



universidad
de león



Facultad de
Ciencias de la Salud

GRADO EN ENFERMERÍA

Curso Académico 2019-2020

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TITULO:

Síndrome de Down: Esos eternos niños

ALUMNO:

Silvia García Fidalgo

TUTORA:

Dra. Ángela P. Calle Pardo

León, junio de 2020

ÍNDICE DE CONTENIDOS

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN | 2 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 4 |
| 2.1 Envejecimiento y Síndrome de Down: una nueva relación | 4 |
| 2.2 Antecedentes históricos del Síndrome de Down | 5 |
| 2.3 Demografía | 7 |
| 2.4 Etiología | 9 |
| 2.5 Cuadro clínico | 10 |
| 2.6 Diagnóstico y tratamiento | 10 |
| 2.7 Objetivos | 11 |
| 3. MATERIAL Y MÉTODOS | 12 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 13 |
| 4.1 Proceso de envejecimiento y aumento de la esperanza de vida..... | 13 |
| 4.1.1 Cambios físicos..... | 13 |
| 4.1.2 Cambios cognitivos, emocionales y conductuales | 14 |
| 4.1.3 Cambios sociales y laborales..... | 14 |
| 4.2 Cambios neuropsicológicos | 15 |
| 4.2.1 Lenguaje y comunicación | 15 |
| 4.2.2 Memoria..... | 16 |
| 4.2.3 Atención..... | 16 |
| 4.2.4 Funciones ejecutivas | 17 |
| 4.3 Enfermedad de Alzheimer | 17 |
| 4.3.1 Planteamiento general: prevalencia y diagnóstico | 18 |
| 4.3.2 Nuevo biomarcador para detectar Alzheimer..... | 19 |
| 4.3.3 Neuroinflamación, síndrome de Down y Alzheimer | 23 |
| 4.3.4 La aplicación de fármacos | 24 |
| 5. CONCLUSIONES | 25 |
| 6. BIBLIOGRAFÍA | 26 |

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

| | |
|--|----|
| Ilustración 1. Pirámide de población con Síndrome de Down, 2008..... | 8 |
| Ilustración 2. Diagrama de flujo. Se representa la síntesis del proceso de selección de publicaciones..... | 13 |
| Ilustración 3. Estimación de prevalencia de demencia por edad en población general y SD..... | 18 |
| Ilustración 4. Concentración de Neurofilamento ligero en función de la edad y del estado de demencia en personas con Síndrome de Down. Según Strydom et al. (2018) | 21 |
| Ilustración 5. Diferencias de niveles de NfL entre personas con Síndrome de Down asintomáticas y con síntomas de enfermedad de Alzheimer. | 22 |
| Ilustración 6. La sobreexpresión de APP y S100 β genera IL-1, la cual a su vez vuelve a producir APP y S100 β , creando un círculo vicioso de estrés neuronal. | 23 |

1. RESUMEN

Las personas con Síndrome de Down cuentan con una mayor esperanza de vida como consecuencia de los avances científicos, técnicos y sociales. Por lo tanto, el proceso de envejecimiento afecta a mayor número de adultos con trisomía del cromosoma 21, causando alteraciones biológicas, psicológicas y sociales, siendo la enfermedad de Alzheimer casi universal en estos individuos.

Se ha realizado una revisión bibliográfica utilizando libros y artículos científicos relevantes que cumplieran con los criterios exigidos. Las bases de datos usadas fueron Google Académico, Dialnet, Scielo y PubMed, así como los sitios web de las asociaciones National Down Syndrome Society, Fundación Española de Síndrome de Down y Fundación Iberoamericana Down 21.

El proceso de envejecimiento a nivel físico en las personas con Síndrome de Down es similar al del resto de la población, pero comienza a una edad más temprana, al igual que ocurre con los cambios cognitivos (memoria, lenguaje, atención y funciones ejecutivas).

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia entre las personas mayores. Presenta una elevada prevalencia en individuos con Síndrome de Down, especialmente en aquellos mayores de 60 años.

Para un correcto diagnóstico y poder aplicar así un buen tratamiento se usan diversas técnicas que incluyen observar la clínica presente, realizar test neuropsicológicos y pruebas de imagen.

Además, se están analizando distintos biomarcadores, entre los que destaca la proteína de neurofilamento ligero (NfL) y se está estudiando la relación entre la neuroinflamación y el estrés oxidativo con el Alzheimer.

No obstante, la estrecha relación entre el Síndrome de Down y el Alzheimer es relativamente reciente, por lo que los estudios realizados hasta la fecha no son del todo concluyentes y se debe seguir investigando.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Envejecimiento y Síndrome de Down: una nueva relación

La sociedad actual está envejeciendo a pasos acelerados, ya que hay un descenso en la natalidad, un aumento en la esperanza de vida, emigración de jóvenes e inmigración de personas de edad (Giró, 2004). Se estima que en el año 2050 el número de mayores sea de 16 millones, lo que equivale al 30% de la población. En consecuencia, la tasa de dependencia se verá afectada, aumentando hasta un 95%⁽¹⁾

El término envejecimiento ha sido delimitado a lo largo de la historia por numerosos autores. El Ministerio de Salud lo define como “Proceso multidimensional de los seres humanos que se caracteriza por ser heterogéneo, intrínseco e irreversible; inicia con la concepción, se desarrolla durante el curso de vida y termina con la muerte. Es un proceso complejo de cambios biológicos y psicológicos de los individuos en interacción continua con la vida social, económica, cultural y ecológica de las comunidades, durante el transcurso del tiempo”⁽²⁾

Se puede establecer la edad efectiva de una persona considerando diversos parámetros a través de los cuales obtendremos:⁽³⁾

- Edad cronológica: el número de años que tiene un individuo. Se establece la vejez a partir de los 65. Sin embargo, a pesar de que la edad cronológica es objetiva en su medida a nivel cuantitativo, no lo es al comprobar el distinto grado de impacto que ha tenido el transcurso del tiempo en cada persona.
- Edad biológica: relacionada con el deterioro de órganos y tejidos.
- Edad psicológica: los acontecimientos externos a los que reacciona cada individuo según su experiencia, personalidad y circunstancias.
- Edad social: establece el rol individual que se debe desempeñar en la sociedad, pero varía atendiendo a necesidades políticas y económicas.

Esta revisión bibliográfica se centra en las consecuencias que presenta el envejecimiento en las personas con Síndrome de Down, ya que padecen una evolución distinta de aquellas personas que no tienen este síndrome.

2.2 Antecedentes históricos del Síndrome de Down

La historia de la existencia de este trastorno genético se conoce desde el siglo VII d.C. donde ya se describía la presencia de individuos con características similares a esta enfermedad y estatuillas que se asemejaban.

Según se avanza en el tiempo, en el siglo XVI se observan expresiones pictográficas de personas con facies mongoloides similares en culturas distintas, como el cuadro de Sir Joshua Reynolds (1773) “Lady Cockburn y sus hijos” donde el niño que aparece a la espalda de la mujer presenta rasgos compatibles con el síndrome.⁽⁴⁾

No fue hasta principios del siglo XIX, cuando el síndrome de Down fue descrito por primera vez por el médico británico John Langdon Down en 1866, al cual debe su nombre, en su texto “Observations on an Ethnic Classification of Idiots”. Concibe a las personas con este trastorno genético como “seres primitivos y poco evolucionados, con un parecido físico a los mongoles”⁽⁵⁾

A pesar de que hoy en día estas afirmaciones serían tachadas de incorrectas y ofensivas, John Langdon tenía ideas avanzadas para su época y fue una de las primeras personas en fomentar una educación especial, así como potenciar la igualdad de oportunidades para estos individuos, destituyendo la idea de que estos niños tenían que permanecer aislados en sus habitaciones y privados de una formación adecuada.

Casi un siglo después, en julio de 1958, un joven investigador francés llamado Jérôme Lejeune descubrió que el Síndrome de Down es un trastorno genético y que se corresponde concretamente a una trisomía del cromosoma 21⁽⁶⁾

En la actualidad, se considera Síndrome de Down a “aquella situación o circunstancia que ocurre en la especie humana como consecuencia de una

particular alteración genética”⁽⁷⁾. Esta alteración consiste en la presencia de un cromosoma extra, es decir, 47 cromosomas, en lugar de 46.

Recientemente se ha visto un aumento en su esperanza de vida pasando de vivir un máximo de 10 años a principios del siglo XX a llegar a los 60 en la actualidad. Esto se debe principalmente al desarrollo de tres pilares fundamentales⁽⁸⁾:

- Avances científicos: el tratamiento con antibióticos a partir de 1950 resultó de gran utilidad para controlar las insuficiencias respiratorias.
- Avances técnicos: entre ellos la cirugía, que sirvió para tratar los problemas congénitos cardiacos que sufren la mitad de las personas con este síndrome, causantes de una elevada mortalidad a temprana edad.
- Avances sociales: que incluyen la formación, inclusión, inserción laboral y potenciación de la autonomía e independencia.

Como consecuencia, el proceso de envejecimiento en todos sus aspectos, es decir, a nivel biológico, psicológico y social repercute en mayor número de personas con Síndrome de Down, constituyendo un acontecimiento social emergente.

Además, es importante destacar que mientras la población general cuenta con recursos e instrumentos bien definidos y específicos para llevar a término actividades o establecer diagnósticos propios de la vejez, en nuestro país no tenemos estudios longitudinales ni protocolos suficientemente adecuados para tratar todos aquellos procesos derivados del envejecimiento en las personas con Síndrome de Down.

Por lo tanto, es necesario hacer mención a la Convención de Naciones Unidas para las personas con discapacidad (ONU, 2006) y que nace con vocación de “promover, proteger y asegurar el goce pleno y en condiciones de igualdad de todos los derechos humanos y libertades fundamentales por todas las personas con discapacidad, y promover el respeto de su dignidad inherente”⁽⁹⁾

El gobierno español aprueba esta Convención en 2008, produciéndose así un cambio muy significativo en la forma de entender la discapacidad, la cual se empieza a enfocar desde un punto de vista social, que fomenta los derechos y capacidades de los individuos, dejando a un segundo plano lo médico.

Asimismo, se brindará especial importancia a la coordinación de los equipos multidisciplinares y a la labor que se realiza desde enfermería promocionando una vejez activa, ya que en muchas ocasiones el cuidado de las personas con Síndrome de Down recae sobre las instituciones.

Esto se debe a que se produce un doble envejecimiento, por un lado el de las personas con este trastorno genético que empiezan a envejecer sobre los 35 años y, por otro lado, el de sus padres que se encuentran en la misma etapa del ciclo vital, produciéndose una dependencia total que en muchos casos no cuenta con apoyos suficientes. Por tanto, es necesario construir un modelo de envejecimiento activo basado en el realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que lo define como “el proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad, con el fin de mejorar el bienestar y la calidad de vida a medida que las personas envejecen”⁽¹⁰⁾

2.3 Demografía

La población con discapacidad en nuestro país es de 3.787.400, lo que equivale a un 8,97% respecto a la población total.

La Encuesta de Discapacidad, Autonomía personal y situaciones de Dependencia (EDAD 2008), realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) con el apoyo del Ministerio de Sanidad y Política Social, la Fundación ONCE, el CERMI y FEAPS⁽¹¹⁾ nos permite conocer una estimación de la población española con Síndrome de Down de 6 o más años residentes en hogares.

Los datos obtenidos en 2008 muestran que había un total de 33.965 individuos con este trastorno genético, de los cuales había un claro predominio del sexo masculino, siendo un total de 20.032 hombres, frente a 13.933 mujeres. Sin

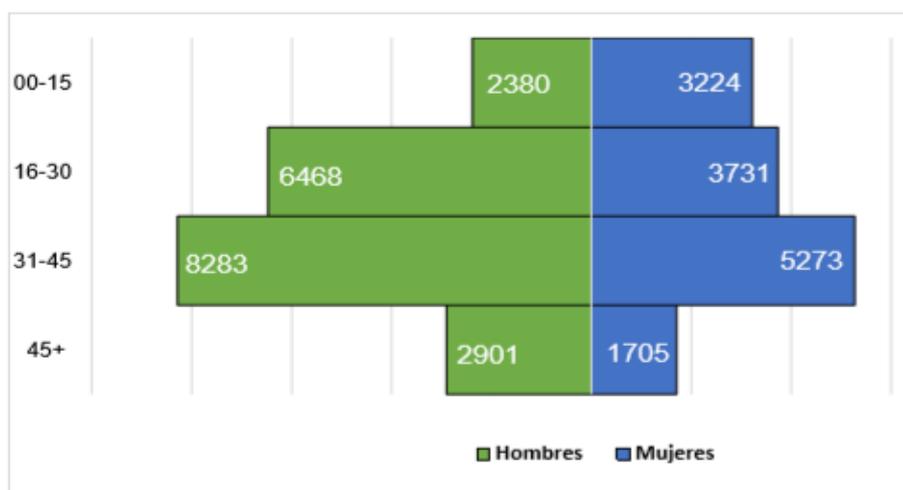
embargo, faltan fuentes que permitan conocer la población en el rango de 0 a 5 años de edad por medio de encuestas.

Otras fuentes de información, como la Base de Datos de Discapacidad (BDEPD, 2012) registra solo un total de 16.550 personas. Esta diferencia notable se debe a que no figuran registros de 8 comunidades autónomas (Andalucía, Baleares, Castilla y León, Castilla-La Mancha, Galicia, Extremadura, Navarra y La Rioja).

En cuanto a la incidencia, diremos que ha descendido desde los 15 nacimientos con Síndrome de Down por cada 10.000 bebés nacidos entre 1976-1980 a los 5,51 por 10.000 entre 2011-2012.

Se estima que en la actualidad el número de personas con Síndrome de Down es de 35.000.

El análisis demográfico evidencia dos realidades contrapuestas. Por un lado, se ha producido un aumento en la esperanza de vida de estos niños, pero por otro lado, tiene lugar un descenso en las tasas de natalidad relacionado con medidas de detección precoz y aborto espontáneo.



Fuente: Gráfico obtenido Down España (2009).

Ilustración 1. Pirámide de población con Síndrome de Down, 2008⁽¹¹⁾

2.4 Etiología

Como hemos explicado anteriormente, el Síndrome de Down es un trastorno genético que se corresponde a una trisomía del cromosoma 21, producto de:

- Falta de disyunción en la meiosis, la cual resultaría en el producto de dos células hijas anormales. Una de estas portaría 24 cromosomas y la otra 22, en lugar de los 23 cromosomas que corresponderían. Si la célula que contiene 24 cromosomas es fecundada por un gameto haploide se obtendría un individuo con una trisomía (47 cromosomas), mientras que si la célula fecundada es aquella con 22 cromosomas, se produciría un individuo con 45 cromosomas (monosomía) lo que se conoce como Síndrome de Turner.
- Falta de disyunción en la mitosis en las primeras divisiones celulares de una célula embrionaria, generando un mosaicismo. El resultado sería por un lado, un número anómalo de cromosomas en una población y por otro lado, un número normal en otra población. Las características varían en relación a la ubicación y proporción de estas células anormales.
- Traslocación desequilibrada donde un cromosoma sufre una ruptura de su estructura, originándose un fragmento cromosómico libre, que se une a otro par, dando lugar a una trisomía. Esto ocurre en aproximadamente un 4% de casos.

Es importante resaltar que el 95% de los recién nacidos con Síndrome de Down tienen una predisposición materna que está relacionada con la edad. Esto se debe a que hay una mayor incidencia de padecer esta alteración cuando la madre supera los 35 años de edad, ya que los ovocitos con los que nace son susceptibles de modificar su estructura genéticamente.

2.5 Cuadro clínico

Las personas con Síndrome de Down presentan alteraciones características, aunque debemos tener en cuenta que la expresión fenotípica final varía de unos individuos a otros.

En cuanto a los rasgos comunes se puede hacer mención al retardo en el crecimiento, un grado variable de retraso mental y una hipotonía muscular generalizada.

A continuación se describirán las principales características físicas, en concreto aquellas que cuentan con un porcentaje de aparición superior al 50%⁽¹²⁾

- La cabeza presenta microcefalia con el diámetro anteroposterior reducido y el hueso occipital aplanado.
- La cara tiene pliegues epicánticos y aplanamiento facial. El puente de la nariz es ancho, las hendiduras palpebrales oblicuas y la microtia con el hélix doblado.
- El cuello es corto y la piel exuberante.
- Las extremidades cuentan con Clinodactilia. Sus manos son pequeñas y anchas con un pliegue palmar único. Los pies presentan un amplio espacio interdigital entre el primer y segundo dedo.

2.6 Diagnóstico y tratamiento

Para detectar un embarazo con Síndrome de Down se realizarán dos tipos de pruebas:

- De presunción: consta de un análisis bioquímico en sangre materna que mide biomarcadores como la proteína A plasmática (PAPP-A) y la subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana (GCH), así como la realización de estudios ecográficos.
- De confirmación: por medio de la obtención de células fetales y considerando en todo momento la edad de la madre que presenta mayor

riesgo a partir de los 35 años. Además, se realiza una amniocentesis entre las semanas 14 y 17 de gestación y una biopsia de las vellosidades coriónicas para el estudio patológico y genético.

El Síndrome de Down no tiene cura, pero sí una serie de medidas de carácter preventivo para mejorar la calidad y cantidad de vida que poseen, entre las que destacan:

- Realizar electrocardiogramas de manera rutinaria con el fin de poder diagnosticar rápidamente posibles patologías valvulares.
- Realizar lo más pronto posible un examen oftalmológico para detectar miopía o cataratas y después hacer pruebas cada dos años.
- Insistir en la importancia de una dieta variada y rica en fibra con el fin de evitar el sobrepeso y el estreñimiento.
- Revisar la función tiroidea anualmente.
- Planificar revisiones odontológicas a los dos años con el fin de observar la posición dentaria, la forma del paladar, la higiene bucal...
- Proporcionar pedagogía especial y fisioterapia a la par que se brinda un ambiente estimulante y enriquecedor.

2.7 Objetivos

- Exponer los cambios físicos en edades avanzadas con Síndrome de Down.
- Identificar las principales alteraciones que se producen a nivel neuropsicológico.
- Mostrar la relación entre la enfermedad de Alzheimer y el Síndrome de Down.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre cómo afecta el envejecimiento a las personas con Síndrome de Down. Para ello se han consultado artículos publicados en las plataformas científicas de Scielo, PubMed y Google Académico. Asimismo se han consultado los sitios web de las siguientes asociaciones: National Down Syndrome Society, Fundación Iberoamericana Down21 y Fundación Española de Síndrome de Down.

Se ha aplicado un filtro de temporalidad de diez años, es decir, se seleccionaron las publicaciones comprendidas entre el año 2009-2019 a excepción de cinco artículos que a pesar de que son anteriores a esta fecha como queda reflejado en la bibliografía, se han escogido por su interés.

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

Se excluyeron aquellas a las que no se podía acceder a la totalidad del texto, artículos exclusivamente de opinión, editoriales, casos únicos, artículos de acceso muy complicado o costoso y comunicaciones a congresos no publicadas, así como aquellos que en lugar de hablar del envejecimiento en el Síndrome de Down trataban solo la etapa de la niñez. En caso de encontrar un artículo repetido en diversas publicaciones se seleccionó aquel que pertenecía a una revista con mayor factor de impacto y/o aquel que había sido publicado más recientemente.

Para la elección de los artículos deseados se utilizaron los operadores booleanos “AND”, “OR” y comillas, así como palabras clave atendiendo a la terminología Mesh y Desh: “envejecimiento”, “Síndrome de Down”, “Alzheimer”, “enfermería” con sus correspondientes traducciones al inglés: “ageing”, “Down Syndrome”, “Alzheimer”, “Nursing”.

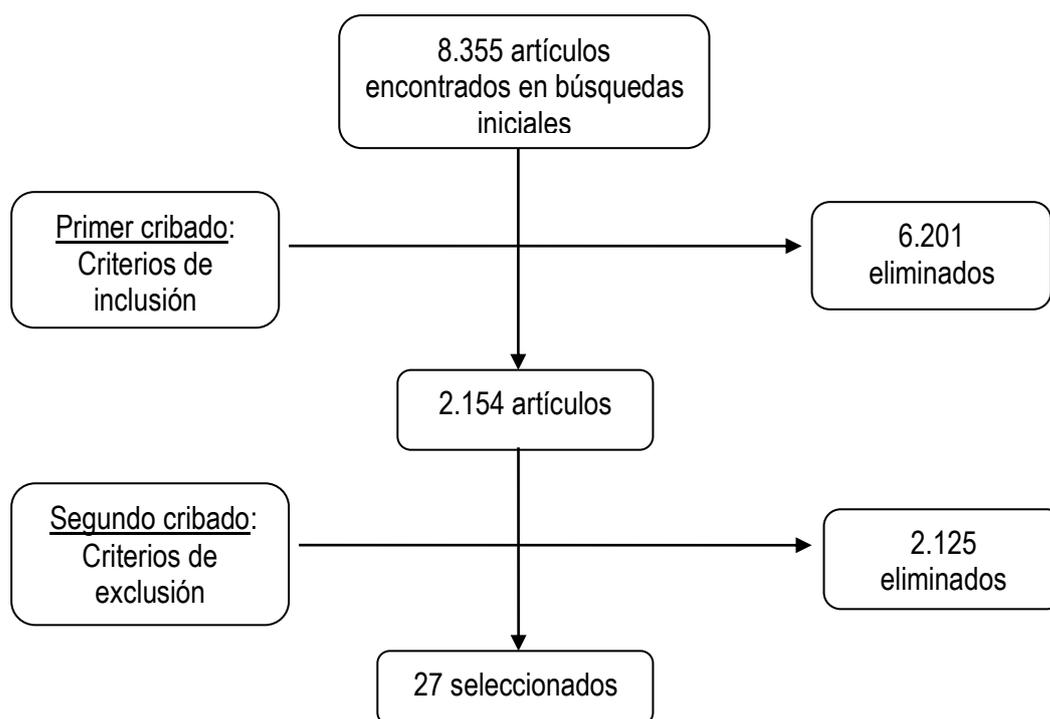


Ilustración 2. Diagrama de flujo. Se representa la síntesis del proceso de selección de publicaciones.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Proceso de envejecimiento y aumento de la esperanza de vida

4.1.1 Cambios físicos

El primer cambio físico al que se ven sometidas las personas con Síndrome de Down es la aparición de arrugas, ya que la elasticidad de los tejidos disminuye a una edad más temprana.

Asimismo, es muy común la alteración de las funciones sensoriales y perceptivas. Se producen principalmente pérdidas auditivas y visuales que se tienden a confundir con un cuadro de demencia, debido a que comparten sintomatología similar. En consecuencia, es de vital importancia su buen

diagnóstico, puesto que si se identifican de manera correcta pueden ser tratadas, produciéndose así una mejora en la calidad de vida.

Aparecen también problemas respiratorios y cardiacos como resultado de un aumento de la presión sanguínea, relacionada con una disminución del ritmo cardiaco y a mayores el sistema inmunológico pierde eficacia.

Por último las mujeres con Síndrome de Down sufren una menopausia precoz, con un promedio de aparición de cuatro a seis años antes que el resto de mujeres.

4.1.2 Cambios cognitivos, emocionales y conductuales

A nivel cognitivo, que desglosaremos más adelante, encontramos afectada la memoria, el lenguaje, las funciones ejecutivas y las praxias.

En cuanto a los cambios emocionales y conductuales, se puede observar una cierta tendencia hacia la depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y alteraciones del comportamiento según se va aumentando la edad del individuo.

También es frecuente una disminución de la autoestima, ya que se encuentran con varios impedimentos para el desarrollo de actividades que hasta el momento podían realizar sin inconvenientes. Se ha demostrado que las personas con Síndrome de Down entre 30 y 35 años atraviesan mayor número de dificultades para realizar las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Además, con la edad llevan a cabo mayor número de rutinas, lo cual hace necesario más tiempo para gestionar los cambios que se producen en sus hábitos cotidianos.⁽¹³⁾

A esto hay que sumarle la pérdida de familiares y amigos, la cual genera sentimientos de miedo y desconfianza.

4.1.3 Cambios sociales y laborales

La interacción social desempeña un papel muy importante, ya que contribuye al

desarrollo del bienestar físico y mental del individuo por lo que se debe potenciar en la medida de lo posible.

Las personas con Síndrome de Down que siguen trabajando a partir de la década de los 40, se sienten útiles y realizadas, pero por otro lado sus capacidades físicas están alteradas. Presentan mayor cansancio y torpeza, menor capacidad de adaptación, precisión, reflejos y un ritmo de trabajo más lento...

La jubilación es un acontecimiento crucial en las personas con Síndrome de Down. Para que esta se lleve a cabo se necesita una correcta evaluación del individuo y las funciones que realiza en su puesto de trabajo.

Una vez se produzca la jubilación, se debe comprobar si la persona ha aceptado el cambio o si bien sufre algún tipo de resignación en cuyo caso será necesario una intervención socio-sanitaria donde se estimule y potencie un envejecimiento activo y saludable.

4.2 Cambios neuropsicológicos

4.2.1 Lenguaje y comunicación

Las habilidades verbales se mantienen relativamente estables hasta los 40-50 años. A partir de esta edad comienza un declive prematuro que da lugar a un envejecimiento precoz y al desarrollo de enfermedades neurológicas.

Las principales dificultades verbales que atraviesan son las siguientes:

- Procesamiento del lenguaje más lento, tanto a nivel receptivo como productivo.
- Soporte respiratorio alterado en su capacidad.
- Mayor número de problemas auditivos.
- Dificultades en el análisis lingüístico.
- Aumento del número de pausas durante el habla, produciéndose una disminución de la fluidez verbal.

La terapia es un instrumento de gran utilidad en el lenguaje. Se debe potenciar en todas las etapas de la vida, desde la niñez para prevenir hasta el envejecimiento con el fin de mantener las habilidades verbales.

Es importante destacar también que el entorno social requiere de adaptación. Se debe tener en cuenta el ambiente a la hora de comunicarse, la iluminación, el ruido..., así como hacer uso de expresiones más claras y cortas, hablar más despacio, elevar el tono de voz...

4.2.2 Memoria

Las investigaciones realizadas demuestran que los adultos mayores de 35 años presentan una mayor incidencia en el deterioro de la memoria a corto plazo, así como una elevada tendencia a padecer demencia, afasia y agnosia.⁽¹⁴⁾

A pesar de que sufren un deterioro mucho más rápido y precoz que el resto de población, todavía no se sabe cómo evolucionan estas habilidades en el envejecimiento, ni el momento exacto en el que empieza este proceso.

La memoria visual es aquella que guarda un recuerdo preciso de personas, lugares y acontecimientos del pasado. Diferenciaremos la de aquellos individuos que presentan junto con el Síndrome de Down, Alzheimer y las que no padecen esta enfermedad neurodegenerativa. El resultado obtenido es que el primer grupo obtiene puntuaciones inferiores en la valoración de la memoria visual.⁽¹⁵⁾

Por último, destacaremos que a nivel neuroanatómico encontramos consenso entre diversos autores al señalar que el deterioro de la memoria está relacionado con una reducción del hipocampo y de la amígdala, pérdida sináptica y alteración de la conectividad cortical asociada a la edad.^(14,15)

4.2.3 Atención

Son varios los autores han realizado estudios comparativos entre las personas

mayores de 40 años con Síndrome de Down y el resto de población general. Se llegó a la conclusión de que el primer grupo presentaba problemas evidentes en tareas que requerían atención selectiva y sostenida.⁽¹⁶⁾

Además, se ha observado que el sueño juega un papel muy importante en este proceso, siendo los déficits atencionales más frecuentes en aquellas personas que padecían algún trastorno a la hora de dormir, como la apnea del sueño, muy común en individuos con Síndrome de Down.⁽¹⁷⁾

4.2.4 Funciones ejecutivas

Las funciones ejecutivas son actividades mentales complejas, necesarias para planificar, organizar, guiar, revisar y evaluar el comportamiento necesario para adaptarse eficazmente al entorno y para alcanzar metas.⁽¹⁸⁾

Son varios los estudios realizados que muestran cómo las personas con Síndrome de Down sufren un declive más temprano en la planificación, atención, fluidez verbal y flexibilidad mental y que esto podría estar relacionado con el menor tamaño que presentan los lóbulos frontales desde el nacimiento.⁽¹⁹⁾

Como se hablará más adelante, los individuos que además padecen Alzheimer, presentan un deterioro en el funcionamiento ejecutivo previo al de la memoria. Estos hallazgos son de gran utilidad, puesto que nos muestran como el funcionamiento ejecutivo puede ser un indicador temprano de la enfermedad de Alzheimer en las personas con Síndrome de Down.

Sabiendo esto, resulta imprescindible una correcta valoración neuropsicológica para facilitar el diagnóstico de una posible demencia a tiempo.

4.3 Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia entre las personas mayores. Se caracteriza por su involución, por presentar una larvada

instauración, ser irreversible, afectar a un gran número de áreas y evolucionar hacia la discapacidad funcional y social.

Existe una estrecha relación entre el Síndrome de Down y el Alzheimer. Esto se debe a la presencia de la proteína neurotóxica β amiloidea, la cual se encuentra en el cromosoma 21, por lo que actúa más en el transcurso de la vida de las personas con Síndrome de Down.

4.3.1 Planteamiento general: prevalencia y diagnóstico

El riesgo de la población general de desarrollar Alzheimer es de casi 1 de cada 5 mujeres y 1 de cada 10 hombres⁽²⁰⁾. A partir de los 60 años, esta prevalencia se duplica cada 5 años.

Las personas con trisomía del cromosoma 21 a medida que envejecen, aumentan exponencialmente el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer. Las prevalencias para los distintos rangos de edad son las siguientes⁽²¹⁾:

- Entre los 40-49 años: 13%
- Entre los 50-59 años: 48%
- Mayores de 60 años: 79%

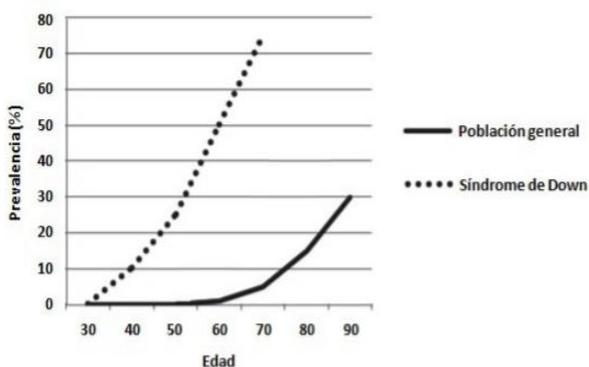


Ilustración 3. Estimación de prevalencia de demencia por edad en población general y SD.

En cuanto a las diferencias entre sexos, no se han publicado estudios concluyentes, aunque se observa una mayor tendencia a desarrollar esta enfermedad en las mujeres.

Establecer el diagnóstico de Alzheimer en la población general es, por lo general, bastante sencillo ya que se observa un claro deterioro en la memoria. En cambio, en el Síndrome de Down los síntomas presentes pueden dar lugar a confusión con otras patologías, por lo que se realizan diversas técnicas para conocer el diagnóstico.

- a) **Clínica:** se observan cambios en la personalidad, en el comportamiento, déficits cognitivos... así como signos de irritabilidad, apatía, indiferencia, mayor lentitud en el desarrollo de acciones...

- b) **Test neuropsicológicos:** destaca el CAMDEX-DS 2006⁽²²⁾, una adaptación de modelos anteriores para personas con Síndrome de Down (Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others Intellectual Disabilities).
Consta de tres partes: un inventario, una guía para el diagnóstico clínico y directrices para la intervención. Se hace primero una entrevista al familiar o cuidador para que cuente qué cambios ha observado en el paciente. Luego se procede a hablar con el individuo en cuestión, realizando un examen cognitivo y viendo la clínica presente con el objetivo de descartar otras posibles patologías. Por último se comprueba que se cumplan los criterios del CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades) y DSM-IV (Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Psiquiátrica Americana) para el correcto diagnóstico y se aportan directrices de actuación.

- c) **Pruebas de imagen:** se usan como apoyo y sirven para descartar lesiones cerebrales estructurales. La tomografía axial computarizada es la más usada por su seguridad, factibilidad y alta tolerancia.

4.3.2 Nuevo biomarcador para detectar Alzheimer

Los biomarcadores son sustancias que indican un estado biológico, detectando

enfermedades o los procesos de las mismas. Habitualmente se obtienen de manera sencilla a través del análisis de sangre o plasma, aunque también se pueden conseguir por medio del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Todo biomarcador para que sea útil tiene que cumplir dos características: fiabilidad y sensibilidad.

Encontrar biomarcadores determinantes en la enfermedad de Alzheimer en el Síndrome de Down está siendo un proceso largo y complicado.

El primero propuesto estaba relacionado con la transformación de la proteína PPA, concretamente los $A\beta$ 1-40 Y $A\beta$ 1-42, pero a pesar de que sus concentraciones en sangre y LCR eran superiores al resto de población, no se encontraron diferencias significativas entre las personas con Síndrome de Down y Alzheimer de aquellas que no tenían esta enfermedad neurodegenerativa.

La proteína denominada neurofilamento ligero (NfL o NF-L) delinea el citoesqueleto, manteniendo un buen anclaje de los axones mielinizados de las neuronas. Cuando se produce una degeneración en las neuronas y axones, la concentración de NfL en sangre y en LCR aumenta, reflejándose el grado de daño en diversos trastornos neurológicos.

Si lo explicado anteriormente se produjera de la misma forma en el Alzheimer que se da en el Síndrome de Down, la determinación de NfL se convertiría en el biomarcador idóneo.

Esta cuestión ha sido abordada hace poco por dos grupos investigadores, en Inglaterra y España, utilizando tecnología SIMOA, es decir un método de medición ultrasensible de cuarta generación que permite medir concentraciones muy pequeñas.

El grupo inglés, liderado por el Dr. Andre Strydom⁽²³⁾, analizó exclusivamente las concentraciones sanguíneas de NF-L en 100 adultos con Síndrome de Down, sin y con Alzheimer previamente diagnosticado por métodos clínicos.

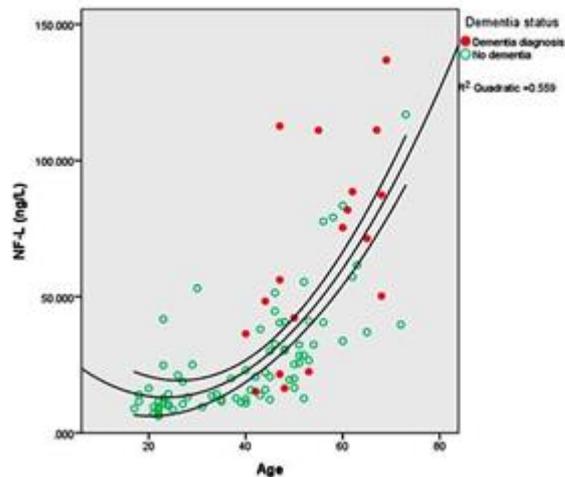


Ilustración 4. Concentración de Neurofilamento ligero en función de la edad y del estado de demencia en personas con Síndrome de Down. Según Strydom et al. (2018)

En la gráfica se observa una relación entre las concentraciones de NF-L y la edad. A mayor edad, sobre todo a partir de los 40 años, mayores niveles de NF-L que resultaron ser predictivos de un estado de demencia.

En la figura también se reflejan los casos diagnosticados de Alzheimer (puntos rojos) siendo estos mayores, que aquellos que no lo tienen (puntos verdes).

Los autores ingleses concluyen que el análisis de NF-L es un biomarcador útil que puede ser utilizado para prevenir o retrasar la demencia.

El grupo español, liderado por el Dr. Juan Fortea⁽²⁴⁾ llevó a cabo un estudio más completo al aumentar el número de participantes a 282 y analizar el NfL en sangre y en LCR y otros posibles marcadores como son el A β 140 y A β 1-42, t-tau, p-tau.

Los participantes fueron divididos en cuatro grupos, diferenciando el Síndrome de Down normal, Alzheimer prodrómico, Alzheimer pleno y controles sin Síndrome de Down.

Diferencias de NfL entre Down asintomáticos y sintomáticos

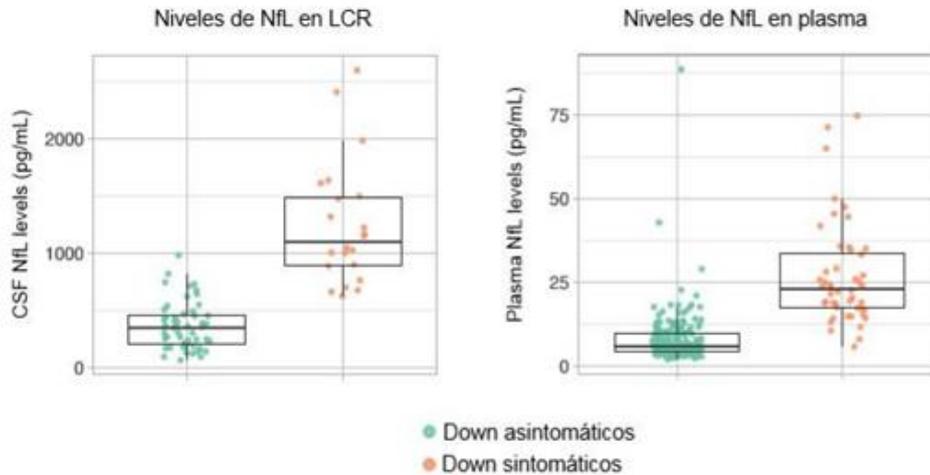


Ilustración 5. Diferencias de niveles de NfL entre personas con Síndrome de Down asintomáticas y con síntomas de enfermedad de Alzheimer.

Los principales resultados obtenidos fueron:

- Las concentraciones plasmáticas de t-tau, A β 1-40 y A β 1-42 y NfL fueron significativamente mayores en los individuos que presentaban Síndrome de Down que en el grupo control. Además, dichas concentraciones en LCR tenían una elevada capacidad diagnóstica para distinguir entre el Síndrome de Down asintomático y Síndrome de Down con Alzheimer clínicamente confirmado, siendo esta capacidad un poco menor para diferenciar entre el asintomático y el prodrómico.
- A la hora de comparar las personas con Síndrome de Down y demencia prodrómica con aquellas que tenían demencia comprobada, se observó como las concentraciones de NfL eran mucho más bajas en las asintomáticas.
- Hay una óptima relación entre los niveles de NfL en plasma y en LCR en todos los participantes.

En conclusión, este estudio demuestra que la medición de NfL en plasma y en LCR resulta ser un biomarcador útil para la detección temprana de la enfermedad de Alzheimer en adultos con Síndrome de Down.

El propio Dr. Fortea añade que los valores de corte aún no están bien establecidos, ya que la tecnología SIMOA para analizar el biomarcador NfL es muy reciente y la máquina todavía se encuentra patentada, pero se espera que el precio de diagnóstico sea barato, al menos más que los estudios de neuroimagen.

Por último también sería conveniente que otros investigadores realizaran estudios similares para poder extrapolar los datos obtenidos a la población general con Síndrome de Down.

4.3.3 Neuroinflamación, síndrome de Down y Alzheimer

Los individuos con trisomía del cromosoma 21 generan un exceso de la proteína preamiloide, APP (predominantemente neuronal) y la S100 β (predominantemente astrocítica). Esto genera estrés a nivel neuronal, activación de la glía e hiperproducción de IL-1, una citocina proinflamatoria pluripotente causando lesiones.

La IL-1 está codificada para los genes del cromosoma 2 que son IL-1 α e IL-1 β , los cuales activan de nuevo la APP Y S100 β generando un círculo vicioso con ciclos que se automantienen en el tiempo como se muestra en la figura.

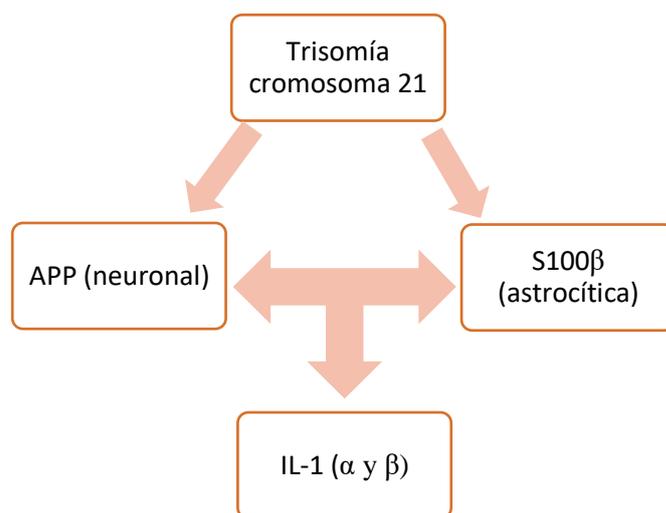


Ilustración 6. La sobreexpresión de APP y S100 β genera IL-1, la cual a su vez vuelve a producir APP y S100 β , creando un círculo vicioso de estrés neuronal.

También hay otros elementos que intervienen en los procesos neuroinflamatorios, como la cinasa DYRK1A que fosforila la proteína tau, interviniendo en la formación de ovillos neurofibrilares.

Cabe resaltar el caso de un individuo con Síndrome de Down con trisomía parcial que carecía del gen extra de APP, es decir, tenía solo dos copias y llegó a los 78 años sin demencia.⁽²⁵⁾

4.3.4 La aplicación de fármacos

En el Síndrome de Down ya se cuenta desde el nacimiento con una baja actividad colinérgica, por lo que si a esto se le añade la instauración de la enfermedad de Alzheimer, nos encontraremos con un déficit colinérgico mayor. En cuanto a los tratamientos existentes para tratar esta enfermedad están los inhibidores de la acetilcolinesterasa (como el donepezilo) y la memantina. Los primeros tienen baja eficacia, ya que los estudios realizados se han hecho sobre una muestra pequeña, no siendo del todo concluyentes. La memantina se ha usado en modelos de ratón, observando una mejora en los déficit de memoria y aprendizaje, así como mejorando la progresión sintomática en la cognición, funcionalidad y conducta.⁽²⁶⁾

Se ha experimentado también una terapia dual entre el donepezilo y la memantina obteniendo resultados de mejora global, especialmente en la conducta y área cognitiva.

Otros estudios han demostrado también como un correcto desarrollo a lo largo de la vida del funcionamiento cognitivo produce un menor deterioro y un menor riesgo de desarrollar Alzheimer.⁽²⁷⁾ En consecuencia es muy importante la potenciación de un estilo de vida activo de los individuos en todas las etapas del ciclo vital.

5. CONCLUSIONES

Las personas con Síndrome de Down sufren un envejecimiento precoz físico y psicológico. Manifiestan cambios neurológicos muy significativos en las funciones ejecutivas superiores (lenguaje, atención y memoria), lo que se traduce en un deterioro cognitivo general a una edad más temprana que la población general.

Es importante destacar que a nivel social, el hecho de trabajar aporta mejoras lingüísticas, en la memoria y en el desarrollo de funciones ejecutivas.

En cuanto a la prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer, no hay estudios concluyentes sobre el predominio de un sexo sobre otro, pero sí se ha encontrado una clara relación y aparición temprana en aquellas personas con trisomía del cromosoma 21.

Sin embargo, existe cierta dificultad a la hora de establecer un diagnóstico correcto, haciéndose necesario el uso de diversas técnicas como son el conocimiento de la clínica característica, la realización de test neuropsicológicos y las pruebas de imagen.

A mayores, los estudios realizados sobre biomarcadores y la relación entre la neuroinflamación y el Alzheimer en el Síndrome de Down son relativamente recientes al igual que la maquinaria de cuarta generación introducida y, a pesar de que se obtienen resultados lógicos y razonables, se debe investigar más sobre ellos y anular o confirmar el planteamiento de otras hipótesis.

En conclusión se podría decir que la elevada prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer en el Síndrome de Down está relacionada con la presencia de pocos individuos que llegan a edades avanzadas y con la sobreexpresión de los genes presentes en el cromosoma 21 en el transcurso de la vida, entre los que destacan el APP y S100 β que activan la hiperproducción de la citocina IL-1 generando así un círculo vicioso de estrés neuronal.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández J, Parapar C, Ruíz M. El envejecimiento de la población (I+D sobre Envejecimiento). Lychnos FGCSIC; 2010. 4-6. Disponible en: http://www.fgcsic.es/lychnos/es_es/articulos/envejecimiento_poblacion
2. Ministerio de Salud y Protección Social [Internet]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/proteccionsocial/promocionsocial/Paginas/envejecimiento-vejez.aspx>
3. Baltes P. Behavioral health and ageing: Theory & research on selective optimization with compensation. *The Gerontologist*; 2004.
4. Rodríguez S, Clavería R, Peña M. Algunas características clínico epidemiológicas del síndrome de Down y su repercusión en la cavidad bucal. *Medisan*; 2015; 19 (10):1272.
5. Down J. Observations on an Ethnic Classification of Idiots. *Journal of Mental Science*. Cambridge University Press; 1867; 13(61): 121-3.
6. Cedeño A, Martínez Y, Reyes M, Mendoza E, Cedeño L. Abordaje integral en la rehabilitación del síndrome de Down. *Multimed*. 2015 [citado 2020 marzo 29]; 19(4):104-127.
7. Porras M. Progresando juntos. Santander: Fundación Iberoamericana Down 21; 2018; 49 (2):124.
8. Carfi A, Antocicco M, Brandi V, Cipriani C, Fiore F, Mascia D, Settanni S, Vetrano D, Bernabei R, Onder G. Characteristics of adults with Down Syndrome: prevalence of age-related conditions. *Frontiers in Medicine*. 2014 [citado 2020 marzo 29]; 1, 51.
9. Huete A. Demografía e inclusión social de las personas con síndrome de Down [Internet]. Disponible en: revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2016/06/revista129_38-50.pdf
10. Organización Mundial de la Salud: Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud [Internet]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/186466/9789240694873_spa.pdf?sequence=1

11. Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Disponible en: <https://www.ine.es/>
12. Pérez D. Síndrome de Down. Revista de Actualización Clínica Investiga; 2014; Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S230437682014000600001&script=sci_arttext&tlnq=es
13. McGuire, D. y Chicoine, B. (2010). Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. Santander: Fundación Iberoamericana Down21. Disponible en: <https://sid.usal.es/libros/discapacidad/23281/8-8/bienestar-mental-en-los-adultos-con-sindrome-de-down-una-guia-para-comprender-y-evaluar-sus-cualidades-y-problemas-emocionales-y-conductuales.aspx>
14. Lockrow, J., Fortress, A. y Granholm, A. Age-Related Neurodegeneration and Memory Loss in Down Syndrome. Current Gerontology and Geriatrics Research, 2012. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/cggr/2012/463909/>
15. Jarrold, C., Nadel, L. y Vicari, S. Memory and neuropsychology in Down syndrome. Down Syndrome Research and Practice; 2008; 68-73.
16. De Sola, S., de la Torre, R., Sánchez, G, et al. A new cognitive evaluation battery for Down syndrome and its relevance for clinical trials. 2015. Frontiers in Psychology, 6, 1-14. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00708.
17. Ashworth, A., Hill, C., Karmiloff-Smith, A. y Dimitriou, D. The Importance of Sleep: Attentional Problems in School-Aged Children With Down Syndrome and Williams Syndrome. Behavioral Sleep Medicine, 15, 1-17, 2014. doi: 10.1080/15402002.2014.940107.
18. Bausela, E. La atención selectiva modula el procesamiento de la información y la memoria implícita. Acción Psicológica; 2014;1(1), 21-34.
19. Adams, D. y Oliver, C. The relationship between acquired impairments of executive function and behaviour change in adults with Down syndrome. Journal of Intellectual Disability Research; 2010; 54(5), 393-405.

20. Sherva R. Genetics of Alzheimer disease. UptoDate ST, editor. Wathman. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
21. Zigman WB. Atypical ageing in Down syndrome. Dev Disabil Res Rev. agosto de 2013; 18(1):51-67. doi: 10.1002/ddrr.1128.
22. Ball S, Holland T, Huppert FA. CAMDEX-DS: The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities. Cambridge University Press; 2006. 128 p.
23. Strydom A, Heslegrave A, Starin CM, et al. Neurofilament light as a blood biomarker for neurodegeneration in Down syndrome. Alzheimer's Research & Therapy (2018); 10, 39.
24. Fortea J, Carmona-Iragui M, Benezam, B. et al. Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. Lancet Neurology; 2018.
25. Doran E, Keator D, Head E et al. Down Syndrome, Partial Trisomy 21 and Absence of Alzheimer's Disease: The Role of APP; 2017; 192.
26. Esteba S., García J, Novell R. Perfiles neuropsicológicos: guía para la evaluación e intervención del deterioro cognitivo en las personas con síndrome de Down. Síndrome de Down: vida adulta; 2012; 4: 68-77. Disponible en: <https://sid.usal.es/19614/8-2-6>
27. Temple V, Jozsvai E, Konstantareas M, Hewitt T. Alzheimer dementia in Down's syndrome: the relevance of cognitive ability. J Intellect Disabil Res JIDR; 2001; 45(Pt 1):47-55. doi: 10.1046/j.1365-2788.2001.00299.x



Mi tío y yo
