

ACTUALIZACIONES MÉDICAS EN EL SÍNDROME DE DOWN

1. Formación pregraduada a estudiantes de Medicina

2. Ensayos clínicos registrados: revisión



FUNDACION
IBEROAMERICANA
DOWN21



ACTUALIZACIONES MÉDICAS EN EL SÍNDROME DE DOWN

1. Formación pregraduada a estudiantes de Medicina
2. Ensayos clínicos registrados: revisión

Colección Cuadernos de Actualidad
Director: Jesús Flórez
Fundación Iberoamericana Down21
www.down21.org

Actualizaciones médicas en el síndrome de Down

- 1. Formación pregraduada a estudiantes de Medicina**
- 2. Ensayos clínicos registrados: revisión**

© Fundación Iberoamericana Down21

Edita: Fundación Iberoamericana Down21
Santander 2026

Dibujo de portada: T. Sotos Bayarri

Realiza:
Consultores Initier S.L., Santander

SUMARIO

Presentación	7
1. Reforzar la educación médica en la carrera de Medicina que asegure una atención sanitaria inclusiva para personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales y del desarrollo.....	11
Resumen	13
Introducción	15
Métodos	19
1. Criterios de elegibilidad (Inclusión y Exclusión)	19
2. Estrategia de la búsqueda	20
Etapa 1: Búsqueda inicial limitada	22
Etapa 2: Búsqueda completa	23
Etapa 3: Análisis de la lista de referencia	23
3. Fuentes de información	23
4. Selección de los estudios y extracción de datos	24
5. Síntesis de datos	25
6. Consulta de expertos	25
Resultados	27
Discusión	28
1. Hallazgos previstos	28
2. Comparación con trabajos anteriores	28
3. Puntos fuertes y limitaciones del protocolo	29
4. Directrices futuras e implicaciones para la política y la práctica	30
5. Plan de difusión	30
Conclusiones	31
Referencias	32
2. Una revisión de los ensayos clínicos registrados sobre el síndrome de Down	35
Resumen	37
Introducción y fundamentos	38
Comorbilidades médicas en las personas con síndrome de Down.....	40
1. Perfil motórico	40
2. Perfil cognitivo	42

3. Perfil del lenguaje42

4. Perfiles conductuales, sociales y emocionales43

El proyecto INCLUDE de los National Institutes of Health45

1. Tipos de ensayos clínicos45

2. Crecimiento del interés centrado en la investigación
sobre el síndrome de Down47

3. Revisión de www.clinicaltrials.gov 48

Resumen de los ensayos aleatorizados y controlados (RCTs)
para específicas condiciones diana 50

1. Funcionamiento motor52

2. Cognición55

3. Enfermedad de Alzheimer58

4. El sueño 60

5. Habilidades de la vida diaria63

6. Leucemias65

7. Comunicación67

8. Cribado prenatal70

9. Problemas dentales70

10. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad72

11. Otros73

12. Carencias y dirección futura75

13. Precauciones78

Conclusión 80

Referencias81

PRESENTACIÓN

Durante los últimos decenios, somos privilegiados testigos del extraordinario avance de las personas con síndrome de Down en su desarrollo global: sus capacidades, cómo asumen sus competencias, su calidad de vida, sus intrínsecas cualidades. Todo ello, sin embargo, no oculta la realidad que también constatamos: una dependencia que han de mantener en relación con su salud física y psíquica, variable a lo largo de su vida. La presencia de comorbilidades, que son específicas para cada individuo tanto por su número como por el órgano o sistema afectados y su intensidad, obligan a mantener siempre la guardia. La destacada y bienvenida prolongación de la vida lleva consigo la presencia de determinados problemas patológicos asociados a su precoz y progresivo envejecimiento, con su correspondiente desgaste orgánico.

Es lógico, por tanto, y al mismo tiempo esperanzador que muy diversos grupos y desde distintas instancias y competencias se estén esmerando en perfilar cada vez más y mejor el cuidado y la atención que se debe prestar para mantener la buena salud de cada individuo con síndrome de Down.

El seguimiento de la bibliografía mundial nos muestra el espectacular incremento de estudios biomédicos sobre el síndrome de Down, que va incluyendo a países en los que, hace bien poco, no existía el menor interés. Estos estudios van profundizando en el conocimiento de aspectos básicos —mecanismos genéticos y moleculares responsables de la alteración patológica— y de los aspectos clínico-terapéuticos que permiten diagnosticar, tratar, aliviar la correspondiente alteración patológica. La actividad de las clínicas especializadas, de los grupos internacionales y de las grandes fundaciones están consiguiendo de forma imparable resultados de enorme impacto que favorecen la buena salud del individuo concreto.

Existe, no obstante, una preocupación generalizada en la sociedad relacionada con el síndrome de Down: las dificultades que con frecuencia se detectan en el modo de contactar y relacionarse con los profesionales de la salud, sea física o mental. Esta problemática no se limita al síndrome de Down, sino que se extiende al conjunto de las discapacidades intelectuales y del desarrollo.

Las razones son varias. Cada una de estas condiciones tienen una baja frecuencia de aparición en el conjunto de la sociedad, lo que hace que un profesional reciba la visita de una de estas personas con escasa frecuencia, y eso repercute en el limitado interés que el profesional puede tener por mantenerse al día sobre las características y la evolución de una determinada condición.

En segundo lugar, la manera de contactar con el individuo y el trato directo y empático pueden ser complejos y exigen una formación, aprendizaje y entrenamiento que la mayoría de los profesionales no han recibido.

Por todo ello, va subiendo el clamor por conseguir que los profesionales reciban una mejor formación que abarque tanto el conocimiento técnico del síndrome de Down (sus bases, el desarrollo vital desde la concepción hasta la muerte, sus comorbilidades) como el modo de comprender y tratar a la persona y sus familiares: la relación humana.

Se han realizado algunos intentos de mejora formativa en la etapa postgraduada de la formación profesional, pero va penetrando la idea de que la mayor eficacia se consigue cuando la formación se inicia ya en la etapa pregraduada, cuando el futuro profesional inicia sus estudios, y su entusiasmo está abierto a asimilar no sólo el conocimiento técnico de su profesión sino también el espíritu y talante con que deben acercarse a la persona con discapacidad y su familia.

Este es el tema que aborda el primero de los trabajos de investigación que publicamos en este Cuaderno. Sus autores han formado un equipo de profesionales en Brasil cuyo objetivo es analizar detalladamente el estado en que se encuentra dicha formación pregraduada a través de sus planes de estudio. En el artículo exponen la búsqueda exhaustiva que pretenden realizar en importantes bases de datos sobre la literatura publicada hasta ahora que aborde la formación pregraduada y planes de estudio en las facultades de Medicina. Esta búsqueda irá seguida de un estricto análisis que les permitirá obtener conclusiones y ofrecer las consiguientes y necesarias propuestas.

El segundo de los estudios expuesto en este Cuaderno aborda la evolución en nuestro conocimiento de la realidad del síndrome de Down a través del análisis de los ensayos clínicos realizados y recogidos hasta la fecha. Es bien conocido el papel fundamental que tiene el ensayo clínico, bien realizado, a la hora de asegurar

el posible beneficio que reporta una determinada intervención sobre un individuo, sea una técnica física, un fármaco, una actividad educativa, una aportación psicológica. Es ya norma habitual, pero no obligatoria, que los promotores de un ensayo clínico incorporen su contenido —objetivos, características y metodología de la intervención, su desarrollo, los resultados según se van produciendo, la descripción final y la publicación de todo el estudio— en alguna base de datos especializada en almacenar los ensayos clínicos. La estructura es abierta de forma que cualquier persona puede consultarla para conocer el estado evolutivo de un determinado ensayo. Una de ellas es www.ClinicalTrials.gov. Un grupo internacional de investigadores y clínicos especializados en el síndrome de Down (biólogos, médicos, psicólogos, educadores, etc.) propuso incluir en esa base de datos los ensayos clínicos que se hubiesen de realizar sobre el síndrome de Down.

En este Cuaderno incorporamos una importante publicación que, a partir de los ensayos clínicos incorporados en esa base de datos, describe su desarrollo y resultados como importante documentación actualizada de base, que nos muestra el actual estado de conocimiento sobre la problemática física y mental que puede afectar a las personas con síndrome de Down.

Desde perspectivas y con metodologías muy distintas, ambos estudios ofrecen una visión viva que demuestra el enorme interés y el talento con que grupos comprometidos con prestar una atención y un cuidado eficaces a las personas con síndrome de Down, desarrollan sus estrategias y nos iluminan para que podamos prestar el mejor servicio.

Fundación Iberoamericana Down21

1 .

Reforzar la educación médica en la carrera de Medicina que asegure una atención sanitaria inclusiva para personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales y del desarrollo

Isabela Amaral de Almeida Bistafa, Marco Antonio Ribeiro Filho, Ana Caroline dos Santos Costa, Ana Flávia Pimenta Saad, Rauer Ferreira Franco, Janaína Aparecida de Sales Floriano, Emerson Roberto dos Santos, João Daniel de Souza Menezes, Matheus Querino da Silva, Daniele Nunes Longhi Aleixo, Eliana Fazuoli Chubaci, Andressa Karina Stefani, William Donegá Martinez, Pedro Belchior da Silveira Junior, Ana Mirtes Zecchin, Nathalia Bavaresco Gonçalves Cristóvão, Alex Bertolazzo Quitério, Renato Mendonça Ribeiro, Prof Dr Denise Cristina Móz Vaz Oliani, Prof Dr Antônio Hélio Oliani, Prof Dr Maysa Alahmar Bianchin, Prof Dr Luís Cesar Fava Spessoto, Prof Dr Rita de Cássia Helú Mendonça Ribeiro, Prof Dr Júlio César André

*1 Center for Studies and Development of Health Education –
CEDES, São Jose do Rio Preto, São Paulo, Brazil*

*2 Ribeirão Preto School of Nursing, Av. Dr. Enéas de Carvalho
Aguilar, 419, Brazil*

*3 University Hospital Center Cova da Beira, University of
Beira Interior, Covilhã, Portugal*

*4 Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Sao Jose do
Rio Preto, Brazil*

*Strengthening Undergraduate Medical Education for Inclusive Health Care
for People With Down Syndrome and Intellectual and Developmental Disa-
bilities in Medical Schools: Protocol for a Scoping Review. JMIR Res Protoc
2026;15:e80280; doi: 10.2196/80280*

I. RESUMEN

Antecedentes: Las desigualdades en salud representan todo un reto persistente y de múltiples facetas, y son especialmente destacables en personas con discapacidad intelectual y del desarrollo, incluido el síndrome de Down. Esta población afronta barreras sistémicas para ser atendidas y está en mayor riesgo de padecer problemas de salud. Pese a los avances, persisten lagunas en la formación de los profesionales de la salud respecto a los cuidados prestados a esta población. La educación médica pregraduada constituye un componente crucial a la hora de abordar estas disparidades y de promover los cuidados inclusivos, especialmente mediante las experiencias prácticas realizadas por los futuros médicos.

Objetivo: Este estudio se centra exclusivamente en la formación pregraduada, y trata de localizar y sintetizar la evidencia de que disponemos sobre la educación médica en relación con el cuidado prestado a las personas con síndrome de Down y otras discapacidades. Trata de identificar las ausencias y oportunidades para mejorar los planes de estudio y los programas educativos, incluyendo estrategias pedagógicas y otras oportunidades de aprendizaje en fase experimental.

Métodos: Se llevará cabo una revisión exploradora siguiendo el esquema metodológico de Arskey y O'Malley, Levac et al., y el Joanna Briggs Institute. Se realizará la búsqueda en bases de datos electrónicas y fuentes de literatura gris mediante descriptores en inglés, portugués y español. La selección del estudio tendrá como población diana a los estudiantes pregraduados de medicina. Dos revisores independientes llevarán a cabo la selección siguiendo los criterios predefinidos de inclusión y exclusión. Se extraerán los datos mediante plantilla estandarizada y síntesis narrativa, junto con los análisis cualitativos (temáticos) y cuantitativo-descriptivos si se juzgan apropiados. Este protocolo ha sido registrado en Open Science Framework y se adherirá a las guías de PRISMA-ScR (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews).

Resultados: Se proporcionará una visión comprehensiva de conjunto sobre la actual educación médica pregraduada en relación con el cuidado a las personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales. Se informará sobre el desarrollo de intervenciones más eficientes e inclusivas y se profundizará en las actuales estrategias pedagógicas, oportunidades de aprendizaje práctico y en el conocimiento y actitudes de los estudiantes de medicina hacia esta población. Todo ello fundamenta la propuesta de recomendaciones basadas en la evidencia.

Conclusiones: Esta revisión llenará un importante vacío en la literatura, profundizando en la mejora de la educación médica y práctica clínica pregraduadas que están relacionadas con el cuidado y la atención a las personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales. Ello contribuirá al desarrollo de unos profesionales más capacitados y empáticos. Al identificar y localizar de forma sistemática el actual panorama, y puntualizar necesidades específicas, este protocolo sienta la base para llevar a cabo cambios significativos en los planes médicos de estudio en todo el mundo y, en último término, mejorar la salud global de esta población tan vulnerable.

II. INTRODUCCIÓN

Las desigualdades en salud representan todo un reto persistente y de múltiples caras, con estudios que indican que afectan a un número importante de pacientes [1], y son especialmente destacables en personas con discapacidad intelectual y del desarrollo, incluido el síndrome de Down [2,3]. Con frecuencia, esta población afronta barreras sistémicas para ser atendidas y está en mayor riesgo de padecer problemas de salud, lo cual se ve exacerbado por la necesidad de mantener interacciones más intensas con el sistema de cuidados sanitarios [4]. Pese a los avances en políticas inclusivas y en derechos de la discapacidad, persiste un importante vacío en la investigación sobre la auto-eficacia de los profesionales sanitarios a la hora de cuidar a los pacientes con discapacidad intelectual y del desarrollo [5]. Esta falta de preparación profesional puede perpetuar las desigualdades en la calidad y el acceso al cuidado, lo que contribuye a que los resultados de la salud sean inadecuados [6]. Además, estas personas se enfrentan a barreras sistémicas como es el acceso limitado a los servicios de medicina preventiva y otros determinantes sociales poco favorables [7]. Incorporar la perspectiva de las personas con discapacidad resulta esencial para comprender sus específicas experiencias y problemas; sin embargo, persiste todavía una visión medicalizada, que oscurece las barreras estructurales y sociales que ha de afrontar esta población [2]. Un enfoque crítico sobre la discapacidad en la educación médica ayudará a contextualizar estas experiencias y a promover una transformación en los sistemas de cuidados sanitarios en favor de la equidad y la inclusión [8].

Las desigualdades a las que se enfrentan las personas con discapacidad intelectual en la atención sanitaria que se les presta ofrecen múltiples aspectos y pueden ser exacerbadas por un fallo en la confianza y en las habilidades profesionales, por una limitación de recursos y por sesgos intrínsecos y extrínsecos [9]. Estos sesgos pueden incluir falsas ideas sobre la calidad de vida y la dignidad de las personas con discapacidad, todo lo cual lleva a promover desigualdades en la atención [10].

La educación médica posee una responsabilidad fundamental a la hora de conformar las perspectivas, el conocimiento y las habilidades de los futuros médicos a la hora de atender a estas desigualdades. Es en las escuelas de medicina en donde se establecen y se

desarrollan la ciencia básica, las habilidades clínicas esenciales y la conciencia ética hacia las diversas poblaciones de pacientes. Sin embargo, no basta el conocimiento teórico o una exposición superficial a temas específicos. La habilidad para proporcionar un cuidado realmente centrado en la persona y equitativo, particularmente en poblaciones que exigen abordajes individualizados y de variadas facetas, como es el caso de las personas con discapacidad intelectual, depende en gran manera de la formación específica que esté adaptada a sus necesidades intrínsecas.

Más allá del currículum formal, la formación de médicos mediante un aprendizaje experiencial de cómo se debe atender a las personas con síndrome de Down y otras discapacidades es de suma importancia y se la considera fundamental [11,12]. La exposición directa y la interacción —una crucial “experiencia vivida”— con los individuos que presentan estas condiciones, mantenidas a lo largo del currículo médico son fundamentales. La experiencia práctica ofrece a los estudiantes las siguientes oportunidades:

1. Desarrollar empatía y aprender mediante la interacción directa con las personas con discapacidad y sus familias a ir más allá de las descripciones puramente clínicas y comprender las realidades y los problemas diarios; y, sobre todo, las capacidades y el potencial presentes en cada individuo.
2. Superar conceptos y sesgos preconcebidos mediante el contacto directo que ayuden a deconstruir estereotipos y falsos conceptos sobre la calidad de vida, la autonomía, la dignidad, y promuevan una visión más humana y menos patologizada.
3. Construir confianza y habilidades prácticas mediante la práctica supervisada en ambientes propicios que permitan al estudiante a sentirse más confiado en la comunicación, llevando a cabo evaluaciones clínicas adaptadas, y planificando de manera eficiente la atención a esta población.
4. Comprender el contexto integral experimentando servicios e interacciones comunitarias que revelen la compleja interacción entre las diversas condiciones de salud, los determinantes sociales, el apoyo de la familia y la comunidad, y las barreras del ambiente que impactan la salud y el bienestar de las personas con síndrome de Down.

Por todo ello, investigar el actual estado de la educación médica, y especialmente la inclusión de las oportunidades que se ofrecen

para conseguir una experiencia práctica que sea significativa, es de vital importancia para identificar la calidad con que los futuros médicos se preparan para atender a esta población de una manera que sea inclusiva y competente. Nuestra investigación no es meramente descriptiva, sino que es un paso fundamental para dar apoyo a las necesidades de cambios, tanto curriculares como pedagógicos.

Pese a que hay una creciente conciencia sobre estos temas, la educación formal sobre cómo atender a la salud de las personas con discapacidad intelectual sigue siendo limitada en los planes de estudio. Existe una revisión anterior sistemática [8] que destacó la escasa investigación en esta área, centrándose principalmente en la formación postgraduada y la necesidad urgente de elaborar programas educativos interprofesionales y basados en la evidencia. A nivel mundial, han surgido distintas iniciativas y esquemas organizativos para llenar esta carencia. Estos programas deberían adoptar una perspectiva crítica sobre la discapacidad y una estructura que tenga en cuenta la equidad y la inclusión como guías del desarrollo del currículo [13]. Se han desarrollado iniciativas educativas innovadoras, como son los planes de inmersión e iniciativas interprofesionales que muestran resultados prometedores para reducir prejuicios y mejorar el conocimiento y las habilidades de los profesionales sanitarios [3,14]. Estos enfoques pueden promover un aprendizaje transformador y mejorar la calidad del cuidado que se preste a las personas con discapacidad intelectual [11]. Sin embargo, la instalación eficaz de estas intervenciones requiere un compromiso institucional y un cambio cultural en las escuelas de carácter sanitario. Barreras como son la falta de tiempo, la limitación de recursos y la resistencia al cambio pueden ocultar la integración de estos contenidos en unos currículos que ya están sobrecargados [15]. Además, evaluar el impacto de estas iniciativas sobre los resultados de la práctica clínica y de los resultados en salud a largo plazo es todo un reto [12]. A pesar de estos problemas, hay ejemplos inspiradores de programas educativos que tuvieron éxito. En Estados Unidos, se desarrolló un consenso nacional sobre las competencias en la salud de la discapacidad mediante una amplia colaboración [16], que permitió establecer un modelo para formar profesionales sanitarios más capaces y empáticos. Parecidas iniciativas son cruciales a nivel internacional para asegurar enfoques comprensivos y estandarizados en línea con las mejores prácticas de carácter global.

En la educación médica pregraduada, hay una reconocida escasez de estudios centrados específicamente en la formación futura de médicos que sean capaces de cuidar a las personas con discapacidad intelectual, incluidas las que tienen síndrome de Down. Esta laguna en el conocimiento y en la investigación hace difícil identificar de manera precisa los problemas específicos y las oportunidades concretas para mejorar los planes de estudios. Por este motivo, esta revisión exploradora se diferencia de otras revisiones sistemáticas en que se centra exclusivamente en la formación pregraduada, y trata de localizar y sintetizar la evidencia de que disponemos sobre la educación médica en esta área; con ello se proporcionará conocimientos esenciales para mejorar de forma urgente la formación y la clínica práctica en un contexto global. En una búsqueda preliminar en bases fundamentales de datos (p. ej., PubMed y Web of Science), confirmamos la ausencia de revisiones exploradoras o sistemáticas que abordaran de forma completa la educación médica centrada específicamente en la atención a los individuos con síndrome de Down y otra discapacidad intelectual, dentro del contexto de la formación médica pregraduada. Lo cual nos reafirmó en la imperiosa necesidad y contribución especial de este estudio.

Los objetivos específicos de esta revisión son: (1) identificar la presencia de contenidos en relación con la atención a personas con SD u otras discapacidades intelectuales en los planes de estudios pregraduados de medicina; (2) valorar el conocimiento y las actitudes de los estudiantes de medicina en relación con esta población; (3) identificar carencias y oportunidades para mejorar la formación médica, incluida la identificación de estrategias y oportunidades pedagógicas para una experiencia práctica; y (4) ofrecer recomendaciones basadas en la evidencia para desarrollar y cumplimentar programas más completos, eficientes y educativamente inclusivos.

Es de esperar que los resultados de esta revisión contribuyan de manera importante a avanzar durante la carrera de medicina en la educación médica y la práctica clínica relacionada con el cuidado a las personas con discapacidad intelectual; promoviendo, de ese modo, un abordaje inclusivo, equitativo y compasivo, que esté basado en la evidencia. Además, esta revisión ofrece la posibilidad de identificar carencias de conocimiento y servir de guía para futuras investigaciones en esta área, al reforzar evidencias que sirvan de base para tomar decisiones de carácter político, curricular y pedagógico.

III. MÉTODOS

El presente artículo formula el protocolo para llevar a cabo una revisión exploradora. Un protocolo de revisión es un plan pre-establecido que detalla la metodología a seguir para ejecutar una revisión sistemática o exploradora. Su importancia reside en su capacidad para asegurar transparencia, reduciendo el riesgo de sesgos, guiando al equipo de investigación y permitiendo que acepte la evaluación crítica del método, incluso antes de que comience la recogida de datos. Esta revisión exploradora seguirá la estructura metodológica propuesta por Arskey y O'Malley [17], Levac et al. [18] y el Instituto Joanna Briggs (JBI) [19], como se describe en las secciones siguientes.

Este protocolo ha sido registrado en el Open Science Framework (OSF Z5MDB). Se adherirá a las Guías PRISMA ScR para asegurar su transparencia y la información de calidad alta [20,21].

1. Criterios de elegibilidad (Inclusión y Exclusión)

Se incluirán en esta revisión exploradora los estudios sobre la base de los siguientes factores: población, concepto y contexto.

Población. Constará de estudiantes de la carrera de medicina (pregrado) que participan en programas educativos o cuyo conocimiento y actitudes en relación con la atención a personas con discapacidad intelectual ha sido evaluada. Este enfoque específico hacia tales estudiantes intenta captar las experiencias fundacionales de formación y las intervenciones curriculares durante las etapas iniciales del desarrollo de formación médica, algo que constituye el objetivo fundamental de esta revisión.

Concepto. Se refiere a: programas educativos; planes de estudio; intervenciones pedagógicas; iniciativas de formación; evaluaciones sobre conocimiento, habilidades y actitudes relacionados con la atención sanitaria a las personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales. Se justifica la mención especial al síndrome de Down por su prevalencia como causa genética de discapacidad intelectual, asociada a menudo con perfiles de salud y percepciones sociales muy específicos, lo que lo convierte en un ejemplo crítico dentro de la categoría más amplia de discapacidad intelectual y del desarrollo. Esta categoría abarca un amplio plantel de condiciones que incluyen el trastorno del

espectro autista, trastornos del neurodesarrollo y discapacidades en el aprendizaje, lo que asegura la globalidad de la revisión más allá de sólo un trastorno intelectual.

Contexto. Facultades/escuelas de medicina o ambientes de formación médica, a nivel pregraduado.

Los tipos de evidencia incluirán estudios de investigación original (métodos cuantitativos, cualitativos y mixtos), revisiones (p. ej., narrativas, integradoras o sistemáticas, siempre que incluyan datos principales que sean relevantes a los factores de población, concepto y contexto), informes sobre experiencias, tesis, disertaciones y cualquier otra “literatura gris” relevante (p. ej., informes de gobierno, actas de conferencias/congresos). Cuando se incluyan revisiones, la obtención de datos se centrará principalmente en la identificación y análisis de los estudios originales citados en ellas. Si la propia revisión describe los datos originales (p. ej., un análisis descriptivo de los planes de estudio de la institución), será tratada como fuente principal de datos para ese concreto punto, con la debida consideración para no duplicar la fuente informativa.

No se aplicará restricción alguna al año de publicación. Se incluirán estudios publicados en inglés, portugués y español. Se han elegido estos idiomas para equilibrar una cobertura amplia con la capacidad práctica de traducción y análisis por parte del equipo revisor. Estos idiomas representan una fracción significativa de la producción científica global relacionada con la educación médica y la discapacidad, lo que permite ofrecer una amplia perspectiva internacional al tiempo de gestionar los recursos de manera eficiente.

2. Estrategia de la búsqueda

Se realizarán las búsquedas en bases de datos electrónicas y en fuentes de literatura gris [22] (tabla 1). Se usarán descriptores en inglés, portugués y español en combinación con operadores Boolean. Se adaptará la estrategia de búsqueda a cada base de datos, tal como se describe en la tabla 1. La búsqueda cubrirá la literatura publicada desde el comienzo de cada base de datos hasta la fecha final de búsqueda, que se ha planificado en 31 de diciembre de 2025. Se realizarán actualizaciones de búsqueda si la revisión se extiende hasta más allá del tiempo previsto para asegurar que se recoge la evidencia más reciente.

Tabla 1. Ejemplos de estrategias de búsqueda adaptadas a cada base de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	("Medical Education" [MeSH] OR "Medical Training" OR "Medical Teaching" OR "Medical Curriculum" OR "Undergraduate Medical Education" OR "Medical Student Education" OR "Clinical Education" OR "Experiential Learning" OR "Curriculum Development" OR "Competency Based Education" OR "Disability Education" OR "Inclusive Health" OR "Communication Training") AND ("Down Syndrome" [MeSH] OR "Trisomy 21" OR "Intellectual Disability" [MeSH] OR "Cognitive Impairment" OR "Developmental Disability" OR "Learning Disability" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Neurodevelopmental Disorder" OR "Mental Retardation")
Scopus	TITLE-ABS-KEY(("Medical Education" OR "Medical Training" OR "Medical Teaching" OR "Medical Curriculum" OR "Undergraduate Medical Education" OR "Medical Student Education" OR "Clinical Education" OR "Experiential Learning" OR "Curriculum Development" OR "Competency Based Education" OR "Disability Education" OR "Inclusive Health" OR "Communication Training") AND ("Down Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Intellectual Disability" OR "Cognitive Impairment" OR "Developmental Disability" OR "Learning Disability" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Neurodevelopmental Disorder" OR "Mental Retardation"))
Embase	('medical education'/exp OR 'medical training' OR 'medical teaching' OR 'medical curriculum' OR 'undergraduate medical education' OR 'medical student education' OR 'clinical education' OR 'experiential learning' OR 'curriculum development' OR 'competency based education' OR 'disability education' OR 'inclusive health' OR 'communication training') AND ('Down syndrome'/exp OR 'Trisomy 21' OR 'intellectual disability'/exp OR 'cognitive impairment' OR 'developmental disability' OR 'learning disability' OR 'autism spectrum disorder' OR 'neurodevelopmental disorder' OR 'mental retardation')
Cochrane Library	((("Medical Education" OR "Medical Training" OR "Medical Teaching" OR "Medical Curriculum" OR "Undergraduate Medical Education" OR "Medical Student Education" OR

"Clinical Education" OR "Experiential Learning" OR "Curriculum Development" OR "Competency Based Education" OR "Disability Education" OR "Inclusive Health" OR "Communication Training") AND ((("Down Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Intellectual Disability" OR "Cognitive Impairment" OR "Developmental Disability" OR "Learning Disability" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Neurodevelopmental Disorder" OR "Mental Retardation"))):ti,ab,kw

Biblioteca Virtual de Saúde ("Educação Médica" OR "Graduação Médica" OR "Ensino Médico" OR "Currículo Médico" OR "Formação Médica de Graduação" OR "Educação de Estudantes de Medicina" OR "Educação Clínica" OR "Aprendizagem Experiencial" OR "Desenvolvimento Curricular" OR "Educação Baseada em Competências" OR "Educação em Deficiência" OR "Saúde Inclusiva" OR "Treinamento em Comunicação") AND ("Síndrome de Down" OR "Trissomia 21" OR "Deficiência Intelectual" OR "Deficiência Cognitiva" OR "Deficiência do Desenvolvimento" OR "Dificuldade de Aprendizagem" OR "Transtorno do Espectro Autista" OR "Transtorno do Neurodesenvolvimento" OR "Retardo Mental")

Web of Science TS=("Medical Education" OR "Medical Training" OR "Medical Teaching" OR "Medical Curriculum" OR "Undergraduate Medical Education" OR "Medical Student Education" OR "Clinical Education" OR "Experiential Learning" OR "Curriculum Development" OR "Competency Based Education" OR "Disability Education" OR "Inclusive Health" OR "Communication Training") AND TS= ("Down Syndrome" OR "Trisomy 21" OR "Intellectual Disability" OR "Cognitive Impairment" OR "Developmental Disability" OR "Learning Disability" OR "Autism Spectrum Disorder" OR "Neurodevelopmental Disorder" OR "Mental Retardation")

^a MeSH: Medical Subject Headings.

El proceso de búsqueda seguirá un curso de 3 pasos o etapas, tal como lo recomienda el JBI para las revisiones exploratorias [23-28].

Etapas 1: Búsqueda inicial limitada

La búsqueda preliminar se realizará en 2 importantes bases de datos (PubMed, Web of Science) para identificar palabras clave y términos índice (p. ej., MeSH [Medical Subject Index] y términos

Emtree) que mejor describen el fenómeno de interés. Esta búsqueda inicial ayudará a refinar la estrategia global de la búsqueda.

Etapa 2: Búsqueda completa

Sobre la base de las palabras clave y términos índice identificados en la etapa 1, se desarrollará una estrategia de búsqueda comprehensiva y llevada a cabo en las bases de datos seleccionadas en la tabla 1 (Embase, PubMed, Cochrane Library, Biblioteca Virtual de Saúde, Scopus y Web of Science), así como en las fuentes de literatura gris. La estrategia utilizará una red comprehensiva de sinónimos y términos relacionados, incluido el vocabulario controlado (p. ej., términos MeSH en PubMed y términos Emtree en Embase) y términos de texto libre. Se utilizarán operadores de contigüidad y proximidad (p. ej., NEAR/x y ADJ/x) cuando sea necesario para mejorar la precisión. Los términos de búsqueda se centrarán en conceptos nucleares de la educación médica y de la población objeto del estudio, incorporando términos como son “educación y discapacidad”, “competencia”, “salud inclusiva”, “formación en comunicación” dentro del factor educativo. Para el factor población, se ampliarán los términos para incluir diversas formas de discapacidades del desarrollo y la terminología histórica para conseguir la máxima recuperación, como son “trastorno de espectro autista”, “trastorno del neurodesarrollo”, “dificultades de aprendizaje” y “retraso mental” (por su uso histórico), con el fin de asegurar una amplia recogida de estudios importantes y evitar un enfoque limitado exclusivamente al declive cognitivo relacionado con el envejecimiento. En la tabla 1 se expone un ejemplo de la estrategia de búsqueda adaptada a cada base de datos.

Etapa 3: Análisis de la lista de referencia

Las listas de referencia de todos los estudios incluidos finalmente en la revisión serán analizadas manualmente para identificar cualquier otro artículo relevante que no haya sido recogido mediante las búsquedas electrónicas.

3. Fuentes de información

Se realizarán búsquedas en las bases de datos electrónicas y fuentes de literatura gris, incluyendo repositorios institucionales

(p. ej., Disertaciones OpenGray y ProQuest y Theses Global), páginas Web de importantes organizaciones (World Health Organization y American Association on Intellectual and Developmental Disabilities), informes gubernamentales (p.ej., guías de Ministerios de Sanidad), currículos de acreditación (p.ej., Association of American Medical Colleges y World Federation for Medical Education), y estructuras de competencia diseñadas por asociaciones profesionales.

4. Selección de los estudios y extracción de datos

Se realizará el proceso de selección por dos revisores de manera independiente. La de-duplicación inicial de los resultados de búsqueda será ejecutada mediante instrumentos automatizados (EndNote y Rayyan) antes de proceder al análisis, seguido por una comprobación manual de posibles duplicados residuales. El proceso seguirá dos fases:

1. Examen de título y resumen: todos los registros recogidos serán analizados por título y resumen a la luz de los criterios predefinidos de inclusión y exclusión, utilizando el software Covidence (Veritas Health Innovation). Los estudios potencialmente relevantes serán pasados a la fase siguiente.
2. Revisión del texto completo: Los textos completos de los estudios potencialmente relevantes serán recuperados y evaluados a la luz de los criterios de inclusión y exclusión. Cualquier discrepancia entre los 2 revisores independientes, en cualquiera de las etapas de análisis será resuelta mediante discusión y consenso. Si éste no se alcanzara, será consultado un tercer revisor para el arbitraje final. El proceso de selección del estudio será presentado en un diagrama de flujo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses).

Los datos serán extraídos por 2 revisores independiente utilizando una forma estandarizada, que incluya la información sobre: autores, año de publicación, país, información sobre los autores, objetivo, diseño, población, intervención, elementos a evaluar y resultados. Se ejecutará la extracción de datos mediante plantilla personalizada (Microsoft Excel or Google Sheets). Para asegurar la consistencia y fiabilidad de la extracción de datos, la plantilla estandarizada será comprobada en una muestra de apro-

ximadamente 5 a 10 estudios incluidos por ambos revisores antes de realizar el proceso completo de extracción. Cualquier discrepancia en la extracción de datos será resuelta mediante discusión y consenso entre los 2 revisores, con la mediación de un tercer revisor si fuese necesario.

5. Síntesis de datos

La síntesis de los datos será principalmente de carácter narrativo, ofreciendo un resumen descriptivo de las características de los estudios incluidos. Esto supondrá agrupar los estudios por los temas clave, como puede ser el contenido educativo, las metodologías de enseñanza y los resultados a ser evaluados. Los análisis descriptivos cuantitativos (p.ej., frecuencias y porcentajes) se realizarán para presentar las tendencias generales y las distribuciones de las características del estudio (p. ej., año de publicación, localización geográfica, diseño del estudio, población objeto del estudio). El análisis temático se utilizará para identificar, analizar e informar los patrones del artículo y los mensajes clave relacionados con los programas educativos, las actuales carencias y las oportunidades para mejorar la formación médica en la atención a personas con síndrome de Down y otras discapacidades. La información y conocimientos extraídos de los estudios serán presentados para delinear o trazar su real valor como base de evidencia. No se ejecutará ningún meta-análisis porque queda fuera de nuestra revisión exploratoria que se centra en un trazado y síntesis de la literatura de que disponemos.

6. Consulta de expertos

Se consultarán expertos en este campo para que validen los hallazgos y ofrezcan nuevas consideraciones. Tras la síntesis de los datos iniciales, se consultará a un panel de entre 3 y 5 expertos en educación médica y/o atención a las personas con síndrome de Down u otras discapacidades en las escuelas de medicina. Este panel incluirá de manera explícita “expertos por su experiencia”, lo que significa que serán individuos con discapacidad y sus cuidadores, reconociendo así sus inigualables conocimientos en las experiencias vividas y las necesidades en la atención. Estos expertos serán elegidos sobre la base de su experiencia clínica,

sus contribuciones académicas y su dedicación en esta área. La consulta tendrá lugar mediante entrevistas semiestructuradas en una encuesta online para: (1) validar los hallazgos preliminares y su interpretación, (2) identificar algunas ausencias o temas emergentes no identificados en la búsqueda de la literatura, y (3) reunir observaciones sobre la aplicabilidad e implicaciones de los resultados de cara a la educación médica y la práctica clínica. La contribución de los expertos quedará integrada en la sección de discusión y utilizada para informar nuestras recomendaciones.

IV. RESULTADOS

Los resultados de esta revisión proporcionarán una visión global de cómo es la formación médica sobre la atención de personas con síndrome de Down u otras discapacidades, identificando las carencias y las oportunidades para mejorar los currículos y los planes educativos. Tales hallazgos deben informar el desarrollo de intervenciones y políticas educativas más eficientes, pudiendo así contribuir a la formación de profesionales más capaces y empáticos en su función de atender a esta población.

Se desarrollará meticulosamente una carta de flujo PRISMA-ScR actualizada y se incluirá en esta sección para poder visualizar y representar claramente y de forma completa todo el proceso de selección realizado en este estudio, desde los resultados iniciales de la búsqueda hasta los últimos trabajos incluidos. Esta representación gráfica mejorará la transparencia y replicabilidad de nuestros métodos, y permitirá a los lectores seguir la progresión de cada artículo a lo largo del cribado y de las fases de elegibilidad.

V. DISCUSIÓN

1. Hallazgos previstos

Los resultados de esta revisión poseen el potencial para ejercer su impacto sobre la educación médica y la práctica clínica, al identificar los fallos y las oportunidades de mejora en la formación sobre la atención que se debe prestar a las personas con síndrome de Down y otras discapacidades del desarrollo. Sin embargo, cabe anticipar algunas limitaciones, como son la heterogeneidad de los estudios y la escasez de investigación en el contexto de las escuelas de medicina. Las estrategias para aminorar estas limitaciones incluyen la adopción de métodos robustos de síntesis y las consultas a expertos para contextualizar estos hallazgos.

En esta sección presentamos una discusión detallada y comprensiva de los hallazgos previstos y sus implicaciones, en consonancia con los estándares de los rigurosos protocolos académicos.

Sobre la base de la metodología propuesta, prevemos que esta revisión exploradora revelará un importante vacío en la educación médica pregraduada que concierne específicamente a la atención a las personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales y del desarrollo. Esperamos identificar que, si bien existe una creciente conciencia sobre la importancia de los cuidados inclusivos, la puesta en práctica del contenido curricular y de experiencias prácticas sigue siendo inconsistente e insuficiente en muchas instituciones médicas. Prevemos que nuestros resultados indicarán un déficit en el conocimiento y en la confianza de los estudiantes de medicina en relación con el manejo de las complejidades de salud y problemas de comunicación propias de esta población, así como en la persistencia de sesgos o nociones preconcebidas, potencialmente exacerbadas por la ausencia de experiencias significativas de aprendizaje. Además, esperamos delinear varias estrategias pedagógicas y oportunidades de aprendizaje experiencial que, aunque existentes, pueden no estar suficientemente integradas o evaluadas de una manera sistemática.

2. Comparación con trabajos anteriores

Como se destacó en la sección de Introducción, las anteriores revisiones sistemáticas en esta área se han centrado predominantemente en la formación postgraduada o en una más amplia

conceptualización sin examinar en profundidad el currículum médico pregraduado. Por ejemplo, Adirim et al. [8] realizaron una revisión sistemática enfocada en la formación médica post-graduada adecuada para atender a la discapacidad intelectual. Nuestra revisión exploradora se distingue en que su foco exclusivo está centrado en la educación médica pregraduada, abordando por ello un crítico vacío en la literatura relativa a la formación del futuro médico en sus inicios. Al identificar el actual contenido educativo, los enfoques pedagógicos y las percepciones del estudiante en esta etapa formativa, podremos ofrecer una base más poderosa para llevar a cabo intervenciones en los planes de estudio que sean precoces y eficientes. Nuestros hallazgos facilitarán una comparación directa con las necesidades identificadas en los niveles más avanzados de formación, señalando en dónde las competencias fundamentales precisan un reforzamiento para que la atención sea compasiva y eficiente.

3. Puntos fuertes y limitaciones del protocolo

Este protocolo muestra varios puntos fuertes metodológicos, incluida la adhesión a los esquemas ya establecidos (Arksey y O'Malley [17], Levac et al. [18], y el JBI), y una estrategia de búsqueda comprehensiva en múltiples bases de datos y fuentes de literatura gris en inglés, portugués y español. Haberse registrado en OSF y el seguimiento de las guías de PRISMA-ScR favorecen la transparencia y aminoran el sesgo. La inclusión de “expertos por experiencia” (individuos con discapacidad intelectual y sus cuidadores) en el panel de consultas a expertos representa una fortaleza que asegura que los resultados se vean informados por las experiencias vividas.

Las limitaciones incluyen la potencial heterogeneidad y la escasez de la investigación centrada en la educación médica pregraduada. Esta escasez puede limitar la síntesis cuantitativa, aumentando la dependencia en el análisis narrativo. La limitación de la investigación a los idiomas elegidos puede dejar fuera una investigación importante. La naturaleza de una revisión exploradora implica que no se llevará cabo un meta-análisis. La dependencia en datos secundarios obliga a que la calidad de la información conseguida sea contingente con la información ofrecida en los estudios primarios.

4. Directrices futuras e implicaciones para la política y la práctica

Las perspectivas generadas por esta revisión podrán dar forma a la futura investigación y a iniciativas prácticas. Estas directrices futuras incluyen: (1) el desarrollo riguroso y la evaluación de intervenciones educativas innovadoras (p.ej., planes de estudios de inmersión y programas interprofesionales), (2) investigación sobre las barreras a, y los facilitadores de, los cambios curriculares en las escuelas de medicina, y (3) estudios longitudinales que evalúen el impacto de la mejoría en la formación de la práctica clínica y los resultados en la salud de las personas con SD y otras discapacidades intelectuales. Estos resultados podrán informar las políticas y orientaciones educativas, mediante la acreditación, en los planes de estudio de la carrera, de instrumentos que sirvan para integrar competencias esenciales en la atención de esta población. El objetivo último es nutrir un ecosistema educativo que produzca profesionales inclusivos mejor preparados y con empatía.

5. Plan de difusión

Se implementará un plan de difusión que sea poderoso. Los resultados serán sometidos a publicación en revistas de primera línea, con revisión por pares, especializadas en educación médica y salud en la discapacidad. Los hallazgos serán presentados en conferencias y jornadas científicas nacionales e internacionales. Se desarrollarán resúmenes de tipo ejecutivo y materiales de comunicación para comités de planes de estudio, juntas profesionales y organizaciones de apoyo a la discapacidad. Haciendo disponibles el protocolo y los datos en el OSF se asegurará que el acceso sea público y haya transparencia. En la difusión, se pretende mantener una implicación activa con las comunidades de personas con discapacidad y sus cuidadores, con el fin de asegurar que la investigación esté informada por las necesidades derivadas de sus experiencias vividas.

VI. CONCLUSIONES

Esta revisión de carácter exploratorio abordará una carencia importante en la literatura, al analizar la formación médica en el tema de la atención a personas con síndrome de Down y otras discapacidades en las facultades de medicina. Los resultados podrán ofrecer mejoras en los planes de estudio y los programas médicos, contribuyendo así a la formación de profesionales con mejor capacitación y empatía para atender a esta población que presenta un mayor riesgo de tener problemas de salud.

La contribución de este trabajo es fundamental para dar una nueva forma a la educación médica pregraduada, promoviendo una abordaje más inclusivo y equitativo en el cuidado de las personas con discapacidad. Mediante la oferta de una localización detallada de la literatura y la identificación de áreas críticas de intervención, esta revisión tiene el potencial de influir de manera directa en la formación de la próxima generación de médicos, preparándolos para ofrecer los cuidados de salud centrados en la persona. La iniciativa refuerza la base centrada en la evidencia a la hora de tomar decisiones curriculares y pedagógicas y cataliza la necesaria transformación para alcanzar un cuidado de la salud más inclusivo y compasivo.

Los pasos siguientes consistirán en realizar búsquedas y seleccionar estudios, extraer y sintetizar datos, consultar con expertos y difundir los resultados en revistas, jornadas y conferencias. Esperamos que esta revisión quede finalizada en 12 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nong P, Raj M, Creary M, Kardia SLR, Platt JE. Patient-reported experiences of discrimination in the US health care system. *JAMA Netw Open*. Dec 1, 2020;3(12):e2029650. [doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29650] [Medline: 33320264]
2. Iezzoni LI, Rao SR, Ressalam J, et al. Physicians' perceptions of people with disability and their health care. *Health Aff (Millwood)*. Feb 2021;40(2):297-306. [doi: 10.1377/hlthaff.2020.01452] [Medline: 33523739]
3. Lagu T, Haywood C, Reimold K, DeJong C, Walker Sterling R, Iezzoni LI. 'I am not the doctor for you': physicians' attitudes about caring for people with disabilities. *Health Aff (Millwood)*. Oct 2022;41(10):1387-1395. [doi: 10.1377/hlthaff.2022.00475] [Medline: 36190896]
4. Murphy NA, Alvey J, Valentine KJ, Mann K, Wilkes J, Clark EB. Children with medical complexity: the 10-year experience of a single center. *Hosp Pediatr*. Aug 2020;10(8):702-708. [doi: 10.1542/hpeds.2020-0085] [Medline: 32699000]
5. Roux AM, Rast JE, Shea LL. Family perceptions of health care access for autistic young adults receiving disability services. *Pediatrics*. Apr 1, 2022;149(Suppl 4):e2020049437S. [doi: 10.1542/peds.2020-049437S] [Medline: 35363289]
6. Atenção à saúde da pessoa com deficiência no sistema único de saúde - SUS. Ministério da saúde Departamento de ações programáticas estratégicas; Brasil. 2009. URL: <https://www.gov.br/saude/pt-br/search?origem=form&SearchableText=Atenção> [Accessed 2025-05-29]
7. Agrawal S, Kalocsai C, Capponi P, et al. "It was great to break down the walls between patient and provider": liminality in a co-produced advisory course for psychiatry residents. *Adv in Health Sci Educ*. May 2021;26(2):385-403. [doi: 10.1007/s10459-020-09991-w]
8. Adirim Z, Sockalingam S, Thakur A. Post-graduate medical training in intellectual and developmental disabilities: a systematic review. *Acad Psychiatry*. Jun 2021;45(3):371-381. [doi: 10.1007/s40596-020-01378-8] [Medline: 33433827]
9. Agic B, Fruitman H, Maharaj A, et al. Advancing curriculum development and design in health professions education: a health equity and inclusion framework for education programs. *J Contin Educ Health Prof*. 2023;43(4S):S4-S8. [doi: 10.1097/CEH.0000000000000453] [Medline: 35940600]
10. Medical futility and disability bias: part of the bioethics and disability series. National Council on Disability (NCD). 2019. URL: https://www.ncd.gov/assets/uploads/reports/2019/ncd_medical_futility_report_508.pdf [Accessed 2025-05-05]
11. Kirshblum S, Murray R, Potpally N, Foye PM, Dyson-Hudson T, DallaPiazza M. An introductory educational session improves medical student knowledge and comfort levels in caring for patients with physical disabilities. *Disabil Health J*. Jan 2020;13(1): 100825. [doi: 10.1016/j.dhjo.2019.100825] [Medline: 31401186]
12. Haverkamp SM, Barnhart WR, Robinson AC, Whalen Smith CN. What should we teach about disability? National consensus on disability competencies for health care education. *Disabil Health J*. Apr 2021;14(2):100989. [doi: 10.1016/j.dhjo.2020.100989] [Medline: 32952097]
13. Chardavoyne PC, Henry AM, Sprow Forté K. Understanding medical students' attitudes towards and experiences with persons with disabilities and disability education. *Disabil Health J*. Apr 2022;15(2):101267. [doi: 10.1016/j.dhjo.2021.101267] [Medline: 35094955]
14. Bowen CN, Haverkamp SM, Karpiak Bowen S, Nye G. A call to action: preparing a disability-competent health care workforce. *Disabil Health J*. Oct 2020;13(4):100941. [doi: 10.1016/j.dhjo.2020.100941] [Medline: 32467076]
15. Rosenberg S, Carulla LS, Rosen A. Mental health reform in Australia - unfinished business. *BJPsych Int*. Nov 2023;20(4):99-101. [doi: 10.1192/bji.2023.19] [Medline: 38029430]

16. Hamilton P, Coey-Niebel C, McCaig J, et al. Evaluation of Inter-Professional Education (IPE) with medical, nursing and pharmacy students through a simulated IPL educational intervention. *Int J Clin Pract.* Nov 2021;75(11):e14725. [doi: 10.1111/ijcp.14725] [Medline: 34382304]
17. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* Feb 2005;8(1):19-32. [doi: 10.1080/1364557032000119616]
18. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* Sep 20, 2010;5:69. [doi: 10.1186/1748-5908-5-69] [Medline: 20854677]
19. Peters MDJ, Godfrey CM, Khalil H, McInerney P, Parker D, Soares CB. Guidance for conducting systematic scoping reviews. *Int J Evid Based Healthc.* Sep 2015;13(3):141-146. [doi: 10.1097/XEB.000000000000050] [Medline: 26134548]
20. Tricco AC, Lillie AC, Zarin W, et al. PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation. *Ann Intern Med.* Oct 2, 2018;169(7):467-473. [doi: 10.7326/M18-0850] [Medline: 30178033]
21. Foster ED, Deardorff A. Open Science Framework (OSF). *J Med Libr Assoc.* 2017;105(2). [doi: 10.5195/jmla.2017.88] [Medline: 5370619]
22. Paez A. Gray literature: an important resource in systematic reviews. *J Evid Based Med.* Aug 2017;10(3):233-240. [doi: 10.1111/jebm.12266] [Medline: 28857505]
23. Babineau J. Product review: covidence (systematic review software). *J Can Health Libr Assoc.* 2014;35(2):68. [doi: 10.5596/c14-016]
24. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-341. [doi: 10.1016/j.ijsu.2010.02.007] [Medline: 20171303]
25. Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E. JBI's systematic reviews. *Am J Nurs.* 2014;114(7):49-54. [doi: 10.1097/01.NAJ.0000451683.66447.89]
26. Popay J, Roberts H, Sowden A, Petticrew M, Arai L, Rodgers M, et al. Guidance on the conduct of narrative synthesis in systematic reviews a product from the ESRC methods programme. Lancaster University. 2006. URL: https://www.researchgate.net/publication/233866356_Guidance_on_the_conduct_of_narrative_synthesis_in_systematic_reviews_A_product_from_the_ESRC_Methods_Programme [Accessed 2025-05-25]
27. Thomas J, Harden A. Methods for the thematic synthesis of qualitative research in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol.* Jul 10, 2008;8:45. [doi: 10.1186/1471-2288-8-45] [Medline: 18616818]
28. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JP, Rothstein HR. *Introduction to Meta-Analysis.* 2nd ed. Hoboken, USA; 2021. [doi: 10.1002/9781119558378] ISBN: 9781119558378

2.

Una revisión de los ensayos clínicos registrados sobre el síndrome de Down

Emily Denne, Marie Moore Channell, Nicole White, Deborah Fidler, Nicole Baumer, Jianhua Wu, Ignacio E. Tapia, Tanya Froehlich, Sigan Hartley, Anna J. Esbensen.

*Division of Developmental and Behavioral Pediatrics,
Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati,
OH, USA*

*Department of Speech and Hearing Science, University of
Illinois Urbana-Champaign, Urbana, IL, USA*

*Department of Pediatrics, University of Cincinnati College of
Medicine, Cincinnati, OH, USA*

*Department of Human Development and Family Studies,
Colorado State University, Fort Collins, CO, USA*

*Department of Pediatrics, Children's Hospital Colorado,
University of Colorado, Aurora, CO, USA*

*Department of Kinesiology and Health, Georgia State
University, Atlanta, GA, USA*

*Division of Pediatric Pulmonology, Department of Pediatrics,
University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL,
USA*

*Human Development and Family Studies, University of
Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA*

*A Review of Clinical Trials in Down Syndrome. Int Rev Res Dev Disabil. 2025 ;
69: 1–49. doi:10.1016/bs.irrdd.2025.09.002.*

RESUMEN

El síndrome de Down (SD) es una condición neurogenética que impacta cada año a miles de individuos, sus familias y sus comunidades. Por su relativamente alta prevalencia y por las comorbilidades asociadas a su diagnóstico, se ha convertido en un creciente foco de ensayos clínicos. En un esfuerzo por revisar el alcance de las intervenciones en esta población a lo largo del tiempo, hemos revisado la página <https://clinicaltrials.gov/> para analizar los ensayos clínicos realizados en el SD. El objetivo fue valorar las dianas de los ensayos clínicos en los individuos con SD, describir los cambios ocurridos a partir del proyecto INCLUDE, e identificar las ausencias en las dianas de los ensayos ejecutados.

De los 138 ensayos relacionados con el SD registrados en <https://clinicaltrials.gov/>, aparecieron las siguientes condiciones diana (en algunos ensayos abordaron más de una condición): Funcionamiento motor (n = 46); Cognición (n = 24); Enfermedad de Alzheimer (n = 17); Sueño (n = 12); Habilidades adaptativas de la vida diaria (n = 11); Leucemias (n = 10); Comunicación (n = 7); Prenatal (n = 4); Dental (n = 3); Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (n = 3); Otros (n = 13; cualquier categoría con <3 ensayos registrados).

En conjunto y considerando todas las condiciones, el número y variedad de ensayos clínicos en el SD ha aumentado de forma sustancial a partir del proyecto INCLUDE. Se analizan y discuten las implicaciones derivadas de los resultados obtenidos y la dirección que en el futuro ha de seguir cada una de las áreas investigadas.

I. INTRODUCCIÓN Y FUNDAMENTOS

El síndrome de Down (SD) es en la actualidad la causa genética más prominente de discapacidad intelectual con una tasa de prevalencia que se aproxima a 1 por 700 nacimientos vivos (Parker et al., 2010). Ha pasado ya casi siglo y medio desde que se descubrió y se inició la investigación sobre el SD: fue en 1866 cuando el médico Langdon Down diferenció por primera vez el síndrome de Down de otras causas de discapacidad intelectual y de desarrollo (DID). No fue hasta casi un siglo después, a finales de los 1950, cuando el genetista Jerome Lejeune y sus colaboradores descubrieron la causa cromosómica del SD - la trisomía total o parcial del cromosoma 21 (Antonarakis et al.; 2020; Gautier y Harper, 2009). Este descubrimiento condujo a la categorización de 3 formas distintas de SD: la trisomía (una tercera copia del cromosoma 21), la translocación (un trozo de cromosoma 21 es translocado a un cromosoma diferente), y el mosaicismo (en el conjunto de células solo una fracción tiene una copia tercera de cromosoma 21; Antonarakis et al., 2020.). La trisomía es la causa más frecuente de SD que viene a ser el 95% de todos los diagnósticos, seguida por la translocación (3%) y mosaicismo (2%; Antonarakis et al., 2020). Estas causas diferentes de SD juegan su papel en el grado de presentación de los marcados rasgos físicos, médicos y cognitivos asociados al síndrome de Down. Sin embargo, las diferencias individuales en su presentación no están solamente relacionadas con las causas genéticas (Karmiloff-Smith et al., 2016), y la presentación entre quienes tienen trisomía y translocación puede ser indistinguible.

La aneuploidía que es responsable del diagnóstico de SD va asociada a varios rasgos frecuentes relacionados con la salud y el desarrollo, los cuales varían en su grado de presentación en los distintos individuos. La investigación realizada sobre estos rasgos se ha concentrado en el cribado, diagnóstico y tratamiento de los distintos problemas médicos (Bull et al., 2022), los problemas de conducta (Määttä et al., 2006), las cualidades y problemas cognitivos (Silverman., 2007), la demencia (de Oliveira y de Paula Faria, 2022), y la prevención de la mortalidad temprana (O’Leary et al 2018). De manera progresiva, se han ido desarrollando las intervenciones farmacológicas, terapéuticas, quirúrgicas, y las basadas en el empleo de diversos instrumentos con el fin de mejorar los resultados en los individuos con SD y sus problemas

comórbidos. Estas intervenciones han sido desarrolladas y probadas de una manera sistemática mediante ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCTs por sus siglas en inglés). Mientras que el primer RCT fue descrito en 1946 (Bhat, 2010), la inclusión de personas con discapacidad intelectual y del desarrollo en los RCTs ha sido mucho más lenta. Esto puede deberse en parte al ableísmo en los 1960s derivado de la convicción de que los individuos con SD no deberían recibir una intervención médica salvadora de la vida, especialmente en la infancia (Spiker, 2011). No fue hasta los 1970s cuando diversas piezas clave de legislación que incluían el *Rehabilitation Act* de 1973 promovieron la inclusión de las personas con discapacidad intelectual en la investigación (NCD, 2024). Con todo, muchos ensayos excluyen de manera explícita a las personas con discapacidades de su participación. Por ejemplo, en un análisis de 300 RCTs publicados en 6 revistas médicas importantes entre 2007 y 2011, el 90% excluían a las personas con discapacidad intelectual de la participación, a pesar de la evidencia de que el 70% de estos ensayos hubiesen sido apropiados para personas con discapacidad mediante ligeras modificaciones (Feldman et al., 2014). Hasta la fecha, 1.219 ensayos incluidos en ClinicalTrials.gov han sido registrados como condiciones diana y rasgos asociados con la discapacidad intelectual (<0,02% de todos los ensayos registrados) a pesar de que la evidencia que sugería que las discapacidades intelectuales impactan a alrededor del 1% de los individuos de una manera global (Maulik et al., 2011). Se necesitan RCTs para personas con discapacidad intelectual y del desarrollo en general y con el SD de manera específica, dirigidos a mejorar los resultados en toda una serie de problemas médicos concurrentes, así como en los problemas de carácter motor, habilidades cognitivas y del lenguaje y conducta.

II. COMORBILIDADES MÉDICAS EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

Se estima que entre el 50 y el 80% de las personas con SD padecen al menos un problema médico concurrente (Bull et al., 2022). Mediante un examen sistemático de los estudios publicados, se han descrito los siguientes problemas médicos como relativamente frecuentes (incidencias >30%) en las personas con SD: problemas de audición (75%), problemas de visión (60-80%), apnea obstructiva del sueño (AOS; 50-79%), otitis media con efusión (50-70%), problemas dermatológicos (56%), enfermedad tiroidea (50%), cardiopatías congénitas (40-50%), dificultades de alimentación (31-80%), infecciones respiratorias (20-36%), y problemas de autoinmunidad (13-39%; Bull et al., 2022). Los adultos con SD también se enfrentan a unas tasas más altas de aparición temprana de enfermedad de Alzheimer (70%; Hartley et al., 2015; Holland et al., 1998) y una mayor incidencia de sobrepeso / obesidad (34-38%; Burke et al., 2018; Capone et al., 2018).

Menos frecuentes (tasas de incidencia <30%), pero aun así superiores a las de la población general son: hipodondia (23%), atresia gastrointestinal (12%), autismo (7-19%), hipotiroidismo (2,7%), crisis epilépticas (1-13%), problemas hematológicos (1-10%), inestabilidad atlantoaxial sintomática (1-2%), enfermedad de Hirschsprung (<1%), hipertiroidismo (0,6-3%) y enfermedad de Moyamoya (0,03%; Bull et al., 2022). Además, los niños con SD se enfrentan a tasas más altas de leucemia mieloide aguda, 2-3%; Creutzig et al., 1996) y se han descrito tasas mayores de osteoporosis (9%) en los adultos. Para afrontar esta mayor frecuencia de comorbilidades médicas asociadas al diagnóstico de SD, son críticas las intervenciones farmacológicas y terapéuticas capaces de apoyar a las personas a la hora de mejorar su calidad de vida y de prolongar su esperanza de vida. En la actualidad, esta esperanza de vida está 20 puntos por debajo de la observada en la población general (Capone et al., 2018).

1. Perfil motórico

Además del señalado aumento de incidencias en muchos problemas médicos, las personas con SD muestran

frecuentemente un retraso en su desarrollo motor al compararlos con sus pares neurotípicos. Tanto en el desarrollo del motor grueso (Malak et al., 2015; Winders et al., 2019) como del motor fino (Ferreira-Vasques y Lamônica, 2015), las personas con SD afrontan un programa propio de su desarrollo, con alto grado de heterogeneidad entre individuos dentro de esta dimensión. La cronología y la trayectoria seguida por los niños en la adquisición de las habilidades de motor grueso varían ampliamente —mucho más que en los niños neurotípicos los cuales van adquiriendo las habilidades de manera más predecible (Winders et al., 2019). En los lactantes con SD, la velocidad de adquisición de habilidades motoras (voltearse, sentarse, etc.) está retrasada frecuentemente y la intensidad de este retraso aumenta conforme la habilidad se hace más compleja y requiere mayor coordinación muscular (Pereira et al., 2013). Además, los bebés adquieren el hito de la marcha independiente a una media de 2 años, es decir, 1 año de retraso en comparación con sus pares (Winders et al., 2019; Wu et al., 2007). Llegando a la niñez temprana, la adquisición de habilidades de motor grueso, como son el correr y saltar, sigue siendo retrasada; con todo, no se ve grandemente afectado el límite superior del desarrollo individual (Palisano et al., 2001). Es decir, los niños con SD pueden adquirir el conjunto completo de habilidades, si bien a una velocidad considerablemente más lenta y con un patrón de movimientos sustancialmente menos desarrollado (Beerse et al., 2022; Beerse et al., 2019; Wu y Ajsafe, 2014; Wu et al., 2015). En la adolescencia, a menudo han de ejercitar el equilibrio, el control postural y la coordinación de movimientos dentro de sus capacidades de motor grueso (Galli et al., 2008; Jain et al., 2021; Rigoldi et al., 2011). Estas dificultades con las habilidades de motor grueso persisten en la edad adulta (Quinzi et al., 2022). Gracias a los avances en las técnicas y prácticas terapéuticas, dirigidas a mejorar la velocidad de desarrollo motor grueso, se han conseguido pequeñas mejorías en las habilidades motóricas tempranas, como son el volteo, el salto, el sentarse y la marcha, si bien siguen estabilizadas otras habilidades motrices como son el correr, el saltar y el subir escaleras (Palisano et al., 2001; Winders et al., 2019). Es preciso prestar apoyos para favorecer el desarrollo motor, el equilibrio y la postura a lo largo de toda la vida.

2. Perfil cognitivo

También existen puntos fuertes y dificultades en la cognición que son especiales del SD, concretamente en lo que se refiere a la memoria y a la función ejecutiva (FE). Tanto en la memoria a corto plazo, como en la operativa (o de trabajo) o en la de a largo plazo, muestran frecuentemente problemas y retrasos en la adquisición de esas habilidades (Godfrey y Lee, 2018). Estos retrasos en las habilidades han sido descritos constantemente cuando se comparan con las de sus pares, si bien los patrones quedan menos definidos al compararlas con las de sus pares con otras discapacidades intelectuales y del desarrollo (Godfrey y Lee, 2018). Más concretamente, muestran con frecuencia una debilidad relativa en la memoria verbal a corto plazo y en la memoria explícita a largo plazo, compensada por una relativa fortaleza en la memoria implícita (Jarrold et al., 2018). La FE se encuentra impactada también, como se observa en las habilidades de interconexión necesarias para centrarse en una conducta que vaya dirigida hacia un objetivo (Hughes, 2011). Los componentes básicos como son la inhibición, la capacidad de cambio y la memoria operativa, son más débiles en las personas con SD si se comparan con los de sus pares neurotípicos (Tungate y Conners, 2021).

3. Perfil del lenguaje

El lenguaje se desarrolla de forma más lenta en los niños con SD al compararlo con el de sus pares neurotípicos (McDuffie et al., 2017). La habilidad lingüística está compuesta de la fonología (reglas para combinar sonidos), sintaxis (modo de secuenciar las palabras), pragmática (el contexto social del lenguaje), morfología (estructura de las palabras) y semántica (significado de las palabras). En los individuos con SD se aprecia una predisposición a demorar la adquisición de cada una de estas áreas del desarrollo del lenguaje, lo que impacta en su capacidad global para comunicarse y comprender a quienes se comunican con ellos (Andreou y Katsarou, 2016; Smith et al., 2027). Con frecuencia muestran una relativa fortaleza en las habilidades del lenguaje receptivo si se compara con las del lenguaje expresivo (Fidler, 2005; Finestack y Abbeduto, 2010; Mason-Apps et

al., 2020). Además, la gesticulación en edades tempranas es tan fundamental para la adquisición del lenguaje en los niños con SD como en los neurotípicos, y los niños con SD muestran una adquisición menos poderosa de la gesticulación temprana (Özçalışkan et al., 2017). Para complicar más el desarrollo del lenguaje, es mayor el riesgo que los niños con SD tienen de sufrir otitis media, los que puede contribuir a una pérdida de audición que impacte sobre la adquisición del lenguaje (Martin et al., 2009). Además, los problemas de inteligibilidad de su lenguaje pueden ser explicados, al menos en parte, por los peculiares rasgos de su cavidad oral (lengua más grande, boca más pequeña) (Martin et al., 2009). En conjunto, estos rasgos de lenguaje que son específicos del síndrome son dianas potenciales para mejorar los resultados en las personas con SD.

4. Perfiles conductuales, sociales y emocionales

El perfil psicosocial asociado al SD es distinto del observado tanto en las personas neurotípicas como en las que tiene otros tipos de discapacidad intelectual y del desarrollo. Bebés y niños pequeños muestran relativa facilidad en el desarrollo temprano de las habilidades sociales (Fidler, 2006; Fidler et al., 2008). Una vez que entran en la etapa escolar, cuando aumentan las exigencias cognitivas para un buen funcionamiento social, muestran con frecuencia mayores dificultades que las de sus pares neurotípicos de similar edad cronológica o mental (Cebula et al., 2010; Næss et al., 2017). Si se analizan las habilidades individuales, los niños y adolescentes muestran dificultad en las áreas de la cognición social (p. ej., mirar una situación con perspectiva, resolver un problema social) y para iniciar las interacciones sociales; como contraste, la conducta prosocial, el juego interactivo y las conductas empáticas mantienen una mayor igualdad con las de sus pares (Cebula et al., 2010; Channell et al., 2023; Næss et al., 2017). Tanto en la niñez como en la vida adulta, muestran menores conductas maladaptativas en comparación con las personas con otros tipos de discapacidad intelectual y del desarrollo (Di Nuovo y Buono, 2011; Esbensen et al., 2010). Aun así, son corrientes los problemas de conducta, habiéndose descrito que el 94% de los niños con SD muestran al menos un problema de conducta una vez a la semana (Patel et al., 2018). Aparecen problemas como: negarse

a cumplir una tarea, escapadas, agresión, sentarse y negarse a moverse, resistencia a los cambios, impulsividad, no respetar los límites, conductas de auto-estimulación, compulsividad, hacerse el foco de atención, dificultad para esperar, evitación, soliloquios, ansiedad/tristeza, autolesiones, pensamiento obsesivo (Patel et al., 2018). Muchos de estos problemas de conducta presentes en la niñez han sido comprobados también la edad adulta, y se ha observado que nuevas dificultades conductuales y/o cambios en su gravedad pueden llegar a formar parte de la expresión clínica propia de la enfermedad de Alzheimer (Dykens, 2007; Jenkins et al., 2025; Urv et al., 2008).

III. EL PROYECTO INCLUDE DE LOS NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH

Cuando en 2018 los *National Institutes of Health (NIH)* reconocieron que las personas con SD afrontaban problemas concurrentes de carácter médico, cognitivo y conductual, lanzaron el proyecto INCLUDE (INvestigation of Co-occurring conditions across the Lifespan to Understand Down syndromE), contribuyendo de ese modo a aportar incrementos progresivos en la financiación de la investigación sobre el SD (Bardham et al., 2024). Al examinar estos concurrentes problemas, la investigación espoleada por el proyecto INCLUDE pudo no sólo mejorar la calidad de vida y la salud en general de las personas con SD sino también profundizar en sus concurrentes problemáticas (Bardham et al., 2024). El proyecto INCLUDE ha aumentado de manera significativa la financiación en apoyo de la investigación en personas con SD, desde una media de \$23.21 (SD=\$6.14) millones por año (2011-2017) a una media de \$85.69 (SD=\$32.79) millones por año (2018-2022; NIH, 2022). El objetivo del proyecto INCLUDE fue asegurar la financiación para la investigación sobre las necesidades de salud en las personas con SD. A este fin, uno de los objetivos nucleares fue aumentar la representación de los individuos con SD en los ensayos clínicos. Con el fin de identificar las oportunidades de investigación ofrecidas para mejorar los resultados en estas personas, resulta beneficioso examinar el impacto del proyecto INCLUDE sobre el número y los tipos de ensayos clínicos que han recibido financiación en el campo del SD.

1. Tipos de ensayos clínicos

Los ensayos clínicos realizados de manera formal se remontan a principios de los 1900s y han sido definidos como el estudio prospectivo de una intervención que tiene lugar en seres humanos, cuando se los compara con un grupo control (Friedman et al., 2015). Obligadamente, los ensayos clínicos abarcan la observación, medición y documentación de los cambios que derivan de una intervención que puede ser de carácter médico, terapéutico, educativo, diagnóstico o de procedimientos (Friedman, 2015). Los ensayos clínicos están organizados en fases, de la 1 a la 4, para categorizar la progresión que va desde la prueba de concepto a las intervenciones apoyadas empíricamente.

Los estudios de la fase 1 son por lo general de pequeña escala y permite obtener evaluaciones y juicios sobre la practicabilidad y tolerabilidad/seguridad/inocuidad de una intervención. Las recomendaciones relativas al tamaño de la muestra están por lo general entre 20 y 80 pacientes en las poblaciones neurotípicas (Pourhoseingholi et al., 2013). Los de la fase 2 son de mayor escala (generalmente, entre 100 y 200 participantes), y están diseñados para perfilar la eficacia e inocuidad de la intervención, documentar los efectos secundarios y refinar más cuidadosamente los rangos de una dosificación apropiada (Friedman et al., 2015; Pourhoseingholi et al., 2013). Las fases 1 y 2 pueden incluir estudios controlados y no controlados. Los estudios de fase 3 de nuevo aumentan la escala de participantes y están diseñados para valorar la eficacia de la intervención sobre un resultado diana. El tamaño de la muestra de participantes oscila notablemente, desde unos pocos cientos a varios miles, dependiendo del problema elegido como diana del estudio y de las mediciones clave que identifiquen los resultados obtenidos (Ellenberg, 1989). Por último, los estudios en fase 4 normalmente se realizan tras la aprobación del órgano regulador y evalúan la monitorización continuada de la eficacia de la intervención en el contexto del mundo real, por lo que a menudo incluyen varios miles de participantes (Friedman, 2015).

Los ensayos son definidos, además, por la utilización de la asignación aleatoria (aleatorización, randomización) y por la realización del estudio con enmascaramiento, “a ciegas”¹. Muchos ensayos, especialmente en las fases 2 y 3, utilizan la asignación aleatoria: asignan al azar a los pacientes a los distintos grupos de tratamiento o intervención de forma que se minimicen los sesgos en la selección, y de este modo se asegura la eficacia de la intervención al comparar con el grupo que no ha recibido tratamiento (Kang et al., 2008). La asignación aleatoria es considerada como el estándar de oro para poder evaluar un cambio (Scott et al., 2002). El enmascaramiento o estudio “a ciegas” reduce el impacto del sesgo al evaluar el cambio y aumenta la objetividad. Los ensayos pueden ser simple-ciego

¹Seguimos la nomenclatura española, tomada de: B. Ruiz-Antorán y J.A. Sacristán. *Ensayos clínicos. Farmacoepidemiología. Farmacoeconomía*. Cap. 12 en: *Farmacología Humana*, 7ª edición (J. Flórez, A. Mediavilla, C. Avendaño, dirs. Elsevier, Barcelona 2015).

(el participante desconoce lo que se le ha asignado), o doble-ciego (el participante y el investigador desconocen lo asignado), o triple ciego (participante, investigador y analizadores de los datos desconocen lo asignado) (Day y Altman, 2000). Un ensayo que se realiza sin enmascaramiento se denomina ensayo abierto. Generalmente se emplea en diseños posteriores del ensayo, o cuando el enmascaramiento no resultaría ético o haría imposible la realización del ensayo (Higgins et al., 2024).

Los ensayos clínicos son el instrumento crítico que permite avanzar en las opciones y el conocimiento médico. Su naturaleza controlada permite probar de manera cuidadosa el valor de una intervención, y son diseñados para obtener conclusiones claras y objetivas en relación con la seguridad, practicabilidad y eficacia de una intervención (Friedman et al., 2015). Consiguen auténticos avances en las técnicas terapéuticas, los métodos quirúrgicos e intervenciones de largo alcance que van a mejorar la calidad de vida en personas que presentan toda una estela de problemas. En consecuencia, es importante comprender y estar documentados sobre los ensayos clínicos en el SD a la hora de evaluar el alcance de las intervenciones diseñadas para esta población.

2. Crecimiento del interés centrado en la investigación sobre el síndrome de Down

La investigación sobre el SD ha recibido creciente atención en los últimos años, y eso incluye la nueva financiación (p. ej., el proyecto INCLUDE), los esfuerzos de instituciones solidarias (p. ej., National Down Syndrome Society; Hendrix et al., 2021), y los avances científicos mediante el aumento de publicaciones centradas en el SD (p. ej., Huang et al., 2024). Todos estos esfuerzos han sido peldaños importantes a la hora de mejorar las opciones de tratamiento y el enfoque terapéutico para las personas con SD. En consecuencia, vigilar y rastrear el progreso de los ensayos clínicos que tienen como diana a las personas con SD es una actividad crítica para poder informar a los profesionales, familiares y pacientes sobre el estado actual de la investigación y el potencial o posibilidad de nuevas e innovadoras intervenciones.

Para rastrear el curso de los ensayos clínicos, principalmente en los Estados Unidos de América y, hasta cierto punto, en otras naciones, se desarrolló la página de Internet www.ClinicalTrials.gov

en respuesta al *Food and Drug Administration Modernization Act* de 1997 (Zarin et al., 2011). El lanzamiento de www.ClinicalTrials.gov en el año 2.000 marcó el comienzo de un registro de ensayos clínicos, con el objetivo principal de poder seguir y documentarse sobre los compuestos farmacológicos que estuviesen en proceso de desarrollo para tratar enfermedades graves o mortales. Desde 2.000, el registro se ha ido desarrollando en cuanto a la complejidad y alcance de la información que se describe. El registro da cuenta de los estudios en curso o ya terminados en cada estado de USA, así como de los realizados en numerosos países (Zarin et al., 2011). Los patrocinadores del ensayo, investigadores y gestores del proyecto vierten su información sobre el estudio directamente a www.ClinicalTrials.gov. Esta información no es revisada por el gobierno USA en cuanto a seguridad, precisión o grado de aptitud, sino que queda almacenada y públicamente disponible en el registro de ensayos clínicos. Sin embargo, no todo ensayo clínico realizado desde el año 2000 es registrado necesariamente en www.ClinicalTrials.gov. Por eso es posible que ensayos en curso o ya realizados puedan no figurar en la base de datos si quedan fuera de las condiciones exigidas por la ley USA para ser registrados. Hasta diciembre de 2024, se han registrado más de 500.000 ensayos en www.ClinicalTrials.gov.

3. Revisión de www.ClinicalTrials.gov

En un esfuerzo por revisar el alcance de las intervenciones que se han ido realizando a las personas con SD a lo largo del tiempo, acudimos a www.ClinicalTrials.gov en búsqueda de los ensayos clínicos llevados a cabo sobre el SD. Los objetivos de esta investigación han sido: 1) evaluar los temas-diana de los ensayos clínicos, 2) describir los cambios observados tras la entrada de INCLUDE y 3) identificar las ausencias en las dianas elegidas para los ensayos clínicos.

Para examinar los ensayos clínicos anteriores y los que todavía están en fase de realización, buceamos en www.ClinicalTrials.gov con los términos “Down” y “Trisomía 21”. Esta búsqueda nos proporcionó 389 estudios registrados entre 1999 y 2024. Se revisaron los estudios registrados que cumplieran los criterios de ensayo clínico (en fases 1-4) e incluyeran a personas con SD. Tras esta revisión, sólo 138 estudios registrados estaban 1)

relacionados con el SD y 2) eran un auténtico ensayo clínico. Dos de nuestros investigadores leyeron mediante registro todos los detalles de cada estudio ofrecido por www.ClinicalTrials.gov. Ellos dos, de forma independiente, elaboraron categorías de los estudios en función de la patología o condición diana del ensayo. La coincidencia entre ambos investigadores fue moderada con una kappa de Carter de 0,60. Se generó el consenso sobre las categorías de la condición diana y se resolvió cualquier desacuerdo entre ellos.

Extrajimos la información a partir de www.ClinicalTrials.gov y para cada condición diana resumimos lo siguiente: características de la muestra (número de ensayos clínicos, año del registro de inicio, rango de edad incluida en el ensayo, tamaño de la muestra, porcentaje, incluidas las personas con mosaicismos y translocación), diseño del estudio (duración del estudio, diseño del ensayo, tipo de intervención, fase del ensayo), y productividad (porcentaje de ensayos terminados, porcentaje de ensayos con resultados señalados en www.ClinicalTrials.gov, y porcentaje de ensayos con publicación de los resultados). La información fue tomada directamente de www.ClinicalTrials.gov e introducida por los coordinadores del proyecto. Para cada ensayo, los coordinadores proporcionaron un título del estudio, la fase del ensayo (a veces señalaron dos fases en un único ensayo), etapa en que se encontraba el ensayo (p. ej., reclutamiento de participantes, en actividad pero no en reclutamiento, completado, terminado, desconocido), impresión general del ensayo, condición diana a estudiar, lugares de realización del estudio, criterios de inclusión/exclusión de los participantes, detalles del diseño del estudio, mediciones principales y secundarias de los resultados, nombres de los investigadores y sus colaboradores, estimaciones del tamaño de la muestra y fechas de registro del estudio. Después, para determinar las tasas de publicación de los ensayos realizados, buscamos los registros de publicaciones, con el número *National Clinical Trial* (NCT) de cada ensayo, y los nombres de los investigadores principales para cada condición diana. Se revisaron las publicaciones para confirmar que los autores de cada publicación, el año de publicación, el tamaño de la muestra y el método de intervención eran los señalados en www.ClinicalTrials.gov, y de ese modo determinar la tasa de publicación de los ensayos para cada una de las condiciones/patologías que habían figurado como diana del ensayo.

IV. RESUMEN DE LOS ENSAYOS ALEATORIZADOS Y CONTROLADOS (RCTS) PARA ESPECÍFICAS CONDICIONES DIANA

Aparecieron como condiciones diana en los ensayos clínicos aleatorizados y controlados (RCT por sus siglas en inglés) en individuos con SD entre 1999 y 2014 (con algunos ensayos tomando como diana más de una condición): el funcionamiento motor (n = 46), la enfermedad de Alzheimer (n = 17), el sueño (n = 12), las habilidades de la vida diaria (n = 11), las leucemias (n = 10), la comunicación (n = 7), la etapa prenatal (n = 4), la patología dental (n = 3), el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH, n = 3), otras (n = 13; cualquier categoría con < 3 ensayos registrados). En las tablas 1-3 se aprecia un resumen de las características de la muestra, diseño del estudio y productividad para cada condición diana. Aparecieron 52 ensayos clínicos sobre SD registrados en la etapa pre-INCLUDE (Mpor año=0,28, SD=0,58). Post-INCLUDE, entre 2018 y 2024 fueron registrados 86 ensayos clínicos (Mpor año=1,19, SD=2,06).

Tabla 1. Ensayos clínicos en el síndrome de Down, en función de la afectación diana – Características de la muestra

	N de ensayos clínicos	Años	Intervalo de edad (años)	Tamaño de la muestra		
				Rango	Media (SD)	Mediana
Funcionamiento motor	46	2007-2024	0-69	10-131	40,0(29,1)	31
Motor	5	2019-2024	3-18	10-38	23,2 (12,1)	18
Motor grueso		2007-2024	0-69	15-131	41,9(29,6)	32
Equilibrio	21	2017-2024	3-69	18-57	33,2 (10,3)	30
Activ. física	16	2007-2024	0-69	15-131	57,0(42,7)	40
Posición	4	2020-2023	6-25	20-60	35,5(17,2)	31
Cognición	24	2008-2023	0-80	12-230	76,3(7,1)	43,5
Enf. Alzheimer	17	2000-2024	14≥50	12-350		
Declive cognit.	2	2000-2002	≥50	350	NA	NA
Prevención	7	2012-2024	14-80	12-100	49,4(32,2)	42
Sueño	13	2006-2023	0≥18	6-300	68,1(78,5)	36
AVDs	11	2000-2023	0-17	26-350	141,5 (107,2)	129
Leucemia	10	1999-2023	0, ≥22	51-6720	1499,6 (2522,9)	27
Comunicación	7	2005-2024	0-21	6-120	49,1(42,8)	36
Prenatal	4	2001-2014	16-60	15-25000	7023,5/12027,1)	1472

Dental	3	2012-2024	4-70	20-40	26,7(11,6)	20
TDAH	3	2020-2024	6-24	60-100	76,0(21,2)	68
Otros	13	2007-2023	0-≥18	22-500	91,7(132,5)	46
Regresión	2	2013-2023	8-39	60-66	63,0(4,2)	63
Hipotiroidismo	2	2013-2021	2m-20añ	22-29	25,5(6,4)	25,5
Calidad vida	1	2007	0-19	500	NA	NA
Metab. óseo	1	2010	10-19	58	NA	NA
Oxigenación	1	2012	1m-2añ	48	NA	NA
Farmacocinét.	1	2021	8-12	44	NA	NA
Infección	1	2018	≥18	218	NA	NA
Dermatología	1	2020	12-50	46	NA	NA
Hematología	1	2022	18-45	36	NA	NA
Salud mental	1	2022	18-45	25	NA	NA
Visión	1	2022	≥5	40	NA	NA

Tabla 2. Ensayos clínicos en el síndrome de Down, en función de la afectación diana – Diseño del estudio

	Duración del estudio, rango (meses)	Duración del estudio, M (SD) (meses)	Aleatorizado y ciego/ Abierto/ Otros	No-farmaco lógico/ Médico/ Otros	Fase ensayo: 1/2/3/4/NA
Funcionamiento motor	1-18	3,6(3,9)	35/10/1	45/1/0	0/0/0/0/46*
Motor	1,5-6	2,9(2,1)	5/0	5/0/0	0/0/0/0/5
Motor grueso	1-18	3,7(4,0)	31/10/1	41/1/0	0/0/0/0/42
Equilibrio	1-6	2,6(1,4)	18/3/0	20/1/0	0/0/0/0/21
Activ. física	1-18	5,4(5,8)	10/5/1	16/0/0	0/0/0/0/17
Posición	2,25-3	2,8(0,4)	3/1/0	4/0/0	0/0/0/0/4
Cognición	1-19	5,2(3,9)	21/3/0	6/18/0	5/14/4/1/4
Enf. Alzheimer	10-48	21,7(14,6)	3/14/0	5/12/0	5/6/3/1/4
Deficite cognit.	36	36,0(0,0)	2/0/0	0/2/0	0/0/2/1/0
Prevención	0,5-19	4,0(1,4)	6/1/0	3/4/0	1/3/0/0/3
Sueño	2-12	9,5(10,0)	11/2/0	9/4/0	0/2/0/0/11
AVDs	1,25-36	9,4(10,8)	9/2/0	3/8/0	1/4/4/0/4
Leucemia	1,5-60	27,6(21,7)	1/9/0	0/9/1	2/3/6/0/0
Comunicación	3-12	6,8(3,5)	4/3/0	6/1/0	0/2/1/0/4
Prenatal	NA	NA	0/0/4	0/4/0	1/0/0/0/3
Dental	1-19	8,7(9,3)	3/0/0	1/2/0	1/2/0/0/1
TDAH	2-7,5	4,1(2,9)	3/0/0	0/3/0	1/1/0/1/0
Otros	2-24	8,2(7,9)	4/9/0	4/7/2	1/4/2/2/4
Regresión	3-7	5,0(2,8)	1/1/0	0/1/0	0/1/0/0/0
Hipotiroidismo	2-18	10,0(11,3)	1/1/0	0/1/0	0/0/0/1/1
Calidad vida	24	NA	1/0/0	0/0/1	1/0/0/0/0
Metab. óseo	15	NA	1/0/0	1/0/0	0/0/0/0/1
Oxigenación	NA	NA	1/0/0	1/0/0	0/0/0/0/1
Farmacocinét.	3	NA	1/0/0	1/0/0	0/0/0/0/1
Infección	2	NA	1/0/0	0/1/0	0/0/1/0/0
Dermatología	4	NA	0/1/0	0/1/0	0/1/0/0/0
Hematología	NA	NA	0/1/0	1/0/0	0/0/1/0/0
Salud mental	4	NA	0/1/0	0/1/0	0/0/0/1/0
Visión	NA	NA	1/0/0	0/0/1	0/1/0/0/0

*Varios autores indicaron dos fases para un único ensayo clínico. Ambas fases están incluidas en la tabla.

Tabla 3. Ensayos clínicos en el síndrome de Down, en función de la afectación diana – Productividad

	% estudios terminados	% resultados inscritos en www. ClinicalTrials.gov	% publicados
Funcionamiento motor	72%	13%	33%
Motor	80%	20%	20%
Motor grueso	71%	12%	33%
Equilibrio	76%	0%	29%
Activ. física	88%	31%	44%
Posición	50%	0%	50%
Cognición	63%	38%	62%
Enf. Alzheimer	35%	24%	82%
Declive cognit.	50%	0%	100%
Prevención	43%	29%	71%
Sueño	38%	23%	46%
AVDs	64%	55%	55%
Leucemia	20%	20%	50%
Comunicación	57%	14%	57%
Prenatal	100%	0%	100%
Dental	66%	33%	100%
TDAH	0%	0%	0%
Otros	69%	31%	69%
Regresión	50%	50%	0%
Hipotiroidismo	50%	100%	50%
Calidad vida	100%	0%	0%
Metab. óseo	100%	0%	100%
Oxigenación	100%	0%	0%
Farmacocinet.	100%	0%	100%
Infección	100%	100%	100%
Dermatología	0%	0%	100%
Hematología	100%	0%	100%
Salud mental	100%	100%	100%
Visión	0%	0%	100%

1. Funcionamiento motor

La mayor proporción de ensayos clínicos sobre el SD durante los últimos 20 años tuvo como diana el funcionamiento motor: 33%. Mediante estos estudios, iniciados entre 2007 y 2024, los ensayos se dirigieron a individuos de toda edad, desde bebés a adultos mayores (0-69 años). Los ensayos clínicos duraron como media

3,6 meses (SD=3,9, rango=1-18 meses), e incluyeron entre 10 y 131 participantes (M=40, SD=29,1). Alrededor del 5% de estos ensayos excluyeron de manera específica a las personas con mosaicismos o translocación. La mayoría de los estudios fueron RCTs: 76%; el resto fueron ensayos abiertos. De los ensayos sobre funcionamiento motor, el 33% había publicado datos y el 13% de los ensayos había informado de sus resultados en www.ClinicalTrials.gov. En estos estudios ninguno informó sobre la fase del ensayo. Pre-INCLUDE, la tasa de registro aumentó fuertemente hasta 5,38 (SD=3,89) por año. El funcionamiento motor fue dividido en sus enfoques hacia motor grueso o motor fino. Fueron minoría (11%) los ensayos registrados como motor fino. El resto se dedicó a las habilidades de motor grueso que incluían actividad física (8%), postura (10%), y equilibrio (50%). La inmensa mayoría de estos ensayos (98%) se refirieron a intervenciones no farmacológicas. En los diversos ensayos las intervenciones fueron fisioterapéuticas y programas dietéticos, programas de educación familiar o específicos del individuo, vibración de todo el cuerpo, tapiz cinético y suplementos de vitamina D. La mayoría de los ensayos evaluaron los cambios en el Índice de Masa Corporal como medición primaria de resultados, así como instrumentos de evaluación que demostraron los cambios en movilidad funcional, equilibrio y actividad física. Si bien se apreció un aumento generalizado en el número de ensayos registrados para cada condición diana post-INCLUDE (con la excepción de las habilidades de la vida diaria y el cribado prenatal), el incremento más marcado en los ensayos se dio en los ensayos sobre las habilidades motoras.

De manera ideal, los ensayos clínicos que tienen como diana a las funciones motoras de las personas con SD deberían ser realizados en cada etapa del desarrollo a lo largo de la vida. La mayoría de los ensayos registrados se centraron en los niños y adolescentes, y menos en bebés y adultos. Tanto la niñez como la adolescencia son periodos importantes cuando muchas de las habilidades claves de motor grueso y motor fino se están aprendiendo y preparando en su transición a la vida adulta (Jobling, 1998). Sin embargo, es importante invertir recursos de investigación para descubrir intervenciones motoras que sean eficaces también, tanto en la infancia como en la adultez. Las personas con SD muestran un significativo retraso en la trayectoria de su desarrollo, incluido el desarrollo motor, que se inicia ya en los primeros meses de

sus vidas, y estas brechas del desarrollo se amplían con la edad (Pereira et al., 2013).

Desarrollar e implantar estrategias eficientes de intervención temprana para los bebés con SD podrían reducir esta brecha en las habilidades motoras entre ellos y en relación con sus pares neurotípicos. Además, el éxito de la cirugía cardíaca en los niños con SD demuestra de qué modo las prácticas basadas en la evidencia no solo salvan las vidas de los bebés con SD, sino que también facilitan su desarrollo en otros dominios (incluidos los motores; Alsaied et al., 2016), indicando así la necesidad de considerar los resultados del funcionamiento motor en los ensayos clínicos con bebés con SD. Es igualmente importante invertir en recursos de investigación para desarrollar intervenciones eficientes en los adultos, especialmente en sus edades tardías. Debido a la regresión de la capacidad motora y a los problemas de sobrepeso y obesidad, comunes en los adultos (De Asúa et al., 2014; Quinzi et al., 2022), los adultos mayores con SD se mueven menos y se ejercitan menos físicamente, lo cual afecta a todos los aspectos de su calidad de vida.

La mayoría de los ensayos clínicos que tenían como diana las funciones motoras valoraron principalmente los resultados con instrumentos de evaluación motora y de equilibrio. Se admite que la intervención motora incrementa el desarrollo de las habilidades motrices al ampliar la capacidad de la habilidad motriz y mejorar su calidad. Sin embargo, el desarrollo de las habilidades motoras desencadena efectos en cascada con influencia en múltiples dominios. Por ejemplo, la adquisición de la marcha independiente de los bebés con SD amplía significativamente sus oportunidades de interactuar con las personas y con el ambiente (Yamauchi et al., 2019). De este modo, en la marcha independiente aparece un efecto en cascada sobre el desarrollo cognitivo y el lenguaje (Malak et al., 2013). Estos efectos en cascada no sólo ocurren en la infancia sino también, y mediante el desarrollo de la habilidad motora, en otras etapas a lo largo de su vida, incluidas la adolescencia y la adultez (Duan y Li, 2025). Por eso, recomendamos que en los futuros ensayos clínicos que tengan como diana la actividad motora incluyan evaluaciones de dominios múltiples y, de manera ideal, a lo largo de periodos más prolongados de tiempo.

Hasta la fecha, la mayoría de estos ensayos clínicos se centraron en las diversas modalidades de ejercicio, la dieta y las

intervenciones terapéuticas. Casi todos utilizaron intervenciones no farmacológicas. Reconocemos la importancia de todos los paradigmas tradicionales de intervención motora, dirigidos hacia importantes habilidades motoras de los que los individuos con SD se pueden beneficiar en su vida diaria. Sin embargo, hasta la fecha ha habido poca investigación mediante el ensayo clínico sobre innovadores instrumentos de apoyo y tecnologías de vanguardia para mejorar el funcionamiento motor en estas personas. Por ejemplo, muchos padres que tienen un bebé con SD pueden considerar la utilización de instrumentos de órtesis cuando entrenan la marcha, pero carecemos de conocimiento empírico sobre su impacto en la adquisición de la habilidad motora en el SD. Con el rápido avance de la ciencia y la tecnología, incluida la inteligencia artificial (IA), es obligado que los investigadores exploren innovadores instrumentos de apoyo y tecnologías, y examinen su eficacia para mejorar el aprendizaje de las habilidades motoras y reduzcan su regresión. La IA ha ofrecido ya oportunidades tanto para la evaluación (Duran et al., 2022) como para el tratamiento (Demirci et al., 2025) de problemas motores en individuos con otras causas de su retraso motor. Todas estas nuevas ideas y estrategias de intervención motora presentarán una vía factible para incrementar la actividad física y reducir el sobrepeso y la obesidad de las personas con SD, con el objetivo de mejorar sus estilos de vida a lo largo de sus vidas.

2. Cognición

El 17% de los ensayos clínicos registrados en www.ClinicalTrials.gov abordaron el tema de la cognición. Contemplaron cada etapa de edad, desde los bebés a los adultos mayores (0-80 años) y fueron iniciados entre 2008 y 2023. Los ensayos duraron, como media, 5,2 meses ($SD=3,9$, rango = 1,19 meses). El tamaño de las muestras osciló entre 12 y 230 participantes ($M=76,3$, $SD=7,1$). La mayoría de los estudios culminaron en datos publicados (62%) y alrededor de un tercio habían informado los resultados a www.ClinicalTrials.gov. Una proporción sustancial (42%) excluyó específicamente a personas con mosaicismo y el 21% excluyó a quienes tenían translocación. La mayoría (88%) de los estudios fueron RCTs y el resto (12%) fueron ensayos abiertos. El 75 % de los estudios analizó intervenciones farmacológicas.

La mayor proporción fue dedicada a evaluar la seguridad. En cuanto a las fases siguientes del ensayo, muchos abordaron la mejoría en la memoria operativa o de trabajo, la FE, el desarrollo neurocognitivo, los cambios en los mecanismos biológicos que subyacen en los deterioros cognitivos, y la recuperación de la función cognitiva después de la anestesia. Las técnicas de intervención farmacológica abordaron la glulisina intranasal, Basmisanil (RG1662), clorhidrato de memantina, clorhidrato de donepezilo, risvastigmina, cerebrolisina, bumetanida, sagramostin, AEG0217, nicotina, scilo-inositol y catequina del té verde. Otros tratamientos terapéuticos alternativos incluyeron la terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, intervenciones cognitivas y conductuales, estimulación de la frecuencia gamma, estimulación del nervio hipogloso, tecnología de la realidad virtual y suplemento de oxígeno. A menudo los cambios fueron valorados mediante evaluación neurocognitiva estándar y mediciones de las respuestas de los padres. La mayoría de los ensayos sobre cognición fueron informados como de fase 1-2 (18% fase 1, 50% fase 2, 14% fase 3, 4% fase 4, 14% fase desconocida). Pre-INCLUDE, se registraron una media de 0,69 (SD=089) ensayos clínicos por año. Post-INCLUDE, aumentó a 1,13 (SD=1,36) por año. Aunque se ha progresado en avanzar en nuestra comprensión general de diversos aspectos del fenotipo cognitivo del SD, mucho de este conocimiento no ha sido todavía traducido en abordajes de intervención efectiva selectiva para este síndrome.

La presencia de modelos de ratón a principios de los 2000s permitió realizar notables avances en nuestra comprensión de las intervenciones farmacológicas dirigidas a ampliar las posibilidades cognitivas de las personas con SD (Das y Reeves, 2011).² En sincronía con ello, el primer RCT farmacológico que atendió a la cognición en personas con SD fue registrado en 2008. Las siguientes intervenciones farmacológicas registradas se dividieron generalmente entre 1 de estas 2 clases: inhibidores de la

²**Nota del Ed.** Realmente, los modelos de ratón estuvieron ya disponibles en los 1990s. V.: Escorihuela RM, Fernández-Teruel A, Vallina IF, Baamonde C, Lumberras MA, Dierssen M, Tobena A, Flórez J. A behavioral assessment of Ts65Dn mice: a putative Down syndrome model. *Neuroscience Letters* 1995; 199: 143-146.

acetilcolinesterasa (p. ej., donepezilo, galantamina, rivastigmina) y antagonistas del receptor glutamato (p. ej., memantina; Livingstone et al., 2015). Por lo general estos ensayos farmacológicos no han conseguido efecto alguno (Costa et al., 2002; Goeldner et al., 2022; Kishnani et al., 2009). Un tema clave que puede haber impedido la detección de un efecto del tratamiento en estos ensayos es la selección de las mediciones que detectan el resultado para un uso correcto, como objetivo final del tratamiento. Numerosos estudios publicados hasta la fecha han seleccionado mediciones globales de la cognición en su conjunto como objetivo final del tratamiento (p. ej., Spiridigliozzi et al., 2019), que probablemente difuminan los efectos del tratamiento que puede impactar de una manera más precisa aspectos más específicos de los procesos cognitivos, como son: la memoria operativa, la atención, y otros aspectos del procesamiento informativo. Las mediciones disponibles actualmente de estas dimensiones fueron diseñadas para su utilización en la población general de niños y adultos y por ello frecuentemente demuestran propiedades psicométricas de compromiso en su uso en SD (Schworer, 2022). Otros ensayos han seleccionado medidas indirectas en el informe, que pueden conducir a un sesgo por parte del informante y a un efecto placebo (p. ej. Goeldner et al., 2022).

Y existe otro problema en la selección de mediciones de los resultados relacionado con elementos de confusión en la interpretación y la adulteración de la tarea. Muchas de las mediciones diseñadas para captar aspectos de la cognición exigen lenguaje y gestos motores que son propios de la naturaleza de la tarea (p. ej., en el método de respuesta que se le exige). Puesto que el lenguaje y las habilidades motoras se encuentran debilitados en el SD, pueden confundir la interpretación del funcionamiento cognitivo como tal. Por eso se está trabajando actualmente para identificar mediciones con las mejores propiedades psicométricas para los ensayos en personas con SD, y los investigadores están empezando a ponerse de acuerdo en los principios que guíen la selección de mediciones apropiadas que mejoren el diseño de los ensayos clínicos en esta población (Esbensen et al., 2017).

Más allá de las dificultades metodológicas que en la actualidad se están contemplando, otra oportunidad futura a incorporar en los ensayos sobre tratamientos cognitivos está relacionada con el uso de abordajes de intervención en el desarrollo y la conducta,

y especialmente los que pueden ser implantados en situaciones naturales en el contexto de las rutinas diarias. La intervención llevada a cabo por los padres para promover la adquisición temprana de las habilidades cognitivas es un abordaje prometedor cuya puesta en práctica y eficacia han sido demostradas en muestras pequeñas de padres e hijos con SD (Colaïanni et al., 2025; Fidler et al., 2021). En sus entrevistas, los cuidadores identifican numerosas ventajas de este abordaje, incluidas la conveniencia de su puesta en acción en casa y la oportunidad de crecer en su juego de habilidades parentales (Walsh et al., 2024). Sin embargo, la indagación futura habrá de ser sensible a posibles inconvenientes en los abordajes mediados por los padres, ya que pueden incrementar la carga de los cuidados y las tensiones propias del funcionamiento diario familiar (Walsh et al., 2024). No obstante, es posible que las intervenciones sobre el desarrollo llevadas a cabo en el ambiente familiar se generalicen a la vida diaria y conduzcan a un cambio en los resultados. Además, un abordaje con enfoque comunitario en el diseño de intervención puede mejorar la utilización y aceptación de las actividades de intervención mediadas por los padres (Walsh, 2023).

3. Enfermedad de Alzheimer

Se registraron varios ensayos clínicos (12%) sobre la enfermedad de Alzheimer en la población con SD entre 2000 y 2024. En general incluyeron participantes mayores, con edades entre 14 y ≥ 50 años. El tiempo de estudio fue entre 10 y 48 meses ($M=21,7$ años, $SD=14,6$). El tamaño de la muestra osciló entre 12 y 350 personas ($M=109,5$, $SD=103,6$). Se publicaron la mayoría de los estudios (82%), y un cuarto de ellos expuso sus resultados en www.ClinicalTrials.gov. Alrededor del 30% excluyeron de manera específica a los individuos con mosaïcismo, y uno lo hizo a quienes tenían translocación. El 82% fueron ensayos clínicos abiertos; el 32% en fase 2, el 26% en fase 1, el 16% en fase 3, el 5% en fase 4 y el 21% en fase no especificada. La mayoría de los ensayos trataron de intervenciones farmacológicas (71%), el resto de intervenciones terapéuticas alternativas. Las intervenciones farmacológicas tenían como objetivo por lo general mejorar la memoria en su conjunto o retrasar los declives en memoria. Incluían tanto suplementos dietéticos (vitamina E y catequina

del té verde) como fármacos (glulisina intranasal, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, sargramostim, vacuna beta amiloide ACI-24, ION269 como terapia dirigida al RNA, el inhibidor de la cinasa DYRK1A Leucettinib-21). Por otra parte, los tratamientos no farmacológicos fueron programa de ejercicio y estimulación de frecuencia gamma. Para valorar la eficacia de estas intervenciones, se utilizaron evaluaciones estándar para medir la memoria o el estado mental (que generalmente abarcaban a múltiples dominios cognitivos incluidas la atención, la memoria y el procesamiento visoespacial). Pre-INCLUDE se registraron una media de 0,32 (SD=0,92) ensayos clínicos por año. Esto aumentó post-INCLUDE a 1,38 (SD=0,92) ensayos por año; es decir, la cifra se cuadruplicó. Los ensayos en la enfermedad de Alzheimer fueron subdivididos en dos grupos: los que tenían como diana las etapas preclínicas, dirigidos a prevenir o diferir las etapas clínicas de la enfermedad con el apoyo de los biomarcadores propios de la patología temprana (41%), y los enfocados a retrasar el declive cognitivo tras el comienzo de la demencia (12%).

El foco de muchos de los más recientes ensayos clínicos se ha centrado en intentos de prevención, específicamente, para retrasar o interrumpir la formación de placas de beta-amiloide en el cerebro. Por ejemplo, el estudio ABATE recientemente lanzado utiliza una vacuna anti-amiloide y el ensayo ALADDIN investiga el donanemab, un anticuerpo monoclonal que tiene como diana y desplaza a las placas de beta-amiloide (Berroeta et al., 2025). El estudio HERO que ha sido lanzado también este año está examinando el fármaco ION269, un oligonucleótido antisentido, diseñado para interrumpir la producción de placas de amiloide (Berroeta et al., 2025).

El aumento de ensayos clínicos para la enfermedad de Alzheimer en el SD ha sido subvencionado por INCLUDE (*Trials Ready Cohort-Down Syndrome* [TRC-DS]) y por NIA (*Alzheimer's Clinical Trials Ready Cohort->Down Syndrome* [ACTC-DS]), ambas fuertes instituciones que proporcionan infraestructura para llevar a cabo ensayos clínicos e incluir en ellos a los adultos con SD. Tanto TRC-DS como ACTC-DS mantienen fuertes lazos con grandes estudios en diversos sitios sobre la historia natural de la enfermedad de Alzheimer en el SD, como son el *Alzheimer Biomarkers Consortium-Down Syndrome*, *Down Syndrome Barcelona Neuroimaging Initiative*, y *Horizon21*. Estos

grupos han trabajado para armonizar secciones de su protocolo de investigación con el avance de la ciencia especializada en mediciones válidas de resultados en memoria y estado mental, y para establecer biomarcadores de imagen (PET y MRI) y de biofluidos (p. ej., líquido cefalorraquídeo y plasma/suero) en etapas tempranas y tardías de la patología de la enfermedad de Alzheimer (Aschenbrenner et al., 2021; Fortea et al., 2021; Schworer et al., 2024). La información generada por estos grandes consorcios de investigación, y sus esfuerzos para armonizar los protocolos, han tenido un papel fundamental para dirigir el diseño de los ensayos clínicos en esta área, incluidas la edad de selección de los participantes, el objeto de la intervención, y las mediciones de los resultados cognitivos (p. ej., Ivan et al, 2025; Krinsky-McHale et al., 2022; Zammit et al., 2024).

Vislumbrando el futuro, podemos anticipar el crecimiento de ensayos clínicos farmacológicos centrados en la prevención o demora de la formación de placas amiloides, así como ensayos clínicos que apuntan a la otra patología de la enfermedad que incluye los ovillos neurofibrilares tau. Es también posible que haya un incremento de ensayos clínicos dirigidos a construir una resistencia frente a la patología temprana (p. ej., la deposición de amiloide y de tau), o la resiliencia a esta patología (es decir, demorar el declive cognitivo y funcional) en los adultos con SD, centrándose en los factores del estilo de vida (p. ej., la actividad física, la dieta MIND, y las actividades que ejercitan lo cognitivo). Esta resistencia puede ser también reforzada mediante la prevención y tratamiento de problemas médicos concurrentes (p. ej., la hiperlipidemia, obesidad, diabetes, apnea del sueño) que contribuyen a la neuroinflamación, a la disfunción metabólica, a los problemas cerebrovasculares u otros procesos implicados en esa más amplia cascada en que se desenvuelve la patología de la enfermedad de Alzheimer (Boyle et al., 2025).

4. El sueño

Alrededor del 9% de los ensayos clínicos sobre el SD abordaron el sueño y fueron iniciados entre 2006 y 2023. Su duración osciló entre 2 y 12 meses ($M=9,5$, $SD=10,0$), e incluyeron como media a 68,1 participantes ($SD=78,5$, rango entre 6 y 300; rango de edad entre 0 y >18 años). Cerca de

la mitad de los ensayos (46%) culminaron en publicaciones. Alrededor de un cuarto de estos ensayos incluyeron un informe de sus resultados en www.ClinicalTrials.gov. Muchos de estos ensayos (31) excluyeron a individuos con mosaicismo o translocación. De estos ensayos, el 85% fueron RCTs y el resto fueron estudios abiertos. El 70% de los ensayos sobre sueño incluyeron intervenciones no farmacológicas, mientras que el 30% restante incluyó alguna forma de medicación. La mayoría de estas intervenciones fueron diseñadas a analizar la calidad global del sueño en las personas que tenían SD y apneas obstructivas del sueño (AOS). Varias de estas intervenciones fueron también diseñadas con el fin de mejorar el funcionamiento cognitivo diurno en los niños con AOS. En tal caso, el tratamiento incluía oxígeno en sus diversas modalidades, presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), implantación de un estimulador nervioso, y un instrumento *Self-Supporting Nasopharyngeal Airway* (ssNPA). Otras intervenciones descritas incluían la administración de atomoxetina o de oxibutinina así como programas conductuales/educativos de tratamiento del sueño. La mayoría de estos ensayos clínicos no dieron información sobre su fase (85%; 15% en fase 2). Pre-INCLUDE, la media de ensayos clínicos específicos sobre sueño en el SD registrados fue 0,26 (SD=0,56). Post-INCLUDE, la media subió a 1 por año (SD=1,69).

La media de ensayos clínicos sobre sueño en las personas con SD se cuadruplicó en el periodo post-INCLUDE. Con todo, sigue habiendo sustanciales lagunas en la comprensión del sueño de estas personas, lo que limita nuestra capacidad de ofrecer la mejor atención a esta población vulnerable, pese a haber avanzada de manera significativa en este campo. Las AOS prevalecen notablemente y están ampliamente documentadas en todas las edades de las personas con SD, debido a sus características orofaciales y a la obstrucción de las vías respiratorias altas (Jayaratne et al., 2017). Sin embargo, la fisiopatología de las AOS en el SD es compleja, e incluye una interconexión entre la anatomía craneofacial, el tono neuromuscular y la dinámica de las vías respiratorias altas (Dumortier y Bricout, 2020).

Muchos individuos con SD entre 0 y 18 años muestran alguna forma de AOS, incluso en ausencia de los síntomas informados por los padres (ronquidos, suspiros; Marris et al., 2016). Cuando se comparan con personas con SD que no muestran AOS, se ha

apreciado que van asociadas a diversos rasgos clínicos como son la disfunción diastólica, la enfermedad cardiovascular y la hipertensión (Horne et al., 2019; Konstantinopoulou et al., 2016); lenguaje y habilidades de la FE más pobres (Soltani et al., 2023); aumento de los problemas de conducta (Anand et al., 2021); salud dental más pobre (Durban et al., 2019); y tasas altas de sueño durante el día (Konstantinopoulou et al., 2016). Es de notar que no se ha estudiado sistemáticamente una medición directa de la dinámica de las vías respiratorias altas durante el sueño en las personas con SD, lo que representa una carencia crítica en el conocimiento que podría dar forma a la identificación de subgrupos fenotípicos. Algunos de éstos podrían ser más sensibles en su respuesta a las nuevas intervenciones farmacológicas, como es la combinación atomoxetina/oxibutinina, la cual tiene como diana el tono muscular de las vías respiratorias altas y la capacidad de respuesta del geniogloso (Combs et al., 2023). Los actuales instrumentos diagnósticos, incluido el test doméstico o familiar de apnea del sueño, tienen una validez limitada en los individuos con SD (Cielo et al., 2023).

Por añadidura, las actuales clasificaciones de la gravedad de las AOS se basan en los tradicionales umbrales del índice apnea/hipopnea obstructiva (Malhotra et al., 2021), que pueden no reflejar con exactitud los resultados clínicos o la carga sintomática de un individuo con SD. Ello subraya la necesidad de disponer de criterios específicos de gravedad basados en los resultados funcionales o del desarrollo, y no en mediciones polisomnográficas convencionales. Además de las AOS, persiste una limitación en la investigación en los trastornos centrales del sueño, las anomalías en la arquitectura del sueño, y el papel potencial de la alteración en los sistemas de neurotransmisores que van asociados a los desequilibrios en la dosis génica del cromosoma 21. Además, faltan estudios sobre los patrones de duración del sueño y la variabilidad del sueño de noche a noche en las personas con SD, pese a la evidencia que sugiere que tanto la reducción en la duración como el aumento en la variabilidad en la hora de sueño pueden contribuir a los problemas de conducta durante el día y a un peor estado salud (Hitani et al., 2017). En otro orden de cosas, no se conoce bien la relación bidireccional entre la calidad del sueño y la función adaptativa durante el día. Son escasos los estudios longitudinales de cohorte que evalúen el impacto de los trastornos del sueño sobre

el desarrollo cognitivo, la salud cardiovascular y la calidad de vida en las personas con SD, especialmente pasada la primera niñez; y es notable su ausencia en relación con la intersección entre los trastornos del sueño y el comienzo temprano de la patología propia de la enfermedad de Alzheimer que afecta a muchos adultos.

Van surgiendo oportunidades de promover nuevos abordajes mediante IA y otros instrumentos de aprendizaje para identificar patrones polisomnográficos y biomarcadores que sean específicos del SD, no fácilmente identificables con las interpretaciones convencionales del sueño, y que puedan revelar nuevos fenotipos y dianas de tratamiento personalizado. Finalmente, las disparidades en el acceso a los cuidados recomendados para el sueño (Williamson et al., 2023), especialmente entre las poblaciones con SD poco atendidas y minoritarias, no están bien exploradas e inadecuadamente presentes en la literatura, lo que representa una barrera en la equidad sanitaria que aumenta los ya complejos problemas a la hora de ofrecer a esta población una atención médica al sueño basada en la evidencia.

5. Habilidades de la vida diaria

Los ensayos clínicos registrados que abordaron el tema de las habilidades adaptativas de la vida diaria (AVDs) fueron de alrededor del 8%. Las personas incluidas en estos ensayos fueron niños y adolescentes con edades entre 0 y 17 años. Los ensayos se iniciaron entre 2000 y 2023, y duraron como media 9,4 meses (SD=10,8, rango 1,2-36 meses). Los ensayos incluyeron entre 26 y 350 participantes (M=141,4, SD=107,2). Alrededor de la mitad (55%) de los ensayos terminaron en una publicación y la misma proporción incluyó sus resultados en www.ClinicalTrials.gov. De estos ensayos, el 27% excluyó a las personas con mosaicismos y el 15% también a quienes tenían translocación. La mayoría de los ensayos (82%) fueron RCTs y el resto fueron estudios abiertos. El 73% fueron intervenciones médicas y el resto utilizó una intervención terapéutica no farmacológica. La diana de los tratamientos fue la mejoría de las AVDs y la maduración, evaluadas mediante mediciones estándar de conducta adaptativa y evaluaciones psicomotoras. Estas intervenciones, mediante suplementos y medicación, consistieron en ácido fólico, donepezilo, rivastigmina y L-tiroxina. De los ensayos, el 64 fueron

de fase 1-2 (8% fase 1, 31% fase 2, 31% fase 3) y el resto no informó la fase. Pre-INCLUDE, la media de ensayos fue 0,47 (SD=0,77) por año. Post-INCLUDE, los ensayos descendieron ligeramente en número a 0,25 (SD=0,46) por año.

Estos ensayos se limitaron a la población de niños y adolescentes y ninguno a la población adulta. La adultez es un periodo en el que aumenta la independencia de las personas con SD. La destreza en las AVDs, que incluyen las actividades domésticas, la competencia financiera y tecnológica y la habilidad para desarrollar las tareas propias de la vida diaria, permite a los individuos mantener esta independencia. Con todo, estas habilidades empiezan a declinar pasados los 40 años de vida en los adultos con SD (Matthews et al., 2018). Aquí, investigar la prevención y el tratamiento de la pérdida de habilidades puede ser importante para prolongar la independencia en los adultos mayores con SD.

En los diversos ensayos sobre las AVDs, para evaluar la eficacia del tratamiento la mayoría utilizó las *Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS)* u otra forma de información de los padres, como medición primaria o secundaria de los resultados. El informe de los padres puede ofrecer una visión comprehensiva del funcionamiento de su hijo y tienden a ser en cierto modo comparables a las mediciones directas de la conducta (Bennetts et al., 2016). No obstante, sus informes varían en precisión debido a factores demográficos y pueden verse influidos por el propio sesgo de los padres y la conceptualización de lo que constituyen las conductas esperadas y las problemáticas (Bennett et al., 2016). En los futuros ensayos habrán de incluirse otras evaluaciones objetivas y directas, con el fin de superar estas limitaciones inherentes a los informes paternos.

Otras dificultades metodológicas limitan la generalización e interpretación de los hallazgos obtenidos en los diversos ensayos clínicos sobre las AVDs. De los que informaron los tipos de puntuación sobre los que se apoyaban en las mediciones de resultados, todos utilizaron un cambio en las puntuaciones estándar o puntuaciones equivalentes en edad para una determinada medición. Tanto las puntuaciones estándar como las equivalentes en edad son transformación de una puntuación bruta para ofrecer información sobre la actividad del individuo, en relación con una muestra normativa. Ambos métodos de puntuación no son sensibles a los pequeños, y sin embargo relevantes, cambios.

Otros métodos de puntuación, como son los valores de escala de crecimiento, son significativamente más sensibles a un cambio que las puntuaciones brutas, las equivalentes en edad o las puntuaciones estándar (Kwok et al., 2022). Recomendamos que los investigadores consideren estas mediciones alternativas de los cambios, como los valores de escala de crecimiento, para captar sutiles desviaciones de las AVDs.

Hubo, además, una gran variabilidad en los criterios de inclusión y exclusión entre los diversos ensayos clínicos, y varios de ellos exigieron una puntuación de la medición por encima de la puntuación suelo (es decir, la menor puntuación posible) para poder ser incluidos en el ensayo. Al eliminar sistemáticamente a los que tenían el funcionamiento más bajo en una determinada medición, se crea una intervención que es posiblemente ineficaz para quienes muestran la mayor dificultad, o se falla en captar los auténticos efectos de una intervención, si esa intervención es sólo eficaz para quienes muestran el funcionamiento más bajo y disponen de más campo para mejorar. En los futuros ensayos clínicos, los investigadores se pueden beneficiar de imponer unos criterios de inclusión y exclusión menos restrictivos en sus ensayos sobre las AVDs.

6. Leucemias

El 7% de los ensayos registrados en www.ClinicalTrials.gov abordaron las leucemias en las personas con SD. Incluyeron el primer ensayo registrado sobre SD en 1999 y los demás estudios hasta el año 2023. De estos ensayos, se incluyeron personas de cualquier edad (entre 0 y >22 años). Su duración fue de 27,6 meses (SD=21,7, rango=1,5-60 meses). Los tamaños de la muestra fueron grandes en relación con otros ensayos en el SD, oscilando entre 51 y 6.270 individuos (M=1499, SD=2.552,9). En varios estudios, las personas con SD formaban parte de estudios más grandes de niños sin SD que examinaban las opciones de tratamiento de la leucemia, pero no eran el único grupo como objetivo del tratamiento. La mitad de los estudios terminaron en una publicación y el 20% informó sobre sus resultados en www.ClinicalTrials.gov. Ninguno de los estudios excluyó a las personas con mosaicismo o translocación. La mayoría (90%) fue ensayo de tipo abierto, y el 10% fueron RCTs. El 90% correspondió a una intervención farmacológica. Los

estudios abordaron el tratamiento de la leucemia medido por las tasas de remisión, tasas de supervivencia y tasas de toxicología dependiendo de la fase del ensayo. Se abordaron diversas formas de leucemia sometidas a quimioterapia, que comprendió a la leucemia mielocítica aguda (AML por sus siglas en inglés), leucemia mielocítica juvenil (JMML) y leucemia linfoblástica aguda (ALL). Todos los ensayos fueron de fase 1-3 (18% fase 1, 27% fase 2, 55% fase 3). Pre-INCLUDE, se registraron una media de 0,26 (SD=0,45) ensayos por año. Post-INCLUDE, aumentó a 0,63 (SD=0,52) ensayos por año.

Los ensayos clínicos que tenían por objeto la leucemia fueron los más antiguos en ser informados, remontándose a 1999. La media del número de ensayos por año sobre la leucemia se ha triplicado desde el proyecto INCLUDE. Importante fue que la mitad de estos ensayos iban dirigidos a individuos con SD y con leucemia, mientras que el resto incluyó específicamente a personas con SD, pero no iba dirigido sólo a ellos. Si bien sólo una pequeña fracción de personas con SD desarrollan leucemia (2-3%; Creutzig et al., 1996), eso supone que la tasa es 20-30 veces mayor que la descrita en niños neurotípicos (Robison, 1992). De los ensayos sobre leucemia, todos menos uno (un ensayo sobre cribado) implicaron la intervención farmacológica y fueron abordados todos los diversos subtipos frecuentes de leucemia. Estos ensayos sirven como ejemplo importante de cómo la inclusión de personas con SD en los ensayos ha mejorado la atención a los individuos, tengan o no SD.

Hasta la fecha, los resultados para los niños con SD y AML han mejorado y se acercan al 90% con una tasa de supervivencia de 5 años (Taub et al., 2017). Con todo, los niños con SD y ALL no responden al tratamiento tan bien como sus pares neurotípicos y en conjunto tienen resultados peores (Buitenkamp et al., 2014). Los niños con SD y leucemia también afrontan una toxicidad más grave y efectos asociados de la quimioterapia que los demás (Xavier y Taub, 2010). Este peculiar curso y pronóstico de la leucemia en los niños con SD, así como su mayor sensibilidad a la quimioterapia, aconsejan el desarrollo de investigaciones más dirigidas y enfocadas.

7. Comunicación

El 5% de los ensayos, iniciados entre 2005 y 2024, fue dedicado a estudiar la mejora de la comunicación. Fueron incluidos en los ensayos niños, adolescentes y adultos jóvenes, con edades comprendidas entre 0 y 21 años. Como media, la duración de los ensayos fue de 6,8 meses ($SD=3,5$, rango 3-12 meses). El tamaño de la muestra varió entre 6 y 120 participantes ($M=49,1$, $SD=42,8$). Muchos estudios (57%) fueron publicados y el 14% de los estudios informaron sus resultados en www.ClinicalTrials.gov. Alrededor de un tercio (28%) excluyeron específicamente a las personas con mosaicismos o translocación. El 57% fueron estudios RCTs y el 43% fueron abiertos. La mayoría (86%) fueron de carácter terapéutico, con intervenciones no farmacológicas, mientras que el 14% utilizó intervención mediante medicación. Las intervenciones fueron dirigidas a incrementar las capacidades de lenguaje expresivo, la productividad lingüística, la inteligibilidad del lenguaje, y a mejorar el tono muscular relacionado con la disartria. A tal efecto, los tratamientos incluyeron la estimulación del nervio hipogloso, la coenzima q10 y programas novedosos de tratamiento educativo/conductual. Se midió la eficacia mediante los cambios en la longitud media del enunciado, el uso de morfemas, longitud de una frase y frecuencia del uso de vocal/palabra. El 43% de los ensayos fueron de fase 2-3 (29% fase 2, 14% fase 3) y el resto no informó sobre la fase del ensayo (57%). Pre-INCLUDE registró una media de 0,21 ensayos ($SD=0,54$) por año, y hubo un ligero aumento post-INCLUDE a 0,25 ($SD=0,46$) ensayos por año.

Aunque el habla, el lenguaje y otras dificultades en la comunicación son extraordinariamente frecuentes en las personas con SD e impactan la calidad de su vida, sólo el 5% de los ensayos clínicos abordaron la comunicación. La base que pueda sustentar la evidencia para que haya más amplias intervenciones en el lenguaje y la comunicación es también pequeña y altamente variada (es decir, altamente variable en el diseño de la intervención y en las habilidades a abordar; alto riesgo de sesgos; falta de replicación; O'Toole et al., 2018; Seager et al., 2022; Smith et al., 2020; Smith et al., 2017), y todo ello limita la aplicabilidad a la práctica clínica. Por tanto, son necesarias más intervenciones de alta calidad que se centren en la mejora del habla, el lenguaje y las habilidades de la comunicación. Surge ahora la oportunidad que proviene de

la creciente evidencia basada en las intervenciones con eficacia demostrada en otras poblaciones (p. ej., autismo, Prelock et al., 2025). Con el impulso de estas intervenciones, si se consideran apropiadas, y probando de manera sistemática su eficacia y eficiencia en los individuos con SD, podrá acelerarse el ritmo de los RCTs que se realicen en las áreas del lenguaje y la comunicación.

Un problema en la realización de RCTs sobre comunicación es la variabilidad inter-individual entre las características fenotípicas de las personas con SD: cualquier intervención que se realice puede ser eficaz para unos y no para otros. La clave está en comprender las características de quienes responden al tratamiento vs. los que no lo hacen (o lo hacen lentamente), de forma que las intervenciones puedan ser personalizadas. La habilidad para identificar qué distingue esta respuesta diferenciada al tratamiento exige una cuidadosa y compleja caracterización de los participantes en los ensayos clínicos, y eso incluye la descripción de los resultados. Además, “el fenotipado en profundidad” mediante los estudios del desarrollo a lo largo de la vida mejorará tanto nuestra comprensión como la evaluación de las diferencias individuales entre las personas con SD.

Las lagunas críticas que aparecen en los actuales RCTs en el DS que estudian la comunicación comprenden: (1) la exclusión de personas que tienen también autismo, (2) una representación limitada de quienes requieren un amplio apoyo; y (3) la disponibilidad de mediciones válidas de los resultados sobre la comunicación y el lenguaje. Los ensayos clínicos centrados en la mejoría de los resultados del lenguaje excluyen a quienes presentan autismo de forma concurrente, probablemente porque pueden responder de una forma diferente y exigen abordajes diferentes de tratamiento. Pero quienes tienen SD y autismo concurrente muestran peores resultados en lenguaje y comunicación y por tanto necesitan una intervención aún mayor (Versaci et al., 2021). Del mismo modo, quienes necesitan un mayor apoyo (p. ej., tienen importantes limitaciones en la comunicación y por tanto mayores necesidades), a menudo son excluidos porque o bien no pueden completar la prueba, o puntúan en el suelo de las evaluaciones del estudio. Por consiguiente, ampliar la variedad de mediciones que permitan la participación y representación del espectro de personas con SD, nos dará capacidad para dirigir intervenciones más eficaces para el conjunto de la población.

La prueba de un lenguaje naturalístico ha surgido como una alternativa popular a los test estandarizados tradicionales porque evita los efectos suelo (Abbeduto et al., 2013; Thurman et al., 2021). Implica el registro de breves muestras del habla del participante que es rápido y fácil de administrar porque se hace de una manera natural (p. ej. durante una conversación o un juego). Para quienes no hablan o son mínimamente verbales, se puede obtener una muestra semi-estructurada de conversación (Brady et al., 2020). Sin embargo, estos procedimientos son recursos que resultan intensivos a la hora de procesar los datos mediante su transcripción y/o codificación. La tecnología en rápida expansión en el campo de la inteligencia artificial presenta una oportunidad para recoger y analizar automáticamente las muestras de lenguaje/comunicación, con el fin de reducir costes y hacer más factible su utilización en los ensayos clínicos. Por ejemplo, existe la oportunidad de superar las actuales limitaciones de la tecnología de reconocimiento del habla automático, que fracasa en comprender el habla disártrico (ininteligible) (p. ej., Hasegawa-Johnson, 2024), tan característico de muchas personas con SD. Existe también una oportunidad para desarrollar algoritmos que automatizan, al menos, la codificación de partes de la comunicación no verbal (p. ej., Cao et al., 2025) en quienes muestran limitaciones en su habla. Automatizar estos procedimientos significa preservar recursos, permitiendo que los ensayos clínicos se amplíen en otros factores como son el número de participantes y la duración del tratamiento, lo que incrementará la posibilidad de que resulten exitosos.

Finalmente, se utiliza frecuentemente el informe del cuidador o persona próxima como medición del resultado, debido a su naturaleza concisa y la facilidad de uso. Sin embargo, no existen mediciones de tales informes que puedan captar la serie de habilidades de comunicación que se observan en el SD. Los *MacArthur Bates Communications Development Inventories* (Fenson, 2007) evalúan el vocabulario y la gramática temprana, apropiados para quienes emiten palabras aisladas o una sencilla combinación de palabras; y el *Children's Communication Checklist*, 2ª edición, (CCC-2; Bishop, 2003) evalúa la comunicación de quienes poseen un lenguaje expresivo avanzado. Pero queda un espacio crítico para evaluar a las muchas personas cuyas habilidades de lenguaje se encuentran entre ambos extremos. El desarrollo de mediciones de los informes de las personas próximas

que reflejen la serie de habilidades del lenguaje y comunicación, tal como se observan en los individuos con SD, permitirá que los ensayos clínicos capten cambios clínicos importantes que pueden pasar desapercibidos con los métodos actuales de medición. Además, permitirá que las personas con SD que tienen niveles diversos de necesidad de apoyos puedan participar, aumentando de este modo la representatividad de las muestras en los ensayos clínicos.

8. Cribado prenatal

Los ensayos relacionados con el cribado prenatal que fueron informados en www.ClinicalTrials.gov fueron el 3 %. Incluyeron a mujeres embarazadas de edades entre 16 y 60 años. No se informó sobre la duración de cada estudio. Incluyeron a las pruebas prenatales (50%) o a las ayudas para tomar una decisión acerca de las pruebas prenatales (50%) en relación con el cribado para el SD, y fueron realizadas entre el año 2001 y el 2014. En general, los estudios abarcaron a muchas personas, entre 15 y 25.000 mujeres embarazadas ($M=7023,5$, $SD=12027,1$). Todos terminaron en una publicación, pero ninguno ofreció un informe en www.ClinicalTrials.gov. No se especificó si se trataba de mosaicismo o translocación, ni se indicó la fase del ensayo clínico. Pre-INCLUDE, la media de los ensayos clínicos relacionados con estudios prenatales específicos que fueron registrados fue de 0,21 ($SD=0,42$) por año, y ninguno apareció post-2014 durante los años post-INCLUDE. Esta caída en los ensayos registrados se debe probablemente a los cribados con test no invasivos para el SD que son aceptados de manera universal, y muestran una elevada precisión a partir de las 10 semanas de gestación (Twiss et al., 2014).

9. Problemas dentales

De los ensayos relacionados con el SD, el 2% atendió a la intervención dental. Se iniciaron entre 2012 y 2014, e incluyeron a personas de edades entre 4 y 70 años. Su duración fue de 1-19 meses ($M=8,7$, $SD=9,3$). Incluyeron, como media, 26,7 personas ($SD=11,6$, rango=26,40). Se excluyó a quienes tenían mosaicismo o translocación en el 33% de los ensayos. Todos los estudios

culminaron en una publicación y el 33% vertió los resultados en www.ClinicalTrials.gov. Todos los ensayos fueron RCTs; en el 33% la intervención fue no farmacológica y en el 66% fue de carácter médico. Los tratamientos abordaron la reducción de bruxismo, la caída de los dientes y la inflamación periodontal mediante el uso de fotobiomodulación, frote con fluoruro y gel postbiótico. Los ensayos fueron de fase 1-2 (25% fase 1, 50% fase 2) y el resto (25%) no especificó la fase. Pre-INCLUDE, se registró una media de 0,05 ensayos por año ($SD=0,23$), y post-INCLUDE la media aumentó a 0,25 ($SD=0,46$) ensayos por año, es decir, se quintuplicó.

Las personas con SD son susceptibles a una amplia serie de problemas médicos dentales y orales a lo largo de su vida. Los más frecuentes consisten en caries dental, enfermedad periodontal, inflamación de las encías, retraso en la erupción de los dientes, mala oclusión e infecciones como por ejemplo las candidiasis (Reuland-Bosma et al., 1996, Barç et al., 1996). Estos problemas se deben a múltiples factores, como son la peculiar estructura craneofacial, los problemas concurrentes (apneas del sueño, reflujo gastroesofágico, peculiaridades del sistema inmune, problemas del desarrollo y de la conducta que afectan a la higiene oral (Hennequin et al., 2000). Pese a la alta prevalencia y complejidad de estos problemas dentales, sigue siendo limitada la investigación clínica dirigida a las intervenciones de salud oral en los individuos con SD. Sólo un pequeño porcentaje de ensayos entre 2012 y 2024 abordaron los cuidados dentales y la salud oral. De los ensayos registrados, la mayoría eran de pequeña escala, en fase temprana y de intervenciones farmacológicas. Entre ellos, los RCTs han explorado intervenciones del tipo de la fotobiomodulación para el bruxismo, frotos de fluoruro para la prevención de la caries, y tratamientos para reducir la inflamación de las encías. Si bien estos intentos reflejan un incremento en el interés, sigue habiendo una laguna en la investigación especializada. Es esencial que se extiendan las investigaciones clínicas para desarrollar intervenciones precisas y basadas en la evidencia que mejoren la salud oral de las personas con SD, así como las intervenciones sensoriales y conductuales que mejoren su capacidad de tolerar las visitas al dentista (Anders y Davis, 2010).

10. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH)

Alrededor del 2% de los ensayos abordaron intervenciones en el TDAH. De ellos, el 33% excluyeron a quienes tenían mosaicismo, pero ninguno excluyó la translocación. Se iniciaron los ensayos entre 2020 y 2024. Los tratamientos incluyeron a personas de edad entre 6 y 24 años y duraron como media 4,1 meses ($SD=2,9$, rango=2-7,5 meses). Las muestras oscilaron entre 60 y 100 participantes ($M=76,0$, $SD=21,2$). Ninguno de los ensayos dio origen a publicación o resultados colgados en www.ClinicalTrials.gov, aunque algunos están todavía en fase de realización. Todos los ensayos fueron RCTs e implicaron la intervención de medicamentos. Estuvieron representadas la fase 1 (33%), la fase 2 (33%) y la fase 3 (33%). Las intervenciones consistieron en tratamientos con estimulantes (metilfenidato) o con no estimulantes (guanfacina). Elemento primero de evaluación de la eficacia fue el informe de los padres que documentaba los síntomas de TDAH. Pre-INCLUDE, no se registró ensayo alguno. Post-INCLUDE, se registraron 0,38 ensayos ($SD=0,52$) por año.

Se han descrito elevados grados de comorbilidad entre el SD y el TDAH, con algunos investigadores que elevan las cifras de comorbilidad hasta el 40% (Ekstein et al., 2011). Puesto que las personas con SD tienen una neurofisiología propia que está probablemente relacionada con el desarrollo de la TDAH en esta población (Baumery O'Neill, 2022), no sorprende que los tratamientos farmacológicos que impactan sobre la neurobiología ofrezcan especial interés. Por ejemplo, en comparación con los individuos neurotípicos, quienes tienen SD tienen reducida la actividad de la beta-hidroxilasa (DBK) (Weteterbeg y Gustavson, 1973), una enzima necesaria para la síntesis de noradrenalina, y un aumento de la actividad de la catecol-O-metiltransferasa, otra enzima que inactiva las catecolaminas extracelulares como son la noradrenalina y la dopamina. Dadas estas diferencias en la neurofisiología con respecto a los individuos neurotípicos, los investigadores y los clínicos están interesados en comprender si el metilfenidato y la guanfacina, que impactan sobre la dopamina y/o noradrenalina del cerebro, tienen similar eficacia y efectos adversos en las personas con SD en comparación con sus pares neurotípicos; por eso han hecho a la guanfacina y al metilfenidato el foco de los actuales ensayos clínicos SD-TDAH (Powers et al., 2024; Roche et al., 2021). Sin embargo, los expertos

en TDAH consideran no solamente las medicaciones sino también la terapia conductual como fundamental para su tratamiento (Braswell y Bloomquist, 1991), especialmente cuando aparece en el contexto de otras alteraciones neuroconductuales, como es el caso del SD. Por eso, la ausencia de ensayos clínicos actuales que evalúen los efectos de las intervenciones conductuales y psicosociales sobre la TDAH en las personas con SD constituye una notable ausencia que ha de ser cubierta adecuadamente.

Los actuales ensayos sobre SD:TDAH se centran en evaluar la eficacia tomando como instrumento principal el informe de los padres que documenta los síntomas de TDAH para valorar los resultados. Dada la naturaleza subjetiva de estas mediciones, otra importante futura línea de estos estudios habrá de incluir mediciones objetivas sobre la eficacia. Ejemplos de tales mediciones incluyen los actígrafos para medir el nivel de actividad/hiperactividad y la codificación de registros por vídeo de los participantes cuando realizan una tarea que requiera que su atención se centre, y poder determinar así los cambios que se observen en su realización, como consecuencia de la intervención en la conducta.

Restar importancia diagnóstica (p. ej., atribuir todos los síntomas a un diagnóstico mientras se descartan posibles diagnósticos secundarios) ha inducido históricamente a infra-diagnosticar y evitar opciones de tratamiento que podrían haber estado disponibles para el TDAH de personas con discapacidad intelectual y del desarrollo. Y sin embargo, durante décadas toda una diversidad de opciones terapéuticas en el TDAH han sido comprobadas, aprobadas y utilizadas para las personas neurotípicas (Sharma y Couture, 2014). Las diferencias fisiológicas específicas de quienes tienen SD nos reclaman a tomar decisiones sobre la medicación y su dosificación, que habrán de ser diferentes y específicas para ellas. Parece que los ensayos clínicos dirigidos a intervenir en el SD-TDAH se encuentran en una fase temprana de desarrollo, pero tienen una gran oportunidad para seguir creciendo y explorando la naturaleza y tratamiento de esta asociación.

11. Otros

Aproximadamente, el 9% de los ensayos clínicos sobre SD registrados contenían menos de tres ensayos sobre una misma categoría diagnóstica. Estos ensayos, iniciados entre 2007 y

2023, cubrieron intervenciones en el Trastorno de Regresión del Síndrome de Down (TRSD) (n=2), hipotiroidismo (n=2), calidad de vida (y todos los siguientes, n=1), metabolismo óseo, oxigenación, farmacocinética, infección, dermatología, hematología, salud mental y visión. De manera colectiva, todos estos ensayos incluyeron a personas de 0 a 18 años de edad, duraron como media 8,2 meses (SD=7,9, rango= 2-24 meses) y la mayoría (83%) incluían personas con mosaicismo y translocación. Muchos de ellos (69%) se publicaron en revistas académicas, y el 31% introdujeron sus resultados en www.ClinicalTrials.gov. La mayoría (69%) fueron ensayos abiertos y los restantes fueron RCTs. El 31% estudiaron una intervención no farmacológica, el 64% una intervención médica, y en el resto la intervención no fue clara.

Los dos estudios sobre la TRSD fueron diseñados para evaluar la seguridad de Lorazepam/inmunoglobulina iv/tofacitinib o bien el donepezilo, mediante la medición de sus efectos adversos. Los estudios sobre hipotiroidismo abordaron el hipotiroidismo subclínico mediante la administración de levotiroxina (Tirosin-Sol) o reposición de hormona tiroidea, midiendo la eficacia mediante un panel lipídico. El ensayo que analizó el metabolismo óseo consistió en la intervención con vibración de todo el cuerpo, evaluando la eficacia mediante un cambio en la composición de todo el cuerpo. La oxigenación fue otro objetivo con sólo un ensayo clínico, en el que se utilizó la aportación simultánea de oxígeno para mejorar la saturación de oxígeno durante la cirugía. El estudio sobre farmacocinética fue diseñado para tratar la deficiencia de vitamina D mediante un programa de ejercicio que fue evaluado midiendo los niveles séricos de vitamina D. El ensayo sobre una infección utilizó el rezafungín intravenoso como tratamiento potencial de la candidiasis. El único ensayo dermatológico hasta la fecha utilizó el tofacitinib sobre la inhibición de la señalización de interferón (IFN) en problemas dermatológicos de carácter autoinmune/autoinflamatorio. Un ensayo en el campo de la hematología utilizó un ejercicio rutinario para estudiar la presión arterial y el flujo sanguíneo. El único ensayo sobre salud mental abordó el tratamiento de la depresión mediante la administración de fluoxetina. Por último, la visión fue analizada mediante el examen de diversas técnicas de evaluación para documentar aberraciones de alto grado en la visión.

Estos ensayos incluyeron las fases 1 a 4: 8% en fase 1, 31% en fase 2, 15% en fase 3 y 31% en fase 4. Pre-INCLUDE, se registró una media de 0,26 (SD=0,56) ensayos clínicos por año, y post-INCLUDE la media aumentó a 1 por años (SD=1,07). Se incluyeron los ensayos clínicos en las seis áreas (farmacocinética, infección, dermatología, hematología, salud mental y visión) que no habían sido exploradas pre-INCLUDE.

Los ensayos fueron diversos, incluyendo tanto intervenciones terapéuticas como farmacológicas que se extendieron en cada fase del ensayo. Los estudios que abordaron la regresión o el hipotiroidismo fueron los más frecuentes. La regresión aboca a una brusca degeneración de las habilidades cognitivas y del funcionamiento en la vida diaria en adolescentes y jóvenes adultos con SD (Mircher et al., 2017). Aunque relativamente rara, la regresión es grave y los actuales tratamientos sólo abordan la sintomatología ya que la causa de la regresión sigue siendo desconocida (Mircher et al., 2017). También hubo dos ensayos sobre hipotiroidismo. La enfermedad tiroidea que evoluciona en un hipotiroidismo congénito/subclínico/adquirido es una desviación endocrina frecuente asociada al SD (Amr, 2018). En la mayoría de estos pacientes, la enfermedad tiroidea se presentará como hipotiroidismo subclínico (Pierce et al., 2017). Se diagnostica generalmente en la niñez, permanece a lo largo de la vida, e impacta de manera crítica en el metabolismo y en el crecimiento/ desarrollo físico e intelectual (Pierce et al., 2017; Prasher y Gomez, 2007). Sólo se registró un ensayo clínico para estudiar la calidad de vida, el metabolismo óseo, la oxigenación, la farmacocinética, la infección, la dermatología, la hematología, la salud mental y la visión. La mayoría de estos ensayos fueron de pequeña escala con menos de 50 participantes, lo que deja mucho espacio para analizar todas estas situaciones de salud.

12. Carencias y dirección futura

Si bien los RCTs han tratado de mejorar las vidas de quienes tienen SD, en un sentido amplio, una notable proporción excluyó a las personas con mosaicismo o translocación. El mosaicismo es la causa menos frecuente del SD y muestra diferencias fenotípicas respecto a las de la trisomía completa, incluidos los resultados en el desarrollo y en los trastornos médicos comórbidos. Las

personas con mosaicismo pueden responder también de manera diferente a los tratamientos, dado que no todas las líneas celulares tienen triplicación del cromosoma 21. Aunque los hallazgos no coinciden, algunos estudios sobre la enfermedad de Alzheimer han evidenciado diferencias en las tasas de diagnóstico clínico, así como en las concentraciones de los péptidos beta-amiloide en plasma, entre los adultos mosaico y lo que tienen trisomía completa (Rubenstein et al., 2024; Xicota et al., 2024). Pese a ello, sólo el 6% de los ensayos registrados sobre la enfermedad de Alzheimer en el SD incluyeron de manera específica a individuos con mosaicismo y el 30% excluyó de manera explícita a estas personas. De igual manera, se informaron tasas ligeramente mayores de TDAH entre las personas con mosaicismo, en comparación con los de trisomía 21 simple, y sin embargo el 33% de los ensayos registrados sobre TDAH excluyó de la participación a quienes tenían mosaicismo (Rubenstein et al., 2024). Hay escasa investigación sobre la prevalencia de comorbilidades en las personas con translocación. En consecuencia, es preciso prestar atención a la relativa frecuencia con que las personas con mosaicismo o translocación son excluidas de los ensayos clínicos.

Si bien los ensayos clínicos registrados abarcaron numerosas comorbilidades asociadas al SD, varias que presentan una baja incidencia no han sido todavía sometidas a ensayos. Tras una revisión sistemática de los estudios publicados que examinan tales comorbilidades en los adultos con SD, los autores comprobaron lagunas en la literatura en las siguientes áreas: trastornos urológico-renales, trastornos hematológicos, trastornos del movimiento, hiperlipidemia, gota, dolor crónico y desmayos (Capone et al., 2018). Estas áreas merecen que se las investigue en su prevención y tratamiento mediante futuros ensayos clínicos. Además, deben ser exploradas condiciones concurrentes no evaluadas en RCTs hasta la fecha. Por ejemplo, estimaciones sobre las tasas del trastorno del espectro autista en el SD oscilan entre el 7 y el 19% (Bull et al., 2022). Pese a ser relativamente común, hay una grave carencia en la investigación sobre el tratamiento farmacológico de los síntomas conductuales y emocionales asociados a este diagnóstico dual (Baumer y Capone, 2023). Nuevas evidencias sugieren que las personas con SD luchan con sus habilidades sociales (Næss et al., 2017). En este caso, no es necesario que el SD sea la población diana de esta intervención; basta con que un mínimo de individuos con

SD sea incluido en los RCTs que aborden las habilidades sociales en los individuos con discapacidad intelectual y del desarrollo.

Numerosos RCTs analizados en nuestra muestra informaron sobre cierto grado de eficacia de los tratamientos en los documentos publicados o resultados informados al www.ClinicalTrials.gov. La eficacia de un tratamiento es un componente importante para desarrollar intervenciones eficaces mediante los ensayos clínicos, pero la eficacia sola no es suficiente. La adhesión al tratamiento es también importante para que un tratamiento tenga éxito. La adhesión a tratamientos como puede ser el CPAP en las AOS es comparable en las personas con y sin SD (Bhattacharjee et al., 2025). En comparación, si se analizan otros tratamientos, los niños con SD a menudo muestran dificultades en el cumplimiento u obediencia terapéutica; por ejemplo, poca tolerancia a llevar gafas (Adyanthaya et al., 2014). Se precisa investigar sobre las áreas de baja adhesión al tratamiento recomendado y sobre los métodos que puedan facilitarlo.

Por último, comprender los ensayos clínicos sobre el cuidado y tratamiento de quienes tienen SD sería impropio o incompleto sin mencionar a los biobancos. Los biobancos desempeñan un papel crucial en los ensayos clínicos al proporcionar a los investigadores un acceso a muestras de alta calidad, clasificadas a partir de diversas poblaciones (Annaratone et al., 2021; Castillo-Pelayo et al., 2015; Riegman et al., 2008). Este acceso acelera la investigación y permite la identificación de biomarcadores, perfiles celulares, variantes genéticas y otros indicadores potenciales para mejorar nuestra comprensión de las enfermedades, las condiciones crónicas y los diagnósticos como es el SD al nivel de la ciencia básica (Annaratone et al., 2021; Llorian et al., 2023). Aunque no están reconocidos como RCTs, los biobancos son críticos para ofrecer muestras biológicas y datos para estudiar los mecanismos que subyacen y las causas de una enfermedad, o los efectos a largo plazo de un tratamiento. Este recurso tan completo ofrece a los investigadores un eficaz acceso a muestras provenientes de poblaciones bien definidas, reduciendo de forma importante el tiempo y el coste exigidos para llevar a cabo los estudios; y al mismo tiempo les permite explorar ideas que se encuentran en sus primeras etapas y que pueden no estar todavía lo suficientemente preparadas como para realizar ensayos clínicos (Riegman et al., 2008). Los biobancos son instrumentos para avanzar en la

medicina de precisión, ayudando a ajustar tratamientos futuros para las personas con SD (Batheja et al., 2023; Condolucci et al., 2024; Riegman et al., 2008).

En la actualidad, sólo dos biobancos activos señalados en www.ClinicalTrials.gov. recogen muestras de personas con SD que sirvan para comprender mejor las causas subyacentes, las comorbilidades más frecuentes y los riesgos asociados. Si bien los biobancos son instrumentos valiosísimos para apoyar a la investigación básica y liderar innovaciones futuras, puntos de avance y penetración en el área médica y progresos tecnológicos, han de afrontar problemas significativos relacionados con la vigilancia, la manipulación y manejo, y la sostenibilidad. Pese a posibles soluciones, las inversiones financieras en biobancos han disminuido, haciendo que el mantenimiento de su operatividad sea crecientemente insostenible debido a la reducción económica por parte de las instituciones académicas (Albert et al., 2014; Aldecoa et al., 2014; Baláž et al., 2022). Mantener la inversión en biobancos resulta crítico para facilitar la realización de RCTs que mejoren las vidas de las personas con SD.

13. Precauciones

Hemos intentado ofrecer una revisión exhaustiva del estado de los ensayos clínicos en el campo del SD e identificar sus carencias. Para hacerlo, nos hemos apoyado en www.ClinicalTrials.gov., un depósito centralizado de metodología investigadora y de hallazgos de resultados en los ensayos clínicos. Este depósito tiene sus limitaciones, ya que la presentación a este órgano no está vetada, revisada o aprobada, sino que más bien descansa en la información precisa elaborada por los investigadores y financiadores del proyecto. Además, como ya se ha indicado, no se captaron ensayos antes de 1999, y algunos post-1999 no han sido registrados, ya que el registro no es un requisito legal, aparte de algunos investigadores y financiadores. Esta advertencia es especialmente cierta para intervenciones sobre la conducta anteriores a 2014, cuando los NIH ampliaron su definición de los ensayos clínicos a cualquier intervención que evaluara un “resultado relacionado con la salud, biomédica o de la conducta” (NIH, 2024). Por consiguiente, www.ClinicalTrials.gov tiene sus limitaciones en su alcance, su envergadura y, posiblemente, en su precisión. Además, muchos

ensayos clínicos no han mostrado sus resultados a fecha de hoy. Como tal, no es posible en la actualidad documentar o analizar en qué grado estos ensayos han sido eficaces para mejorar los resultados en las personas con SD.

CONCLUSIÓN

En resumen, los ensayos clínicos en el SD se remontan a 1999 cuando se registró el primer ensayo sobre la leucemia que estaba centrado específicamente en las personas con SD. Los ensayos se han expandido a los diversos aspectos del SD, como son los tratamientos farmacológicos, las intervenciones terapéuticas, la detección prenatal y otras áreas de investigación que ya estaban bien documentadas (funcionamiento motor; Jain et al., 2021; Vicari, 2006) o que han ido surgiendo (trastorno de regresión; Rosso et al., 2020). Los ensayos han ido aumentando de forma continua en frecuencia y diversidad con los años, con un fuerte incremento para la mayoría de las áreas del SD a partir de la introducción del proyecto INCLUDE. En su conjunto, estos resultados sugieren el impacto positivo de la financiación INCLUDE sobre la animación a realizar ensayos clínicos en el SD. Pero si bien algunas condiciones diana en el SD han sido bien estudiadas y siguen acumulando una atención sustancial (p. ej., la enfermedad de Alzheimer, el funcionamiento motor), otras condiciones que van surgiendo (por ej., el TDAH, la atención dental, el funcionamiento inmunitario que subyace en otras comorbilidades) ofrecen oportunidades para seguir explorándolas.

REFERENCIAS

- Abbeduto L, del Hoyo Soriano L, Berry-Kravis E, Sterling A, Edgin JO, Abdelnur N, Drayton A, Hoffmann A, Hamilton D, & Harvey DJ (2023). Expressive language sampling and outcome measures for treatment trials in fragile X and down syndromes: composite scores and psychometric properties. *Scientific Reports*, 13(1), 9267. [PubMed: 37286643]
- Adyanthaya R, Isenor S, Muthusamy B, Irsch K, & Guyton DL (2014). Children with Down syndrome benefit from bifocals as evidenced by increased compliance with spectacle wear. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*, 18(5), 481–484. [PubMed: 25263260]
- Albert M, Bartlett J, Johnston RN, Schacter B, & Watson P (2014). Biobank bootstrapping: Is biobank sustainability possible through cost recovery? *Biopreservation and Biobanking*, 12(6), 374–380. [PubMed: 25496148]
- Aldecoa I, Barroeta I, Carroll SL, Fortea J, Gilmore A, Ginsberg SD, Guzman SJ, Hamlett ED, Head E, & Perez SE (2024). Down syndrome biobank consortium: a perspective. *Alzheimer's & Dementia*, 20(3), 2262–2272.
- Alsaied T, Marino BS, Esbensen AJ, Anixt JS, Epstein JN, & Cnota JF (2016). Does congenital heart disease affect neurodevelopmental outcomes in children with Down syndrome? *Congenital Heart Disease*, 11(1), 26–33. [PubMed: 26914309]
- Anand V, Shukla G, Gupta N, Gupta A, Sapra S, Gulati S, Pandey RM, Pandey S, & Kabra M (2021). Association of sleep apnea with development and behavior in Down syndrome: a prospective clinical and polysomnographic study. *Pediatric Neurology*, 116, 7–13. [PubMed: 33388546]
- Anders PL, & Davis EL (2010). Oral health of patients with intellectual disabilities: a systematic review. *Special Care in Dentistry*, 30(3), 110–117. [PubMed: 20500706]
- Andreou G, & Katsarou D (2016). Semantic processing in children with Down Syndrome. *Selected Papers on Theoretical and Applied Linguistics*, 21, 59–66.
- Annaratone L, De Palma G, Bonizzi G, Sapino A, Botti G, Berrino E, Mannelli C, Arcella P, Di Martino S, & Steffan A (2021). Basic principles of biobanking: from biological samples to precision medicine for patients. *Virchows Archive*, 479, 233–246.
- Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, & Reeves RH (2020). Down syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 9.
- Baláz V, Jeck T, & Balog M (2022). Economics of biobanking: business or public good? Literature review, structural and thematic analysis. *Social Sciences*, 11(7), 288.
- Ballard C, Mobley W, Hardy J, Williams G, & Corbett A (2016). Dementia in Down's syndrome. *The Lancet Neurology*, 15(6), 622–636. [PubMed: 27302127]
- Bardhan S, Li H, Tarver E, Schramm C, Brown M, Garcia L, Schwartz B, Mazzucco A, Natarajan N, & Walsh E (2024). The National Institutes of Health INvestigation of C o-occurring conditions across the Lifespan to Understand Down syndromE (INCLUDE) Project: Accelerating research discoveries for people with Down syndrome across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 196(1), e32081. [PubMed: 38197535]
- Barroeta I, Videla L, Carmona-Iragui M, Fortea J, & Rafii MS (2025). Current advances and unmet needs in Alzheimer's disease trials for individuals with Down syndrome: Navigating new therapeutic frontiers. *Alzheimer's & Dementia*, 21(6), e70258.
- Batheja D, Goel S, Fransman W, Mantsoki A, Ongarello S, & Laxminarayan R (2023). Understanding the value of biobank attributes to researchers using a conjoint experiment. *Scientific Reports*, 13(1), 22728. [PubMed: 38123601]
- Baumer NT, & Capone G (2023). Psychopharmacological treatments in Down syndrome and autism spectrum disorder: State of the research and practical considerations. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 193(4), e32069. [PubMed: 37870763]
- Baumer NT, & O'Neill ME (2022). Neurological and neurodevelopmental manifestations in children and adolescents with Down syndrome. *International Review of*

- Research in Developmental Disabilities, 63, 187–246.
- Beerse M, Ferreira D, & Wu J (2022). Muscle activation pattern during two-legged hopping in children with and without down syndrome. *Journal of Motor Behavior*, 54(1), 102–112. 10.1080/00222895.2021.1918621 [PubMed: 34148524]
- Beerse M, Lelko M, & Wu J (2019). Biomechanical analysis of the timed up-and-go (TUG) test in children with and without Down syndrome. *Gait Posture*, 68, 409–414. 10.1016/j.gaitpost.2018.12.027 [PubMed: 30594868]
- Bennetts SK, Mensah FK, Westrupp EM, Hackworth NJ, & Reilly S (2016). The agreement between parent-reported and directly measured child language and parenting behaviors. *Frontiers in Psychology*, 7(1), 1710. [PubMed: 27891102]
- Bhatt A (2010). Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspectives in Clinical Research*, 1(1), 6–10. [PubMed: 21829774]
- Bhattacharjee R, Warner M, Nokes B, Landeo Gutierrez JS, Chen Z, Amin MD, & Malhotra A (2025). Adherence to positive airway pressure therapy in patients with Down syndrome: assessing cloud-based monitoring data. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 21(4), 675–681. [PubMed: 39745477]
- Bishop DV (2003). *The Children's Communication Checklist (Vol. 2)*. Psychological Corporation London.
- Boyle R, Koops EA, Ances B, Andrews EJ, Arenaza-Urquijo EM, Benjamin A, & Hartley S (2025). Resistance and resilience to Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia*, 21(4), e70151.
- Brady NC, Romine RES, Holbrook A, Fleming KK, & Kasari C (2020). Measuring change in the communication skills of children with autism spectrum disorder using the communication complexity scale. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 125(6), 481–492. [PubMed: 33211817]
- Braswell L, & Bloomquist ML (1991). *Cognitive-behavioral therapy with ADHD children: Child, family, and school interventions*. Guilford Press.
- Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van Den Heuvel-Eibrink MM, Pieters R, Korbijn CM, Silverman LB, & Schmiegelow K (2014). Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 123(1), 70–77.
- Bull MJ, Trotter T, Santoro SL, Christensen C, Grout RW, & Genetics C. o. (2022). Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatrics*, 149(5), e2022057010. [PubMed: 35490285]
- Burke ÉA, Carroll R, O'Dwyer M, Walsh JB, McCallion P, & McCarron M (2018). Osteoporosis and people with Down syndrome: a preliminary descriptive examination of the intellectual disability supplement to the Irish longitudinal study on ageing wave 1 results. *Health*, 10(9), 1233–1249.
- Cao X, Virupaksha P, Jia W, Lai B, Ryan F, Lee S, & Reh G JM (2025). SocialGesture: Delving into Multi-person Gesture Understanding. In *Proceedings of the Computer Vision and Pattern Recognition Conference*, 19509–19519.
- Capone GT, Chicoine B, Bulova P, Stephens M, Hart S, Crissman B, Videlefsky A, Myers K, Roizen N, & Esbensen A (2018). Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(1), 116–133. [PubMed: 29130597]
- Castillo-Pelayo T, Babinszky S, LeBlanc J, & Watson PH (2015). The importance of biobanking in cancer research. *Biopreservation and Biobanking*, 13(3), 172–177. [PubMed: 26035006]
- Denne et al. Page 26 *Int Rev Res Dev Disabil*. Author manuscript; available in PMC 2026 January 08.
- Cebula KR, Moore DG, & Wishart JG (2010). Social cognition in children with Down's syndrome: challenges to research and theory building. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(2), 113–134. [PubMed: 19874447]
- Channell MM, Mattie LJ, Schworer EK, Fidler DJ, & Esbensen AJ (2023). Using the

- Social Skills Improvement System (SSiS) Rating Scales to assess social skills in youth with Down syndrome. *Frontiers in Psychology*, 14(1), 1105520. [PubMed: 37082574]
- Cielo CM, Kelly A, Xanthopoulos M, Pipan M, Arputhan A, Walega R, Ward M, Falvo J, Roman Y, & Xiao R (2023). Feasibility and performance of home sleep apnea testing in youth with Down syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 19(9), 1605–1613. [PubMed: 37185265]
- Colaïanni S, Walsh MM, Onnivello S, Pinks ME, Marcolin C, Van Deusen K, Rossi E, Riggs NR, Pulina F, & Daunhauer L (2025). Acceptability of a Novel Parent-Mediated Executive Function Intervention for Young Children With Down Syndrome in Italy. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 38(2), e70038. [PubMed: 40108853]
- Combs D, Edgin J, Hsu C-H, Bottrill K, Van Vorce H, Gerken B, Matloff D, La Rue S, & Parthasarathy S (2023). The combination of atomoxetine and oxybutynin for the treatment of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 19(12), 2065–2073. [PubMed: 37555595]
- Condoluci C, Palmirotta R, Lawrence JB, Smith KP, Casini AR, Di Girolamo G, Majolini LA, Valente MG, Spila A, & Miele C (2024). Establishment of a Biorepository for Down Syndrome: Experience of the Inter-Institutional Multidisciplinary Bio-Bank-BioBIM. *Discovery Medicine*, 36(184), 913. [PubMed: 38798251]
- Costa AC, Brandão AC, Boada R, Barrionuevo VL, Taylor HG, Roth E, Stasko MR, Johnson MW, Assir FF, & Roberto MP (2022). Safety, efficacy, and tolerability of memantine for cognitive and adaptive outcome measures in adolescents and young adults with Down syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*, 21(1), 31–41. [PubMed: 34942135]
- Creutzig U, Ritter J, Vormoor J, Ludwig W, Niemeyer C, Reinisch I, Stollmann-Gibbels B, Zimmermann M, & Harbott J (1996). Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the AML-BFM Study Group. *Leukemia*, 10(11), 1677–1686. [PubMed: 8892666]
- Das I, & Reeves RH (2011). The use of mouse models to understand and improve cognitive deficits in Down syndrome. *Disease Models & Mechanisms*, 4(5), 596–606. [PubMed: 21816951]
- Day SJ, & Altman DG (2000). Blinding in clinical trials and other studies. *BMJ*, 321(7259), 504. [PubMed: 10948038]
- De Asua DR, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, & Suarez C (2014). A cross-sectional study of the phenotypes of obesity and insulin resistance in adults with Down syndrome. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38(6), 464–471. [PubMed: 25541610]
- De Graaf G, Buckley F, & Skotko BG (2017). Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genetics in Medicine*, 19(4), 439–447. [PubMed: 27608174]
- Demirci O, Yilmaz GG, & Köse B (2025). Artificial intelligence-supported occupational therapy program on handwriting skills in children at risk for developmental coordination disorder: Randomized controlled trial. *Research in Developmental Disabilities*, 161, 105009. [PubMed: 40220590]
- de Oliveira LC, & de Paula Faria D (2022). Pharmacological approaches to the treatment of dementia in Down syndrome: a systematic review of randomized clinical studies. *Molecules*, 27(10), 3244. [PubMed: 35630721]
- Di Nuovo S, & Buono S (2011). Behavioral phenotypes of genetic syndromes with intellectual disability: comparison of adaptive profiles. *Psychiatry Research*, 189(3), 440–445. [PubMed: 21507490]
- Duan X. l., & Li M. m. (2025). The effect of exercise on improving cognitive function in people with Down's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics*, 184(6), 1–13.
- Dumortier L, & Bricout V-A (2020). Obstructive sleep apnea syndrome in adults with down syndrome: Causes and consequences. Is it a "chicken and egg" question? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 108, 124–138. [PubMed: 31706958]

- Duran I, Stark C, Saglam A, Semmelweis A, Lioba Wunram H, Spiess K, & Schoenau E (2022). Artificial intelligence to improve efficiency of administration of gross motor function assessment in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 64(2), 228–234. [PubMed: 34387869]
- Durhan M, Agrali O, Kiyan E, Ikizoglu NB, Ersu R, & Tanboga I (2019). Does obstructive sleep apnea affect oral and periodontal health in children with Down syndrome? A preliminary study. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22(9), 1175–1179 [PubMed: 31489850]
- Dykens EM (2007). Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(3), 272–278. [PubMed: 17910080]
- Ekstein S, Glick B, Weill M, Kay B, & Berger I (2011). Down syndrome and attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Neurology*, 26(10), 1290–1295. [PubMed: 21628698]
- Ellenberg S (1989). Biostatistics in clinical trials: Part 2. Determining sample sizes for clinical trials. In *Oncology* (Williston Park, NY) (Vol. 3, pp. 39–46).
- Esbensen AJ, Bishop S, Seltzer MM, Greenberg JS, & Taylor JL (2010). Comparisons between individuals with autism spectrum disorders and individuals with Down syndrome in adulthood. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 115(4), 277–290. [PubMed: 20563296]
- Esbensen AJ, Hooper SR, Fidler D, Hartley SL, Edgin J, d'Ardhuy XL, Capone G, Connors FA, Mervis CB, & Abbeduto L (2017). Outcome measures for clinical trials in Down syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 122(3), 247–281. [PubMed: 28452584]
- Feldman M, Bosett J, Collet C, & Burnham-Riosa P (2014). Where are persons with intellectual disabilities in medical research? A survey of published clinical trials. *Journal of Intellectual Disability Research*, 58(9), 800–809. [PubMed: 24001184]
- Fenson L (2007). MacArthur-Bates communicative development inventories.
- Ferreira-Vasques AT, & Lamônica DAC (2015). Motor, linguistic, personal and social aspects of children with Down syndrome. *Journal of Applied Oral Science*, 23(4), 424–430. [PubMed: 26398516]
- Fidler D, Schworer E, Needham A, Prince M, Patel L, Will E, & Daunhauer L (2021). Feasibility of a syndrome-informed micro-intervention for infants with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 65(4), 320–339. [PubMed: 33522061]
- Fidler DJ (2005). The emerging Down syndrome behavioral phenotype in early childhood: Implications for practice. *Infants & Young Children*, 18(2), 86–103.
- Fidler DJ (2006). The emergence of a syndrome-specific personality profile in young children with Down syndrome. *Down syndrome: Neurobehavioural Specificity*, 139–152.
- Fidler DJ, Most DE, Booth-LaForce C, & Kelly JF (2008). Emerging social strengths in young children with Down syndrome. *Infants & Young Children*, 21(3), 207–220.
- Finestack LH, & Abbeduto L (2010). Expressive language profiles of verbally expressive adolescents and young adults with Down syndrome or fragile X syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 53(5), 1334–1348.
- Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, & Carmona-Iragui M (2021). Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *The Lancet Neurology*, 20(11), 930–942. [PubMed: 34687637]
- Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, & Granger CB (2015). *Fundamentals of clinical trials*. Springer.
- Galli M, Rigoldi C, Mainardi L, Tenore N, Onorati P, & Albertini G (2008). Postural control in patients with Down syndrome. *Disability Rehabilitation*, 30(17), 1274–1278. 10.1080/09638280701610353 [PubMed: 17943512]
- Denne et al. Page 28 *Int Rev Res Dev Disabil*. Author manuscript; available in PMC 2026 January 08.
- Gautier M, & Harper PS (2009). Fiftieth anniversary of trisomy 21: returning to a disco-

- very. *Human Genetics*, 126(2), 317–324.
- Godfrey M, & Lee NR (2018). Memory profiles in Down syndrome across development: a review of memory abilities through the lifespan. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 10(1), 1–31. [PubMed: 29329511]
- Goeldner C, Kishnani PS, Skotko BG, Casero JL, Hipp JF, Derks M, Hernandez M-C, Khwaja O, Lennon-Chrimes S, & Noeldeke J (2022). A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial to explore the effects of a GABAA- α 5 NAM (basmi-sanil) on intellectual disability associated with Down syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 14(1), 10. [PubMed: 35123401]
- Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner K, Granholm A-C, Iqbal K, Krams M, & Lemere C (2015). Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimer's & Dementia*, 11(6), 700–709.
- Hasegawa-Johnson M, Zheng X, Kim H, Mendes C, Dickinson M, Hege E, Zwilling C, Channell MM, Mattie L, & Hodges H (2024). Community-supported shared infrastructure in support of speech accessibility. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 67(11), 4162–4175.
- Hendrix JA, Amon A, Abbeduto L, Agiovlasitis S, Alsaied T, Anderson HA, Bain LJ, Baumer N, Bhattacharyya A, & Bogunovic D (2021). Opportunities, barriers, and recommendations in Down syndrome research. *Translational Science of Rare Diseases*, 5(3–4), 99–129. [PubMed: 34268067]
- Hennequin M, Allison P, & Veyrune J (2000). Prevalence of oral health problems in a group of individuals with Down syndrome in France. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 42(10), 691–698. [PubMed: 11085298]
- Higgins KM, Levin G, & Busch R (2024). Considerations for open-label randomized clinical trials: Design, conduct, and analysis. *Clinical Trials*, 21(6), 681–688. [PubMed: 38618711]
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, & Watson P (1998). Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *The British Journal of Psychiatry*, 172(6), 493–498. [PubMed: 9828989]
- Horne RS, Wijayarathne P, Nixon GM, & Walter LM (2019). Sleep and sleep disordered breathing in children with down syndrome: Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system. *Sleep Medicine Reviews*, 44, 1–11. [PubMed: 30576943]
- Huang T, Lam X-J, Lim C-T, Jusoh N, Fakurazi S, Cheah P-S, & Ling K-H (2024). Understanding perspectives and research trends in Down syndrome neuropathogenesis: A bibliometric analysis. *Journal of Intellectual Disabilities*, 1(1).
- Hughes C (2011). Changes and challenges in 20 years of research into the development of executive functions. *Infant and child Development*, 20(3), 251–271.
- Itani O, Jike M, Watanabe N, & Kaneita Y (2017). Short sleep duration and health outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Sleep Medicine*, 32(1), 246–256. [PubMed: 27743803]
- Ivain P, Baksh A, Saini F, Idris M, Tamayo-Elizalde M, Wells J, & Strydom A (2025). Validation of the CAMCOG-DS-II, a neuropsychological test battery for Alzheimer's disease in people with Down syndrome: A Horizon 21 European Down syndrome Consortium study. *Alzheimer's & Dementia*, 21(3), e70071.
- Jain PD, Nayak A, Karnad SD, & Doctor KN (2021). Gross motor dysfunction and balance impairments in children and adolescents with Down syndrome: a systematic review. *Clinical and Experimental Pediatrics*, 65(3), 142. [PubMed: 34126707]
- Jarrold C, Nadel L, & Vicari S (2008). Memory and neuropsychology in Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*, 1(1).
- Jayarathne YS, Elsharkawi I, Macklin EA, Voelz L, Weintraub G, Rosen D, & Skotko BG (2017). The facial morphology in Down syndrome: A 3D comparison of patients with and without obstructive sleep apnea. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(11), 3013–3021. [PubMed: 28815893]
- Jenkins MR, Peven JC, Kubie L, Handen BL, Krinsky-McHale SJ, Hom CL, & Alzheimer Biomarker Consortium-Down syndrome. (2025). Behavioral and psychological

- symptoms of dementia and Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 17(1), 19. [PubMed: 40217501]
- Jobling A (1998). Motor development in school-aged children with Down syndrome: a longitudinal perspective. *International Journal of Disability, Development and Education*, 45(3), 283–293.
- Kang M, Ragan BG, & Park J-H (2008). Issues in outcomes research: an overview of randomization techniques for clinical trials. *Journal of athletic training*, 43(2), 215–221. [PubMed: 18345348]
- Karmiloff-Smith A, Al-Janabi T, D'souza H, Groet J, Massand E, Mok K, Startin C, Fisher E, Hardy J, & Nizetic D (2016). The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000 Research*, 5(1).
- Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL, Seltzer B, Capone GT, Spiridigliozzi GA, Heller JH, Richardson S, & McRae T (2009). The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 149(8), 1641–1654.
- Konstantinopoulou S, Tapia IE, Kim JY, Xanthopoulos MS, Radcliffe J, Cohen MS, Hanna BD, Pipan M, Cielo C, & Thomas AJ (2016). Relationship between obstructive sleep apnea cardiac complications and sleepiness in children with Down syndrome. *Sleep Medicine*, 17, 18–24. [PubMed: 26847969]
- Krinsky-McHale SJ, Hartley S, Hom C, Pulsifer M, Clare IC, Handen BL, ... & Alzheimer's Biomarker Consortium—Down Syndrome (ABC-DS) Investigators. (2022). A modified Cued Recall Test for detecting prodromal AD in adults with Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 14(1), e12361.
- Kwok E, Feiner H, Grauzer J, Kaat A, & Roberts MY (2022). Measuring change during intervention using norm-referenced, standardized measures: A comparison of raw scores, standard scores, age equivalents, and growth scale values from the Preschool Language Scales—Fifth Edition. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 65(11), 4268–4279.
- Livingstone N, Hanratty J, McShane R, & Macdonald G (2015). Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(1).
- Llorian ER, Kopac N, Waliji LA, Borle K, Dragojlovic N, Elliott AM, & Lynd LD (2023). A rapid review on the value of biobanks containing genetic information. *Value in Health*, 26(9), 1286–1295. [PubMed: 36921900]
- Määttä T, Tervo-Määttä T, Taanila A, Kaski M, & Iivanainen M (2006). Mental health, behaviour and intellectual abilities of people with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*, 11(1), 37–43.
- Malak R, Kostiukow A, Krawczyk-Wasielewska A, Mojs E, & Samborski W (2015). Delays in motor development in children with Down syndrome. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 21(1).
- Malak R, Kotwicka M, Krawczyk-Wasielewska A, Mojs E, & Szamborski W (2013). Motor skills, cognitive development and balance functions of children with Down syndrome. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, 20(4).
- Malhotra A, Ayappa I, Ayas N, Collop N, Kirsch D, Mcardle N, Mehra R, Pack AI, Punjabi N, & White DP (2021). Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*, 44(7), 1–16.
- Mantry D, Cooper SA, Smiley E, Morrison J, Allan L, Williamson A, Finlayson J, & Jackson A (2008). The prevalence and incidence of mental ill-health in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 52(2), 141–155. [PubMed: 18197953]
- Maris M, Verhulst S, Wojciechowski M, Van de Heyning P, & Boudewyns A (2016). Prevalence of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Sleep*, 39(3), 699–704. [PubMed: 26612391]
- Martin GE, Klusek J, Estigarribia B, & Roberts JE (2009). Language characteristics of individuals with Down syndrome. *Topics in Language Disorders*, 29(2), 112–132.

[PubMed: 20428477]

- Mason-Apps E, Stojanovik V, Houston-Price C, Seager E, & Buckley S (2020). Do infants with Down syndrome show an early receptive language advantage? *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 63(2), 585–598.
- Matthews TJ, Allain DC, Matthews AL, Mitchell A, Santoro SL, & Cohen L (2018). An assessment of health, social, communication, and daily living skills of adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(6), 1389–1397. [PubMed: 29696786]
- Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, & Saxena S (2011). Prevalence of intellectual disability: a meta-analysis of population-based studies. *Research in Developmental Disabilities*, 32(2), 419–436. [PubMed: 21236634]
- McDuffie A, Thurman AJ, Channell MM, & Abbeduto L (2017). Language disorders in children with intellectual disability of genetic origin. In *Handbook of Child Language Disorders* (pp. 52–81). Psychology Press.
- Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I, Rebillat A-S, Cretu L, Milenko E, Conte M, Sturtz F, Rethore M-O, & Ravel A (2017). Acute regression in young people with Down syndrome. *Brain Sciences*, 7(6), 57. [PubMed: 28555009]
- Næss K-AB, Nygaard E, Ostad J, Dolva A-S, & Lyster S-AH (2017). The profile of social functioning in children with Down syndrome. *Disability and Rehabilitation*, 39(13), 1320–1331. [PubMed: 27442783]
- National Council on Disability (NCD). (2024). The Implicit and Explicit Exclusion of People with Disabilities in Clinical Trials. <https://www.ncd.gov/assets/uploads/reports/2024/ncd-clinical-trials-report-2024.pdf>
- National Institute of Health (NIH). (2022). NIH Investigation of Co-occurring conditions across the Lifespan to Understand Down syndrome (INCLUDE) Down Syndrome Research Plan. <https://www.nih.gov/sites/default/files/2025-01/nih-include-down-syndrome-research-plan.pdf>
- National Institute of Health (NIH). (2024). NIH's Definition of a Clinical Trial. <https://grants.nih.gov/policy-and-compliance/policy-topics/clinical-trials/definition>
- O'Leary L, Hughes-McCormack L, Dunn K, & Cooper SA (2018). Early death and causes of death of people with Down syndrome: a systematic review. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 31(5), 687–708. [PubMed: 29573301]
- O'Toole C, Lee ASY, Gibbon FE, van Bysterveldt AK, & Hart NJ (2018). Parent-mediated interventions for promoting communication and language development in young children with Down syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10(1).
- Özçalışkan Ş, Adamson LB, Dimitrova N, & Baumann S (2017). Early gesture provides a helping hand to spoken vocabulary development for children with autism, Down syndrome and typical development. *Journal of Cognition and Development: Official Journal of the Cognitive Development Society*, 18(3), 325–337. [10.1080/15248372.2017.1329735](https://doi.org/10.1080/15248372.2017.1329735) [PubMed: 30271277]
- Palisano RJ, Walter SD, Russell DJ, Rosenbaum PL, Gémus M, Galuppi BE, & Cunningham L (2001). Gross motor function of children with down syndrome: creation of motor growth curves. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 82(4), 494–500. [PubMed: 11295010]
- Patel L, Wolter-Warmerdam K, Leifer N, & Hickey F (2018). Behavioral characteristics of individuals with Down syndrome. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, 11(3), 221–246.
- Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, Anderson P, Mason CA, Collins JS, & Kirby RS (2010). Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 88(12), 1008–1016. [PubMed: 20878909]
- Pereira K, Basso RP, Lindquist ARR, Da Silva LGP, & Tudella E (2013). Infants with Down syndrome: percentage and age for acquisition of gross motor skills. *Research in Developmental Disabilities*, 34(3), 894–901. [PubMed: 23291506]
- Pourhoseingholi MA, Vahedi M, & Rahimzadeh M (2013). Sample size calculation in

- medical studies. *Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench*, 6(1).
- Powers JH, Wu M, Palumbo M, Keary CJ, McDougle CJ, Ravichandran C, & Thom RP (2024). Guanfacine for the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents with Down syndrome: A retrospective chart review. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 34(2), 95–103. [PubMed: 38483962]
- Prelock PA, Brien AR, & McCadden ER (2025). Evidence-based treatments in communication for children with autism spectrum disorders. In *Handbook of Evidence-Based Practices in Autism Spectrum Disorder* (pp. 123–194). Springer.
- Quinzi F, Vannozzi G, Camomilla V, Piacentini MF, Boca F, Bortels E, Kathrein E, Magyar A, Verdone F, & Sbriccoli P (2022). Motor competence in individuals with down syndrome: is an improvement still possible in adulthood? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(4), 2157. [PubMed: 35206339]
- Riegman PH, Morente MM, Betsou F, De Blasio P, Geary P, & Research M. A. I. W. G. o. B. f. B. (2008). Biobanking for better healthcare. *Molecular oncology*, 2(3), 213–222. [PubMed: 19383342]
- Rigoldi C, Galli M, & Albertini G (2011). Gait development during lifespan in subjects with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 32(1), 158–163. 10.1016/j.ridd.2010.09.009 [PubMed: 20943345]
- Rivelli A, Fitzpatrick V, Chaudhari S, Chicoine L, Jia G, Rzhetsky A, & Chicoine B (2022). Prevalence of mental health conditions among 6078 individuals with Down syndrome in the United States. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*, 9(1), 58. [PubMed: 3511883]
- Robison L (1992). Down syndrome and leukemia. *Leukemia*, 6(1), 5–7. [PubMed: 1532221]
- Roche M, Mircher C, Toulas J, Prioux E, Conte M, Ravel A, Falquero S, Labidi A, Stora S, & Durand S (2021). Efficacy and safety of methylphenidate on attention deficit hyperactivity disorder in children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 65(8), 795–800. [PubMed: 33880800]
- Rosso M, Fremion E, Santoro SL, Oreskovic NM, Chitnis T, Skotko BG, & Santoro JD (2020). Down syndrome disintegrative disorder: a clinical regression syndrome of increasing importance. *Pediatrics*, 145(6).
- Rubenstein E, Hartley S, & Bishop L (2020). Epidemiology of dementia and Alzheimer disease in individuals with Down syndrome. *JAMA Neurology*, 77(2), 262–264. [PubMed: 31657825]
- Rubenstein E, Tewolde S, Skotko BG, Michals A, & Fortea J (2024). Occurrence of mosaic Down syndrome and prevalence of co-occurring conditions in Medicaid enrolled adults, 2016–2019. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 196(4).
- Schworer EK, Esbensen AJ, Fidler DJ, Beebe DW, Carle A, & Wiley S (2022). Evaluating working memory outcome measures for children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 66(1–2), 195–211. [PubMed: 33763953]
- Scott NW, McPherson GC, Ramsay CR, & Campbell MK (2002). The method of minimization for allocation to clinical trials: a review. *Controlled Clinical Trials*, 23(6), 662–674. [PubMed: 12505244]
- Seager E, Sampson S, Sin J, Pagnamenta E, & Stojanovik V (2022). A systematic review of speech, language and communication interventions for children with Down syndrome from 0 to 6 years. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 57(2), 441–463. [PubMed: 35191587]
- Sharma A, & Couture J (2014). A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Annals of Pharmacotherapy*, 48(2), 209–225. [PubMed: 24259638]
- Silverman W (2007). Down syndrome: cognitive phenotype. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(3), 228–236. [PubMed: 17910084]
- Smith E, Hokstad S, & Næss K-AB (2020). Children with Down syndrome can benefit

- from language interventions; Results from a systematic review and meta-analysis. *Journal of Communication Disorders*, 85, 105992. [PubMed: 32445828]
- Smith E, Næss K-AB, & Jarrold C (2017). Assessing pragmatic communication in children with Down syndrome. *Journal of Communication Disorders*, 68, 10–23. [PubMed: 28624322]
- Soltani A, Schworer EK, Amin R, Hoffman EK, & Esbensen AJ (2023). Executive functioning, language, and behavioral abilities related to obstructive sleep apnea in Down syndrome. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 44(6), e429–e435. [PubMed: 37099648]
- Spiker D (2011). The history of early intervention for infants and young children with Down syndrome and their families. In Rondal J-A. PJ, Spiker D (Ed.), *Neurocognitive Rehabilitation of Down Syndrome* (pp. 15–35). Cambridge University Press.
- Spiridigliozzi GA, Goeldner C, Edgin J, Hart SJ, Noeldeke J, Squassante L, Visootsak J, Heller JH, Khwaja O, & Kishnani PS (2019). Adaptive behavior in adolescents and adults with Down syndrome: Results from a 6-month longitudinal study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 179(1), 85–93. [PubMed: 30569586]
- Taub JW, Berman JN, Hitzler JK, Sorrell AD, Lacayo NJ, Mast K, Head D, Raimondi S, Hirsch B, & Ge Y (2017). Improved outcomes for myeloid leukemia of Down syndrome: a report from the Children's Oncology Group AAML0431 trial. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 129(25), 3304–3313.
- Thurman AJ, Edgin JO, Sherman SL, Sterling A, McDuffie A, Berry-Kravis E, Hamilton D, & Abbeduto L (2021). Spoken language outcome measures for treatment studies in Down syndrome: Feasibility, practice effects, test-retest reliability, and construct validity of variables generated from expressive language sampling. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13, 1–17. [PubMed: 33390154]
- Tungate AS, & Conners FA (2021). Executive function in Down syndrome: A meta-analysis. *Research in Disabilities*, 108.
- Twiss P, Hill M, Daley R, & Chitty LS (2014). Non-invasive prenatal testing for Down syndrome. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 19(1), 9–14. [PubMed: 24210903]
- Urv TK, Zigman WB, & Silverman W (2008). Maladaptive behaviors related to dementia status in adults with Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 113(2), 73–86. [PubMed: 18240877]
- Versaci TM, Mattie LJ, & Imming LJ (2021). Down syndrome and autism spectrum disorder dual diagnosis: important considerations for speech-language pathologists. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 30(1), 34–46. [PubMed: 33316160]
- Vicari S (2006). Motor development and neuropsychological patterns in persons with Down syndrome. *Behavior genetics*, 36, 355–364. [PubMed: 16505965]
- Walsh MM (2023). Parent Perspectives of At-Home Cognitive Intervention for Preschoolers with Down Syndrome. Masters Thesis, Colorado State University.
- Walsh MM, Van Deusen K, Pinks ME, Ceci B, Hepburn S, Riggs NR, Pulina F, Marcolin C, Onnivello S, & Colaianni S (2024). Parent Perspectives on Parent-Mediated Intervention for Young Children With Down Syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 37(6), e13307. [PubMed: 39379062]
- Wetterberg L, & Gustavson K (1973). Low dopamine- β -hydroxylase activity in Down's syndrome. *Biochemical Basis of Inherited Human Disease*, 184.
- Williamson AA, Johnson TJ, & Tapia IE (2023). Health disparities in pediatric sleep-disordered breathing. *Paediatric respiratory reviews*, 45, 2–7. [PubMed: 35277358]
- Winders P, Wolter-Warmerdam K, & Hickey F (2019). A schedule of gross motor development for children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 63(4), 346–356. [PubMed: 30575169]
- Wu J, & Ajisafe T (2014). Kinetic patterns of treadmill walking in preadolescents with and without Down syndrome. *Gait and Posture*, 39(1), 241–246. 10.1016/j.gaitpost.2013.07.113 [PubMed: 23953274]
- Wu J, Beerse M, Ajisafe T, & Liang H (2015). Walking Dynamics in Preadolescents with

- and without Down Syndrome. *Physical Therapy*, 95, 740–749. <http://ptjournal.apta.org/content/early/2014/12/17/ptj.20140210.abstract> [PubMed: 25524874]
- Wu J, Looper J, Ulrich BD, Ulrich DA, & Angulo-Barroso RM (2007). Exploring effects of different treadmill interventions on walking onset and gait patterns in infants with Down syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(11), 839–945. doi:10.1111/j.1469-8749.2007.00839.x [PubMed: 17979862]
- Xavier AC, & Taub JW (2010). Acute leukemia in children with Down syndrome. *Hematologica*, 95(7).
- Xicota L, Dang LT, Lee A, Krinsky-McHale S, Pang D, Melilli L, O'Bryant S, Henson RL, Laymon C, Lai F, Rosas HD, Ances B, Lott I, Hom C, Christian B, Hartley S, Zaman S, Head E, Mapstone M, Jin Z, Silverman W, Schupf N, Handen B, Lee JH (2024). Alzheimer's Biomarker Consortium – Down Syndrome (ABC-DS). The effects of mosaicism on biological and clinical markers of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *EBioMedicine*, 110.
- Yamauchi Y, Aoki S, Koike J, Hanzawa N, & Hashimoto K (2019). Motor and cognitive development of children with Down syndrome: The effect of acquisition of walking skills on their cognitive and language abilities. *Brain and Development*, 41(4), 320–326. [PubMed: 30503574]
- Zammit MD, Betthauser TJ, McVea AK, Laymon CM, Tudorascu DL, Johnson SC, Hartley S & Alzheimer's Biomarker Consortium–Down Syndrome. (2024). Characterizing the emergence of amyloid and tau burden in Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia*, 20(1), 388–398.
- Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, & Ide NC (2011). The ClinicalTrials.gov results database—update and key issues. *New England Journal of Medicine*, 364(9), 852–860. [PubMed: 21366476]

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. Galetti*
- Síndrome de Down. Comunicar la noticia: Primer acto terapéutico. 3ª ed. *J. Flórez*
- Progresando juntos. Nuevos editoriales de 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*
- Historia de mi vida. *F. Bulit Goñi*
- Para mejor servir. Editoriales 2018-2025. Revista Virtual Down21. Volumen III

Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión digital). *M.V. Troncoso, M. del Cerro*
- 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. Froehle, R. Zaborrek (Coord.)*
- Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. *B. Garvía, 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.)*
- Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. 2ª Edición. *D. McGuire, B. Chicoine*

Cuadernos de Actualidad

1. La investigación en el síndrome de Down: propuestas actuales y recomendaciones. *66 páginas*
2. La medición de los resultados en los estudios de investigación sobre las personas con síndrome de Down. *52 páginas*
3. Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: 1. Perspectivas familiares. 2. Causas, algo más que amiloide *67 páginas*
4. El desarrollo de la actividad física en las personas con síndrome de Down. 1. Consecuencias sobre la salud. 2. Obstáculos y factores facilitadores. *60 páginas*
5. El trastorno del espectro autista en el síndrome de Down: 1. Experiencias de los cuidadores. 2. Patología comórbida en niños con síndrome de Down y autismo. *49 páginas*
6. Trastorno de regresión en el síndrome de Down: 1 Actualizaciones y avances terapéuticos. 2. Experiencias negativas en la niñez y desarrollo del Trastorno de regresión en el síndrome de Down. *56 páginas*
7. La inclusión del alumnado con síndrome de Down en los centros educativos: De las adaptaciones curriculares al Diseño Universal para el Aprendizaje. *78 páginas*
8. Tratamientos psicofarmacológicos en el síndrome de Down y en el trastorno del espectro autista: la actualidad en la investigación y consideraciones de carácter práctico. *48 páginas*

9. Experiencias educativas de los alumnos con síndrome de Down en el Reino Unido. 1. Puntos de vista de los padres 2. Puntos de vista de los educadores sobre sus funciones y responsabilidades y sobre los factores relativos a una inclusión eficaz. *79 páginas.*
10. El sueño en las personas con síndrome de Down. *68 páginas.*
11. La motivación y el esfuerzo en las personas con síndrome de down: de la infancia a la vida adulta. *63 páginas*
12. La atención a la salud física y mental de las personas con síndrome de Down. *91 páginas*
13. La Primera Noticia: Asignatura todavía pendiente. *75 páginas*
14. El cuidado a las personas con discapacidad y evolución humana: Claroscuros. *58 páginas*

REVISTAS

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

PÁGINAS WEB

- www.down21.org
- www.downciclopedia.org
- www.sindromedownvidaadultadulta.org
- www.DownMediaAlert

Actualizaciones médicas en el síndrome de Down

1. Formación pregraduada a estudiantes de Medicina

2. Ensayos clínicos registrados: revisión

Desde perspectivas y con metodologías muy distintas, este Cuaderno presenta dos estudios que ofrecen una visión viva que demuestra el enorme interés y el talento con que grupos internacionales comprometidos en la atención y el cuidado a las personas con síndrome de Down, desarrollan sus estrategias y nos iluminan para que podamos prestar el mejor servicio.

Un equipo de profesionales en Brasil analiza detalladamente el estado en que se encuentra la formación pregraduada de los estudiantes de Medicina en los planes de estudio. Expone la búsqueda exhaustiva que pretende realizar en importantes bases de datos sobre la literatura publicada acerca de la formación pregraduada y planes de estudio en las facultades de Medicina. Esta búsqueda irá seguida de un estricto análisis que les permitirá obtener conclusiones y ofrecer las consiguientes y necesarias propuestas para mejorar la formación del futuro profesional desde sus inicios.

El segundo de los estudios aborda la evolución en nuestro conocimiento de la realidad del síndrome de Down, a través del análisis de los ensayos clínicos realizados y recogidos hasta la fecha. Un equipo internacional analiza los ensayos clínicos incorporados en la base de datos www.ClinicalTrials.gov, describe su desarrollo y resultados, y los utiliza como importante documentación actualizada de base para mostrarnos tanto el actual estado de conocimiento sobre la problemática física y mental que puede afectar a las personas con síndrome de Down, como el camino a seguir en adelante.