



Colección Cuadernos de Actualidad  
Fundación Iberoamericana Down21  
[www.down21.org](http://www.down21.org)  
Director: Jesús Flórez, M.D., Ph.D.

**La investigación en el síndrome de Down:  
propuestas actuales y recomendaciones**

© LuMind IDSC Foundation  
© Fundación Iberoamericana Down21

Edita: Fundación Iberoamericana Down21  
Santander 2023  
Realización: Consultores Initier S.L., Santander

# PRESENTACIÓN

Este estudio es el resultado de una iniciativa, ciertamente extraordinaria, desplegada gracias al esfuerzo conjunto de dos instituciones privadas, la *National Down Syndrome Society* y la *Lu-Mind IDSC Foundation*, y de un grupo de investigadores altamente comprometidos –algunos de ellos durante ya muchos años– en el estudio del síndrome de Down en sus diversas facetas y en la atención a las personas que lo tienen. La inspiración que disparó esta iniciativa fue el reclamo ofrecido por los *National Institutes of Health (NIH)* de Estados Unidos, para dotar de fondos a la investigación sobre el síndrome de Down en ese país durante la presente década. Es preciso tener muy en cuenta estas circunstancias para valorar y comprender mejor el contenido global y la orientación del artículo, con sus cualidades y limitaciones.

Destaca, en primer lugar, la capacidad y fuerza organizativa para generar y mantener durante meses las reuniones de profesionales que, basándose en su conocimiento y experiencia, dedicaron muchas horas a concertar y consensuar sus ideas y proyectos en una causa común.

En segundo lugar, resulta muy gratificante comprobar el rico resultado de haber conjuntado, por una parte, el mundo de la ciencia básica con el de la ciencia clínica; y por otra, el mundo psicobiológico de la cognición, la conducta y la salud mental con el mundo de la salud orgánica en su más amplio sentido. Esa aproximación para valorar en un mismo plano campos aparentemente dispares, de manera realista y positiva, redundan en beneficio del protagonista por excelencia, la persona con síndrome de Down.

Este esfuerzo ofrece una visión que debe ser bien interpretada. Ciertamente muestra la presencia de un alto número de comorbilidades que acompañan a la trisomía 21, cuya relación con la sobreexpresión trisómica del Cr21 debe ser crecientemente clarificada. Y ese es uno de los objetivos del proyecto. Estas comorbilidades toman la forma de enfermedades o síndromes, congénitos o sobrevenidos de forma posterior al nacimiento a lo largo de la vida, incluida la edad adulta, que deben ser vigilados y atendidos por cuanto influyen sobre la salud física y mental, es decir, la calidad de vida de los protagonistas y de su entorno familiar y social más cercano.

Pero la acumulación de problemas puede ofrecer una imagen distorsionada si no se tienen muy en cuenta las diferentes frecuencias de sus respectivas incidencias. Personas poco versadas en la interpretación de estos estudios pueden obtener y difundir una visión que no es real. La mayoría de las personas con síndrome de Down

gozan de buena salud, y buena parte de sus comorbilidades pueden ser tratadas con la misma eficacia con que las supera o alivia el resto de la población. Obvia decir que para ello hay que saber prevenir, conocerlas y tratarlas.

No podemos dejar de señalar el objetivo final de este proyecto: llamar poderosamente la atención de los NIH sobre las necesidades de financiación para llevar a cabo en su máxima amplitud las investigaciones, profundas en contenido conceptual y muy diversas en los campos abordados, que son necesarias para ir cubriendo las no pocas lagunas de conocimiento y de soluciones prácticas que existen en muy diversas disciplinas. Eso parece haber obligado a los autores, en ocasiones, a forzar la argumentación mediante la selección de unos estudios sobre otros, de unas referencias sobre otras, a pesar de la extensa documentación bibliográfica que enriquece el proyecto. Y ello permite que podamos discrepar en la valoración de algunas de las argumentaciones.

El proyecto presentado claramente indica que, a pesar de los grandes avances de los últimos años, todavía son escasos los conocimientos sobre muchos de los mecanismos fisiopatogénicos que subyacen a los diagnósticos comórbidos de la trisomía 21 y, por tanto, muchos de los tratamientos que se aplican no tienen una diana etiológica clara en la actualidad: son prescritos como tratamientos sintomáticos. Entre todos ellos, destacan los trastornos mentales, un ámbito que sólo recientemente ha comenzado a ser tenido en cuenta y sobre el que cada vez existe una mayor conciencia de la existencia de cierta prevalencia de algunos trastornos psiquiátricos que pueden acontecer de forma concomitante en las personas con síndrome de Down.

Procede también resaltar que, además de las líneas de profundización en los estudios de investigación citados y recomendados, son precisos los referentes especializados en la atención clínica, que engloben su valoración médica, diagnóstica y de tratamiento. Carecer de expertos médicos para este grupo poblacional supone un riesgo evidente de caer en errores diagnósticos y de tratamiento. La investigación es más que necesaria como bien se ha documentado en este trabajo, y también lo es la existencia de expertos en la atención clínica. Sin investigación, no hay avance hacia nuevos conocimientos; sin experiencia médica, no es posible detectar las líneas de investigación que precisan ser profundizadas ni poner en práctica los conocimientos relevantes adquiridos en las dos últimas décadas y los que sobrevengan de futuros trabajos científicos.

Es de alabar la decidida recomendación de aunar esfuerzos: es decir, compartir datos y reunir experiencias mediante la utilización de la más moderna tecnología informática y telecomunicación, tal como se refleja en la exigente tabla que acompaña al estudio. Todos somos conscientes

de que los referentes clínicos, tanto en el campo de la clínica médica como en el campo de la educación, la cognición y la conducta, no salen de la nada. Son profesionales en los que surge un interés específico de conocimiento y práctica que les lleva a invertir muchas horas de estudio, atención e investigación para ofrecer la mejor de las atenciones posibles, a la luz de una evidencia científica actualizada. Pero para que estos expertos puedan formarse y desarrollarse, es preciso que las instituciones y asociaciones sanitarias, educativas y sociales faciliten y provean los recursos y apoyos necesarios para la creación de unidades de referencia, teniendo en cuenta todo lo que implica el desarrollo de una consulta especializada.

Hay un tema que penetra y domina todo el entramado del análisis: la necesidad de contar con la realidad humana y, por tanto, de disponer de una abundante presencia de personas con síndrome de Down en los ensayos y pruebas de diverso tipo, para obtener datos que nos lleven a conclusiones fiables. Muchas de las incertidumbres con que nos encontramos en la actualidad provienen, precisamente, de la escasez de esos datos: unas veces, por falta de participantes; otras veces, por la carencia de profesionales expertos que, a su conocimiento especializado, sumen su interés y conocimiento por el mundo del síndrome de Down. La experiencia nos dice la enorme complejidad del intento que requiere mucho discernimiento, destreza, prudencia y voluntad por parte de cuantos colectivos, tan dispares, intervienen en una investigación llevada a cabo con rigor. A la hora de decidir la participación en un proyecto investigador, siempre quedará flotando en la mente de las personas responsables una pregunta crítica: *Cui prodest?*, ¿A quién favorece? En su respuesta se entremezclan muchos valores —e intereses— que no siempre coincidirán en quienes dirigen con los que tengan quienes participan en el estudio. A este efecto, es recomendable leer el artículo de Christensen et al. (2021), del que se ofrece un amplio resumen en español en DownMediaAlert, n<sup>o</sup> 32, art. 2: <https://www.down21.org/downmediaalert/3630-downmediaalert-septiembre-2021-n-32.html>.

En conclusión, nuestro esfuerzo por ofrecer la traducción completa de este trabajo pretende: 1) informar sobre una iniciativa que posee una perspectiva ambiciosa en relación con el estado actual de la investigación en el síndrome de Down, con el fin último de mejorar la calidad de vida, y 2) animar a que, en la medida de lo posible, pueda ser secundada por otros colectivos.

Christensen KM, Hojlo M, Milliken A, Baumer NT. (2021). Parent Attitudes Toward Enhancing Cognition and Clinical Research Trials in Down Syndrome: A Mixed Methods Study. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 42: 380-388.

# Oportunidades, barreras y recomendaciones en la investigación sobre el síndrome de Down

Opportunities, barriers, and recommendations in Down syndrome research  
Translational Science of Rare Diseases 2021; 5(3-4): pp-129. doi: 10.3233/  
trd-200090.

## AUTORES

James A. Hendrix<sup>a</sup>, Angelika Amon<sup>b</sup>, Leonard Abbeduto<sup>c</sup>, Stamatis Agiovlasitis<sup>d</sup>, Tarek Alsaied<sup>e</sup>, Heather A. Anderson<sup>f</sup>, Lisa J. Bain<sup>g</sup>, Nicole Baumer<sup>h</sup>, Anita Bhattacharyya<sup>i,j</sup>, Dusan Bogunovic<sup>k</sup>, Kelly N. Botteron<sup>l</sup>, George Capone<sup>m</sup>, Priya Chandan<sup>n</sup>, Isabelle Chase<sup>o</sup>, Brian Chicoine<sup>p</sup>, Cécile Cieuta-Walti<sup>q</sup>, Lara R. DeRuisseau<sup>r</sup>, Sophie Durand<sup>s</sup>, Anna Esbensen<sup>t</sup>, Juan Fortea<sup>u</sup>, Sandra Giménez<sup>v</sup>, Ann-Charlotte Granholm<sup>w,x</sup>, Laura J. Hahn<sup>y</sup>, Elizabeth Head<sup>z</sup>, Hampus Hillerstrom<sup>a</sup>, Lisa M. Jacola<sup>aa</sup>, Matthew P. Janicki<sup>bb</sup>, Joan M. Jasien<sup>cc</sup>, Angela R. Kamer<sup>dd</sup>, Raymond D. Kenti, Bernard Khor<sup>ee</sup>, Jeanne B. Lawrence<sup>ff</sup>, Catherine Lemonniers, Amy Feldman Lewanda<sup>gg</sup>, William Mobley<sup>hh</sup>, Paul E. Moore<sup>ii</sup>, Linda Pollak Nelson<sup>jj</sup>, Nicolas M. Oreskovic<sup>kk,ll</sup>, Ricardo S. Osorio<sup>mm</sup>, David Patterson<sup>nn</sup>, Sonja A. Rasmussen<sup>oo</sup>, Roger H. Reeves<sup>pp</sup>, Nancy Roizen<sup>qq</sup>, Stephanie Santoroll<sup>rr</sup>, Stephanie L. Sherman<sup>ss</sup>, Nasreen Talib<sup>tt</sup>, Ignacio E. Tapia<sup>uu</sup>, Kyle M. Walsh<sup>vv</sup>, Steven F. Warren<sup>ww</sup>, A. Nicole White<sup>xx</sup>, Guang William Wong<sup>yy</sup>, John S. Yiz<sup>zz</sup>

## AFILIACIONES

<sup>a</sup> LuMind IDSC Foundation, Burlington, MA, USA

<sup>b</sup> Deceased. Koch Institute for Integrative Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA; Department of Biology, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA; Howard Hughes Medical Institute, Chevy Chase, MD, USA

<sup>c</sup> Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of California, Davis, CA, USA; MIND Institute, University of California, Davis, CA, USA

<sup>d</sup> Department of Kinesiology, Mississippi State University, Mississippi State, MS, USA

<sup>e</sup> Heart Institute Department of Pediatrics Cincinnati Children's Hospital Medical

Center University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

<sup>f</sup>The Ohio State University College of Optometry, Columbus, OH, USA

<sup>g</sup>Independent Science Writer, Elverson, PA, USA

<sup>h</sup>Department of Neurology, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA; Down Syndrome Program, Developmental Medicine Center, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

<sup>i</sup>Waisman Center, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

<sup>j</sup>Department of Cell and Regenerative Biology, School of Medicine and Public Health, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

<sup>k</sup>Department of Microbiology, Icahn School of Medicine at Mt. Sinai, New York, NY, USA; Department of Pediatrics, Icahn School of Medicine at Mt. Sinai, New York, NY; Precision Immunology Institute, Icahn School of Medicine at Mt. Sinai, New York, NY, USA; Mindich Child Health and Development Institute, Icahn School of Medicine at Mt. Sinai, New York, NY, USA

<sup>l</sup>Department of Psychiatry, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA; Mallinckrodt Institute of Radiology, Washington University School of Medicine, St. Louis, MO, USA

<sup>m</sup>Kennedy Krieger Institute, Baltimore, MD, USA

<sup>n</sup>Department of Neurosurgery, Division of Physical Medicine and Rehabilitation, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY, USA

<sup>o</sup>Department of Pediatric Dentistry, Boston Children's Hospital, Boston, MA, USA

<sup>p</sup>Advocate Medical Group Adult Down Syndrome Center, Park Ridge, IL, USA

<sup>q</sup>Department of Pediatrics, University of Sherbrooke, Quebec, Canada

<sup>r</sup>Department of Biological Sciences, Le Moyne College, Syracuse, NY, USA

<sup>c</sup>Institut Jérôme Lejeune, CRB BioJeL, Paris, France

<sup>t</sup>Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of Medicine & Division of Developmental and Behavioral Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

<sup>u</sup>Barcelona Down Medical Center, Fundació Catalana de Síndrome de Down, Barcelona, Spain; Sant Pau Memory Unit, Department of Neurology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain; Center of Biomedical Investigation Network for Neurodegenerative Diseases, Madrid, Spain

<sup>v</sup>Multidisciplinary Sleep Unit, Respiratory Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

<sup>w</sup>Knoebel Institute for Healthy Aging, University of Denver, Denver, CO, USA

<sup>x</sup>Department of Neurobiology, Care Sciences and Society (NVS), Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

<sup>y</sup>Department of Speech and Hearing Science, University of Illinois Urbana Champaign, Champaign, IL, USA

<sup>z</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, UC Irvine School of

Medicine, Orange, CA, USA

<sup>aa</sup> Department of Psychology, St Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN, USA

<sup>bb</sup> University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA

<sup>cc</sup> Division of Pediatric Neurology, Duke University Health System, Durham, NC, USA

<sup>dd</sup> Department of Periodontology and Implant Dentistry, New York University, College of Dentistry, New York, NY, USA

<sup>ee</sup> Benaroy Research Institute at Virginia Mason, Seattle, WA, USA

<sup>ff</sup> Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA; Department of Pediatrics, University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA

<sup>gg</sup> Children's National Rare Disease Institute, Children's National Health System, Washington, DC., USA

<sup>hh</sup> Department of Neurosciences, University of California, San Diego, CA, USA

<sup>ii</sup> Division of Allergy, Immunology, and Pulmonology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA; Department of Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, TN, USA

<sup>jj</sup> Harvard School of Dental Medicine, Boston, MA, USA

<sup>kk</sup> Department of Pediatrics, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA; Department of Internal Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Mass

<sup>ll</sup> Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

<sup>mmm</sup> Center for Brain Health, Department of Psychiatry, NYU Langone Medical Center, New York, NY, USA

<sup>nn</sup> Eleanor Roosevelt Institute, University of Denver, Denver, CO, USA; Department of Biological Sciences, University of Denver, Denver, CO, USA; Molecular and Cellular Biophysics Program, University of Denver, Denver, CO, USA

<sup>oo</sup> Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL; Department of Epidemiology, University of Florida College of Public Health and Health Professions and College of Medicine, Gainesville, FL

<sup>pp</sup> Department of Physiology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA; McKusick-Nathans Department of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

<sup>qq</sup> Department of Pediatrics, UH/Rainbow Babies and Children's Hospital and Department of Pediatrics, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA

<sup>rr</sup> Down Syndrome Program, Division of Medical Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA

<sup>ss</sup> Department of Human Genetics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA, USA

<sup>tt</sup> Division of General Pediatrics, Children's Mercy Kansas City, 2401 Gillham Road,



Kansas City, MO, USA

<sup>uu</sup> Sleep Center, Division of Pulmonary Medicine, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, PA, USA

<sup>vv</sup> Division of Neuro-epidemiology, Department of Neurosurgery, Duke University, Durham, NC, USA

<sup>ww</sup> Institute for Life Span Studies, University of Kansas, Lawrence, KS, USA

<sup>xx</sup> Research Foundation, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH, USA

<sup>yy</sup> Center for Metabolism and Obesity Research, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, USA

<sup>zz</sup> Division of Surgical Sciences, Department of Surgery, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

# SUMARIO

Resumen

Introducción

La metodología

Análisis y propuestas de los temas a investigar

1. Desarrollo cognitivo e independencia

1.1 Lagunas en la investigación sobre desarrollo cognitivo e independencia

2. Conducta y trastorno del espectro autista

2.1 Lagunas en la investigación sobre la conducta y el TEA

3. Comunicación, visión, audición

3.1 Trastornos de la comunicación

3.1.1 Lagunas en la investigación sobre la comunicación

3.2 Trastornos visuales

3.2.1 Lagunas en la investigación sobre la visión

3.3. Pérdida auditiva y problemas vestibulares

3.3.1 Lagunas en la investigación sobre la pérdida auditiva y la función vestibular

4. Aparato cardiovascular

4.1 Lagunas en la investigación de las enfermedades cardiovasculares

5. Sueño y respiración

5.1 Lagunas en la investigación sobre el sueño y sobre la respiración

6. Aparato osteomuscular, factores metabólicos, obesidad

6.1 Lagunas en la investigación sobre aparato osteomuscular y metabolismo

7. Cáncer

7.1 Lagunas en la investigación sobre el cáncer

8. Trastornos del sistema inmune

8.1 Lagunas en la investigación de los trastornos del sistema inmune

9. Salud dental y oral

9.1 Lagunas en la investigación sobre la salud dental y oral

10.1 Lagunas en la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento

11. Compromiso de la comunidad

11.1 Lagunas en el compromiso de la comunidad

Necesidades generales de la investigación

Conclusión

Bibliografía

Comentario final

## RESUMEN

*Los recientes avances en los cuidados médicos han conseguido alargar la esperanza de vida y mejorar la calidad de vida de las personas con síndrome de Down. Estos avances son el resultado de la investigación tanto preclínica como clínica, pero todavía se comprende pobremente buena parte de lo que es el síndrome de Down (SD). En 2020 los National Institutes of Health (NIH) de Estados Unidos anunciaron su plan de actualizar los planes de investigación sobre el SD y solicitaron propuestas por parte de la comunidad científica y de la comunidad asociativa.*

*La National Down Syndrome Society (NDSS) y la LuMind IDSC Foundation se coordinaron y trabajaron junto con expertos científicos y médicos para desarrollar las recomendaciones que se debían enviar a los NIH.*

*Para ello, NDSS y LuMind IDSC convocaron a 50 expertos en múltiples disciplinas y los organizaron en 11 grupos de trabajo que se concentraron sobre temas específicos para las personas con SD.*

*La revisión destaca muchas de las lagunas científicas que existen en la investigación sobre el SD. Basándose en ellas, el grupo multidisciplinario de expertos en SD ha elaborado sus recomendaciones para progresar en la investigación durante la próxima década. Este artículo puede también ayudar a los responsables políticos y a la comunidad SD para construir una estrategia nacional, abarcadora, en la investigación sobre el SD.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es el trastorno cromosómico más frecuente en los seres humanos, que afecta a alrededor de 1 por 675 nacimientos vivos [1]. En la base del diverso espectro de fenotipos que se puede apreciar en las personas con SD se encuentra una copia extra del cromosoma 21 (Cr21), o trisomía 21 (T21), que origina la sobreexpresión de muchos genes y cambios en el proteoma [2]. Va asociado a la discapacidad intelectual, dismorfia facial, talla corta y pobre tono muscular o laxitud articular. Existe también un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA), leucemias infantiles, cardiopatías congénitas, disfunción del sueño, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunes como pueden ser la disfunción tiroidea, la diabetes tipo I, la enfermedad celíaca, la artritis reumatoide, y trastornos del desarrollo como puede ser el trastorno de espectro autista (TEA) [3]. Sin embargo, al mismo tiempo las personas con SD tienen un riesgo menor de desarrollar la aterosclerosis y ciertas formas de cáncer de adultos [4,5]. Al mejorar la salud, las personas con SD viven ahora más tiempo con una esperanza de vida > 55 años, comparada con la de 25 años en los 1980's. Se estima que la población con SD en Estados Unidos es de 210.000 personas, y el 40% de ellas tiene más de 30 años [6].

Para entender mejor el SD en sus diversos aspectos –clínico, patológico, genético, celular y molecular–, es imprescindible investigar con el fin de desarrollar las intervenciones más apropiadas que promuevan la salud y bienestar a lo largo de la vida. Esta es la investigación que ha florecido en los últimos años, impulsada por las innovaciones tecnológicas, por el creciente número de colaboraciones internacionales, el aumento de la financiación y los esfuerzos de las organizaciones de apoyo en todo el mundo. Con la esperanza de apalancar la creciente circunstancia en el apoyo a la investigación sobre el SD, dos principales organizaciones, la *National Down Syndrome Society (NDSS)* y la *LuMind IDSC Foundation*, esbozaron recomendaciones para organizar estrategias de investigación dirigidas hacia la calidad de vida y las prioridades en la atención de las personas con SD hasta 2030. El impulso para ese esfuerzo provino del documento de los *National Institutes of Health (NIH)* “Solicitud de Información” (RFI) N° NOT-HD-20-013, para actualizar los planes de investigación NIH en relación con el SD en 2020. NDSS y LuMind IDSC trabajaron conjuntamente con la comunidad científica para desarrollar las recomendaciones a los NIH. Además, contribuyeron otras organizaciones

SD, incluidas la *Jérôme Lejeune Foundation* y la *National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices*.

## LA METODOLOGÍA

La investigación en el SD tiene un amplio alcance y abarca un extenso espectro de disciplinas científicas y de atención a la salud. Para conseguir los objetivos del proyecto, se organizaron once grupos de trabajo de expertos para que analizaran temas específicos de especial compromiso para las personas con SD. Los grupos abordaron los siguientes temas:

- desarrollo cognitivo e independencia
- espectro autista y trastornos de conducta
- trastornos de habla, lenguaje, audición y visión
- trastornos cardiovasculares
- problemas del sueño y de la respiración
- obesidad y problemas metabólicos y del aparato osteomuscular
- cáncer
- trastornos del sistema inmune
- salud dental y oral
- envejecimiento y EA

El undécimo grupo se centró en la importancia de la implicación de la comunidad en todos los aspectos de la investigación sobre el SD para asegurar que la estrategia desarrollada en este proyecto esté conducida por, y en consonancia con, la comunidad SD.

Los miembros de este especial grupo de trabajo provinieron de diversas organizaciones, incluidas LuMind IFSC, NDSS, afiliados de organizaciones SD locales, y *GiGi's Playhouse*. También hicieron importantes contribuciones los cuidadores y autodefensores, para asegurar que la comunidad SD tuviera su influencia en las recomendaciones.

Los miembros de los diversos grupos se reunieron mediante teleconferencia durante más de cuatro meses para discutir el estado de la ciencia en las respectivas áreas temáticas, con planes para ir mostrando sus hallazgos en una agenda de investigación durante la siguiente década. En abril de 2020 tuvo lugar una reunión de dos días, en formato virtual por causa de la pandemia COVID-19. La reunión virtual estimuló la discusión que permitió compartir la información a los investigadores líderes en el campo, buscar áreas en que los temas de los grupos se solapaban, e identificar las necesidades que no se habían estudiado y las lagunas en la investigación. Este artículo resume las

áreas de atención médica para personas con SD que han sido poco estudiadas, poco o nada subvencionadas históricamente por las agencias federales y estatales y las fundaciones. El artículo trata de servir como una especie de llamada a la acción a la entera comunidad investigadora biomédica, de actuar como catalizador para promover la investigación sobre el SD y para dotar a la investigación sobre el SD de la atención y financiación que las personas con SD merecen.

## ANÁLISIS Y PROPUESTAS DE LOS TEMAS A INVESTIGAR

### 1. Desarrollo cognitivo e independencia

Para comprender los efectos de la T21 sobre el desarrollo y la función del cerebro, se identificaron tres temas o cuestiones principales como áreas de atención preferente:

- 1) ¿Qué regiones del cerebro y tipos de células se ven afectadas y cuál es la relación de estos efectos sobre los fenotipos cognitivos?
- 2) ¿Cuándo se inician los déficits?; ¿son la consecuencia de los cambios en el neurodesarrollo o son cambios funcionales en las células neurales?; ¿se pueden prevenir o, en lo posible, corregir?
- 3) ¿Cuáles son los mecanismos que subyacen, por los que la T21 causa los déficits cognitivos?

Al comprender las respuestas a estas cuestiones, a nivel celular y molecular, podrá ser posible identificar dianas terapéuticas, y en qué punto, al actuar sobre ellas, puedan resultar útiles para actuar positivamente sobre la cognición.

Los estudios en seres humanos ofrecen información sobre cómo la anatomía y estructura del cerebro cambian a lo largo de la vida y son también críticos de cara a los análisis genómicos. Los estudios anatómicos indican que el SD va asociado con una corteza cerebral y un cerebelo más pequeños, con reducciones en el número de neuronas pero incrementos en el número de células gliales [7-9]. Las neuronas muestran defectos en sus dendritas y alteración en su plasticidad sináptica mientras que los fallos gliales indican una alteración en la mielinización [10, 11].

También se han descrito déficits en la función de las sinapsis, mitocondrias y endosomas; y parecen estar activadas ciertas vías del estrés celular. Se ha implicado a varios genes del Cr21 humano (HSA21) en el desarrollo, incluidos algunos que regulan el desarrollo neural y el de-

sarrollo de las vías de señalización, y otras implicadas en los múltiples mecanismos de estrés. Muchos más genes del HSA21 no están todavía bien estudiados y habrá de considerarse también los efectos derivados de la interacción entre genes. Además, la T21 afecta a la expresión de los genes en toda extensión del genoma, por lo que la consideración de las vías moleculares y celulares, los defectos metabólicos e inmunitarios, y los factores ambientales pueden también impactar sobre la función del cerebro en el SD.

La traslación de todos estos hallazgos anatómicos y neurales ha contribuido a refinar qué aspectos de la cognición han de ser abordados en los estudios de los individuos con SD. Se han abordado constructos específicos del funcionamiento ejecutivo, el aprendizaje y la memoria, y la memoria operativa o de trabajo, con especial énfasis para determinar cuáles son los mejores métodos o mediciones para evaluar estos constructos y sus modificaciones [12-16]. Además, la especial atención a la medición de los constructos cognitivos se ha centrado en la cognición social, en el reconocimiento de la emoción y en la evaluación de las diversas baterías cognitivas [17-28]. El impacto transformador de estos constructos cognitivos sobre las consecuencias funcionales se ha analizado primeramente en niños con SD, considerando el impacto sobre la educación formal y las habilidades adaptativas de la vida diaria [29-35]. A la vista de un patrón de hallazgos que enlazan las habilidades cognitivas con el control motor grueso y fino [36-41], pequeños ensayos piloto preliminares para mejorar los resultados cognitivos se han centrado recientemente en las intervenciones de la actividad física [42-44]. También se han dirigido intervenciones conductuales y farmacológicas para mejorar las consecuencias cognitivas en los individuos con SD [44-51]. La investigación en estas personas se ha centrado frecuentemente en observar las diferencias inter-grupo, comparándolas con otras personas con discapacidad intelectual [52-57]. Este método ha permitido identificar el fenotipo cognitivo que distingue a las que tienen SD. Las diferencias de grupo también han dilucidado el impacto de los problemas médicos comórbidos sobre las consecuencias cognitivas para los individuos con SD, especialmente en los niños con o sin cardiopatías congénitas, problemas de sueño incluida la apnea obstructivas del sueño (AOS), y el TEA [58-75].

La cognición puede impactar sobre otros aspectos de la vida como es la independencia. Para quienes tienen SD, el grado de discapacidad intelectual es un posible factor que puede restringir su independencia. Los estudios muestran que la habilidad y formación en el

lenguaje y el acceso a un hogar médico pueden mejorar la independencia de estas personas [76, 77]. Las evaluaciones de las habilidades adaptativas y las encuestas muestran que la independencia disminuye con la edad, que posiblemente es multifactorial y probablemente relacionada con el riesgo creciente de demencia [78, 79]. A partir de estudios sobre individuos con discapacidad intelectual, la independencia en el habla, la autonomía y la capacidad de autogestión son predictores de independencia [80-82], mientras que el pobre estado de forma física y los cambios en las actividades de la vida diaria pueden indicar una reducción de la independencia [80-82]. Es importante considerar que la independencia en las personas con discapacidad intelectual puede ser promovida mediante intervenciones que incluyen imágenes recordatorias en vídeo, automodelados en vídeo, formación por parte del personal, y el uso de tecnología y servicios remotos de apoyo [81, 83-85].

Si bien los estudios en seres humanos son el “estándar de oro”, dos tipos de modelos de investigación tienen valor para abordar los aspectos celulares y moleculares de la T21 en el cerebro: los modelos de ratón trisómico, y las células madres humanas pluripotentes de T21 (iPSCs) [86]. La investigación en células madre humanas permite investigaciones de la T21 sobre un fondo genético humano a nivel molecular y celular y hace posible la investigación de mecanismos. Nuestra actual comprensión de la neurobiología del SD deriva en su mayor parte de los estudios en ratón (p.ej., Ts65Dn, Tc1) [87, 88]. Se necesita apoyo para disponer de nuevos modelos de ratón que minimicen los cambios genéticos debidos a genes no-HSA21 [89]. Además, se va haciendo cada vez más claro que ciertos aspectos de regulación de genes y del desarrollo y función del cerebro difieren entre ratones y seres humanos, por lo que es esencial integrar la información derivada de estos modelos complementarios para comprender la neurobiología y el desarrollo [90-92].

Son muchos los candidatos farmacológicos probados que han mejorado el aprendizaje y la memoria en los modelos murinos de SD, pero la relevancia de estos hallazgos para la especie humana sigue siendo incierta. Las células humanas y los modelos organoides pueden resultar útiles para probar fármacos cuya diana sean las patologías basadas en las células. Para avanzar en el desarrollo de fármacos se necesitan claramente los biomarcadores —incluidas las mediciones funcionales como son las imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), la electroencefalografía (EEG), y la espectroscopía del infrarrojo cercano funcional (fNIRS)—.



## 1.1 Lagunas en la investigación sobre desarrollo cognitivo e independencia

Para conseguir una mejor comprensión de los déficits cognitivos asociados al SD, se necesitan nuevos modelos preclínicos de cognición que ayuden a establecer la etapa de desarrollo cognitivo que pudiese ser asequible a la mejoría. Por eso deben desarrollarse modelos inducibles de silenciamiento de la trisomía o de silenciamiento de genes específicos. Además se necesitan estudios murinos que establezcan una correlación entre los cambios en plasticidad sináptica y los déficits de aprendizaje y memoria. Por último, los nuevos modelos de SD deben reflejar la fisiología humana y la heterogeneidad genética (p.ej., de origen heterocigoto).

También se necesita apoyar más la investigación de la cognición humana. Para poder enlazar la ejecución cognitiva con la estructura cerebral responsable, han de utilizarse instrumentos neurocognitivos como son fMRI, EEG y la estimulación transcraneal magnética (TMS). Han de desarrollarse mediciones de los resultados clínicos que sean fiables y válidas a lo largo de la vida, así como estudios sobre el desarrollo natural de estos constructos asociados, para poder realizar estudios longitudinales y progresar en los ensayos clínicos [12, 15]. Es importante apoyar la investigación centrada en la amplia heterogeneidad en la función cognitiva dentro de la población SD, incluidos los efectos de los problemas médicos (p.ej., el trastorno de atención con hiperactividad [TDAH], el TEA, la ansiedad, la leucemia mielocítica aguda [LMA], la leucemia linfocítica aguda [LLA]), con el fin de identificar a los individuos que se beneficiarán de una determinada intervención y que serían apropiados para incluirlos en un ensayo clínico. Para comprender mejor todos los factores que impactan sobre las habilidades cognitivas y los resultados funcionales significativos, es importante establecer una poderosa colaboración entre todas las disciplinas relacionadas con la conducta.

Se precisa incluir evaluaciones sobre la independencia al estudiar la cognición humana. Para comprender los factores que más contribuyen a la independencia, se necesita investigar más sobre la historia natural de la independencia en las personas con SD. Concretamente, han de considerarse qué aspectos son más significativos para un individuo con SD y sus cuidadores, cómo medir la independencia de un modo fiable y válido, y cómo modificar estos factores. Las intervenciones realizadas con éxito en las personas con otras formas de discapacidad intelectual pueden servir de guía para implementarlas y estudiarlas en las que tienen SD. Estudios amplios, longitudinales y realizados en sitios variados

pueden evaluar la cognición y la independencia a la vez que conectan con las lecciones aprendidas desde la ciencia básica a su significación clínica; con el objetivo último de mejorar la independencia.

## 2. CONDUCTA Y TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

La prevalencia de conductas psiquiátricas o de graves conductas maladaptativas que coexisten en niños y adolescentes con SD es elevada y sus consecuencias sobre la educación, la vida familiar y la socialización son sustanciales. Se ha descrito que los trastornos neuroconductuales y psiquiátricos coexistentes oscilan entre el 18 y el 38% [93]. En un estudio sueco poblacional de niños y adolescentes con SD, el 43% fue diagnosticado de TEA y el 34% de TDAH [94], estando la gravedad de TEA, pero no la de TDAH, asociada positivamente con el nivel de discapacidad intelectual [95]. En otros estudios se han descrito cifras similares de TEA y síntomas conductuales en niños con SD [96].

Algunos adolescentes y jóvenes adultos muestran también un deterioro cognitivo progresivo y a veces rápido que ha sido denominado ‘trastorno de regresión en el SD’, que puede dificultar dramáticamente su independencia y autonomía [97, 98]. Una minoría experimenta el empeoramiento de características autísticas que progresan hacia un estado tipo-demencia en lo que ha sido llamado trastorno desintegrativo del síndrome de Down (DSDD) [99, 100]. Las causas de esta regresión y del DSDD siguen sin ser aclaradas, pero pueden ir asociadas a la depresión, el hipotiroidismo, los trastornos autoinmunes, las AOS, y/o epilepsia subclínica. Un pequeño estudio, que formuló la hipótesis de una etiología relacionada con un proceso inmune, demostró mejoras significativas en la regresión mediante tratamiento inmunoterápico [101].

### 2.1 Lagunas en la investigación sobre la conducta y el TEA

Se necesitan datos normativos basados en estudios poblacionales sobre las conductas maladaptativas y síndromes psiquiátricos a lo largo de la vida en el SD, tomados a partir de estudios realizados en cohortes grandes y diversas. También se necesitan estudios poblacionales para evaluar las asociaciones entre TDAH, TEA, ansiedad, depresión, trastornos del movimiento, crisis convulsivas y trastornos del sueño. Habría que incluir a la población con SD en los ensayos clínicos con terapias emergentes (p. ej., nuevos productos biológicos, antiinflamatorios, GABA/glutamato, terapias con base celular) para el au-

tismo y trastornos de conducta. Sin embargo, es necesario desarrollar mediciones que estén validadas para hacer el diagnóstico y comprobar los resultados, con el fin de evaluar los trastornos de conducta y el autismo. Además han de realizarse estudios de neuroimagen y de neurofisiología ante los trastornos de conducta y TEA. Por último, existe una carencia de personal y de investigadores que conozcan el SD. Esto ha causado un impacto negativo a la hora de avanzar en la comprensión de sus trastornos conductuales y psiquiátricos. Por ese motivo se necesita más apoyo en la formación de personal especializado en el SD.

### 3. COMUNICACIÓN, VISIÓN, AUDICIÓN

En el SD aparece toda una variedad de déficits estructurales y funcionales en las áreas de la visión, la audición y la comunicación, así como otras anomalías del sistema auditivo/vestibular. Y las variaciones en estas estructuras y funciones pueden estar influidas por otros aspectos del fenotipo conductual propio del SD. Tomados en su conjunto, estos problemas interfieren el desarrollo y mantenimiento de las habilidades de comunicación que son críticas para la lectura y el lenguaje verbal.

#### 3.1 Trastornos de la comunicación

Son frecuentes las dificultades de comunicación que presentan las personas con discapacidad intelectual; pero las personas con SD tienen una probabilidad 2,6 veces mayor de presentar dificultades moderadas y 1,9 veces mayor de tener importantes dificultades de comunicación que el resto de personas con discapacidad intelectual no asociada al SD [102]. Es importante conocer las razones por las que presentan estos problemas de comunicación oral y escrita que pueden perdurar a lo largo de su vida. Con frecuencia muestran retrasos en el desarrollo del lenguaje, con mayores retrasos en el expresivo que en el comprensivo [103]. Las dificultades en el desarrollo del lenguaje surgen muy pronto en el desarrollo y se mantienen en la edad adulta, con retrasos que se observan ya en las etapas más tempranas de la comunicación prelingüística. Tales retrasos persisten en los años del adolescente y joven adulto, e incluyen la utilización de ese lenguaje complejo que se necesita para participar e interactuar socialmente en la vida diaria [104]. El habla es la principal forma de comunicación en el 97% de toda la población con SD y por tanto es crítico para todo tipo de interacciones sociales. Es frecuente la menor inteligibilidad del

habla en los niños y adultos [105, 106], debido a una combinación de problemas motores, retraso o trastorno fonológico, pérdida auditiva, y dismorfia craneofacial y laríngea [107]. La inteligibilidad del habla y los retrasos en el lenguaje son motivo de gran preocupación en los niños y sus familias, pero muchos adultos también sufren esta dificultad en su inteligibilidad [108]. No obstante, los niños ciertamente demuestran notables mejoras en el desarrollo del lenguaje y un patrón que combina dificultades y habilidades en este dominio; eso incluye, por ejemplo, retrasos más sustanciales en la sintaxis expresiva que en el vocabulario expresivo [109]. También se aprecian cambios en el desarrollo de este perfil a lo largo del tiempo [103, 104, 111]. Por ejemplo, se ha demostrado que el vocabulario receptivo y expresivo mejora al comienzo de la adolescencia pero declina en la adolescencia tardía y adultez temprana, quizá anunciando los declives más dramáticos asociados al comienzo temprano de la enfermedad de Alzheimer. Dados los matices del lenguaje, el tratamiento e intervención de las dificultades en una persona determinada habrán de considerar tanto el fenotipo de su lenguaje como el de su conducta en su globalidad [103, 104, 112], apoyándose en sus puntos fuertes para que ayuden a los esfuerzos del tratamiento y de la intervención, que tanto beneficio están reportando.

### 3.1.1 Lagunas en la investigación sobre la comunicación

Se necesita investigar sobre el desarrollo de evaluaciones y nuevas intervenciones que mejoren la comunicación de las personas con SD a lo largo de su vida. Pueden usarse mediciones del lenguaje validadas y estandarizadas, pero pueden ser precisas modificaciones para hacerlas extensivas a una población grande. Se necesita desarrollar normas de lenguaje que sean específicas del SD, con la incorporación de otros rasgos psicométricos, especialmente los que son relevantes a la hora de medir los resultados en los estudios sobre el tratamiento, incluidos los ensayos clínicos. Se necesitan estudios que distingan los efectos de los trastornos motores del habla de los efectos causados por la dismorfia anatómica, con el fin de desarrollar instrumentos de evaluación clínica y de facilitar el desarrollo de intervenciones eficaces a lo largo de la vida. Se necesitan más y mayores estudios en los niños, que evalúen la eficacia de las intervenciones del habla de alta intensidad. Existe también la necesidad de comprender mejor los medios por los que el ambiente social y lingüístico favorece o dificulta el desarrollo del lenguaje, con el fin de identificar posibles vías y mecanismos de interven-

ción. Por último, se necesitan estudios sobre lenguaje y comunicación en la edad adulta, para comprender la trayectoria que debe seguir su mejoría y el posible declive relacionado con la edad.

### 3.2 Trastornos visuales

Son frecuentes en el SD los trastornos oculares que reducen la agudeza visual incluso cuando se corrigen los problemas de refracción. Los más específicos comprenden los elevados errores de refracción, el estrabismo, el nistagmo y las anomalías de la córnea; todos ellos contribuyen en parte a reducir la agudeza visual que observamos [113]. Tales trastornos van asociados al desarrollo anormal de la visión y posiblemente a las diferencias estructurales de la retina, la córnea y el nervio óptico [114-117]. Se necesita mejorar las estrategias clínicas para abordar los déficits visuales en esta población, ya que la mayoría no consigue un normal funcionamiento visual con las refracciones estándar. Es probable que la atención temprana ayude al desarrollo visual de los niños, pero los déficits estructurales en los tejidos oculares, como los que se ven habitualmente en la córnea, pueden progresar progresivamente en años posteriores, ocasionando pérdidas adicionales en la calidad de la visión.

#### 3.2.1 Lagunas en la investigación sobre la visión

Se necesita comprender mejor las causas de la reducción en la agudeza visual, p. ej., la contribución de las anomalías en la retina, córnea y nervio óptico. Se necesita también ampliar los estudios sobre el impacto que ejerce la corrección óptima de la refracción sobre los resultados visuales en los niños pequeños. Son necesarios estudios longitudinales con cohortes lo suficientemente grandes como para alcanzar significación estadística, con el fin de comprender la progresión de los cambios estructurales en el sistema ocular y sus correlaciones con la realidad observada en la visión a lo largo de la vida.

### 3.3 Pérdida auditiva y problemas vestibulares

La pérdida auditiva es frecuente en los niños y adultos con SD. Su incidencia en recién nacidos y bebés oscila entre el 15 y el 30% [118, 119]; entre el 25 y el 85% en niños y adolescentes [120, 121]; y entre el 50 y el 75% en los adultos [122, 123]. Si bien la mayoría de esta pérdida es asociada a la presencia de otitis media con efusión, es también co-

riente una pérdida mixta de conducción y neurosensorial, secundaria por lo general a malformaciones del oído interno [124], que pueden causar también síntomas de disfunción vestibular como son el mareo, el vértigo y los trastornos de equilibrio. Se han descrito anomalías en el aparato auditivo en el SD, en los oídos externo, medio e interno [125-131]. Otros factores que pueden contribuir a la disfunción vestibular son la hipotonía, la laxitud ligamentosa, la disminución de reflejos tendinosos y retrasos en el tiempo de reacción y reacciones de equilibrio. El sistema vestibular funciona junto con otros sentidos, como son la visión y la propiocepción, para mantener el equilibrio y la coordinación motora.

### 3.3.1 Lagunas en la investigación sobre la pérdida auditiva y la función vestibular

Es necesario investigar más sobre la detección y tratamiento de la pérdida auditiva a lo largo de la vida de las personas con SD. Se necesitan medidas de evaluación y detección que den cuenta de los efectos del desarrollo y el envejecimiento, así como de las diferencias estructurales que puedan estar presentes. Se necesitará investigar sobre las estrategias a seguir para aumentar la utilización de audífonos en los adultos que han sufrido la pérdida de la audición. Se sabe que a veces hay falsos diagnósticos de SD-EA porque los síntomas que se observan pueden realmente ser debidos al trastorno de la audición o a algún otro déficit sensorial [132]. La pérdida auditiva puede también ser un factor que contribuya, dado que es más frecuente en los adultos con SD y demencia [133]. Se ha de investigar más sobre el diagnóstico de la pérdida auditiva en los adultos.

## 4. APARATO CARDIOVASCULAR

Las cardiopatías congénitas (CC) representan uno de los rasgos cardinales del SD, ya que afectan a más del 40% de los bebés con T21 [134]. Se observan múltiples subtipos, que incluyen los defectos completos del septo auriculoventricular (AVSD), el defecto del septo ventricular, el defecto del septo auricular, el defecto parcial del septo auriculoventricular, la tetralogía de Fallot y el ductus arterial abierto; y son frecuentes otras pequeñas anomalías [135-139]. El diagnóstico hecho tempranamente mejoró los resultados de la cirugía, y junto con la mejora en los cuidados perioperatorios, se han conseguido importantes avances en la supervivencia en las dos últimas décadas, lo que ha contribuido a mejorar la longevidad de las personas con SD.

La Trisomía 21 claramente eleva de manera significativa el riesgo de AVSD y de otros defectos cardíacos, si bien no es suficiente para ocasionar una CC. Se pensó en su día que la T21 desenmascara una variante común de susceptibilidad que explicaría el enorme aumento de riesgo de SVSD en el SD. Pero utilizando el estudio de asociación del genoma completo no se apreció evidencia para esta hipótesis [140-142]. En cambio, los actuales hallazgos sugieren que es el aumento en la carga de variantes raras lo que contribuye al riesgo, algunas de las cuales se superponen con las encontradas para las CC no-sindrómicas (ns-CC). Estas variantes (incluidas variantes de un único nucleótido, microRNAs y variantes en el número de copias) no quedan limitadas al cromosoma 21 sino que se encuentran a todo lo largo del genoma [140, 141, 143-145]. Por ello, la hipótesis afirma que el tener un Cr21 extra predispone a un desarrollo anormal del corazón, pero se requiere la presencia de variantes raras o de estímulos facilitadores ambientales que excedan el umbral de susceptibilidad necesario para que aparezca una CC. Ha sido el modelo de ratón Ts65Dn el que ha proporcionado el apoyo para esta hipótesis y prueba-de-principio [146, 147]. Son evidencias de las vías alteradas el cilioma, la señalización Notch, el VEGF-A y el metabolismo folato/homocisteína [144, 145, 148].

Además de las CC, las personas con SD muestran otros problemas cardiovasculares como son las arritmias cardíacas, la hipertensión pulmonar y la apnea del sueño. También se observa un aumento de riesgo de problemas cerebrovasculares incluido el ictus y el ataque isquémico transitorio, especialmente en mujeres [149]. También la disfunción inmunitaria y la tiroidea – ambas más frecuentes en el SD – pueden afectar la función cardiovascular; y comorbilidades extracardíacas como las diferencias en la resistencia vascular o la rigidez arterial pueden contribuir a la disfunción cardiovascular. Son también relativamente frecuentes las alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el nivel de presión arterial en la zona más baja de la normalidad, que pueden reflejar una disfunción del sistema nervioso autónomo [150]. No se comprenden bien las consecuencias de una menor presión arterial y frecuencia cardíaca en el SD a lo largo de la vida, así como los efectos del ejercicio sobre la función vegetativa. El modelo Ts65Dn también muestra reducción de la presión sanguínea y alteraciones en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, en comparación con el ratón normal, por lo que se podría utilizar este modelo para analizar los cambios mecánicos en la función cardiovascular a lo largo de la vida en el SD [151]. Puede también aparecer la enfermedad de Moyamoya [152], lo que contribuye a aumentar el riesgo de ictus cerebral a lo lar-



go de la vida, especialmente para quienes su presión arterial está en la zona alta de la normalidad [153].

#### 4.1 Lagunas en la investigación de las enfermedades cardiovasculares

Empiezan ahora a identificarse los factores genéticos y la disregulación de vías en las CC asociadas al SD. Pero tienen que determinarse todavía los papeles de los genes nucleares y mitocondriales y sus posibles interacciones con otros genes del HSA21. Habrán de realizarse estudios de investigación que integren abordajes de tipo transcriptómico, metabolómico, proteómico y otros -ómicos para superar estas lagunas de nuestro conocimiento. Además, el abordaje epigenómico podría facilitar la identificación de la exposición ambiental que esté asociada a las CC. La integración de los datos -ómicos ayudaría a identificar los mecanismos moleculares subyacentes, a definir genotipos y fenotipos que podrían facilitar la prevención y la aparición de novedosos tratamientos. Desde la perspectiva de la investigación clínica y epidemiológica, se necesita disponer de cohortes más amplias, con fenotipos de corazón bien definidos (cardíacos y extracardíacos) para poder definir las correlaciones genotipo/fenotipo en las CC asociadas al SD. Será esencial complementar estos estudios con sistemas de modelo, para comprender las funciones del genotipo y sus interacciones con el ambiente.

Se precisa más investigación clínica para comprender mejor la enfermedad cardiovascular en el SD. Por ejemplo, se ha de avanzar en la comprensión de las necesidades quirúrgicas y de la atención postoperatoria de los niños con SD y CC. Es esencial la temprana detección de la enfermedad de Moyamoya para mejorar sus consecuencias, pero eso exigirá comprender mejor los factores tempranos de riesgo y el desarrollo de nuevos biomarcadores. No se comprende bien el papel que juegan los factores “estilo de vida”, como la vida sedentaria y el ejercicio, sobre la función cardiovascular en las personas con SD. Existen datos ya conocidos de que el aumento del ejercicio, incluso el pasivo, puede tener efectos positivos sobre la cognición y el aprendizaje [44, 154]. Uno de los temas que se han de abordar para avanzar en la investigación clínica sobre el SD es el de los grupos control. Disponer de los adecuados controles es esencial para conseguir este avance, porque son muchos los diferentes tipos de controles que se han utilizado (frecuencia cardíaca, discapacidad intelectual sin controles con SD, controles de índice de masa corporal, controles de nivel de actividad), y eso complica la interpretación de los datos obtenidos en los estudios.



Todo el campo debe abordar este tema y consensuar un único tipo de control en el SD.

## 5. SUEÑO Y RESPIRACIÓN

Las personas con SD son propensas a desarrollar apneas obstructivas del sueño (AOS) debido a una combinación de factores anatómicos y neuromotores, como son la hipoplasia mediofacial, la macroglosia (absoluta o relativa), las anomalías traqueales y laríngeas y la hipotonía muscular [155, 156]. Con la edad, la prevalencia de AOS aumenta aunque con frecuencia es poco diagnosticada. Si los trastornos del sueño, como la AOS, no son tratados pueden contribuir a empeorar la función cognitiva y acelerar su declive [45-47]. Son también frecuentes otros problemas respiratorios, como es el mayor riesgo de infecciones respiratorias en los niños y adultos, como consecuencia de una combinación de las ya mencionadas anomalías anatómicas y funcionales, la disfunción inmunológica y los problemas cardíacos [157, 158]. Por ejemplo, la infección por el virus respiratorio sincitial (RSV) es especialmente prevalente y va asociada a una alta morbilidad y mortalidad en bebés y niños con SD [159]. La disfagia, que también es frecuente en el SD, eleva el riesgo de una aspiración y de neumonías recurrentes [160].

Los niños con SD muestran también un mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar multifactorial [161] en asociación con hipoxemia, AOS, hipoplasia pulmonar, aumento de la resistencia vascular pulmonar, y aumento del estrés hemodinámico. El subgrupo de niños con SD y CC está en especial riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar, pero puede ser también consecuencia del síndrome de estrés respiratorio [162]. Se han descrito también anomalías de las vías respiratorias inferiores como la hipoplasia de los alvéolos y de otras estructuras distales [163].

### 5.1 Lagunas en la investigación sobre el sueño y sobre la respiración

A pesar de la investigación realizada sobre el sueño, carecemos todavía de datos normativos sobre los patrones de sueño en el SD. En los niños y en los adultos es necesario investigar para evaluar la asociación entre, por un lado, los fenotipos característicos del sueño en el SD, como pueden ser la menor eficiencia del sueño, la reducción del sueño REM (movimientos rápidos de ojos) y el aumento del sueño de ondas lentas (SWS, también llamado NREM3 o N3), y por otro, las

dificultades de aprendizaje y de conductas en el contexto de las dificultades neurocognitivas de base.

Son necesarios los estudios neurocognitivos para evaluar el impacto de los trastornos del sueño en los adultos con SD y su relación con la cognición, la conducta y la calidad de vida. Ciertamente, es importante valorar prospectivamente el impacto de estos trastornos sobre su deterioro cognitivo y su progresión hacia la demencia. Se necesita disponer de métodos objetivos de evaluación del sueño y de una batería cognitiva específica del SD para poder evaluar adecuadamente las relaciones de base y los resultados de las intervenciones. También se necesita investigar más sobre los trastornos del ritmo circadiano. Y son necesarios el diseño y validación de nuevos cuestionarios sobre el sueño y de instrumentos sencillos para vigilar en el domicilio los trastornos del sueño.

La hipertensión pulmonar es importante causa de morbilidad en los bebés y los niños con SD. Por eso se precisa profundizar en la investigación para distinguir sus fenotipos clínicos y moleculares en comparación con la de los niños sin SD. Además se necesitan guías de evaluación no invasiva de las vías respiratorias en niños con SD que incorporen los programas aerodigestivos multidisciplinarios.

## **6. APARATO OSTEOMUSCULAR, FACTORES METABÓLICOS, OBESIDAD**

Los resultados de los anteriores estudios indican que las personas con SD, a lo largo de su vida, tienen alto riesgo de presentar problemas osteomusculares y trastornos metabólicos como son la obesidad y la diabetes tipo 2 [164, 165]. Sobre la diabetes tipo 1, véase el punto 8. Siguen sin esclarecerse los mecanismos genéticos y moleculares responsables de estos trastornos. La T21 ha sido asociada a una alteración en la secreción de insulina, dificultad en el metabolismo hepático de la glucosa, y alteración en la sensibilidad del músculo a la insulina. La disfunción del sistema autónomo con alteración del flujo de sangre periférica al músculo puede afectar la distribución de sangre en el músculo y la acumulación de toxinas, lo cual puede reducir el umbral del dolor y la tolerancia a la actividad física. Los estudios, tanto en los individuos con SD como en modelos murinos, han identificado la presencia de cambios en el metabolismo relacionados con la obesidad, la inflamación, la función mitocondrial, la inmunidad, la resistencia a la insulina y la tolerancia a la glucosa [166].

A lo largo de su vida, los individuos con SD muestran mayor riesgo de desarrollar sobrepeso y obesidad en comparación con la población

general [167-170]. Los determinantes posibles incluyen la baja tasa metabólica en reposo, los bajos niveles de actividad física, y conductas de alimentación poco higiénicas [168, 171-173]. Parece que la obesidad ejerce efectos adversos sobre su salud, como son la dislipidemia, la hiperinsulinemia, las AOS y los problemas en la marcha [168, 174-178].

En cuanto a los problemas osteomusculares, se encuentran la hipotonía muscular y la laxitud ligamentosa, ambas responsables de sus dificultades en la deambulación y de otros trastornos funcionales [164]. Además, estos problemas pueden contribuir a reducir la actividad física, aumentar las cifras de obesidad [168], y elevar el riesgo de varios trastornos como son las cardiopatías, la diabetes tipo 2, el cáncer y la osteoporosis [179]. A lo largo de su vida muestran en general una baja forma física y niveles bajos de actividad física [180-184]; tales rasgos pueden ser causas o efectos de los problemas osteomusculares y metabólicos, o pueden entrar en juego relaciones bidireccionales. Ciertamente, la mejoría de la actividad física y del nivel de su estado de forma puede influir muy positivamente sobre su salud y sus perfiles funcionales.

Están en marcha proyectos internacionales para comprender mejor la disregulación metabólica en el SD. En la Unión Europea ha sido lanzado recientemente el proyecto Sobredosis Génica y comorbilidades en etapas iniciales de la vida en el síndrome de Down (GO-DS21), para explorar su metabolismo y metabólica.

### 6.1 Lagunas en la investigación sobre aparato osteomuscular y metabolismo

Se echan en falta estudios longitudinales sobre el desarrollo muscular y las fluctuaciones de peso a lo largo de la vida en el SD para explorar sus diferencias respecto a la población general. Estos estudios habrán de evaluar el desarrollo de la obesidad a lo largo de la vida, concretar sus causas y su trascendencia clínica, y comprobar intervenciones para reducir la obesidad. La hipotonía es muy frecuente pero no está bien comprendida. Son necesarios estudios sobre las bases genéticas y bioquímicas de la hipotonía, incluido el papel de las alteraciones mitocondriales, con el fin de esclarecer la etiología de esta situación. Además, no se comprende bien el efecto de la alteración del funcionamiento autonómico (vegetativo) sobre el estado cardiovascular, por lo que ha de analizarse. Existen unos pocos y pequeños ensayos de intervención de la actividad física en el SD [185-187]. Se requieren más ensayos y en cohortes más grandes para probar los efectos de la actividad física como un método de intervención sobre todo un conjunto de efectos

clínicos, y para conocer las modificaciones que puedan necesitarse a la hora de implementar dichas intervenciones en la población con SD.

## 7. Cáncer

Aunque en conjunto no hay diferencia en la incidencia de cáncer entre la población con SD y la población general, es cierto que en el SD la incidencia de tumores sólidos es menor y, en cambio, la de malignidad hematológica es mayor, especialmente las leucemias agudas [5, 188].

En comparación con la población no-SD, las personas con SD tienen una probabilidad 500 veces mayor de diagnóstico de leucemia mieloide aguda (SD-LMA) y 20 veces mayor de leucemia linfoblástica aguda (SD-LLA). Los efectos sobre la supervivencia para la SD-LMA son mejores que los de la población general, con unas tasas de supervivencia libres de recaída que oscilan entre el 80 y el 100%. Los ensayos clínicos van dirigidos a optimizar la terapéutica para reducir la toxicidad sin perjuicio de los efectos en supervivencia [189, 190]. Los resultados en los pacientes con SD-LLA son peores que los de la población general, y los pacientes tratados muestran mayor toxicidad y morbilidad debidas al tratamiento. Se necesitan nuevos enfoques para tratar la SD-LLA con el fin de mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad terapéutica [191, 192]. No se comprenden plenamente los factores que contribuyen a la variabilidad en la respuesta y resultados al tratamiento pero pueden incluir diferencias en la genética y biología de la leucemia en el SD así como los relacionados con el fenotipo SD (es decir, efecto de la dosis génica en la T21).

El riesgo de leucemia-SD (SD-LMA y SD-LLA) es mayor durante la niñez (entre 1 y 4 años), un periodo crítico del neurodesarrollo. El tratamiento para la leucemia-SD (en particular la SD-LLA) implica a la quimioterapia que afecta al sistema nervioso central (SNC). El tratamiento de la SD-LLA dura unos 2,5-3 años, con extensos periodos de una situación comprometedor para el sistema inmunitario que alteran las oportunidades de la interacción social, los servicios de atención temprana y la educación, tan importantes para apoyar los avances en el desarrollo a lo largo de la niñez. Se ha demostrado que los supervivientes de la LLA en la niñez sin SD tienen un mayor riesgo de presentar déficits neurocognitivos [193, 194]. Dada la vulnerabilidad cognitiva preexistente en el SD, la suma de la quimioterapia dirigida al SNC y de la falta de participación e interacción social se añade al déficit cognitivo previo por causa del SD. En comparación con los supervivientes de leucemia sin SD, los de leucemia-SD pueden tener un mayor riesgo

de presentar los efectos tardíos del tratamiento y una peor calidad de vida [195-197]. Mejorar la comprensión del impacto que la leucemia y su terapéutica ejercen sobre las consecuencias en el desarrollo, en la salud y en la calidad de vida, tiene el potencial de poder imaginar modificaciones en el tratamiento para mejorar el abordaje de los cuidados de apoyo durante la terapia, y en las intervenciones que mejoren los efectos secundarios.

### 7.1 Lagunas en la investigación sobre el cáncer

Para identificar nuevas dianas terapéuticas y refinar más el tratamiento es necesario mejorar la caracterización del fenotipo clínico, biológico y genético en la leucemia-SD. La mejor comprensión de la genómica en la leucemia-SD puede también tener consecuencias sobre la vigilancia y el diagnóstico. Se han de desarrollar abordajes de aplicación de apoyos basados en datos, mejorar la evaluación y la gestión de los efectos secundarios y toxicidades de la leucemia-SD. También se necesita realizar estudios longitudinales sobre los resultados en el neurodesarrollo, salud y calidad de vida en los supervivientes del cáncer, desde el comienzo de la terapia, con el fin de aconsejar sobre la atención de apoyo y las intervenciones que puedan mejorar los problemas.

## 8. TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNE

La arquitectura del sistema inmune se ve alterada de forma importante en las personas con SD, siendo frecuentes los hallazgos en forma de leucopenia, menor frecuencia de células B y modificaciones pro-inflamatorias que incluyen una mayor proporción de las células memoria T, subtipos proinflamatorios de células T y células proinflamatorias productoras de citocinas [198, 199]. En concordancia con este ambiente proinflamatorio, las personas con SD muestran un notable incremento en el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes como son la enfermedad tiroidea, la diabetes tipo 1, la enfermedad celíaca, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico y la atopia. Paradójicamente y pese a este aumento de la respuesta inmune, son más susceptibles a la enfermedad infecciosa, responsable del 50% de las muertes en el SD [3]. Esto incluye la mortalidad secundaria a la infección por RSV y recientemente por COVID-19 [198-204]. Además, estas enfermedades pueden manifestarse a edades más tempranas con mayor gravedad.

## 8.1 Lagunas en la investigación de los trastornos del sistema inmune

Existen lagunas críticas en nuestra comprensión de aspectos específicos de la disregulación inmune y de las vías mecanísticas que la fundamentan, y que dirigen esa predisposición a la autoinmunidad y a la pobre respuesta a las infecciones. Se necesita investigar para clarificar qué terapias actuales son las más eficientes en el SD y para priorizar dianas que sirvan para descubrir nuevas terapias. Aunque se han identificado en el Cr21 algunos genes candidatos, como son *IFNAR1/2* y *DYRK1A*, el papel de la mayoría de los genes en HSA21 es poco claro. Además, los estudios que demuestran que T21 puede influir sobre la transcripción en otros cromosomas sugiere que la perspectiva de esta investigación se extenderá probablemente más allá del Cr21. Ya que el riesgo de autoinmunidad aumenta con la edad, se necesitarán también estudios longitudinales con la confirmación genómica de la trisomía completa o parcial de los genes asociados a la inmunidad. Es necesario que el muestreo sea anterior al desarrollo de la autoinmunidad que nos permita entender mejor quién está en mayor riesgo, y cómo ese riesgo se puede aminorar. El genotipaje de polimorfismos que se conoce que están asociados a la autoinmunidad nos ayudará a comprender mejor de qué manera T21 modula el riesgo asociado a polimorfismos de nucleótido único (SNP). Parecidos SNPs en la T21 que normalmente permanecen en silencio podrían ejercer su efecto debido a la dosis génica, pero quizá también debido a la alteración global del estado clínico. Los sistemas de enlace de datos clínicos, especialmente la gravedad de la autoinmunidad y la respuesta a terapias específicas, favorecerán el significado translacional de este trabajo. Para entender mejor el papel de la disfunción del timo en la autoinmunidad, los estudios habrán de valorar las consecuencias de la timectomía (p.ej., sobre la diferenciación de las células T en subtipos y la producción de células T auto-reactivas) en niños con CC que sufren esta resección para conseguir el acceso quirúrgico en su intervención cardíaca. Puesto que el sistema inmune alcanza a todos los sistemas orgánicos, es importante conocer mejor de qué modo el sistema inmune conecta con los sistemas dermatológicos, neurológicos y gastrointestinales, y cómo puede influir el curso de la enfermedad en el cáncer y en la EA. Por último, la emergencia surgida en la pandemia COVID-19 obliga a que la investigación en la población con SD sea una prioridad que incluya el desarrollo de posibles terapias.

## 9. SALUD DENTAL Y ORAL

Son muy frecuentes los temas relacionados con la salud dental y oral en el SD y a menudo impactan directamente sobre su calidad de vida. Las diferencias entre las personas con SD y la población general son muchas [205]. Incluyen el retraso en la erupción dentaria en los bebés y los niños, las diferencias en las secuencias de erupción de la primera dentadura, la microdoncia y la hipodoncia [206, 207]. Las personas con SD pueden tener lenguas grandes (macrogllosia real) o un tamaño normal pero que contrasta con la pequeña mandíbula superior (paladar) y hace que la lengua sea demasiado grande para su boca (macrogllosia relativa): ello provoca dificultades para el habla y para la respiración, y contribuye a la AOS. Las mandíbulas pequeñas y la microdoncia pueden provocar un amontonamiento de dientes y problemas con su espaciamiento, de modo que los dientes de las mandíbulas superior e inferior no concuerdan y afectan a la mordida. La ortodoncia mejora algunos de estos problemas, pero esto puede resultar todo un reto especial para los niños con SD. Por último, hay estudios que afirman que las personas con SD tienen un riesgo menor de caries (cavidades dentales); sin embargo, la mayoría está realizada en personas que vivían en instituciones con dietas muy estrictas. Por eso se necesita estudiar mejor la prevalencia de la caries en esta población [208, 209].

Pueden presentar una forma agresiva de periodontitis que se caracteriza por una progresión rápida, con abundante carga bacteriana e inflamatoria, y un comienzo tan temprano como a los 6 años, lo que podría contribuir también a otras enfermedades sistémicas [210-213]. Pero los estudios han mostrado la efectividad de las terapias periodontales [214]. Se ha observado que en personas ancianas cognitivamente normales, la medición de destrucción periodontal y disbiosis periodontal va asociada a la amiloidosis cerebral [215]. Dada la alta prevalencia de EA y enfermedad periodontal en el SD, es preciso investigar más para determinar si la periodontitis contribuye a la patología de la EA [216].

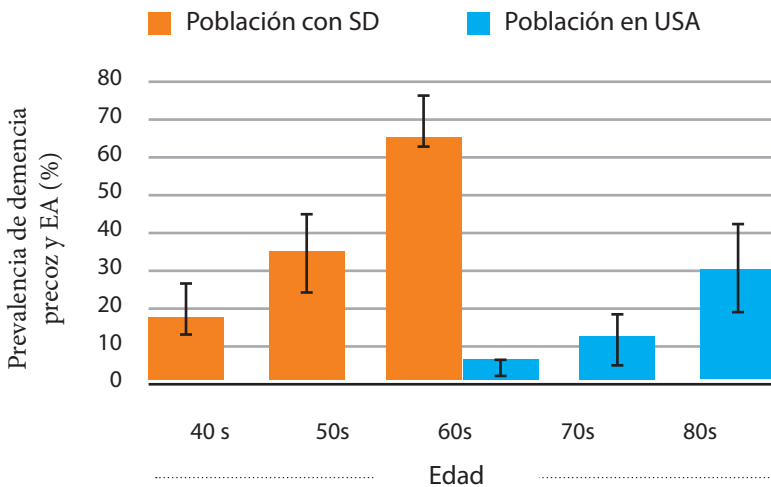
La salud dental y oral influyen ampliamente sobre la salud en general y la calidad de vida. Por eso es preciso investigarla más en el SD para comprender su influencia sobre el desarrollo, los trastornos del sueño, el sistema inmune y otras comorbilidades. Esta investigación nos conducirá a profundizar sobre el papel de la salud oral en el marco de la salud en general de las personas con SD y a conseguir mejores opciones terapéuticas.

## 9.1 Lagunas en la investigación sobre la salud dental y oral

Se necesita desarrollar y validar los modelos celulares y animales para comprender mejor las características de la salud oral y dental en las personas con SD. Sólo la investigación permitirá caracterizar las diferencias de desarrollo dental y de salud oral entre la población con SD y la población general, para poder mejorar la información de la guías médicas. Además, no se comprende bien el impacto de la enfermedad periodontal sobre la salud en general. Los modelos murinos de SD habrán de emplearse para estudiar la posible asociación entre la enfermedad periodontal y la patología relacionada con la EA como son las placas de A $\beta$ , ovillos neurofibrilares y neurodegeneración. Los estudios longitudinales y sobre las intervenciones serán los que evalúen el papel de la inflamación periodontal y la disbiosis bacteriana en la progresión de la EA [217].

## 10. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA) Y ENVEJECIMIENTO

Al haber mejorado la atención y haberse prolongado la longevidad de las personas con SD, ha habido un aumento en los trastornos relacionados con la edad, especialmente la EA, que de forma especial aparece en el SD a una edad más temprana que en la población general [218] (fig. 1).





Sin duda, si se compara con la gente que no tiene triplicación del Cr21, quienes tienen SD están en un riesgo marcadamente superior de desarrollar EA. A los 40 años, las placas de  $\beta$ -amiloide y los ovillos neurofibrilares están presentes en casi todos los individuos con trisomía completa [219]. Se estima que su riesgo de EA a lo largo de la vida es  $> 90\%$  y es la causa principal de muerte en los adultos [220, 221]. Sin embargo, por una serie de razones son pocos los adultos con EA asociada al SD (SD-EA) o con otros trastornos relacionados con su edad que reciben la debida atención. Entre ellas un déficit de estándares en la atención que estén aceptados y validados, la falta de profesionales formados para ofrecer apoyo y evaluar a las personas con SD-EA, la inadecuación de los datos sobre su historia natural, la carencia de abordajes diagnósticos y terapéuticos que sean específicos para el SD, la falta de evidencia sobre la eficacia de los actuales tratamientos, y los insuficientes recursos para los cuidadores.

Las razones del aumento de incidencia de SD-EA son multifactoriales, pero con toda probabilidad un impulsor principal está relacionado con los genes del HSA21. Entre ellos se encuentra el gen codificador de la proteína precursora del amiloide (APP). Su sobreexpresión en la trisomía ocasiona el exceso de producción de la proteína  $\beta$ -amiloide, una proteína asociada a la EA. La  $\beta$ -amiloide se acumula dentro de las placas seniles en el cerebro pero puede afectar también a los vasos cerebrales (angiopatía cerebral amiloide o CAA) [222]. Aunque la mayoría de las personas con SD son afectadas raramente por la aterosclerosis y arteriosclerosis, que son factores de riesgo para la patología cerebrovascular, hay significativamente más CAA en el SD que en las personas que no lo tienen o cuando se compara con gente anciana con EA [223, 224]. La neuroinflamación puede también dejar su peculiar firma en los cerebros de las personas con SD, presentando rasgos que son al mismo tiempo comunes con, y específicos de, la EA esporádica. Por tanto, son múltiples los hechos patológicos que aparecen, sea de forma serial o en conjunto, para acelerar el desarrollo de la SD-EA.

Los estudios sobre la genética, la biología celular, los modelos celulares/murinos y la historia natural han profundizado en el proceso de envejecimiento y en el aumento de riesgo de demencia en las personas con SD. Se conoce bien que el cerebro sufre cambios acelerados en este envejecimiento, pero no se han explorado todavía suficientemente los mecanismos biológicos que los provocan. Estos estudios sugieren que el aumento de expresión de genes del HSA21 induce muchos cambios celulares, como son la disfunción de los sistemas endosómico y lisosómico, la composición de la señalización neurotrófica, el aumento en la

agregación de amiloide y las insuficiencias cognitivas, y las alteraciones de la función de la microglía y los astrocitos [219, 226-232]. Los estudios de asociación de todo el genoma (GWAS) han identificado 25 alelos como candidatos de riesgo para la SD-EA. En pequeñas bases de datos de participantes con SD, los cambios en la longitud del telómero muestran correlación con el declive cognitivo y se está estudiando la aceleración epigenética del envejecimiento en el SD. Los investigadores que estudian el microbioma intestinal de las personas con SD han identificado especies bacterianas que correlacionan con las puntuaciones de la *Aberrant Behavior Checklist* (ABC) [233]. Además, novedosos métodos de análisis de biomarcadores que incluyen exosomas derivados de la neurona y exámenes en plasma más sensibles permiten realizar diagnósticos tempranos con potencial para evaluar mejor la eficacia de las intervenciones [234, 235].

Durante los últimos años ha progresado también la investigación sobre la caracterización del fenotipo, el desarrollo de biomarcadores y su validación en el SD y el diagnóstico neuropatológico, lo que ha permitido realizar varios ensayos clínicos de posibles terapias para la EA en personas con SD. Además, los modelos animales y celulares en desarrollo han permitido explorar abordajes terapéuticos, ofreciendo primeras evidencias de que los enfoques de tipo inmune puedan ser realizables [236]. Son muchas las colaboraciones y consorcios que se han formalizado en los últimos años para acelerar la investigación sobre la SD-EA, entre ellos:

- Horizon 21, un estudio multicéntrico en Europa que recluta una cohorte dispuesta para el ensayo [237].
- El *Alzheimer's Biomarker Consortium - Down Syndrome (ABC-DS)*, para definir la conversión a la demencia basada en biomarcadores [238].
- *Longitudinal Investigation For the Enhancement of Down Syndrome Research (LIFE-DSR)*, un estudio de cohortes basado en la observación [239].
- *Alzheimer's Clinical Trials Consortium - Down Syndrome (ACTC-DS)* está preparando el reclutamiento de cohortes dispuestas al ensayo [240].
- 3-Star Estudio sobre posibles vacunas, ACI-24 patrocinada por AC Immune está próxima a su conclusión; AC Immune pronto lanzará un ensayo en Fase 2 de la vacuna  $\beta$ -amiloide en adultos con SD [241].

## 10.1 Lagunas en la investigación sobre la enfermedad de Alzheimer y el envejecimiento

Se necesita más apoyo en la investigación para comprender mejor la genética y epigenética de la SD-EA. No se entienden bien los mecanismos subyacentes que conducen a la elevada expresión de APP en su patogénesis. Por ejemplo, la regulación genética y epigenética de la expresión de APP sigue en gran parte sin haber sido analizada en las personas con SD. Los estudios epigenéticos del envejecimiento están prácticamente sin explorar y bien podrían conducirnos a novedosas vías genéticas asequibles a una intervención. Otra área que aún no está explorada es la influencia de microRNAs específicos en la patología de la EA. El Cr21 contiene varios microARNs, de los cuales se ha comprobado que algunos afectan a la patología EA. Se necesita hacer muestreos en múltiples momentos para evaluar trayectorias a lo largo de la vida. Para explorar el papel de factores genéticos adicionales de riesgo para la EA, será valioso comparar los “éxitos de GWAS” en el SD-EA con los de la EA de comienzo tardío (LOAD), incluyendo su asociación con la edad de comienzo, el declive cognitivo, y la variación en el riesgo según sexo y etnia. Se necesita también prestar atención investigadora a otros factores de riesgo como son el sexo, la raza, la etnia, el papel de la inflamación, el sistema inmune y posibles conexiones con la patología cerebrovascular a lo largo de la vida. Es preciso refinar mejor el marco amiloide/tau/neurodegeneración en el SD comparándolo con el de LOAD y la EA de herencia dominante, e identificar dónde y cómo contribuyen la neuroinflamación y la patología cerebrovascular.

La eficacia de los tratamientos y de los modelos de atención en la SD-EA es una clara laguna en nuestro conocimiento. Hace falta estudiar la utilización de los fármacos, ya aprobados para la EA, en las personas con SD con el fin de determinar si estos fármacos, tan ampliamente utilizados, son seguros y apropiados en la SD-EA. No se conoce si la ventana terapéutica de estos fármacos difiere en la SD-EA en comparación con la LOAD. Y además, se necesita desarrollar nuevos modelos de atención que mejoren la calidad de vida y la longevidad de las personas con SD-EA.

## 11. COMPROMISO DE LA COMUNIDAD

El compromiso de la comunidad es un continuum que depende del nivel de colaboración entre los investigadores y la comunidad, y que resulta esencial ya que los miembros de la comunidad SD pueden ofre-

cer puntos de vista de gran significado en los temas que son importantes para ellos a lo largo de la vida. Por eso estos miembros deben ser incorporados en todos los aspectos de los estudios de investigación, empezando por el diseño del estudio, la determinación de los criterios de inclusión y exclusión, la selección de las mediciones en los resultados, el reclutamiento de los participantes, y el desarrollo de los procedimientos seguidos para un consentimiento informado. Conforme avanza el proceso de investigación, los miembros de la comunidad SD deben permanecer incluidos en la discusión sobre el avance, los resultados que se van obteniendo, y los protocolos de comunicación entre los participantes del estudio.

Una investigación comprometida con la comunidad se centra en asegurar que la inclusión de los miembros de la comunidad en los estudios alcanza los objetivos de mejorar su comprensión de la finalidad de la investigación, optimizar el reclutamiento para los estudios clínicos, mejorar la fiabilidad y validez de los instrumentos de medida, y mejorar la traslación de la investigación a la práctica. El grupo de trabajo de Compromiso de la Comunidad recomendó la necesidad de comunicar mejor el mensaje, de modo que las personas con síndrome de Down comprendan la razón de esa investigación. También apelaron al desarrollo de estrategias para mejorar la participación de las personas con SD en los ensayos clínicos, y de comprometerlas en el diseño de esos ensayos.

### 11.1 Lagunas en el compromiso de la comunidad

En una encuesta a 256 personas con SD se vio que el 86 % desean nuevos tratamientos e intervenciones, pero el 64 % jamás había participado en estudios de investigación. Además, para quienes habían participado, las entrevistas directas con ellos y sus cuidadores mostraron una falta de auténtico compromiso con el estudio en cada una de las etapas del proceso. Son precisos crecientes esfuerzos para comprender mejor los factores que hacen que los individuos con SD estén significativamente menos representados y a menudo excluidos de los estudios de investigación, incluida una posible discriminación, rígidos criterios de inclusión y exclusión, escasa priorización y un limitado espíritu de expansión, apertura y conciencia de la comunidad. Se necesita una mayor y mejor infraestructura para compartir esta apertura expansiva, la información y su difusión. En concreto, se necesitan nuevos enfoques de apertura expansiva para la comunidad formada por adultos mayores que tienden a vivir fuera de la unidad familiar en

vivienda independiente, casas compartidas o instituciones de atención de larga duración.

## NECESIDADES GENERALES DE LA INVESTIGACIÓN

Cada grupo de trabajo identificó las necesidades de investigación requeridas para su propia área y muchas de ellas han sido resaltadas anteriormente. Sin embargo, los grupos identificaron áreas que representan necesidades claras de investigación en el SD comunes a las múltiples disciplinas. La tabla 1 resume ocho áreas de obligada investigación de interés común que, si es subvencionada, mejoraría significativamente la comprensión del SD y conduciría a mejorar los tratamientos y la calidad de vida. Estas ocho áreas de interés globalizado son: fenotipaje clínico y genético, modelos celulares y animales, estudios longitudinales, ensayos randomizados y controlados, bio-repositorio centralizado, datos sobre SD centralizados de libre acceso, formación en la investigación para clínicos y científicos, e inclusión en la investigación. Los grupos también desarrollaron una lista englobadora de recomendaciones en respuesta a la DS-RFI de los NIH. Puede verse la lista completa de recomendaciones en:

<https://www.nih.gov/sites/default/files/research-training/initiatives/include/down-syndrome-RFI-responses-combined.pdf>.

**Tabla 1. Recomendaciones prioritarias de interés común para la investigación**

| Recomendaciones   | Puntos específicos en la gestión del proyecto investigador  |
|---|---|
| <b>Fenotipaje clínico y genético</b>  |   |
| Establecer un panel de expertos en SD para definir los fenotipos clínicos y genéticos | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Definir los fenotipos SD para ensayos clínicos a partir de los datos existentes</li> <li>- Desarrollar guías clínicas y enfoques de medicina personalizada específicos para el SD</li> <li>- Identificar los cambios en la etapa de la vida y envejecimiento, incluidos la inflamación y el metabolismo</li> </ul> |
| Dirigir un subestudio SD "All of US" de 5000 participantes                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Utilizar GWAS y datos clínicos que ayuden a definir los fenotipos SD</li> </ul>  |

- |  |  |
|--|--|
| Ampliar perfiles genéticos y epigenéticos más allá del Cr21          | - Dilucidar efectos complejos de la red de genes e incorporar conocimiento a partir de la población no-SD  |
| Recoger más datos -Omics no sesgados                                 | -Omics no sesgados<br>- Datos globales y metabólicos específicos del tejido que ayuden a establecer fenotipos metabólicos y a descubrir nuevos biomarcadores de la enfermedad metabólica<br>- Datos lipidómicos para entender mejor el riesgo de diabetes y obesidad en el SD<br>- Omics globales en muestras de cerebro para definir el genoma, epigenoma, metaboloma, transcriptoma y proteoma<br>- Microbioma (intestino, oral) para entender mejor las posibles asociaciones del microbioma con las enfermedades corrientes del SD |
| Ampliar el portal "DSA Connect" y recoger SD para comparar datos de: | - la población general<br>- la población con discapacidad intelectual, no-SD<br>- hermanos de personas con SD que no lo tienen<br>- personas con EA autosómica dominante   |

### Modelos celulares y animales de SD

- |   |  |
|---|--|
| La comprensión actual de la neurobiología del SD deriva en su mayor parte de estudios en ratón (Ts65Dn, Tc1) que incluyen análisis anatómicos y conductuales del desarrollo del cerebro. Desarrollar y validar modelos murinos que traduzcan mejor las características de las personas con SD | - Se necesita apoyo para nuevos modelos in vivo que representen mejor los cambios genéticos del HSA21<br>- Determinar el grado de correspondencia entre los hallazgos en modelos y los biomarcadores humanos<br>- Realizar fenotipaje comparado, incluida la edad y duración de la vida de todos los modelos murinos de SD<br>- 'Omics' global que incluya el metaboloma de todos los modelos murinos del SD (incluidos estudios sobre envejecimiento), para mejor caracterizar estos modelos<br>- Definir y comparar la genética, los mecanismos y el significado de la disregulación de endosomas, exosomas, autofagosomas y proteostasis en todos los modelos murinos de SD |
|---|--|

- Mapear vías patogénicas en los modelos murinos, para comprobar la contribución de la disregulación de genes individuales.
  - Diseñar nuevos paradigmas y vías de tratamiento para comprobarlos en los modelos murinos (estudios de dosis-respuesta/toxicidad)
- Financiar nuevos modelos (ratón, rata, primates no humanos)
- Desarrollar modelos animales que reflejen los cambios estructurales en el cerebro humano del SD, y otras diferencias como por ejemplo el sistema inmune
- Desarrollar nuevos modelos celulares de SD
- Financiar el desarrollo de modelos celulares humanos de SD (p. ej., cultivos neuronales iPSC) que exploren la variación en función del sexo y antecedentes genéticos
  - Desarrollar el uso de modelos iPSC humanas para más órganos y vías afectadas en el SD
- Aumentar la colaboración entre investigadores de laboratorio y los clínicos, compartir los resultados y promover la investigación translacional en el SD
- Asegurar que los investigadores clínicos disponen de instrumentos para implementar los avances conseguidos en el laboratorio, y que tales descubrimientos son importante para el investigador clínico
  - Identificar lagunas y discrepancias entre la investigación básica y las observaciones clínicas y abordarlas
  - Facilitar las colaboraciones entre neuropatólogos y clínicos SD para evaluar la importancia translacional de los sistemas de modelo y biomarcadores a la neurobiología del SD
  - Explorar la relación entre fenotipos celulares/ mecanismos en los modelos murinos y los hallazgos en la clínica, incluidos los biomarcadores analizados en los líquidos orgánicos
  - Traducir los conceptos obtenidos en modelos animales a la clínica para dar forma a posibles tratamientos y nuevos diseños de ensayos

### Estudios longitudinales

Financiar estudios en la

Difundir y ampliar los actuales estudios

población SD a lo largo de la vida y ayudar a definir fenotipos clínicos, para dar forma a la futura investigación, incluidos los ensayos clínicos

longitudinales para que continúen estas importantes cohortes generando datos valiosos, a partir de más personas y durante más años

- Dirigir estudios longitudinales en grupos de toda edad, incluidos adolescentes y jóvenes adultos
- Facilitar la comunicación internacional y compartir datos entre los estudios de investigación (p. ej., ABC-DS/Horizon 21)

Dentro de las actuales cohortes y nuevas longitudinales, apoyar esfuerzos para definir más claramente y marcar la trayectoria de:

- Función cognitiva
- Evaluaciones de la conducta
- Incluir resultados propuestos por el participante y su cuidador
- Incluir biomarcadores disponibles (imágenes, en líquidos, genéticos)
- Efectos según el sexo
- Contribución de las comorbilidades (función tiroidea, cardiopatía, obesidad, trastornos metabólicos, trastornos autoinmunes, AOS)
- Influencias del ambiente como son la educación, tipo de vivienda, medicación, uso de suplementos alimentarios
- Incorporar nueva tecnología, datos y/o muestras según sea lo apropiado. por ejemplo, conforme se va haciendo más asequible el costo de la secuenciación del genoma, añadir los estudios genómicos en las cohortes ya existentes

Establecer nuevas cohortes de SD con objetivos específicos

Desarrollar cohortes de trisomía parcial y mosaicismo SD, incluidas biomuestras, líneas iPSC y bancos de cerebros

### Ensayos controlados randomizados (RCT) en la población SD

Ampliar el apoyo a fármacos y organizar RCT a lo largo de la vida

- Elaborar y mantener cohortes SD disponibles para ensayos a lo largo de la vida
- Evaluar los beneficios según sea la etapa de la vida: para mejorar los resultados en la cognición en la niñez y retrasar su declive en la adultez
- Determinar la edad en que una concreta intervención será más beneficiosa



- |  |   |
|--|---|
| Apoyo a RCT sobre la eficacia de las intervenciones en el estilo de vida a lo largo de la vida. Explorar los resultados sobre el estado de forma física, la salud, la conducta, la educación, la cognición y el desarrollo | <ul style="list-style-type: none"><li>- Apoyar ensayos sobre nuevas indicaciones de fármacos para el SD si existen objetivos y buenas razones de su mecanismo.</li><li>- Probar intervenciones que aumenten eficientemente la actividad física y reduzcan la conducta sedentaria</li><li>- Desarrollar intervenciones eficientes en el estilo de vida que promuevan conductas sanas</li><li>- Probar intervenciones que reduzcan la obesidad y mejoren los resultados de la salud en general</li><li>- Probar la eficacia de tecnologías (p.ej, terapias con mascotas, tecnología digital) para promover conductas sanas</li></ul>                |
| Apoyar la investigación para permitir RCT en el SD   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Hallar una población control apropiada con la que comparar a los participantes con SD (en relación con el índice de masa corporal, la presión arterial, la discapacidad intelectual, etc.)</li><li>- Dirigir estudios con unos tamaños de muestra suficientemente grandes para alcanzar poder estadístico, de modo que se puedan generalizar los resultados</li><li>- Explorar diferencias en el metabolismo de fármacos (farmacocinética / farmacodinamia) y su seguridad, en niños y adultos, en comparación con la población general, tanto para fármacos nuevos como para los ya aprobados.</li></ul> |
| Definir la seguridad y eficacia de los fármacos ya aprobados tanto en niños como en adultos mediante RCT   | <ul style="list-style-type: none"><li>- Dirigir RCT para fármacos que se utilizan para tratar los trastornos de ánimo, los déficit cognitivos, los trastornos autoinmunes, y otras manifestaciones</li><li>- Documentar los datos sobre los efectos secundarios, la seguridad y la eficacia, incluidos los efectos conductuales y cognitivos de los fármacos aprobados</li><li>- Mejorar la evaluación y el tratamiento de efectos secundarios durante el tratamiento (p. ej., dolor, náuseas durante la terapia del cáncer)</li></ul>  |

Aumentar los apoyos para el reclutamiento en ensayos clínicos

- Apoyar los esfuerzos para informar a los participantes y cuidadores sobre el valor de la actividad investigadora y animar a la participación en los ensayos
- Crear infraestructura para facilitar la inscripción en ensayos clínicos para subgrupos de determinadas enfermedades o condiciones
- Ampliar la experiencia en el reclutamiento, sobre todo en ciertas edades (adultos y grupos todavía poco representados)
- Ampliar DS Connect o establecer otros abordajes de apoyo al reclutamiento para ensayos clínicos

Ampliar el apoyo y la formación en la gestión de RCT en el SD

- Ofrecer formación para centros que no posean experiencia en la investigación clínica o en SD

Desarrollar y difundir metodología para estudiar las mediciones que evalúan los resultados en la cognición/conducta, en el contexto de ensayos grandes, multicéntricos

- Desarrollar o utilizar mediciones de los resultados que tienen utilidad clínica demostrable (para predecir en el mundo real cambios de conducta, cognición, independencia en la conducta adaptativa)
- Identificar participantes que sean adecuados para un ensayo clínico, dada la selección de las mediciones de los resultados

Ampliar el compartir datos de los ensayos clínicos

- Armonizar los protocolos clínicos SD entre las redes USA y las internacionales para que el compartir datos resulte significativo

### Biorepositorios centralizados

Ampliar el apoyo para la existencia de biorepositorios de muestras SD recogidas a lo largo de la vida

- Ampliar el apoyo para la existencia de biorepositorios de muestras SD recogidas a lo largo de la vida
- Ampliar el apoyo para bancos de cerebros y biomarcadores de líquidos a partir de participantes bien caracterizados con datos clínicos, conductuales y funcionales y con accesibilidad REDCap
- Establecer un plan sólido para almacenar células, plasma, suero, LCR y cerebros, o centralmente o vía repositorio virtual
- Producir y almacenar tipos de células

- específicas (p.ej. células mononucleares de sangre periférica: PBMC), iPSC y exosomas (derivadas de cerebro y periféricas)
- Establecer un proceso razonable y ecuánime para revisar y aprobar peticiones de acceso a las muestras
- La recogida y almacenaje de muestras ha de ser estandarizado utilizando las “mejores prácticas”
- Integrar los esfuerzos de biobanco con las “mejores prácticas” existentes para compartir datos genómicos, incluidos los formatos, soluciones de almacenamiento y versiones de protocolos
- Priorizar perfiles que abarcan el (epi)genoma sobre perfiles de gen-candidato con el fin de reducir costes de rendimiento, preservando muestras de tejidos escasas y muy valiosas
- Integrar los datos de bioreposición con DS Connect para aumentar el valor de ambos recursos

### Datos SD centralizados de acceso libre

Establecer una única red de datos SD

- Continuar con los esfuerzos para establecer estándares de datos y compartir datos en la comunidad investigadora sobre el SD
- Establecer un repositorio centralizado de datos o red federada al que el investigador pueda recurrir para obtener los datos
- Este repositorio centralizado podría incluir información sobre cómo acceder al biorepositorio y el acceso a una muestra bien caracterizada
- Apoyar las clínicas SD largamente funcionantes para digitalizar sus datos clínicos en un formato de acceso libre
- Apoyar la creación de equipos de gestión de datos que incluyan la evaluación, conservación y transcripción de datos SD, lo cual llevará a que se consigan grupos grandes de datos que favorecerán el uso de modelado computacional

## Formación en investigación para clínicos y científicos

Apoyar la formación en ensayos clínicos y en neurociencia clínica propia del SD

- Proporcionar formación en SD a clínicos e investigadores, tanto si ya están en activo como si están iniciando su carrera, para atraerlos hacia este campo
- Apoyar el desarrollo de Master Clinics for Adults with DS (MCADS) siguiendo el modelo centro y distribución (hub and spoke), que permite a los adultos acceder a los expertos a lo largo de todo el país, formar médicos en cuidados médicos para el SD, y que permita realizar con prontitud ensayos clínicos
- Promover la colaboración y el apoyo en la investigación interdisciplinar mediante formación organizada, centrada en el SD

## La inclusión en la investigación

Ampliar la inclusión de los individuos con SD que han estado infra-representados y a menudo excluidos en toda clase de investigación

- Desarrollar estrategias para que aumente la participación de las personas con SD en investigaciones que no tengan por objeto el SD
- Desarrollar estrategias para aumentar la participación de estas personas en la investigación dirigida a las prioridades específicas del SD
- Aumentar la participación de las personas con SD en el diseño de estudios de investigación, tanto si son específicos del SD como si no lo son.

## CONCLUSIÓN

Si bien es cierto que la esperanza de vida de las personas con SD ha aumentado significativamente en las últimas décadas gracias a los avances en la atención médica, esta revisión demuestra claramente que permanecen muchas lagunas científicas que impiden seguir avanzando en el descubrimiento de nuevos tratamientos y mejoras en la calidad de vida. Se desarrollaron específicamente las presentes recomendaciones de investigación en respuesta al NIH RFI, y los

coautores confían que los NIH no sólo incluirán las recomendaciones presentadas y aquí publicadas en su Plan de Investigación sobre el Síndrome de Down, sino que proveerán la suficiente financiación para su implementación. Los coautores reconocen también que, para que estas recomendaciones alcancen el resultado deseado, se precisa un enfoque coordinado con otros patrocinadores de investigación, incluidas otras agencias del gobierno USA y organizaciones no gubernamentales. Además, es de esperar que este artículo sirva de llamada de atención a responsables políticos y a la comunidad SD, para que se organicen en torno a una estrategia nacional y globalizadora de investigación sobre el síndrome de Down.

## BIBLIOGRAFÍA

- [1]. Mai CT, Isenburg JL, Canfield MA, Meyer RE, Correa A, Alverson CJ, et al., National population-based estimates for major birth defects, 2010–2014, *Birth Defects Res* 111(18) (2019), 1420–1435. [PubMed: 31580536]
- [2]. Sullivan KD, Evans D, Pandey A, Hraha TH, Smith KP, Markham N, et al., Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation, *Sci Rep* 7(1) (2017), 14818. [PubMed: 29093484]
- [3]. Bull MJ, Down Syndrome, *N Engl J Med* 382(24) (2020), 2344–2352. [PubMed: 32521135]
- [4]. Versacci P, Di Carlo D, Digilio MC and Marino B, Cardiovascular disease in Down syndrome, *Curr Opin Pediatr* 30(5) (2018), 616–622. [PubMed: 30015688]
- [5]. Hasle H, Friedman JM, Olsen JH and Rasmussen SA, Low risk of solid tumors in persons with Down syndrome, *Genet Med* 18(11) (2016), 1151–1157. [PubMed: 27031084]
- [6]. de Graaf G, Buckley F, Skotko B, People living with Down syndrome in the USA, <https://dsuri.net/us-population-factsheet>.
- [7]. Baburamani AA, Vontell RT, Uus A, Pietsch M, Patkee PA, Wyatt-Ashmead J, et al., Assessment of radial glia in the frontal lobe of fetuses with Down syndrome, *Acta Neuropathol Commun* 8(1) (2020), 141. [PubMed: 32819430]
- [8]. Karlsen AS, Pakkenberg B, Total numbers of neurons and glial cells in cortex and basal ganglia of aged brains with Down syndrome—a stereological study, *Cereb Cortex* 21(11) (2011), 2519–2524. [PubMed: 21427166]
- [9]. Kanaumi T, Milenkovic I, Adle-Biassette H, Aronica E and Kovacs GG, Non-neuronal cell responses differ between normal and Down syndrome developing brains, *Int*

- J Dev Neurosci 31(8) (2013), 796–803. [PubMed: 24113258]
- [10]. Marin-Padilla M, Structural abnormalities of the cerebral cortex in human chromosomal aberrations: a Golgi study, *Brain Res* 44(2) (1972), 625–629. [PubMed: 4263073]
- [11]. Kaufmann WE, Moser HW, Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation, *Cereb Cortex* 10(10) (2000), 981–991. [PubMed: 11007549]
- [12]. Esbensen AJ, Hooper SR, Fidler D, Hartley SL, Edgin J, d’Ardhuy XL, et al. Outcome Measures for Clinical Trials in Down Syndrome, *Am J Intellect Dev Disabil* 122(3) (2017) 247–281. [PubMed: 28452584]
- [13]. M Channell M, Thurman AJ, Kover ST and Abbeduto L, Patterns of change in non-verbal cognition in adolescents with Down syndrome, *Res Dev Disabil* 35(11) (2014), 2933–2941. [PubMed: 25112795]
- [14]. Gilmore L, Cuskelly M, Associations of Child and Adolescent Mastery Motivation and Self-Regulation With Adult Outcomes: A Longitudinal Study of Individuals With Down Syndrome, *Am J Intellect Dev Disabil* 122(3) (2017), 235–46. [PubMed: 28452583]
- [15]. Keeling LA, Spiridigliozzi GA, Hart SJ, Baker JA, Jones HN and Kishnani PS, Challenges in measuring the effects of pharmacological interventions on cognitive and adaptive functioning in individuals with Down syndrome: A systematic review, *Am J Med Genet A* 173(11) (2017), 3058–3066. [PubMed: 28857390]
- [16]. Roberts LV, Richmond JL, Preschoolers with Down syndrome do not yet show the learning and memory impairments seen in adults with Down syndrome, *Dev Sci* 18(3) (2015), 404–419. [PubMed: 25283764]
- [17]. Edgin JO, Anand P, Rosser T, Pierpont EI, Figueroa C, Hamilton D, et al., The Arizona Cognitive Test Battery for Down Syndrome: Test-Retest Reliability and Practice Effects, *Am J Intellect Dev Disabil* 122(3), (2017) 215–234. [PubMed: 28452581]
- [18]. Hessl D, Sansone SM, Berry-Kravis E, Riley K, Widaman KF, Abbeduto L, et al., The NIH Toolbox Cognitive Battery for intellectual disabilities: three preliminary studies and future directions, *J Neurodev Disord* 8(1) (2016), 35. [PubMed: 27602170]
- [19]. Liogier d’Ardhuy X, Edgin JO, Bouis C, de Sola S, Goeldner C, Kishnani P, et al., Assessment of Cognitive Scales to Examine Memory, Executive Function and Language in Individuals with Down Syndrome: Implications of a 6-month Observational Study, *Front Behav Neurosci* 9 (2015), 300. [PubMed: 26635554]
- [20]. Phillips BA, Loveall SJ, Channell MM, Conners FA, Matching variables for research involving youth with Down syndrome: Leiter-R versus PPVT-4, *Res Dev Disabil* 35(2) (2014), 429–438. [PubMed: 24361811]
- [21]. de Sola S, de la Torre R, Sánchez-Benavides G, Benejam B, Cuenca-Royo A, Del Hoyo L, et al., A new cognitive evaluation battery for Down syndrome and its relevance for clinical trials, *Front Psychol* 6 (2015), 708. [PubMed: 26089807]
- [22]. Startin CM, Rodger E, Fodor-Wynne L, Hamburg S, Strydom A, Developing an Informant Questionnaire for Cognitive Abilities in Down Syndrome: The Cognitive Scale for Down Syndrome (CS-DS), *PLoS One* 11(5) (2016), e0154596. [PubMed: 27153191]
- [23]. Amadó A, Serrat E, Vallès-Majoral E, The Role of Executive Functions in Social Cognition among Children with Down Syndrome: Relationship Patterns, *Front Psychol* 7 (2016), 1363. [PubMed: 27679588]
- [24]. Barisnikov K, Lejeune F, Social knowledge and social reasoning abilities in a neurotypical population and in children with Down syndrome, *PLoS One* 13(7) (2018), e0200932. [PubMed: 30028865]
- [25]. Malmir M, Seifnaraghi M, Farhud DD, Afrooz GA and Khanahmadi M, Mother’s Happiness with Cognitive - Executive Functions and Facial Emotional Recognition in School Children with Down Syndrome, *Iran J Public Health* 44(5) (2015), 646–

653. [PubMed: 26284205]
- [26]. Morales GE, Lopez EO, Castro-Campos C, Charles DJ and Mezquita-Hoyos YN, Contributions to the Cognitive Study of Facial Recognition on Down Syndrome: A New Approximation to Exploring Facial Emotion Processing Style, *J Intellect Disabil - Diagn Treat* 2(2) (2014), 124–132.
- [27]. Næss K-AB, Nygaard E, Ostad J, Dolva A-S, Lyster S-AH, The profile of social functioning in children with Down syndrome, *Disabil Rehabil* 39(13) (2017), 1320–1331. [PubMed: 27442783]
- [28]. de Santana CCVP, et al., Recognition of facial emotional expressions and its correlation with cognitive abilities in children with Down syndrome, *Psychology & Neuroscience*, 7(2) (2014), 73–81.
- [29]. Bello A, Onofrio D, Caselli MC, Nouns and predicates comprehension and production in children with Down syndrome, *Res Dev Disabil* 35(4) (2014), 761–775. [PubMed: 24529857]
- [30]. Daunhauer LA, Fidler DJ, Will E, School function in students with Down syndrome, *Am J Occup Ther* 68(2) (2014), 167–176. [PubMed: 24581403]
- [31]. Jacola LM, Hickey F, Howe SR, Esbensen A, Shear PK, Behavior and adaptive functioning in adolescents with Down syndrome: specifying targets for intervention, *J Ment Health Res Intellect Disabil* 7(4) (2014), 287–305. [PubMed: 28539987]
- [32]. Tomaszewski B, Fidler D, Talapatra D, Riley K, Adaptive behaviour, executive function and employment in adults with Down syndrome, *J Intellect Disabil Res* 62(1) (2018), 41–52. [PubMed: 29214700]
- [33]. Trezise KL, M Gray K, Taffe J, Sheppard DM, Working memory in adolescent males with Down syndrome and males with autism and intellectual disability: Implications for the classroom, *J Intellect Dev Disabil* 39(1) (2014), 24–34.
- [34]. Valencia-Naranjo N, Robles-Bello MA, Learning potential and cognitive abilities in preschool boys with fragile X and Down syndrome, *Res Dev Disabil* 60 (2017), 153–161. [PubMed: 27984817]
- [35]. Will E, Fidler DJ, Daunhauer L, Gerlach-McDonald B, Executive function and academic achievement in primary-grade students with Down syndrome, *J Intellect Disabil Res* 61(2) (2017), 181–195. [PubMed: 27561217]
- [36]. Chen C-C(JJ), Ringenbach SDR, Albert A, Semken K, Fine Motor Control is Related to Cognitive Control in Adolescents with Down Syndrome, *Int J Disabil Dev Educ* 61(1) (2014), 6–15.
- [37]. Abd El-Hady SS, Abd El-Azim FH, El-Talawy HAE-AM, Correlation between cognitive function, gross motor skills and health – Related quality of life in children with Down syndrome, *Egypt J Med Hum Genet* 19(2) (2018), 97–101.
- [38]. Ferreira-Vasques AT, Lamónica DAC, Motor, linguistic, personal and social aspects of children with Down syndrome, *J Appl Oral Sci* 23(4) (2015), 424–430. [PubMed: 26398516]
- [39]. Hocking DR, Menant JC, E Kirk H, Lord S, Porter MA, Gait profiles as indicators of domain-specific impairments in executive control across neurodevelopmental disorders, *Res Dev Disabil* 35(1) (2014), 203–214. [PubMed: 24176260]
- [40]. Horvat M, Croce R, Fallaize A, Information Processing and Motor Control in Down Syndrome, *J Down Syndr Chr Abnorm* 2(1) (2016). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/information-processing-and-motor-control-in-down-syndrome-jdsca-1000107.php?aid=70786>
- [41]. Schott N, Holfelder B, Relationship between motor skill competency and executive function in children with Down's syndrome, *J Intellect Disabil Res* 59(9) (2015), 860–872. [PubMed: 25688672]
- [42]. Alesi M, Battaglia G, Roccella M, Testa D, Palma A, Pepi A, Improvement of gross motor and cognitive abilities by an exercise training program: three case reports, *Neuropsychiatr Dis Treat* 10 (2014), 479–485. [PubMed: 24672238]

- [43]. Chen C-CJJ, Ringenbach SDR, Dose-response relationship between intensity of exercise and cognitive performance in individuals with Down syndrome: a preliminary study, *J Intellect Disabil Res* 60(6) (2016), 606–614. [PubMed: 26923820]
- [44]. Holzapfel SD, Ringenbach SDR, Mulvey GM, Sandoval-Menendez AM, Cook MR, Ganger RO, et al., Improvements in manual dexterity relate to improvements in cognitive planning after assisted cycling therapy (ACT) in adolescents with down syndrome, *Res Dev Disabil* 45–46 (2015), 261–270.
- [45]. Cooper S-A, Caslake M, Evans J, Hassiotis A, Jahoda A, McConnachie A, et al., Toward onset prevention of cognitive decline in adults with Down syndrome (the TOP-COG study): study protocol for a randomized controlled trial, *Trials* 15 (2014), 202. [PubMed: 24888381]
- [46]. Das D, Phillips C, Hsieh W, Sumanth K, Dang V, Salehi A, Neurotransmitter-based strategies for the treatment of cognitive dysfunction in Down syndrome, *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 54 (2014), 140–148. [PubMed: 24842803]
- [47]. Hart SJ, Visootsak J, Tamburri P, Phuong P, Baumer N, Hernandez M-C, et al., Pharmacological interventions to improve cognition and adaptive functioning in Down syndrome: Strides to date, *Am J Med Genet A* 173(11) (2017), 3029–3041. [PubMed: 28884975]
- [48]. Kirk HE, Gray K, Riby DM, Cornish KM, Cognitive training as a resolution for early executive function difficulties in children with intellectual disabilities, *Res Dev Disabil* 38 (2015), 145–160. [PubMed: 25561358]
- [49]. Kirk H, Gray K, Ellis K, Taffe J, Cornish K, Impact of Attention Training on Academic Achievement, Executive Functioning, and Behavior: A Randomized Controlled Trial, *Am J Intellect Dev Disabil* 122(2) (2017), 97–117. [PubMed: 28257246]
- [50]. Mancini E, Beglinger C, Drewe J, Zanchi D, Lang UE, Borgwardt S, Green tea effects on cognition, mood and human brain function: A systematic review, *Phyto-medicine Int J Phytother Phytopharm* 34 (2017), 26–37.
- [51]. Martínez-Cué C, Delatour B, Potier M-C, Treating enhanced GABAergic inhibition in Down syndrome: use of GABA  $\alpha$ 5-selective inverse agonists, *Neurosci Biobehav Rev* 46(Pt 2) (2014), 218–227. [PubMed: 24412222]
- [52]. Camp JS, Karmiloff-Smith A, Thomas MSC, Farran EK, Cross-syndrome comparison of real-world executive functioning and problem solving using a new problem-solving questionnaire, *Res Dev Disabil* 59 (2016), 80–92. [PubMed: 27521717]
- [53]. Lee NR, Anand P, Will E, Adeyemi EI, Clasen LS, Blumenthal JD, et al., Everyday executive functions in Down syndrome from early childhood to young adulthood: evidence for both unique and shared characteristics compared to youth with sex chromosome trisomy (XXX and XXY), *Front Behav Neurosci* 9 (2015), 264. [PubMed: 26539087]
- [54]. Purser HRM, Farran EK, Courbois Y, Lemahieu A, Sockeel P, Mellier D, et al., The development of route learning in Down syndrome, Williams syndrome and typical development: investigations with virtual environments, *Dev Sci* 18(4) (2015), 599–613. [PubMed: 25284087]
- [55]. D’Souza D, Booth R, Connolly M, Happé F, Karmiloff-Smith A, Rethinking the concepts of “local or global processors”: evidence from Williams syndrome, Down syndrome, and Autism Spectrum Disorders, *Dev Sci* 19(3) (2016), 452–68. [PubMed: 26010432]
- [56]. Udhmani M, Perez M, Clasen LS, Adeyemi E, Lee NR, Relations between Everyday Executive Functioning and Language in Youth with Down Syndrome and Youth with Autism Spectrum Disorder, *Dev Neuropsychol* 45(2) (2020), 79–93. [PubMed: 32063028]
- [57]. Wilde L, Oliver C, Brief Report: Contrasting Profiles of Everyday Executive Functioning in Smith-Magenis Syndrome and Down Syndrome, *J Autism Dev Disord*



- 47(8) (2017), 2602–2609. [PubMed: 28500573]
- [58]. Alsaied T, Marino BS, Esbensen AJ, Anixt JS, Epstein JN, Cnota JF, Does Congenital Heart Disease Affect Neurodevelopmental Outcomes in Children with Down Syndrome? *Congenit Heart Dis* 11(1) (2016), 26–33. [PubMed: 26914309]
- [59]. Ashworth A, Hill CM, Karmiloff-Smith A, Dimitriou D, The Importance of Sleep: Attentional Problems in School-Aged Children With Down Syndrome and Williams Syndrome, *Behav Sleep Med* 13(6) (2015), 455–471. [PubMed: 25127421]
- [60]. Breslin J, Spanò G, Bootzin R, Anand P, Nadel L, Edgin J, Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome, *Dev Med Child Neurol* 56(7) (2014), 657–664. [PubMed: 24471822]
- [61]. Brooks LJ, Olsen MN, Bacevice AM, Beebe A, Konstantinopoulou S, Taylor HG, Relationship between sleep, sleep apnea, and neuropsychological function in children with Down syndrome, *Sleep Breath Schlaf Atm* 19(1) (2015) 197–204.
- [62]. Channell MM, Phillips BA, Loveall SJ, Conners FA, Bussanich PM, Klinger LG, Patterns of autism spectrum symptomatology in individuals with Down syndrome without comorbid autism spectrum disorder, *J Neurodev Disord* 7(1) (2015), 5. [PubMed: 25657824]
- [63]. Esbensen AJ, Hoffman EK, Impact of sleep on executive functioning in school-age children with Down syndrome, *J Intellect Disabil Res* 62(6) (2018), 569–580. [PubMed: 29696706]
- [64]. Horne RS, Wijayarathne P, Nixon GM, Walter LM, Sleep and sleep disordered breathing in children with down syndrome: Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system, *Sleep Med Rev* 44 (2019), 1–11. [PubMed: 30576943]
- [65]. Joyce A, Dimitriou D, Sleep-disordered breathing and cognitive functioning in preschool children with and without Down syndrome, *J Intellect Disabil Res* 61(8) (2017), 778–791. [PubMed: 28612424]
- [66]. Joyce A, Elphick H, Farquhar M, Gringras P, Evans H, Bucks RS, et al., Obstructive Sleep Apnoea Contributes to Executive Function Impairment in Young Children with Down Syndrome, *Behav Sleep Med* 16 (2019), 1–11.
- [67]. Mason GM, Spanó G, Edgin J, Symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in Down syndrome: effects of the dopamine receptor D4 gene, *Am J Intellect Dev Disabil* 120(1) (2015), 58–71. [PubMed: 25551267]
- [68]. Muchová J, Žitňanová I, Ďuračková Z, Oxidative stress and Down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy? *Physiol Res* 63(5) (2014), 535–542. [PubMed: 24908086]
- [69]. Nixon GM, Biggs SN, Jitpiriyaraj S, Horne RSC, The Relationship Between Sleep-Disordered Breathing Severity and Daytime Adaptive Functioning in Children with Down Syndrome, *CNS Neurosci Ther* 22(11) (2016), 936–937. [PubMed: 27637582]
- [70]. Pritchard AE, Kalback S, McCurdy M, Capone GT, Executive functions among youth with Down Syndrome and co-existing neurobehavioural disorders, *J Intellect Disabil Res* 59(12) (2015), 1130–1141. [PubMed: 26369785]
- [71]. Rachubinski AL, Hepburn S, Elias ER, Gardiner K, Shaikh TH, The co-occurrence of Down syndrome and autism spectrum disorder: is it because of additional genetic variations? *Prenat Diagn* 37(1) (2017), 31–6. [PubMed: 27859447]
- [72]. Rosser TC, Edgin JO, Capone GT, Hamilton DR, Allen EG, Dooley KJ, et al., Associations Between Medical History, Cognition, and Behavior in Youth With Down Syndrome: A Report From the Down Syndrome Cognition Project, *Am J Intellect Dev Disabil* 123(6) (2018), 514–528. [PubMed: 30421968]
- [73]. Kasari C, Sigman M, Expression and understanding of emotion in atypical development: Autism and Down syndrome. In: *Emotional development in atypical children*. Hillsdale, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates, Inc; 1996, pp. 109–30.
- [74]. Vetrano DL, Carfi A, Brandi V, L'Angiocola PD, Di Tella S, Cipriani MC, et al., Left

- ventricle diastolic function and cognitive performance in adults with Down syndrome, *Int J Cardiol* 203 (2016), 816–818. [PubMed: 26595792]
- [75]. Zis P, Strydom A, Buckley D, Adekitan D, McHugh PC, Cognitive ability in Down syndrome and its relationship to urinary neopterin, a marker of activated cellular immunity, *Neurosci Lett* 636 (2017), 254–257. [PubMed: 27851899]
- [76]. Nugent J, Gorman G, Erdie-Lalena CR, Disparities in Access to Healthcare Transition Services for Adolescents with Down Syndrome, *J Pediatr* 197 (2018), 214–220. [PubMed: 29571933]
- [77]. Barbosa TMMF, Lima ILB, Alves GÂDS Delgado IC, Contributions of speech-language therapy to the integration of individuals with Down syndrome in the workplace, *CoDAS* 30(1) (2018), e20160144. [PubMed: 29513864]
- [78]. Matthews TJ, Allain DC, Matthews AL, Mitchell A, Santoro SL, Cohen L, An assessment of health, social, communication, and daily living skills of adults with Down syndrome, *Am J Med Genet A* 176(6) (2018), 1389–1397. [PubMed: 29696786]
- [79]. Makary AT, Testa R, Tonge BJ, Einfeld SL, Mohr C, Gray KM, Association between adaptive behaviour and age in adults with Down syndrome without dementia: examining the range and severity of adaptive behaviour problems, *J Intellect Disabil Res* 59(8) (2015), 689–702. [PubMed: 25414060]
- [80]. Alonso-Sardón M, Iglesias-de-Sena H, Fernández-Martín LC, Mirón-Canelo JA, Do health and social support and personal autonomy have an influence on the health-related quality of life of individuals with intellectual disability? *BMC Health Serv Res* 19(1) (2019), 63. [PubMed: 30674320]
- [81]. Sandjojo J, Zedlitz AMEE, Gebhardt WA, Hoekman J, Dusseldorp E, den Haan JA, et al., Training staff to promote self-management in people with intellectual disabilities, *J Appl Res Intellect Disabil* 31(5) (2018), 840–850. [PubMed: 29479785]
- [82]. Oppewal A, Hilgenkamp TIM, van Wijck R, Schoufour JD, Evenhuis HM, Physical fitness is predictive for a decline in the ability to perform instrumental activities of daily living in older adults with intellectual disabilities: Results of the HA-ID study, *Res Dev Disabil* 41–42 (2015), 76–85.
- [83]. Bouck EC, Satsangi R, Bartlett W, Supporting grocery shopping for students with intellectual disability: a preliminary study, *Disabil Rehabil Assist Technol* 12(6) (2017), 605–613. [PubMed: 27377352]
- [84]. Allen KD, Vatland C, Bowen SL, Burke RV, An evaluation of parent-produced video self-modeling to improve independence in an adolescent with intellectual developmental disorder and an autism spectrum disorder: a controlled case study, *Behav Modif* 39(4) (2015), 542–556. [PubMed: 25903581]
- [85]. Tassé MJ, Wagner JB, Kim M, Using technology and remote support services to promote independent living of adults with intellectual disability and related developmental disabilities, *J Appl Res Intellect Disabil* 33(3) (2020), 640–647. [PubMed: 32050053]
- [86]. Brigida AL, Siniscalco D, Induced pluripotent stem cells as a cellular model for studying Down Syndrome, *J Stem Cells Regen Med* 12(2) (2016), 54–60. [PubMed: 28096629]
- [87]. Schill EM, Wright CM, Jamil A, LaCombe JM, Roper RJ, Heuckeroth RO, Down syndrome mouse models have an abnormal enteric nervous system, *JCI Insight* 18 (2019), 5.
- [88]. Ma D, Cardoso MJ, Zuluaga MA, Modat M, Powell NM, Wiseman FK, et al., Substantially thinner internal granular layer and reduced molecular layer surface in the cerebellar cortex of the Tc1 mouse model of down syndrome - a comprehensive morphometric analysis with active staining contrast-enhanced MRI, *NeuroImage* 223 (2020), 117271. [PubMed: 32835824]
- [89]. Gupta M, Dhanasekaran AR, Gardiner KJ, Mouse models of Down syndrome:

- gene content and consequences, *Mamm Genome* 27(11–12) (2016), 538–555. [PubMed: 27538963]
- [90]. Zhao X, Bhattacharyya A, Human Models Are Needed for Studying Human Neurodevelopmental Disorders, *Am J Hum Genet* 103(6) (2018), 829–857. [PubMed: 30526865]
- [91]. Florio M, Heide M, Pinson A, Brandl H, Albert M, Winkler S, et al., Evolution and cell-type specificity of human-specific genes preferentially expressed in progenitors of fetal neocortex, *eLife* 21 (2018), 7.
- [92]. Sousa AMM, Meyer KA, Santpere G, Gulden FO, Sestan N, Evolution of the Human Nervous System Function, Structure, and Development, *Cell* 170(2) (2017), 226–47. [PubMed: 28708995]
- [93]. Capone G, Goyal P, Ares W, Lannigan E, Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome, *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 142C(3) (2006), 158–172. [PubMed: 16838318]
- [94]. Oxelgren UW, Myrelid Å, Annerén G, Ekstam B, Göransson C, Holmbom A, et al., Prevalence of autism and attention-deficit-hyperactivity disorder in Down syndrome: a population-based study, *Dev Med Child Neurol* 59(3) (2017), 276–283. [PubMed: 27503703]
- [95]. O'Brien G, Pearson J, Autism and learning disability, *Autism Int J Res Pract* 8(2) (2004), 125–140.
- [96]. Warner G, Moss J, Smith P, Howlin P, Autism characteristics and behavioural disturbances in 500 children with Down's syndrome in England and Wales, *Autism Res* 7(4) (2014), 433–41. [PubMed: 24664986]
- [97]. Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I, Rebillat A-S, Cretu L, Milenko E, et al., Acute Regression in Young People with Down Syndrome, *Brain Sci* 7(6) (2017), 57.
- [98]. Chicoine B, Capone G, Regression in adolescents and adults with Down syndrome. In: *Physical health of adults with intellectual and developmental disabilities*, Springer, Cham; 2019.
- [99]. Worley G, Crissman BG, Cadogan E, Milleson C, Adkins DW, Kishnani PS, Down Syndrome Disintegrative Disorder: New-Onset Autistic Regression, Dementia, and Insomnia in Older Children and Adolescents With Down Syndrome, *J Child Neurol* 30(9) (2015), 1147–1152. [PubMed: 25367918]
- [100]. Rosso M, Fremion E, Santoro SL, Oreskovic NM, Chitnis T, Skotko BG, et al., Down Syndrome Disintegrative Disorder: A Clinical Regression Syndrome of Increasing Importance, *Pediatrics* 145(6) (2020), e20192939. [PubMed: 32471843]
- [101]. Cardinale KM, Bocharnikov A, Hart SJ, Baker JA, Eckstein C, Jasien JM, et al., Immunotherapy in selected patients with Down syndrome disintegrative disorder, *Dev Med Child Neurol* 61(7) (2019), 847–851. [PubMed: 30548468]
- [102]. Smith M, Manduchi B, Burke É, Carroll R, McCallion P, McCarron M, Communication difficulties in adults with Intellectual Disability: Results from a national cross-sectional study, *Res Dev Disabil* 97 (2020), 103557. [PubMed: 31874425]
- [103]. Abbeduto L, Arias-Trejo N, Thurman AJ, Ramos-Sanchez J, del Hoyo Soriano L, Busciglio J editors. *The Oxford Handbook of Down Syndrome and Development* [Internet]. Oxford University Press; 2020 [cited 2020 Dec 7]. Available from: <https://oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780190645441.001.0001/oxfordhb-9780190645441-e-18>
- [104]. Abbeduto L, Warren SF, A Connors F, Language development in Down syndrome: from the prelinguistic period to the acquisition of literacy, *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 13(3) (2007), 247–261. [PubMed: 17910087]
- [105]. Kent RD, Vorperian HK, Speech impairment in Down syndrome: a review, *J Speech Lang Hear Res* 56(1) (2013), 178–210. [PubMed: 23275397]
- [106]. Kumin L, Intelligibility of speech in children with Down syndrome in natural

- settings: parents' perspective, *Percept Mot Skills* 78(1) (1994), 307–313. [PubMed: 8177677]
- [107]. Lemons CJ, Fuchs D, Phonological awareness of children with Down syndrome: its role in learning to read and the effectiveness of related interventions, *Res Dev Disabil* 31(2) (2010), 316–330. [PubMed: 19945821]
- [108]. Coppens-Hofman MC, Maassen BAM, van Schrojenstein Lantman-de Valk HMJ, Snik AFM, Speech difficulties and poor speech intelligibility in adults with Down syndrome: A review of the literature, *J Hear Sci* 2(1) (2012), 9–16. [PubMed: 24319590]
- [109]. Kover ST, McDuffie A, Abbeduto L, Brown WT, Effects of sampling context on spontaneous expressive language in males with fragile X syndrome or Down syndrome, *J Speech Lang Hear Res* 55(4) (2012), 1022–1038. [PubMed: 22232386]
- [110]. Loveall SJ, Channell MM, Abbeduto L, Conners FA, Verb production by individuals with Down syndrome during narration, *Res Dev Disabil* 85 (2019), 82–91. [PubMed: 30500721]
- [111]. Conners FA, Tungate AS, Abbeduto L, Merrill EC, Faught GG, Growth and Decline in Language and Phonological Memory Over Two Years Among Adolescents With Down Syndrome, *Am J Intellect Dev Disabil* 123(2) (2018), 103–118. [PubMed: 29480772]
- [112]. Warren SF, Bredin-Oja SL, Hahn LJ, Brady N, Communication and Language Interventions for Children With Down Syndrome, In: Burack JA, Edgin JO, Abbeduto L, Busciglio J editors. *The Oxford Handbook of Down Syndrome and Development* [Internet]. Oxford University Press; 2020 [cited 2020 Dec 7]. Available from: <https://oxfordhandbooks.com/view/10.1093/oxfordhb/9780190645441.001.0001/oxfordhb-9780190645441-e-26>
- [113]. Watt T, Robertson K, Jacobs RJ, Refractive error, binocular vision and accommodation of children with Down syndrome, *Clin Exp Optom* 98(1) (2015) 3–11. [PubMed: 25395109]
- [114]. Alio JL JL, Vega-Estrada A, Sanz P, Osman AA, Kamal AM, Mamoona A, et al., Corneal Morphologic Characteristics in Patients With Down Syndrome, *JAMA Ophthalmol* 136(9) (2018), 971–978. [PubMed: 29931124]
- [115]. Mangalesh S, Vinekar A, Jayadev C, Kemmanu V, Bhat M, Sivakumar M, et al., Spectral Domain Optical Coherence Tomography in Detecting Sub-Clinical Retinal Findings in Asian Indian Children with Down Syndrome, *Curr Eye Res* 44(8) (2019), 901–907. [PubMed: 30961422]
- [116]. O'Brien S, Wang J, Smith HA, Donaldson DL, Haider KM, Roberts GJ, et al., Macular structural characteristics in children with Down syndrome, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 253(12) (2015), 2317–2323. [PubMed: 26126584]
- [117]. Cregg M, Woodhouse JM, Stewart RE, Pakeman VH, Bromham NR, Gunter HL, et al., Development of refractive error and strabismus in children with Down syndrome, *Invest Ophthalmol Vis Sci* 44(3) (2003), 1023–1030. [PubMed: 12601024]
- [118]. Raut P, Sriram B, Yeoh A, Hee KYM, Lim SB, Daniel ML, High prevalence of hearing loss in Down syndrome at first year of life, *Ann Acad Med Singap* 40(11) (2011), 493–498. [PubMed: 22206065]
- [119]. Tedeschi AS, Roizen NJ, Taylor HG, Murray G, Curtis CA, Parikh AS, The prevalence of congenital hearing loss in neonates with Down syndrome, *J Pediatr* 166(1) (2015), 168–171. [PubMed: 25444523]
- [120]. Austeng ME, Akre H, Falkenberg E-S, Øverland B, Abdelnoor M, Kværner KJ, Hearing level in children with Down syndrome at the age of eight, *Res Dev Disabil* 34(7) (2013), 2251–2256. [PubMed: 23644229]
- [121]. Hildmann A, Hildmann H, Kessler A, Hearing disorders in children with Down's syndrome, *Laryngorhinootologie*, 81(1) (2002), 3–7. [PubMed: 11845395]
- [122]. Keiser H, Montague J, Wold D, Maune S, Pattison D, Hearing loss of Down syn-

- drome adults, *Am J Ment Defic* 85(5) (1981), 467–472. [PubMed: 6452814]
- [123]. Picciotti PM, Carfi A, Anzivino R, Paludetti G, Conti G, Brandi V, et al., Audiologic Assessment in Adults With Down Syndrome, *Am J Intellect Dev Disabil* 122(4) (2017), 333–341. [PubMed: 28654410]
- [124]. Saliba I, Sbeity S, El-Zir E, Yammine FG, Noun CT, Haddad A, Down syndrome: an electrophysiological and radiological profile, *The Laryngoscope* 124(4) (2014), E141–147. [PubMed: 24114773]
- [125]. Mazzoni DS, Ackley RS, Nash DJ, Abnormal pinna type and hearing loss correlations in Down's syndrome, *J Intellect Disabil Res* 38(Pt 6) (1994), 549–560. [PubMed: 7881226]
- [126]. Satwant S, Subramaniam KN, Prepageran N, Raman R, Jalaludin MA, Otolological disorders in Down's Syndrome, *Med J Malaysia* 57(3) (2002), 278–282. [PubMed: 12440266]
- [127]. Balkany TJ, Mischke RE, Downs MP, Jafek BW, Ossicular abnormalities in Down's syndrome, *Otolaryngol Head Neck Surg* 87(3) (1979), 372–384. [PubMed: 158733]
- [128]. Fausch C, Rööslö C, The incudomalleolar articulation in Down syndrome (trisomy 21): a temporal bone study, *Otol Neurotol* 36(2) (2015) 348–353. [PubMed: 24914797]
- [129]. Blaser S, Propst EJ, Martin D, Feigenbaum A, James AL, Shannon P, et al., Inner ear dysplasia is common in children with Down syndrome (trisomy 21), *The Laryngoscope* 116(12) (2006), 2113–2119. [PubMed: 17146381]
- [130]. Clark CM, Patel HH, Kanekar SG, Isildak H, Enlarged vestibular aqueducts and other inner-ear abnormalities in patients with Down syndrome, *J Laryngol Otol* 131(4) (2017), 298–302. [PubMed: 28027715]
- [131]. Intrapromkul J, Aygun N, Tunkel DE, Carone M, Yousem DM, Inner ear anomalies seen on CT images in people with Down syndrome, *Pediatr Radiol* 42(12) (2012), 1449–1455. [PubMed: 22936282]
- [132]. Evenhuis HM, van Zanten GA, Brocaar MP, Roerdinkholder WH, Hearing loss in middle-age persons with Down syndrome, *Am J Ment Retard* 97(1) (1992), 47–56. [PubMed: 1386743]
- [133]. McCarron M, Gill M, McCallion P, Begley C, Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia, *J Intellect Disabil Res* 49(Pt 7) (2005), 560–566. [PubMed: 15966964]
- [134]. Asim A, Agarwal S, Panigrahi I, Sarangi AN, Muthuswamy S, Kapoor A, CRELD1 gene variants and atrioventricular septal defects in Down syndrome, *Gene* 641 (2018), 180–185. [PubMed: 29054759]
- [135]. Irving K, Hogervorst E, Oliveira D, Kivipelto M, *New Developments in Dementia Prevention Research: State of the Art and Future Possibilities*, 1st Edition (Hardback) – Routledge [Internet]. [Routledge.com](https://www.routledge.com/New-Developments-in-Dementia-Prevention-Research-State-of-the-Art-and-Irving-Hogervorst-Oliveira-Kivipelto/p/book/9780815358336). Routledge; [cited 2020 Feb 26]. Available from: <https://www.routledge.com/New-Developments-in-Dementia-Prevention-Research-State-of-the-Art-and-Irving-Hogervorst-Oliveira-Kivipelto/p/book/9780815358336>
- [136]. Morales-Demori R, Congenital heart disease and cardiac procedural outcomes in patients with trisomy 21 and Turner syndrome, *Congenit Heart Dis* 12(6) (2017), 820–827. [PubMed: 28736822]
- [137]. Pierpont ME, Brueckner M, Chung WK, Garg V, Lacro RV, McGuire AL, et al., Genetic Basis for Congenital Heart Disease: Revisited: A Scientific Statement From the American Heart Association, *Circulation* 138(21) (2018), e653–711. [PubMed: 30571578]
- [138]. Stoll C, Dott B, Alembik Y, M-P. Roth, Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome, *Eur J Med Genet* 58(12) (2015), 674–680. [PubMed: 26578241]

- [139]. Pfitzer C, Helm PC, Rosenthal L-M, Berger F, Bauer UMM, Schmitt KR, Dynamics in prevalence of Down syndrome in children with congenital heart disease, *Eur J Pediatr* 177(1) (2018), 107–115. [PubMed: 29127498]
- [140]. Ramachandran D, Mulle JG, Locke AE, Bean LJH, Rosser TC, Bose P, et al., Contribution of copy-number variation to Down syndrome-associated atrioventricular septal defects, *Genet Med* 17(7) (2015), 554–560. [PubMed: 25341113]
- [141]. Ramachandran D, Zeng Z, Locke AE, Mulle JG, Bean LJH, Rosser TC, et al., Genome-Wide Association Study of Down Syndrome-Associated Atrioventricular Septal Defects, *G3 Bethesda* 5(10) (2015), 1961–1971. [PubMed: 26194203]
- [142]. Sailani MR, Makrythanasis P, Valsesia A, Santoni FA, Deutsch S, Popadin K, et al., The complex SNP and CNV genetic architecture of the increased risk of congenital heart defects in Down syndrome, *Genome Res* 23(9) (2013), 1410–1421. [PubMed: 23783273]
- [143]. Rambo-Martin BL, Mulle JG, Cutler DJ, Bean LJH, Rosser TC, Dooley KJ, et al., Analysis of Copy Number Variants on Chromosome 21 in Down Syndrome-Associated Congenital Heart Defects, *G3 Bethesda* 8(1) (2018), 105–111. [PubMed: 29141989]
- [144]. Ackerman C, Locke AE, Feingold E, Reshey B, Espana K, Thusberg J, et al., An excess of deleterious variants in VEGF-A pathway genes in Down-syndrome-associated atrioventricular septal defects, *Am J Hum Genet* 91(4) (2012), 646–659. [PubMed: 23040494]
- [145]. Trevino CE, Holleman AM, Corbitt H, Maslen CL, Rosser TC, Cutler DJ, et al., Identifying genetic factors that contribute to the increased risk of congenital heart defects in infants with Down syndrome, *Sci Rep* 10(1) (2020), 18051. [PubMed: 33093519]
- [146]. Li H, Cherry S, Klinedinst D, DeLeon V, Redig J, Reshey B, et al., Genetic modifiers predisposing to congenital heart disease in the sensitized Down syndrome population, *Circ Cardiovasc Genet* 5(3) (2012), 301–308. [PubMed: 22523272]
- [147]. Li H, Edie S, Klinedinst D, Jeong JS, Blackshaw S, Maslen CL, et al., Penetrance of Congenital Heart Disease in a Mouse Model of Down Syndrome Depends on a Trisomic Potentiator of a Disomic Modifier, *Genetics* 203(2) (2016), 763–770. [PubMed: 27029737]
- [148]. Ripoll C, Rivals I, Ait Yahya-Graison E, Dauphinot L, Paly E, Mircher C, et al., Molecular signatures of cardiac defects in Down syndrome lymphoblastoid cell lines suggest altered ciliome and Hedgehog pathways, *PLoS One* 7(8) (2012), e41616. [PubMed: 22912673]
- [149]. Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK, Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome, *PLoS One* 10(9) (2015), e0137093. [PubMed: 26421620]
- [150]. Hilgenkamp TIM, Wee SO, Schroeder EC, Baynard T, Fernhall B, Peripheral blood flow regulation in response to sympathetic stimulation in individuals with Down syndrome, *Artery Res* 24 (2018), 16–21. [PubMed: 31105801]
- [151]. DeRuisseau LR, Receno CN, Heffernan KS, Cunningham CM, Heart rate and blood pressure in male Ts65Dn mice: a model to investigate cardiovascular responses in Down syndrome, *Physiol Rep* 7(17) (2019), e14205. [PubMed: 31496136]
- [152]. Kumar P, Panigrahi I, Sankhyan N, Ahuja C, Goyadi PK, Down Syndrome with Moyamoya Disease: A Case Series, *J Pediatr Neurosci* 13(2) (2018), 201–204. [PubMed: 30090136]
- [153]. Santoro JD, Lee S, Mlynash M, Nguyen T, Lazzareschi DV, Kraler LD, et al., Blood Pressure Elevation and Risk of Moyamoya Syndrome in Patients With Trisomy 21, *Pediatrics* 142(4) (2018), e20180840. [PubMed: 30190347]
- [154]. Ptomey LT, Szabo AN, Willis EA, Gorczyca AM, Greene JL, Danon JC, et al., Changes in cognitive function after a 12-week exercise intervention in adults with



- Down syndrome, *Disabil Health J* 11(3) (2018), 486–490. [PubMed: 29501470]
- [155]. Lee C-F, Lee C-H, Hsueh W-Y, Lin M-T, Kang K-T, Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: A Meta-Analysis, *J Clin Sleep Med* 14(5) (2018), 867–875. [PubMed: 29734982]
- [156]. Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, Van de Heyning P, Boudewyns A, Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome, *Sleep* 39(3) (2016), 699–704. [PubMed: 26612391]
- [157]. Watts R, Vyas H, An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome, *Arch Dis Child* 98(10) (2013), 812–7. [PubMed: 23814080]
- [158]. Hamilton J, Yaneza MMC, Clement WA, Kubba H, The prevalence of airway problems in children with Down's syndrome, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 81 (2016), 1–4. [PubMed: 26810279]
- [159]. Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA, Down Syndrome and the Risk of Severe RSV Infection: A Meta-analysis, *Pediatrics* 142(3) (2018), e20180225. [PubMed: 30093540]
- [160]. Jackson A, Maybee J, Moran MK, Wolter-Warmerdam K, Hickey F, Clinical Characteristics of Dysphagia in Children with Down Syndrome, *Dysphagia* 31(5) (2016), 663–671. [PubMed: 27405422]
- [161]. 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* 202 (2018), 212–219.e2. [PubMed: 30025669]
- [162]. King P, Tulloh R, Management of pulmonary hypertension and Down syndrome, *Int J Clin Pract* 65(s174) (2011), 8–13.
- [163]. Cooney TP, Thurlbeck WM, Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome, *N Engl J Med* 307(19) (1982), 1170–1173. [PubMed: 6214715]
- [164]. Foley C, Killeen OG, Musculoskeletal anomalies in children with Down syndrome: an observational study, *Arch Dis Child* 104(5) (2019), 482–487. [PubMed: 30472668]
- [165]. Dierssen M, Fructuoso M, Martínez de Lagrán M, Perluigi M, Barone E, Down Syndrome Is a Metabolic Disease: Altered Insulin Signaling Mediates Peripheral and Brain Dysfunctions, *Front Neurosci* 14 (2020), 670. [PubMed: 32733190]
- [166]. Peiris H, Duffield MD, Fadista J, Jessup CF, Kashmir V, Genders AJ, et al., A Syntenic Cross Species Aneuploidy Genetic Screen Links RCAN1 Expression to  $\beta$ -Cell Mitochondrial Dysfunction in Type 2 Diabetes, *PLoS Genet* 12(5) (2016), e1006033. [PubMed: 27195491]
- [167]. Melville CA, Cooper S-A, McGrother CW, Thorp CF, Collacott R, Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study, *J Intellect Disabil Res* 49(2) (2005), 125–133. [PubMed: 15634321]
- [168]. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasitis S, Guerra-Junior G, Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review, *Res Dev Disabil* 57 (2016), 181–192. [PubMed: 27448331]
- [169]. Stancliffe RJ, Lakin KC, Larson S, Engler J, Bershadsky J, Taub S, et al., Overweight and Obesity Among Adults With Intellectual Disabilities Who Use Intellectual Disability/Developmental Disability Services in 20 U.S. States, *Am J Intellect Dev Disabil* 116(6) (2011), 401–418. [PubMed: 22126656]
- [170]. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE, Overweight prevalence in persons with Down syndrome, *Ment Retard* 36(3) (1998), 175–181. [PubMed: 9638037]
- [171]. Ptomey LT, Walpitage DL, Mohseni M, Dreyer Gillette ML, Davis AM, Forseth B, et al., Weight status and associated comorbidities in children and adults with Down syndrome, autism spectrum disorder and intellectual and developmental disabilities,

- J Intellect Disabil Res 64(9) (2020), 725–737. [PubMed: 32716138]
- [172]. Stefanowicz-Bielska A, Wierzba J, Stefanowicz J, Chamienia A, Factors affecting the prevalence of overweight and obesity in children with Down syndrome, *Minerva Pediatr* (2020) 5 15).
- [173]. Foerste T, Sabin M, Reid S, Reddihough D, Understanding the causes of obesity in children with trisomy 21: hyperphagia vs physical inactivity, *J Intellect Disabil Res* 60(9) (2016), 856–64. [PubMed: 26936540]
- [174]. Magge SN, Zemel BS, Pipan ME, Gidding SS, Kelly A, Cardiometabolic Risk and Body Composition in Youth With Down Syndrome, *Pediatrics* 144(2) (2019), e20190137. [PubMed: 31315916]
- [175]. Buonuomo PS, Bartuli A, Mastrogiorgio G, Vittucci A, Di Camillo C, Bianchi S, et al., Lipid profiles in a large cohort of Italian children with Down syndrome, *Eur J Med Genet* 59(8) (2016), 392–395. [PubMed: 27343989]
- [176]. Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N, Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings, *Pediatrics* 129(6) (2012), e1382–1387. [PubMed: 22585768]
- [177]. Valentini D, Alisi A, di Camillo C, Sartorelli MR, Crudele A, Bartuli A, et al., Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Italian Children with Down Syndrome: Prevalence and Correlation with Obesity-Related Features, *J Pediatr* 189 (2017), 92–97.e1. [PubMed: 28662945]
- [178]. Tenneti N, Dayal D, Sharda S, Panigrahi I, Didi M, Attri SV, et al., Concentrations of leptin, adiponectin and other metabolic parameters in non-obese children with Down syndrome, *J Pediatr Endocrinol Metab* 30(8) (2017), 831–837. [PubMed: 28749784]
- [179]. Fox B, Moffett GE, Kinnison C, Brooks G, Case LE, Physical Activity Levels of Children With Down Syndrome, *Pediatr Phys Ther* 31(1) (2019), 33–41. [PubMed: 30507856]
- [180]. Oreskovic NM, Cottrell C, Torres A, Patsiogiannis V, Santoro S, Nichols D, et al., Physical activity patterns in adults with Down Syndrome, *J Appl Res Intellect Disabil* 33(6) (2020), 1457–1464. [PubMed: 32662165]
- [181]. Baynard T, Pitetti KH, Guerra M, Unnithan VB, Fernhall B, Age-related changes in aerobic capacity in individuals with mental retardation: a 20-yr review, *Med Sci Sports Exerc* 40(11) (2008), 1984–1989. [PubMed: 18845971]
- [182]. Croce RV, Pitetti KH, Horvat M, Miller J, Peak torque, average power, and hamstrings/quadriceps ratios in nondisabled adults and adults with mental retardation, *Arch Phys Med Rehabil* 77(4) (1996), 369–372. [PubMed: 8607761]
- [183]. Phillips AC, Holland AJ, Assessment of objectively measured physical activity levels in individuals with intellectual disabilities with and without Down's syndrome, *PloS One* 6(12) (2011), e28618. [PubMed: 22205957]
- [184]. Pitetti K, Baynard T, Agiovlasis S, Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity, *J Sport Health Sci* 2(1) (2013), 47–57.
- [185]. Pitchford EA, Adkins C, Hasson RE, Hornyak JE, Ulrich DA, Association between Physical Activity and Adiposity in Adolescents with Down Syndrome, *Med Sci Sports Exerc* 50(4) (2018), 667–674. [PubMed: 29210918]
- [186]. Silva V, Campos C, Sá A, Cavadas M, Pinto J, Simões P, et al., Wii-based exercise program to improve physical fitness, motor proficiency and functional mobility in adults with Down syndrome, *J Intellect Disabil Res* 61(8) (2017), 755–765. [PubMed: 28585394]
- [187]. Shields N, Hussey J, Murphy J, Gormley J, Hoey H, An exploratory study of the association between physical activity, cardiovascular fitness and body size in children with Down syndrome, *Dev Neurorehabilitation* 20(2) (2017), 92–98.
- [188]. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M, Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome, *Lancet* 355(9199) (2000), 165–169. [PubMed:



10675114]

- [189]. Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, Sorrell AD, Lacayo NJ, Mast K, et al., Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial, *Blood* 129(25) (2017), 3304–3313. [PubMed: 28389462]
- [190]. Uffmann M, Rasche M, Zimmermann M, von Neuhoff C, Creutzig U, Dworzak M, et al., Therapy reduction in patients with Down syndrome and myeloid leukemia: the international ML-DS 2006 trial, *Blood* 129(25) (2017), 3314–3321. [PubMed: 28400376]
- [191]. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al., Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group, *Blood* 123(1) (2014), 70–77. [PubMed: 24222333]
- [192]. Matloub Y, Rabin KR, Ji L, Devidas M, Hitzler J, Xu X, et al., Excellent long-term survival of children with Down syndrome and standard-risk ALL: a report from the Children's Oncology Group, *Blood Adv* 3(11) (2019), 1647–1656. [PubMed: 31160295]
- [193]. Cheung YT, Krull KR, Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review, *Neurosci Biobehav Rev* 53 (2015), 108–120. [PubMed: 25857254]
- [194]. Iyer NS, Balsamo LM, Bracken MB, Kadan-Lottick NS, Chemotherapy-only treatment effects on long-term neurocognitive functioning in childhood ALL survivors: a review and meta-analysis, *Blood* 126(3) (2015), 346–353. [PubMed: 26048910]
- [195]. Goldsby RE, Stratton KL, Raber S, Ablin A, Strong LC, Oeffinger K, et al., Long-term sequelae in survivors of childhood leukemia with Down syndrome: A childhood cancer survivor study report: Survivors of Leukemia With Down Syndrome, *Cancer* 124(3) (2018), 617–625. [PubMed: 29105081]
- [196]. Salazar EG, Li Y, Fisher BT, Rheingold SR, Fitzgerald J, Seif AE, et al., Supportive care utilization and treatment toxicity in children with Down syndrome and acute lymphoid leukaemia at free-standing paediatric hospitals in the United States, *Br J Haematol* 174(4) (2016), 591–599. [PubMed: 27161549]
- [197]. Roncadin C, Hitzler J, Downie A, Montour-Proulx I, Alyman C, Cairney E, et al., Neuropsychological late effects of treatment for acute leukemia in children with Down syndrome: Leukemia and Down Syndrome: Late Effects, *Pediatr Blood Cancer* 62(5) (2015), 854–858. [PubMed: 25545182]
- [198]. Schoch J, Rohrer TR, Kaestner M, Abdul-Khaliq H, Gortner L, Sester U, et al., Quantitative, Phenotypic, and Functional Characterization of Cellular Immunity in Children and Adolescents With Down Syndrome, *J Infect Dis* 215(10) (2017), 1619–1628. [PubMed: 28379413]
- [199]. Espinosa JM, Sullivan KD, A signature for success, *eLife* 16 (2015), 4.
- [200]. Espinosa JM, Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med* 1(2) (2020), 100019. [PubMed: 32501455]
- [201]. Huggard D, Doherty DG, Molloy EJ, Immune Dysregulation in Children With Down Syndrome, *Front Pediatr* 8 (2020), 73. [PubMed: 32175298]
- [202]. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM, Simons JVL, Scheltema NM, Mazur NI, Nair H, et al., Respiratory Syncytial Virus-related Death in Children With Down Syndrome: The RSV GOLD Study, *Pediatr Infect Dis J* 39(8) (2020), 665–670. [PubMed: 32332221]
- [203]. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J, COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults, *Ann Intern Med* (2020 10 21) M20–4986.
- [204]. Malle L, Gao C, Hur C, Truong HQ, Bouvier NM, Percha B, et al., Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease, *Genet*

- Med (2020 10 16).
- [205]. Hennequin M, Faulks D, Veyrune JL, Bourdiol P, Significance of oral health in persons with Down syndrome: a literature review, *Dev Med Child Neurol* 41(4) (1999), 275–283. [PubMed: 10355815]
- [206]. Cuoghi OA, Topolski F, Perciliano de Faria L, Occhiena CM, Ferreira NDSP, Ferlin CR, et al., Prevalence of Dental Anomalies in Permanent Dentition of Brazilian Individuals with Down Syndrome, *Open Dent J* 10 (2016), 469–473. [PubMed: 27733874]
- [207]. Sekerci AE, Cantekin K, Aydinbelge M, Ucar Fİ, Prevalence of dental anomalies in the permanent dentition of children with Down syndrome, *J Dent Child* 81(2) (2014), 78–83.
- [208]. Moreira MJS, Schwertner C, Jardim JJ, Hashizume LN, Dental caries in individuals with Down syndrome: a systematic review, *Int J Paediatr Dent* 26(1) (2016), 3–12. [PubMed: 26538473]
- [209]. Dets TD, Angelo GL, Martins CC, Paiva SM, A Pordeus, Borges-Oliveira AC, Association between Dental Caries and Down Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis, *PLOS ONE* 10(6) (2015), e0127484. [PubMed: 26086498]
- [210]. Nuernberg MAA, Ivanaga CA, Haas AN, Aranega AM, Casarin RCV, Caminaga RMS, et al., Periodontal status of individuals with Down syndrome: sociodemographic, behavioural and family perception influence, *J Intellect Disabil Res* 63(10) (2019), 1181–1192. [PubMed: 31062454]
- [211]. Reuland-Bosma W, Periodontal disease in Down's syndrome, *Ned Tijdschr Tandheelkd* 97(11) (1990), 468–471. [PubMed: 2151530]
- [212]. van de Wiel B, van Loon M, Reuland W, Bruers J, Periodontal disease in Down's syndrome patients. A retrospective study, *Spec Care Dent Off Publ* 38(5) (2018), 299–306.
- [213]. Hsieh K, Murthy S, Heller T, Rimmer JH, Yen G, Reported gum disease as a cardiovascular risk factor in adults with intellectual disabilities, *J Intellect Disabil Res* 62(3) (2018), 187–198. [PubMed: 29114946]
- [214]. Jones D, Morrison J, Preventative therapies and periodontal interventions for Down syndrome patients, *Evid Based Dent* 17(4) (2016), 101–102. [PubMed: 27980329]
- [215]. Kamer AR, Pirraglia E, Tsui W, Rusinek H, Vallabhajosula S, Mosconi L, et al., Periodontal disease associates with higher brain amyloid load in normal elderly, *Neurobiol Aging* 36(2) (2015), 627–633. [PubMed: 25491073]
- [216]. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, Mayoral A, Janal M, Carmona-Iragui M, et al., Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down syndrome, *Alzheimers Dement* 2 (2016), 49–57.
- [217]. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, de Leon MJ, Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease, *Periodontol* 2000 83(1) (2020), 242–271. [PubMed: 32385876]
- [218]. Zigman WB, Schupf N, Devenny DA, Mizejeski C, Ryan R, Urv TK, et al., Incidence and prevalence of dementia in elderly adults with mental retardation without down syndrome, *Am J Ment Retard* 109(2) (2004), 126–141. [PubMed: 15000676]
- [219]. Head E, Lott IT, Wilcock DM, Lemere CA, Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology, *Curr Alzheimer Res* 13(1) (2016), 18–29. [PubMed: 26651341]
- [220]. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N, A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome, *J Intellect Disabil Res* 61(9) (2017), 843–852. [PubMed: 28664561]
- [221]. Hithersay R, Startin CM, Hamburg S, Mok KY, Hardy J, Fisher EMC, et al., Association of Dementia With Mortality Among Adults With Down Syndrome Older Than 35 Years, *JAMA Neurol* 76(2) (2019), 152–160. [PubMed: 30452522]

- [222]. Carmona-Iragui M, Videla L, Lleó A, Fortea J, Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis, *Dev Neurobiol* 79(7) (2019), 716–37. [PubMed: 31278851]
- [223]. Head E, Phelan MJ, Doran E, Kim RC, Poon WW, Schmitt FA, et al., Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease, *Acta Neuropathol Commun* 5(1) (2017), 93. [PubMed: 29195510]
- [224]. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, Alcolea D, Fernández S, Videla L, et al., Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer’s disease, *Alzheimers Dement* 13(11) (2017), 1251–1260. [PubMed: 28463681]
- [225]. Wilcock DM, Griffin WST, Down’s syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis, *J Neuroinflammation* 10 (2013), 84. [PubMed: 23866266]
- [226]. Colacurcio DJ, Pensalfini A, Jiang Y, Nixon RA, Dysfunction of autophagy and endosomal-lysosomal pathways: Roles in pathogenesis of Down syndrome and Alzheimer’s Disease, *Free Radic Biol Med* 114 (2018), 40–51. [PubMed: 28988799]
- [227]. Gauthier SA, Pérez-González R, Sharma A, Huang F-K, Alldred MJ, Pawlik M, et al., Enhanced exosome secretion in Down syndrome brain - a protective mechanism to alleviate neuronal endosomal abnormalities, *Acta Neuropathol Commun* 5(1) (2017), 65. [PubMed: 28851452]
- [228]. Kim S, Sato Y, Mohan PS, Peterhoff C, Pensalfini A, Rigoglioso A, et al., Evidence that the rab5 effector APPL1 mediates APP- $\beta$ CTF-induced dysfunction of endosomes in Down syndrome and Alzheimer’s disease, *Mol Psychiatry* 21(5) (2016), 707–716. [PubMed: 26194181]
- [229]. Jiang Y, Sato Y, Im E, Berg M, Bordi M, Darji S, et al., Lysosomal Dysfunction in Down Syndrome Is APP-Dependent and Mediated by APP- $\beta$ CTF (C99), *J Neurosci* 39(27) (2019), 5255–5268. [PubMed: 31043483]
- [230]. Nixon RA, Mathews PM, Cataldo AM, The neuronal endosomal-lysosomal system in Alzheimer’s disease, *J Alzheimers Dis* 3(1) (2001), 97–107. [PubMed: 12214078]
- [231]. Millan Sanchez M, Heyn SN, Das D, Moghadam S, Martin KJ, Salehi A. Neurobiological elements of cognitive dysfunction in down syndrome: exploring the role of APP, *Biol Psychiatry* 71(5) (2012), 403–409. [PubMed: 21945306]
- [232]. Iulita MF, Do Carmo S, Ower AK, Fortress AM, Flores Aguilar L, Hanna M, et al., Nerve growth factor metabolic dysfunction in Down’s syndrome brains, *Brain J Neurol* 137(Pt 3) (2014), 860–872.
- [233]. Biagi E, Candela M, Centanni M, Consolandi C, Rampelli S, Turrone S, et al., Gut microbiome in Down syndrome, *PLoS One* 9(11) (2014), e112023. [PubMed: 25386941]
- [234]. Hamlett ED, Goetzl EJ, Ledreux A, Vasilevko V, Boger HA, LaRosa A, et al., Neuronal exosomes reveal Alzheimer’s disease biomarkers in Down syndrome, *Alzheimers Dement* 13(5) (2017), 541–549. [PubMed: 27755974]
- [235]. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, et al., Clinical and biomarker changes of Alzheimer’s disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study, *Lancet* 395(10242) (2020), 1988–97. [PubMed: 32593336]
- [236]. Hamlett ED, Boger HA, Ledreux A, Kelley CM, Mufson EJ, Falangola MF, et al., Cognitive Impairment, Neuroimaging, and Alzheimer Neuropathology in Mouse Models of Down Syndrome, *Curr Alzheimer Res* 13(1) (2016), 35–52. [PubMed: 26391050]
- [237]. Strydom A, Coppus A, Blesa R, Danek A, Fortea J, Hardy J, et al., Alzheimer’s disease in Down syndrome: An overlooked population for prevention trials, *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv* 4(1) (2018), 703–713.
- [238]. Handen BL, Lott IT, Christian BT, Schupf N, OBryant S, Mapstone M, et al., The

Alzheimer's Biomarker Consortium-Down Syndrome: Rationale and methodology, *Alzheimers Dement* 12(1) (2020), e12065.

[239]. About LIFE-DSR - For the Enhancement of Down Syndrome Research [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <http://ds-ctn.org/LiFE-DSR.html>

[240]. ACTC [Internet]. Alzheimer's Clinical Trials Consortium Down Syndrome. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://www.actc-ds.org/>

[241]. Safety, Tolerability and Immunogenicity of ACI-24 Vaccine in Adults With Down Syndrome - Full Text View - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. [cited 2020 Dec 8]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02738450>

## COMENTARIO FINAL (Down 21)

Para quienes no estén familiarizados con el extenso y abigarrado mundo del síndrome de Down, o quienes tengan una experiencia limitada al conocimiento de una o unas pocas personas con síndrome de Down, o se encuentren en el inicio de compartir la vida con ella, la lectura del presente estudio puede provocar un conjunto de reacciones comprensibles y justificadas, que es preciso considerar y comentar.

El estudio presenta y desgrana una enorme acumulación de problemas, de situaciones complejas que pueden aparecer desde el nacimiento y a lo largo de toda la vida de la persona con síndrome de Down. Uno se puede sentir abrumado si no tiene en cuenta el origen, la circunstancia y el objetivo de este documento: ofrecer ante las máximas instancias de Estados Unidos, proveedoras de recursos, la situación actual del conjunto de la patología que acompaña al síndrome de Down, basada en datos contrastados –evidencias– y las necesidades de incrementar la investigación para tratar de resolverla en la medida de lo posible.

El documento detalla carencias, y se extiende en la ignorancia que todavía tenemos sobre el origen de la patología que acompaña al síndrome de Down. Pero hemos de tener muy en cuenta que toda esa patología no se concentra, ni mucho menos, en cada individuo. La singularidad de cada persona con síndrome de Down es una realidad contrastada e incontestable en toda su extensión y diversidad. Por poner un ejemplo, aunque el hipotiroidismo aparece más frecuentemente en las personas con síndrome de Down que en el resto de población, una puede presentar hipotiroidismo y otra no; puede aparecer ya en el nacimiento o a lo largo de la vida; puede ser muy leve o mostrar mayor intensidad. De la misma manera, los problemas de lenguaje son muy comunes en el síndrome de Down; pero son enormemente variados en su modo de mostrarse dentro de las diversas dimensiones del lenguaje así como en la intensidad con que lo hacen.

Es preciso resaltar que, con independencia de la frecuencia de aparición e intensidad con que se manifiesta el problema, una gran mayoría es tratable parcial o totalmente, de forma que con el debido seguimiento y aportación de apoyos, se está consiguiendo mayoritariamente mantener un buen estado de salud y de bienestar físico, mental y social, como atestiguan muchas personas con síndrome de Down y sus familias.

Debemos profundizar en la frase ‘con el debido seguimiento y aportación de apoyos’ por las inmediatas consecuencias que de

ella se derivan. Consecuencias que implican a las familias, a los profesionales y a las instituciones u organizaciones civiles que se constituyen en proveedoras de protección y apoyo a los individuos y sus familias. Sirva el siguiente ejemplo referido de nuevo al lenguaje. Un profesional de una determinada institución fue a visitar a otra institución de semejantes características en cuanto al origen y nivel social de las personas con síndrome de Down que ambas atendían. Al terminar la visita, el profesional señaló con elogiosa sinceridad: “Lo que más me sorprende es el alto nivel de lenguaje y comprensibilidad con que la mayoría de vuestros jóvenes y adultos se expresan y comunican. En nuestro caso no es así: jóvenes y adultos de similar procedencia social que los vuestros hablan mucho peor”. Dos son, al menos, las consecuencias que podemos sacar. La primera es que ya se va resolviendo un problema grave en el síndrome de Down, como es el lenguaje por su extensión y su complejidad. La segunda es que la resolución va a depender en muy buena parte de las intervenciones que se apliquen: el momento en que se inicien y su calidad; y eso es ya responsabilidad del entorno que rodea y nutre a cada persona.

Uno de los grandes aciertos de la iniciativa que ha hecho posible este estudio ha sido reunir a especialistas de diversos orígenes y especialidades: la salud física, la salud mental y la conducta, la educación y el desarrollo cognitivo, la investigación básica y la clínica. Un claro exponente de este acierto son los dos primeros de los temas expuestos: “Desarrollo cognitivo e independencia” y “Espectro autista y trastornos de conducta”. Los títulos claramente indican la complejidad de los aspectos a tratar que implican a profesionales de muy diversas disciplinas. Y es que, en definitiva, afecta al órgano más complejo de nuestro organismo: el cerebro, que es el origen de nuestra cognición y de nuestra conducta, las cuales, en definitiva, condicionarán el grado de independencia que alcancemos en nuestro vivir cotidiano.

En el imaginario y el sentir de la sociedad en general, el síndrome de Down no está vinculado a, por ejemplo, los problemas de inmunidad o de laxitud ligamentosa. Lo asocia, en cambio, intensamente a la discapacidad intelectual; sin ni siquiera considerar los grados o niveles con que ésta se pueda presentar. Es la más grave preocupación de los padres ante la perspectiva del nuevo hijo, concebido o ya nacido. Esa discapacidad tiene su origen en la afectación de las estructuras básicas del cerebro, sus células, y el modo en que se organizan, como consecuencia de la trisomía. Por eso es de alabar el destacado tratamiento que se da a esta temática y el esfuerzo por congregarse en su análisis a neurocientíficos básicos, neuropsicólogos básicos y clínicos, psiquiatras. Sobre sus hombros residen las líneas inspiradoras que tratan de mejorar aspectos básicos del desarrollo que configuran la

evolución de la persona con síndrome de Down, desde que nace y va superando las diversas etapas de su vida, para que sea cada vez más plena.

El texto claramente afirma que el conocimiento adquirido en este terreno ha promocionado el desarrollo de múltiples métodos de intervención basados en ese conocimiento, que han logrado mejorar aspectos sustanciales en la vida cognitiva y conductual de la persona con síndrome de Down. La naturaleza de la publicación no permite detallarlos, pero nos apremia a que los conozcamos para aplicarlos. Quizá eso explique la anécdota antes comentada a propósito de las diferencias observadas en el desarrollo del lenguaje: la paciente aplicación de las pautas de intervención basadas en un conocimiento bien fundamentado es la que asegura el progresivo avance en las capacidades propias de cada persona.

Destaca la importancia que el estudio dio a la participación de las instituciones de autogestión y autodefensa en el análisis de los problemas pendientes y de los modos de ir resolviéndolos. No podía ser de otro modo. Si se quiere avanzar, hay que contar con los auténticos protagonistas de los estudios: las personas con síndrome de Down. Bajo el epígrafe “Compromisos con la comunidad” (nº 11) surgió la problemática de cómo incorporarlas en función de los problemas a estudiar, las edades requeridas y otros muchos factores que dificultan hacer la debida selección de candidatos en función del estudio requerido.

El tema de la presencia ineludible de personas con síndrome de Down en los estudios de investigación, sea para conocer sus características, sea para evaluar su respuesta a intervenciones de diverso tipo (programas formativos, fármacos, etc.), ha cobrado extraordinaria importancia ante la evidencia, cada vez más y mejor contrastada, de la intrínseca y extraordinaria variabilidad entre los individuos con síndrome de Down tanto en las características biológicas –genéticas y epigenéticas– de cada uno como en su respuesta a las exigencias y estímulos de su entorno; es lo que configura la singularidad de cada persona con síndrome de Down. La importancia de esta realidad es tan grande que obliga a reconsiderar más de un dogma que considerábamos indestructible.

En definitiva: es esencial contar con las personas con síndrome de Down si queremos avanzar en su conocimiento y en nuestros intentos de solucionar los problemas que le perjudican. Pero es preciso atinar con el modo de conducir los estudios: en la selección de participantes, en las pruebas a realizar, en la selección de los resultados a analizar y el modo de evaluarlos. Todo esto ha sido objeto de un profundo análisis recientemente publicado, que esperamos poder ofrecer en esta serie a nuestros lectores.



# Publicaciones de la Fundación Iberoamericana Down21

## Colección DOCUMENTOS

- 100 Editoriales en Canal Down21
- Programación educativa para escolares con síndrome de Down. *E. Ruiz*
- Los bebés con síndrome de Down tienen derecho a vivir. *J.-A. Rondal*
- Respirar por la boca: Consecuencias, prevención y tratamiento. *S. Galletti*
- Síndrome de Down. Comunicar la noticia: Primer acto terapéutico. 3ª ed. *J. Flórez*
- Progresando juntos. Nuevos editoriales de [www.down21.org](http://www.down21.org) (2010-2017). 2ª ed.
- ¿Cómo favorecer la autonomía personal de mi hijo con síndrome de Down? *B. Garvía*
- Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down. Una nueva entidad. *J. Flórez, M.C. Ortega*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. *Fundación Iberoamericana Down21*

## Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión digital). *M.V. Troncoso, M. del Cerro*
- Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. *D. McGuire, B. Chicoine*
- Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. *L. Kumin*
- Síndrome de Down: Neurobiología, neuropsicología, salud mental. Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental. *J. Flórez, B. Garvía, R. Fernández-Olaria*
- Educación postsecundaria en entorno universitario para alumnos con discapacidad intelectual. Experiencias y resultados. *D. Cabezas, J. Flórez (Coord.)*
- Síndrome de Down y Autismo: Cuando dos mundos se encuentran. Una guía para padres y profesionales. *M. Froehlke, R. Zaborek (Coord.)*
- Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. *B. Gar-*



*vía, J. Flórez*

- Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down: Guía práctica para cuidadores. *J. Moran y National Down Syndrome Society*
- Síndrome de Down. Mi visión y presencia. *M.V. Troncoso.*
- La esperanza pedagógica vivida por padres de hijos con síndrome de Down. *K. Armijos Yambay*
- La vida adulta en el síndrome de Down. *J. Flórez (Coord.)*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. *Fundación Iberoamericana Down21*

### **Cuadernos de Actualidad**

- La investigación en el síndrome de Down: propuestas actuales y recomendaciones. *J.A. Hendrix et al.*

### **REVISTAS**

- Revista Virtual Canal Down21, mensual
- Síndrome de Down: Vida Adulta, cuatrimestral

### **PÁGINAS WEB**

- [www.down21.org](http://www.down21.org)
- [www.downciclopedia.org](http://www.downciclopedia.org)
- [www.sindromedownvidaadulta.org](http://www.sindromedownvidaadulta.org)

La *National Down Syndrome Society (NDSS)* y la *LuMind IDSC Foundation* de Estados Unidos se coordinaron y trabajaron junto con expertos científicos y médicos para desarrollar las recomendaciones que se debían enviar a los National Institutes of Health (NIH) para potenciar la investigación sobre el síndrome de Down.

Para ello, NDSS y LuMind IDSC convocaron a 50 expertos en múltiples disciplinas y los organizaron en 11 grupos de trabajo que se concentraron para analizar el estado actual de nuestros conocimientos sobre temas específicos de las personas con SD y la necesidad de incrementar y profundizar la investigación en dichos temas.

La revisión destaca muchas de las lagunas científicas que existen en la investigación sobre el síndrome de Down. Basándose en ellas, el grupo multidisciplinario de expertos ha elaborado sus recomendaciones para progresar en la investigación durante la próxima década.

Esta monografía expone el documento final elaborado por la comisión. El estudio de su contenido debe ayudar a la comunidad síndrome de Down, a la comunidad científica y a los responsables políticos, de modo que puedan elaborar una estrategia en cada país que sea abarcadora y contribuya a conocer más y mejor las realidades propias del síndrome de Down.

