:10.1007/s00125-010-1686-z
97. Centers for Disease Control and Prevention. Heart Disease Facts. Updated June 22, 2020. <https://www.cdc.gov/heartdisease/facts.htm>. Accessed February, 12 2019.
98. Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137093. doi:10.1371/journal.pone.0137093
99. The Society for Post-Acute and Long-Term Care Medicine. Cholesterol drugs for people 75 and older: When you need them--and when you don't. Updated 2017. <https://www.choosingwisely.org/wp-content/uploads/2018/02/Cholesterol-Drugs-For-People-75-And-Older-AMDA.pdf>. Accessed August 11, 2020.
100. Schatz IJ, Masaki K, Yano K, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD. Cholesterol and all-cause mortality in elderly people from the Honolulu Heart Program: a cohort study. *Lancet*. Aug 2001;358(9279):351-5. doi:10.1016/S0140-6736(01)05553-2
101. Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet*. Oct 1997;350(9085):1119-23. doi:10.1016/s0140-6736(97)04430-9
102. Orkaby AR, Gaziano JM, Djousse L, Driver JA. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Events and Mortality in Older Men. *J Am Geriatr Soc*. Nov 2017;65(11):2362-2368. doi:10.1111/jgs.14993
103. Ramos R, Comas-Cufi M, Marti-Lluch R, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *Bmj*. Sep 5 2018;362:k3359. doi:10.1136/bmj.k3359

104. Jun JE, Cho IJ, Han K, et al. Statins for primary prevention in adults aged 75 years and older: A nationwide population-based case-control study. *Atherosclerosis*. Apr 2019;283:28-34. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.030
105. Torr J, Strydom A, Patti P, Jokinen N. Aging in Down Syndrome: Morbidity and Mortality. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities*; 2010. p. 70-81.
106. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. Nov 2016;316(19):2008-2024. doi:10.1001/jama.2015.15629
107. Head E, Phelan MJ, Doran E, et al. Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun*. Dec 1 2017;5(1):93. doi:10.1186/s40478-017-0499-4
108. Kainth DS, Chaudhry SA, Kainth HS, Suri FK, Qureshi AI. Prevalence and characteristics of concurrent down syndrome in patients with moyamoya disease. *Neurosurgery*. Feb 2013;72(2):210-5; discussion 215. doi:10.1227/NEU.0b013e31827b9beb
109. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. *Sleep*. Mar 1 2016;39(3):699-704. doi:10.5665/sleep.5554
110. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Stroke in Adults With Congenital Heart Disease: Incidence, Cumulative Risk, and Predictors. *Circulation*. Dec 2015;132(25):2385-94. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.011241
111. Centers for Disease Control and Prevention. Facts About Down Syndrome. <https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/downsyndrome.html>. Accessed April 2019.
112. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 04 2019;139(14):e698-e800. doi:10.1161/CIR.0000000000000603
113. Bush D, Galambos C, Ivy DD, Abman SH, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. Clinical Characteristics and Risk Factors for Developing Pulmonary Hypertension in Children with Down Syndrome. *J Pediatr*. Nov 2018;202:212-219 e2. doi:10.1016/j.jpeds.2018.06.031
114. Gudmundsdottir J, Soderling J, Berggren H, et al. Long-term clinical effects of early thymectomy: Associations with autoimmune diseases, cancer, infections, and atopic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. Jun 2018;141(6):2294-2297 e8. doi:10.1016/j.jaci.2018.01.037
115. Ministeri M, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Dimopoulos K. Common long-term complications of adult congenital heart disease: avoid falling in a H.E.A.P. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2016;14(4):445-62. doi:10.1586/14779072.2016.1133294
116. Sullivan KD, Evans D, Pandey A, et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci Rep*. Nov 1 2017;7(1):14818. doi:10.1038/s41598-017-13858-3
117. Dodd KJ, Shields N. A systematic review of the outcomes of cardiovascular exercise programs for people with Down syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. Oct 2005;86(10):2051-8. doi:10.1016/j.apmr.2005.06.003
118. Hardee JP, Fетters L. The effect of exercise intervention on daily life activities and social participation in individuals with Down syndrome: A systematic review. *Res Dev Disabil*. Mar 2017;62:81-103. doi:10.1016/j.ridd.2017.01.011
119. Carfi A, Antocicco M, Brandi V, et al. Characteristics of adults with down syndrome: prevalence of age-related conditions. *Front Med (Lausanne)*. 2014;1:51. doi:10.3389/fmed.2014.00051

120. Clark JE. Diet, exercise or diet with exercise: comparing the effectiveness of treatment options for weight-loss and changes in fitness for adults (18-65 years old) who are overfat, or obese; systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Metab Disord*. 2015;14:31. doi:10.1186/s40200-015-0154-1
121. Li C, Chen S, Meng How Y, Zhang AL. Benefits of physical exercise intervention on fitness of individuals with Down syndrome: a systematic review of randomized-controlled trials. *Int J Rehabil Res*. Sep 2013;36(3):187-95. doi:10.1097/MRR.0b013e3283634e9c
122. Goodwin C. Exploring the effects of a swim program from clients with Down syndrome. *OT Practice*. 2007;12(2):17-21.
123. Allison DB, Mentore JL, Heo M, et al. Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis. *Am J Psychiatry*. Nov 1999;156(11):1686-96. doi:10.1176/ajp.156.11.1686
124. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasis S, Guerra-Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Research in Developmental Disabilities*. Oct 2016;57:181-192. doi:10.1016/j.ridd.2016.06.018
125. Mendonca GV, Pereira FD, Fernhall B. Cardiac autonomic function during submaximal treadmill exercise in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil*. Mar-Apr 2011;32(2):532-9. doi:S0891-4222(10)00318-5 [pii] 10.1016/j.ridd.2010.12.028
126. Moyer VA. Screening for and management of obesity in adults: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine*. Sep 4 2012;157(5):373-378. doi:1200996 [pii] 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00475
127. Magge SN, O'Neill KL, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Leptin levels among prepubertal children with Down syndrome compared with their siblings. *J Pediatr*. Mar 2008;152(3):321-6. doi:10.1016/j.jpeds.2007.08.008
128. Flier JS, Harris M, Hollenberg AN. Leptin, nutrition, and the thyroid: the why, the wherefore, and the wiring. *J Clin Invest*. Apr 2000;105(7):859-61. doi:10.1172/JCI9725
129. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. Aug 2003;22(2):251-7.
130. Valentini D, Alisi A, di Camillo C, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Italian Children with Down Syndrome: Prevalence and Correlation with Obesity-Related Features. *J Pediatr*. Oct 2017;189:92-97.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2017.05.077
131. Aylward EH, Habbak R, Warren AC, et al. Cerebellar volume in adults with Down syndrome. *Arch Neurol*. Feb 1997;54(2):209-12. doi:10.1001/archneur.1997.00550140077016
132. Eid MA, Aly SM, Huneif MA, Ismail DK. Effect of isokinetic training on muscle strength and postural balance in children with Down's syndrome. *Int J Rehabil Res*. Jun 2017;40(2):127-133. doi:10.1097/MRR.0000000000000218
133. Foley C, Killeen OG. Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study. *Arch Dis Child*. May 2019;104(5):482-487. doi:10.1136/archdischild-2018-315751
134. Pikora TJ, Bourke J, Bathgate K, Foley KR, Lennox N, Leonard H. Health conditions and their impact among adolescents and young adults with Down syndrome. *PLoS One*. 2014;9(5):e96868. doi:10.1371/journal.pone.0096868
135. American Academy of Pediatrics Committee on Sports Medicine and Fitness. Atlantoaxial instability in Down syndrome: subject review. *Pediatrics*. Jul 1995;96(1 Pt 1):151-154.

136. Wisconsin Special Olympics. Special Olympics official policy affecting athletes with Down syndrome. 2015. <http://www.specialolympicswisconsin.org/wp-content/uploads/2015/04/Athletes-with-Down-Syndrome-Special-Examination-Form.pdf>. Accessed August 19, 2020.
137. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom*. 2017 Jul - Sep 2017;20(3):360-367. doi:10.1016/j.jocd.2017.06.022
138. Carfi A, Liperoti R, Fusco D, et al. Bone mineral density in adults with Down syndrome. *Osteoporos Int*. Oct 2017;28(10):2929-2934. doi:10.1007/s00198-017-4133-x
139. Costa R, De Miguel R, Garcia C, et al. Bone Mass Assessment in a Cohort of Adults With Down Syndrome: A Cross-Sectional Study. *Intellect Dev Disabil*. Oct 2017;55(5):315-324. doi:10.1352/1934-9556-55.5.315
140. Grimwood JS, Kumar A, Bickerstaff DR, Suvarna SK. Histological assessment of vertebral bone in a Down's syndrome adult with osteoporosis. *Histopathology*. Mar 2000;36(3):279-80. doi:10.1046/j.1365-2559.2000.00872.x
141. McKelvey KD, Fowler TW, Akel NS, et al. Low bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome. *Osteoporos Int*. Apr 2013;24(4):1333-8. doi:10.1007/s00198-012-2109-4
142. García-Hoyos M, Riancho JA, Valero C. Bone health in Down syndrome. *Med Clin (Barc)*. Jul 2017;149(2):78-82. doi:10.1016/j.medcli.2017.04.020
143. LaCombe JM, Roper RJ. Skeletal dynamics of Down syndrome: A developing perspective. *Bone*. Apr 2020;133:115215. doi:10.1016/j.bone.2019.115215
144. Lewiecki EM. Bisphosphonates for the treatment of osteoporosis: insights for clinicians. *Ther Adv Chronic Dis*. May 2010;1(3):115-28. doi:10.1177/2040622310374783
145. Heller T, Hsieh K, Rimmer J. Barriers and supports for exercise participation among adults with Down syndrome. *Journal of Gerontological Social Work*. 2002;38:161-178.
146. Attia A, Ghanayem N, El Naqeeb H. Sexual and reproductive functions in men with Down's syndrome. *Menoufia Medical Journal*. 2015;28(2):471-476.
147. Schupf N, Zigman W, Kapell D, Lee JH, Kline J, Levin B. Early menopause in women with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. Jun 1997;41 (Pt 3):264-7. doi:10.1111/j.1365-2788.1997.tb00706.x
148. Rosello L, Torres R, Boronat T, Llobet R, Puerto E. Osteoporosis prevalence in a Down syndrome population, measuring different parameters. *SD Revista Medica Internacional sobre el Síndrome de Down*; 2004. p. 18-22.
149. Du Y, Shan LF, Cao ZZ, Feng JC, Cheng Y. Prevalence of celiac disease in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. Jan 2018;9(4):5387-5396. doi:10.18632/oncotarget.23624
150. Mirza F, Canalis E. Management of endocrine disease: Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *Eur J Endocrinol*. Sep 2015;173(3):R131-51. doi:10.1530/eje-15-0118
151. Lips P, van Schoor NM. The effect of vitamin D on bone and osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. Aug 2011;25(4):585-91. doi:10.1016/j.beem.2011.05.002
152. Zubillaga P, Garrido A, Mugica I, Ansa J, Zabalza R, Emparanza JI. Effect of vitamin D and calcium supplementation on bone turnover in institutionalized adults with Down's Syndrome. *Eur J Clin Nutr*. May 2006;60(5):605-9. doi:10.1038/sj.ejcn.1602357
153. Fares A. Pharmacological and Non-pharmacological Means for Prevention of Fractures among Elderly. *Int J Prev Med*. 2018;9:78. doi:10.4103/ijpvm.IJPVM_114_18
154. Blazek JD, Malik AM, Tischbein M, Arbones ML, Moore CS, Roper RJ. Abnormal mineralization of the Ts65Dn Down syndrome mouse appendicular skeleton begins during embryonic development in a Dyrk1a-independent manner. *Mech Dev*. May 2015;136:133-42. doi:10.1016/j.mod.2014.12.004

155. Fowler TW, McKelvey KD, Akel NS, et al. Low bone turnover and low BMD in Down syndrome: effect of intermittent PTH treatment. *PLoS One*. 2012;7(8):e42967. doi:10.1371/journal.pone.0042967
156. Bekkering GE, Agoritsas T, Lytvyn L, et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ*. May 2019;365:l2006. doi:10.1136/bmj.l2006
157. Kerins G, Petrovic K, Bruder MB, Gruman C. Medical conditions and medication use in adults with Down syndrome: a descriptive analysis. *Downs Syndr Res Pract*. Oct 2008;12(2):141-7. doi:10.3104/reports.2009
158. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid*. Dec 2012;22(12):1200-35. doi:10.1089/thy.2012.0205
159. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, et al. Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2014;82(2):113-21. doi:10.1159/000362450
160. Pierce MJ, LaFranchi SH, Pinter JD. Characterization of Thyroid Abnormalities in a Large Cohort of Children with Down Syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2017;87(3):170-178. doi:10.1159/000457952
161. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Anneren G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr*. Oct 1997;86(10):1065-7.
162. Zori RT, Schatz DA, Ostrer H, Williams CA, Spillar R, Riley WJ. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down syndrome. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;7:238-41.
163. Amr NH. Thyroid Disorders in Subjects with Down Syndrome: An Update. *Acta Biomed*. Mar 27 2018;89(1):132-139. doi:10.23750/abm.v89i1.7120
164. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr*. Dec 2000;137(6):756-61. doi:10.1067/mpd.2000.110421
165. Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IM, et al. Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 12 2016;170(12):3098-3105. doi:10.1002/ajmg.a.37879
166. Uibo O, Teesalu K, Metskula K, et al. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies. *World J Gastroenterol*. Mar 2006;12(9):1430-4.
167. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. Jan 2012;54(1):136-60. doi:10.1097/MPG.0b013e31821a23d0
168. Agency for Health Research and Quality. The Effective Health Care Program stakeholder guide Appendix D: Research questions & PICO(TS) 2011. <https://www.ahrq.gov/research/findings/evidence-based-reports/stakeholderguide/appendixc.html>
169. Loney PL, Chambers LW, Bennett KJ, Roberts JG, Stratford PW. Critical appraisal of the health research literature: prevalence or incidence of a health problem. *Chronic Dis Can*. 1998;19(4):170-6.
170. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. *Journal of clinical epidemiology*. Jul 2013;66(7):726-35. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.02.003