

El reto de envejecimiento con síndrome de Down

***Experiencia de la iniciativa: Down Syndrome – Basque Alzheimer
Initiative (DS-BAI)***

En Donostia a día 26 de febrero de 2026

Miren Altuna Azkargorta
Neuróloga.

Fundación CITA-Alzheimer-Fundazioa.
OSI Araba. Osakidetza

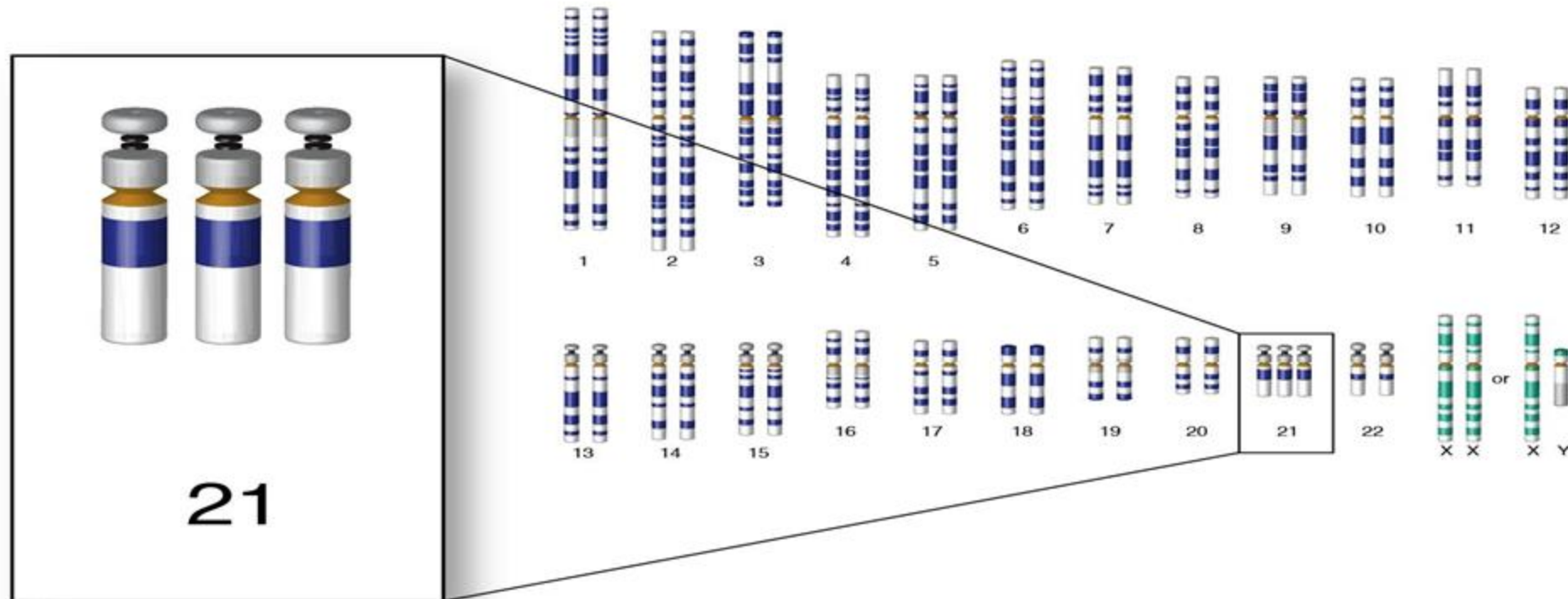
Índice

- ❑ **Introducción** al síndrome de Down.
- ❑ **Problemas médicos** asociados a la edad adulta en el síndrome de Down:
 - ❑ Enfermedad de Alzheimer.
 - ❑ Epilepsia.
 - ❑ Patología del sueño.
- ❑ **Tratamiento** de las enfermedades asociadas al envejecimiento en el síndrome de Down.
- ❑ Presente y futuro en la **investigación**.
- ❑ Cohorte clínico-investigadora *Down syndrome-Basque Alzheimer Initiative* (**DS-BAI**).
- ❑ **Conclusiones**.

Síndrome de Down

- ❑ 1ª causa de **discapacidad intelectual** y la **alteración genética humana más frecuente**.
- ❑ Afecta a 1/700 nacidos.
 - ❑ Una mayor edad materna es un factor de riesgo para su desarrollo.
- ❑ El síndrome de Down se genera cuando se produce una división celular anormal en el **cromosoma 21**.
 - ❑ Trisomía
 - ❑ Traslocación
 - ❑ Mosaicismo

Síndrome de Down

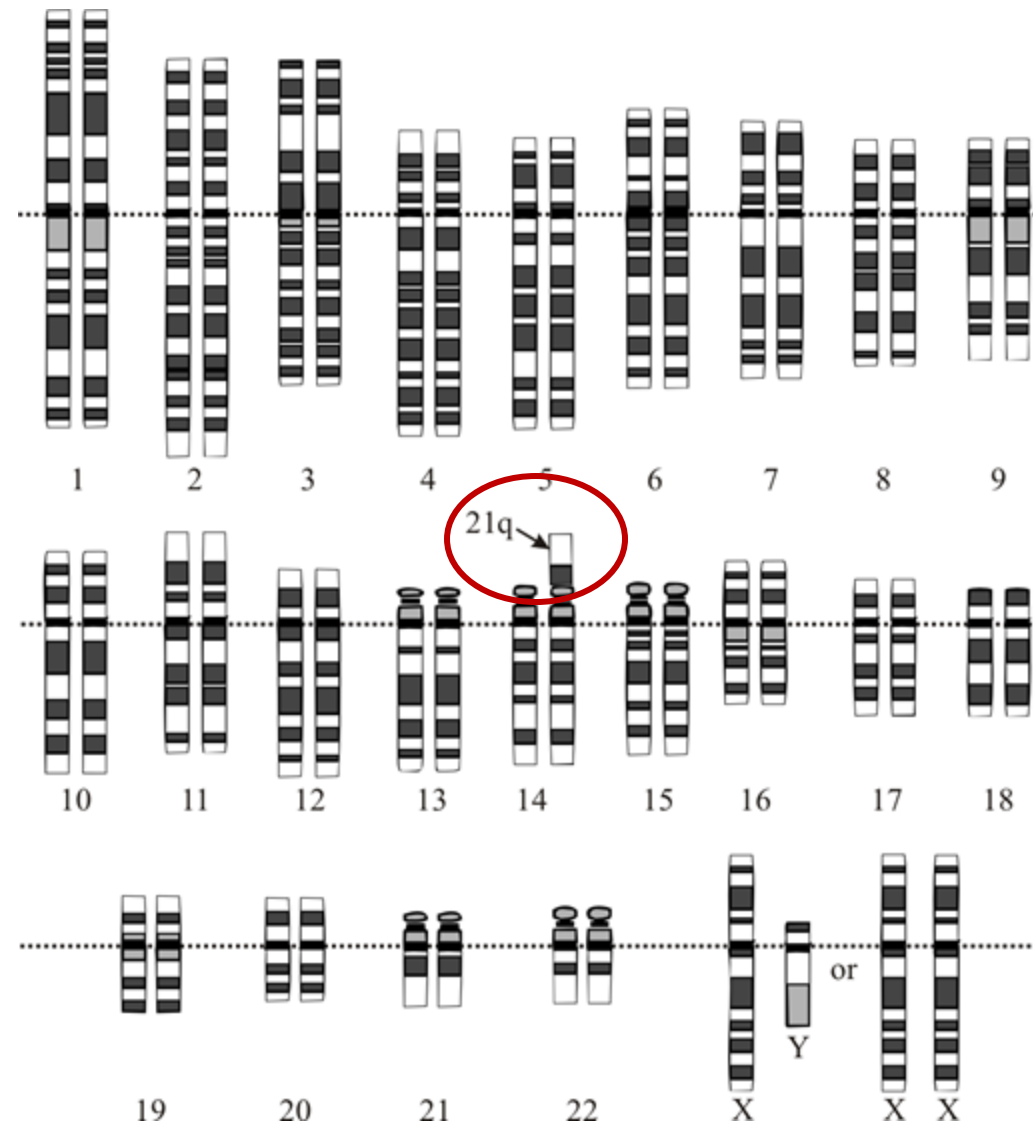


96% casos

Trisomía completa

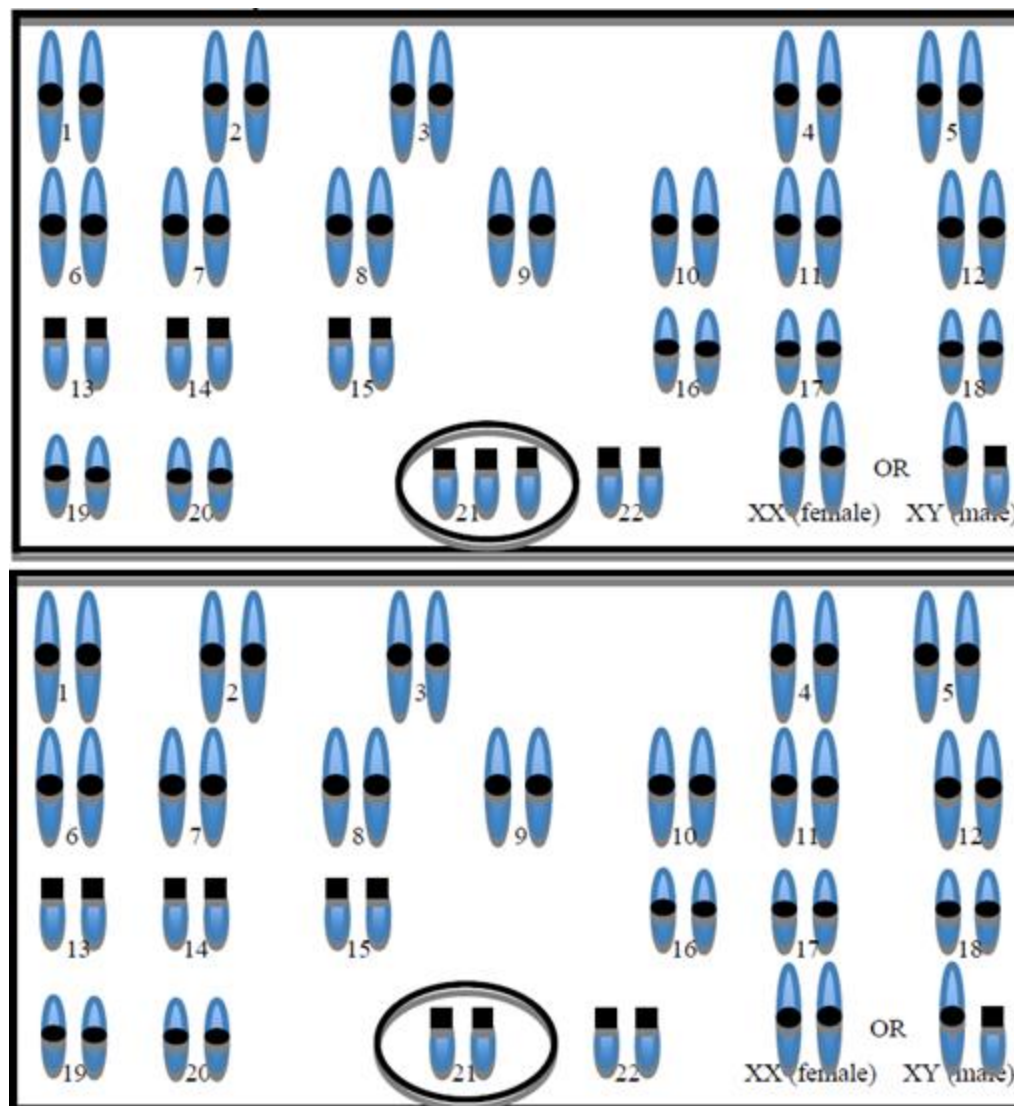
Síndrome de Down

Traslocación

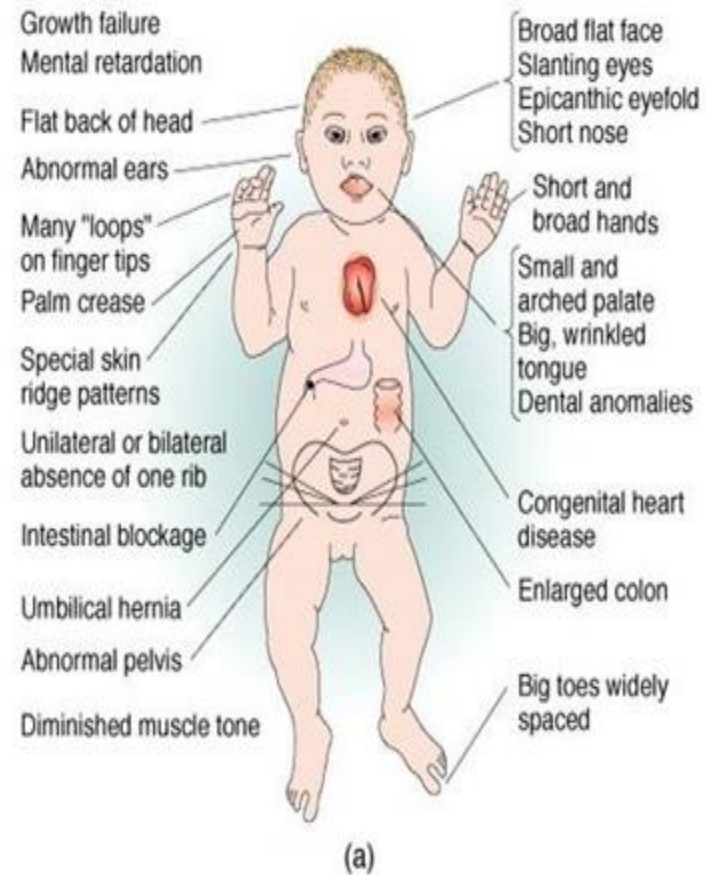


Síndrome de Down

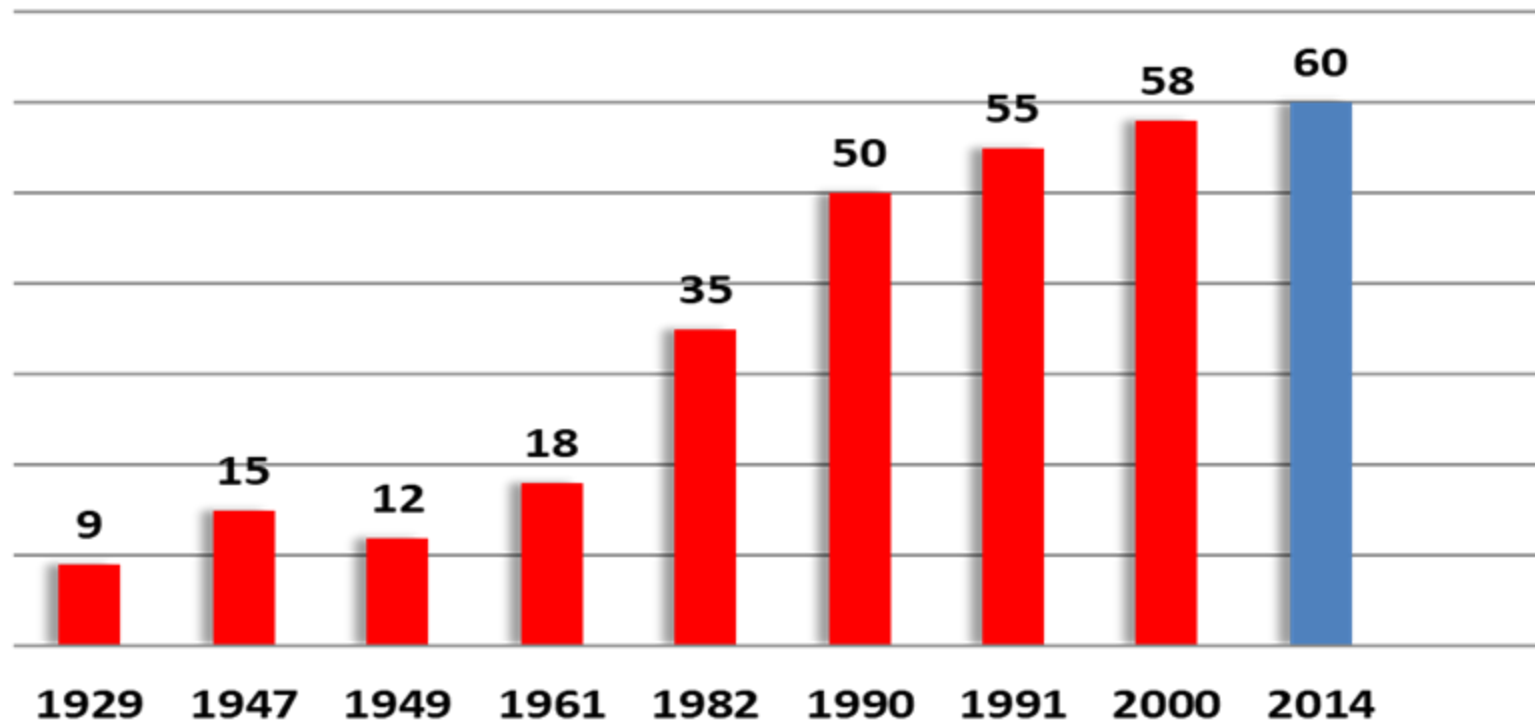
Mosaicismo



Diferentes problemas médicos a diferentes edades



Incremento significativo de la esperanza de vida



Pero sigue siendo
significativamente
inferior a la población
general (sin discapacidad
intelectual)

El envejecimiento es más precoz



***20 años como factor de
corrección***

Problemas médicos más comunes en la edad adulta



Pérdida sensorial



Hipotiroidismo



Síndrome apnea-hipopnea del sueño



Patología osteoarticular



Trastorno adaptativo/Depresión



Enfermedad de Alzheimer

Debut más temprano y en ocasiones síntomas/signos atípicos

Problemas médicos más comunes en la edad adulta



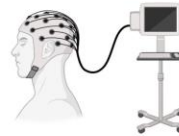
SENSORY IMPAIRMENTS
(higher prevalence of cataracts and hearing loss, among others)



SLEEP DISORDERS
(prevalence of moderate to severe sleep apnea-hypopnea syndrome exceeding 70%, among others)



ANALYTICAL ABNORMALITIES
(hypothyroidism with a prevalence exceeding 40%; increased frequency of vitamin B12 and folic acid deficiency; and higher occurrence of hyperuricemia, among others)



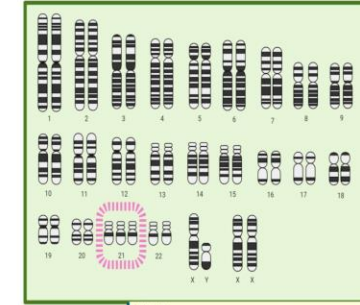
EPILEPSY
(bimodal distribution: first 2-5 years of life and from 40 years onward associated with DSAD: Late onset myoclonic epilepsy in DS or LOMEDS)



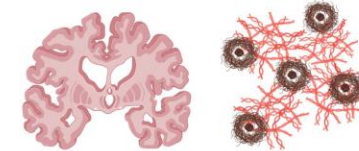
OSTEOARTICULAR PATHOLOGY
(higher risk of osteoporosis at an early age; frequent underdiagnosed osteoarthritis and arthritis, among others)



AFFECTIVE-BEHAVIORAL symptomatology
(higher risk of adaptive disorder and increased risk of polypharmacy with psychotropic drugs).



Chr. 21
Triplication of *APP* gene located in chromosome 21)



ALZHEIMER'S DISEASE (DSAD)
(genetically determined form of AD with virtual complete penetrance)

Problemas médicos más comunes en la edad adulta

SCIENTIFIC
REPORTS
nature research

Check for updates

OPEN

Evaluation of biochemical and hematological parameters in adults with Down syndrome

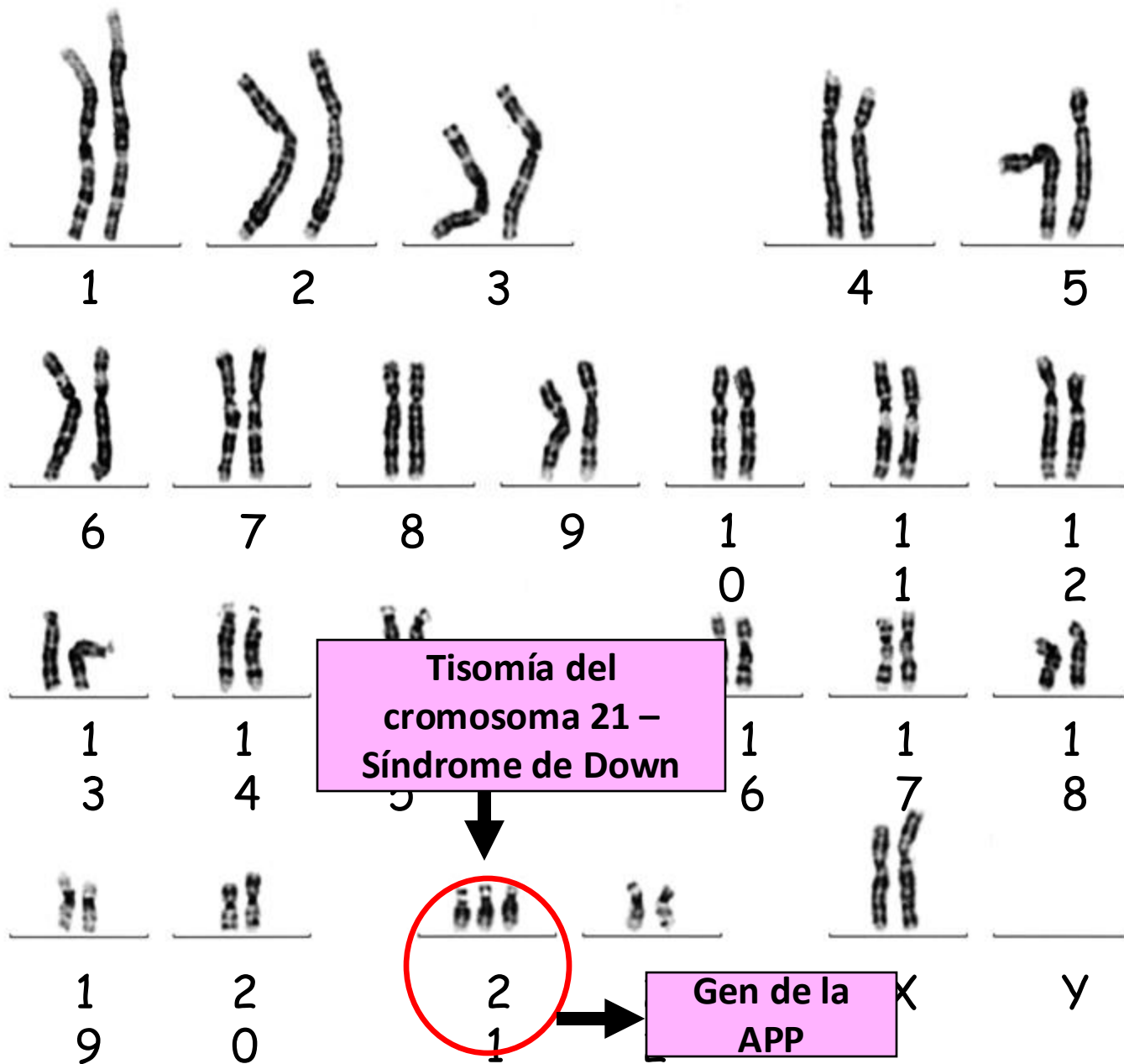
David de Gonzalo-Calvo^{1,2,3}, Isabel Barroeta^{4,5}, Madalina Nicoleta Nan⁶, José Rives⁶, Diana Garzón^{4,5}, María Carmona-Iragui^{4,5,7}, Bessy Benjam^{4,5,7}, Laura Videla^{4,5,7}, Susana Fernández⁷, Miren Altuna^{4,5}, Silvia Valldeneu^{4,5}, Rafael Blesa^{4,5}, Alberto Lleó^{4,5}, Francisco Blanco-Vaca^{6,8,9}, Juan Fortea^{4,5,7} & Mireia Tondo^{6,9}

Down syndrome (DS) is the most common worldwide cause of intellectual disability of genetic origin and the most common chromosomal disorder affecting live-born infants. In addition to intellectual disability, individuals with DS have other comorbidities and complex medical conditions. The increase in the life expectancy of patients with DS requires expanding the knowledge about their clinical characteristics and related laboratory parameters. Several studies exploring laboratory tests in DS patients exist, but their focus is limited to specific areas of metabolism. Therefore, our main goal was to describe the biochemical and hematological findings in a DS cohort and to compare the values to those of a control population. A total of 248 DS individuals and 84 control subjects were enrolled. DS individuals had a higher frequency of several clinical conditions compared to control individuals and presented with significant differences with respect to the controls in both biochemical and hematological parameters. We found age- and sex-related differences in several of the parameters. A good understanding of the differences in our cohort might be of aid in the clinical follow-up of adults with DS, especially considering that the lifespan of DS individuals may reach 60 years of age in developed countries.

Algunas alteraciones analíticas más frecuentes:

- Leucopenia.
- Hipertrigliceridemia*.
- Déficit de vitamina B12 y ácido fólico**.
- Hipotiroidismo**.

La enfermedad de Alzheimer



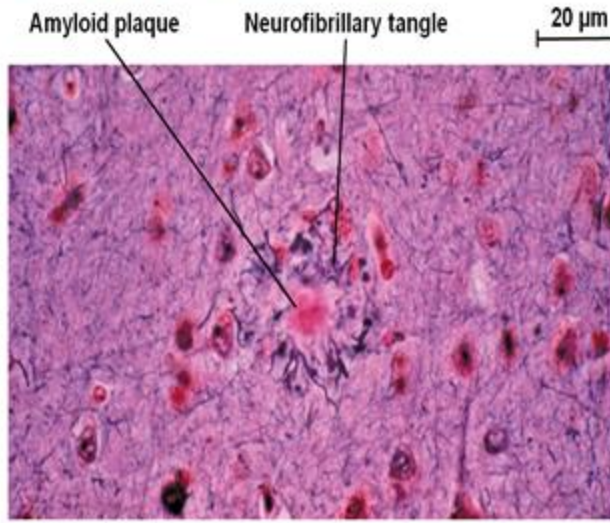
*En el cromosoma 21
está la clave*

Enfermedad de Alzheimer genéticamente determinada



→ APP (Proteína precursora de amiloide)

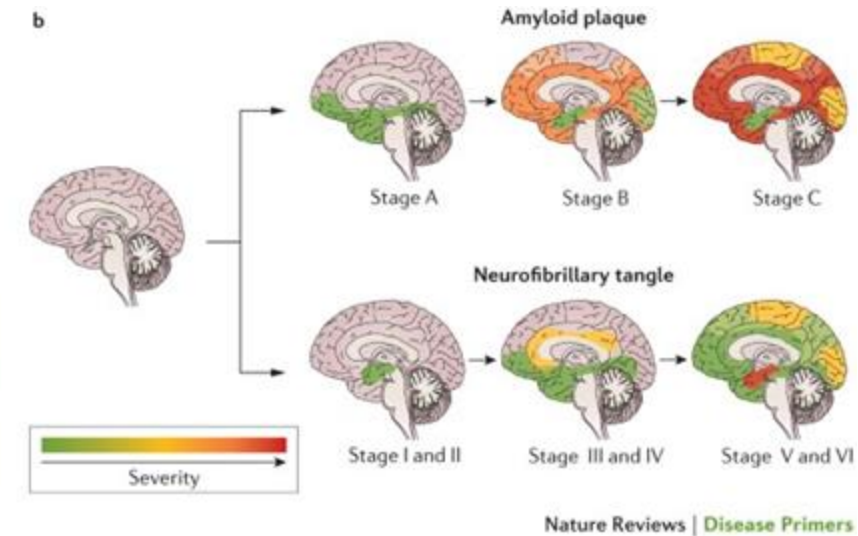
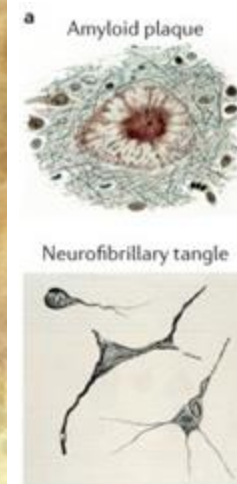
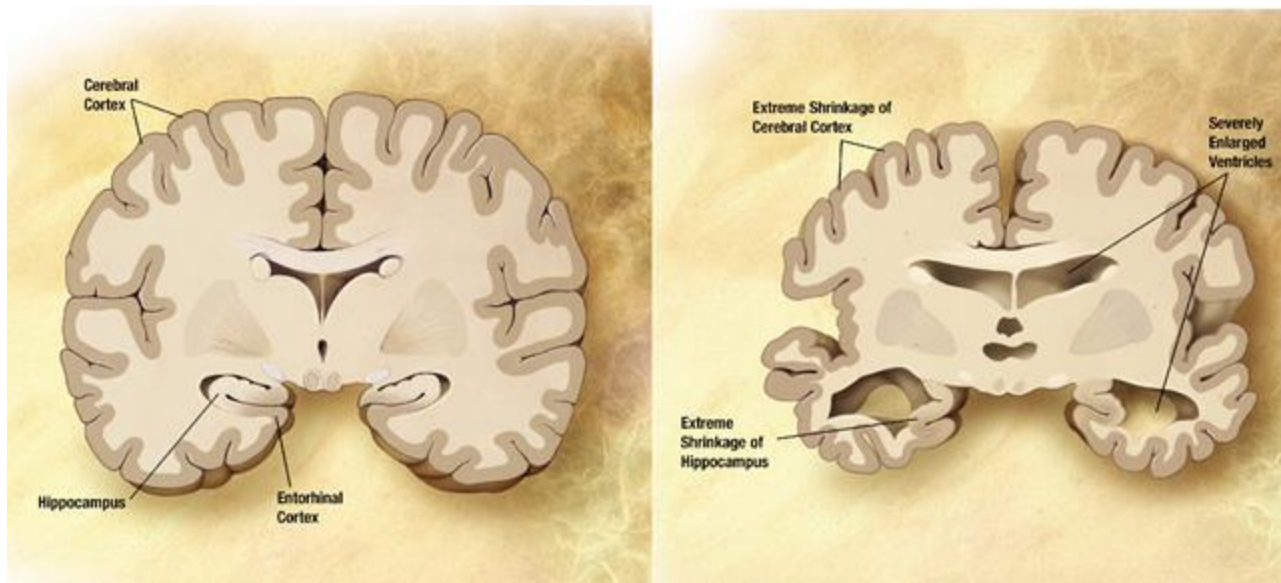
Microscopic signs of Alzheimer's disease



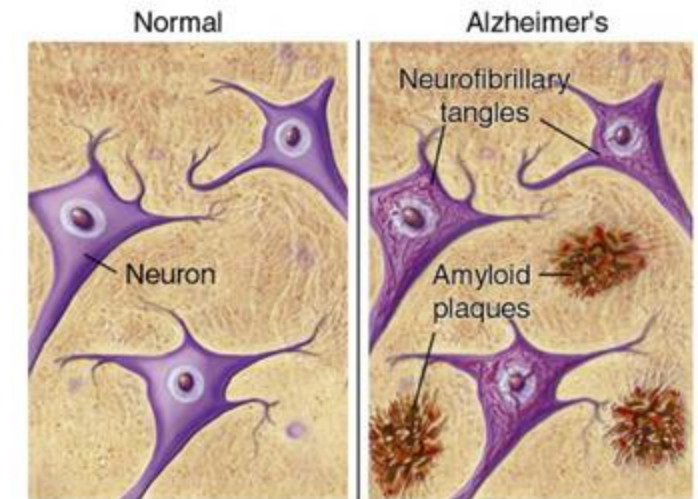
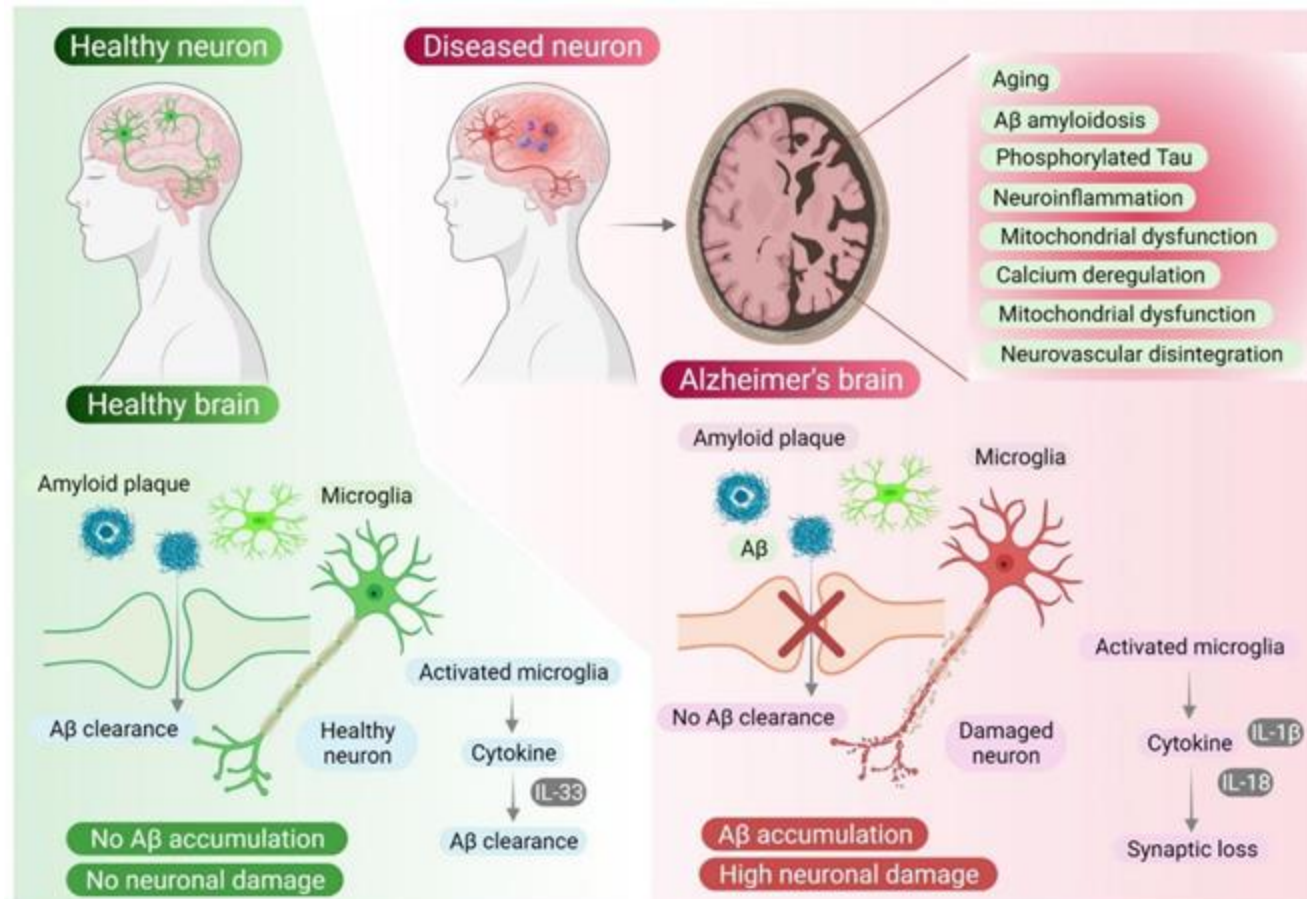
A la edad de 40 años el 100% de las personas con síndrome de Down presentan las huellas anatomopatológicas definitorias de la enfermedad de Alzheimer en su cerebro

AMILOIDE (APP. Cromosoma 21)
TAU

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



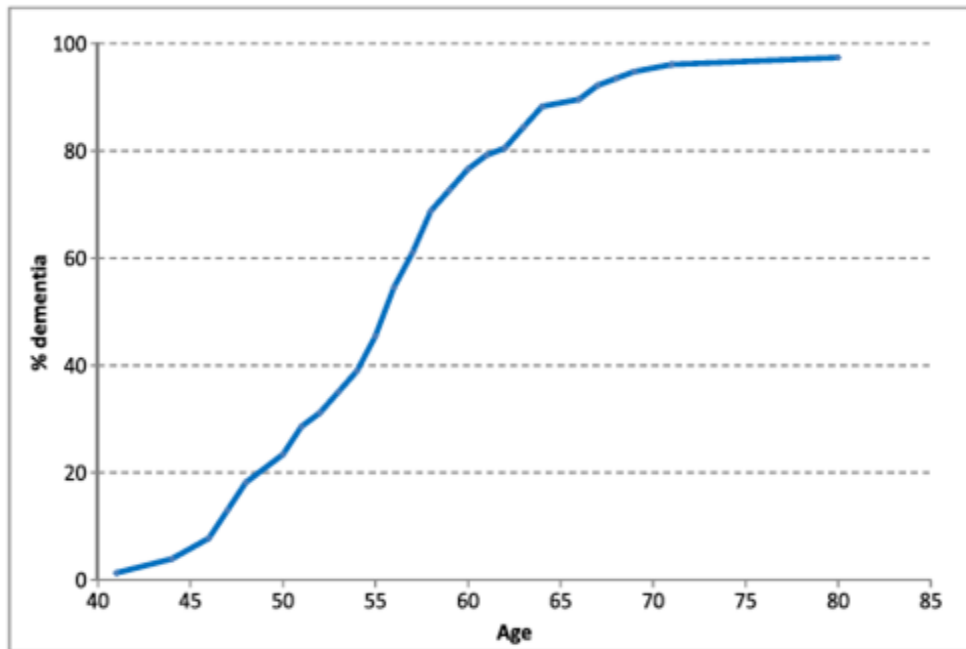
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER



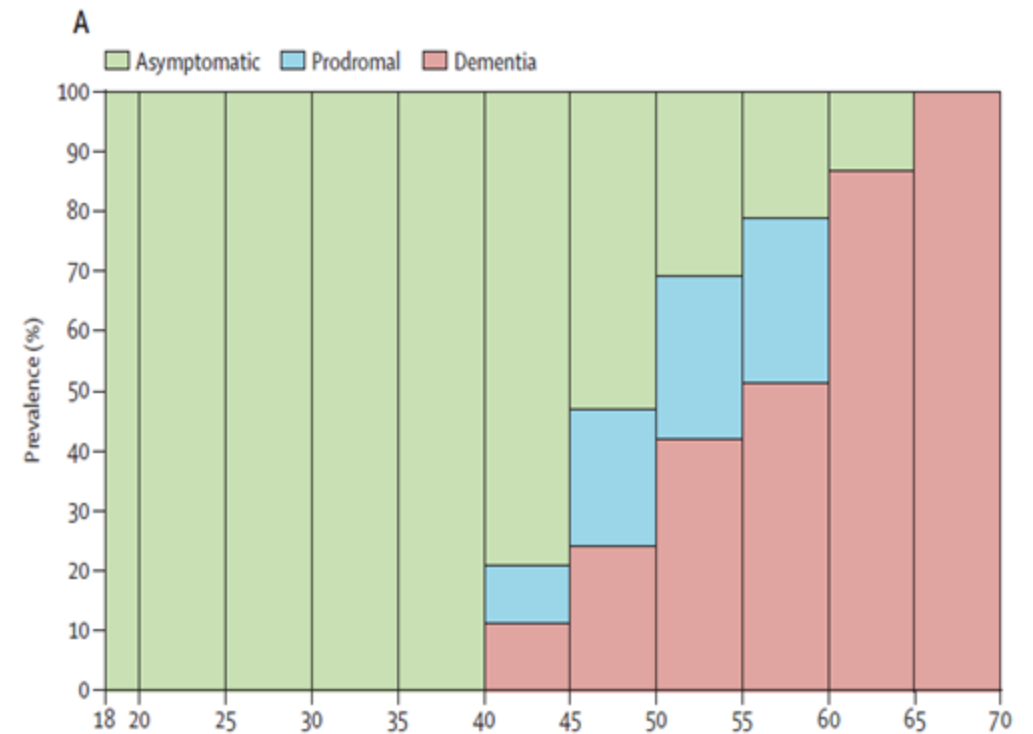
© 2000 BrightFocus Foundation

BrightFocus®
Foundation
Cure in Mind. Cure in Sight.

La enfermedad de Alzheimer en síndrome de Down



McCarron et al. 2017

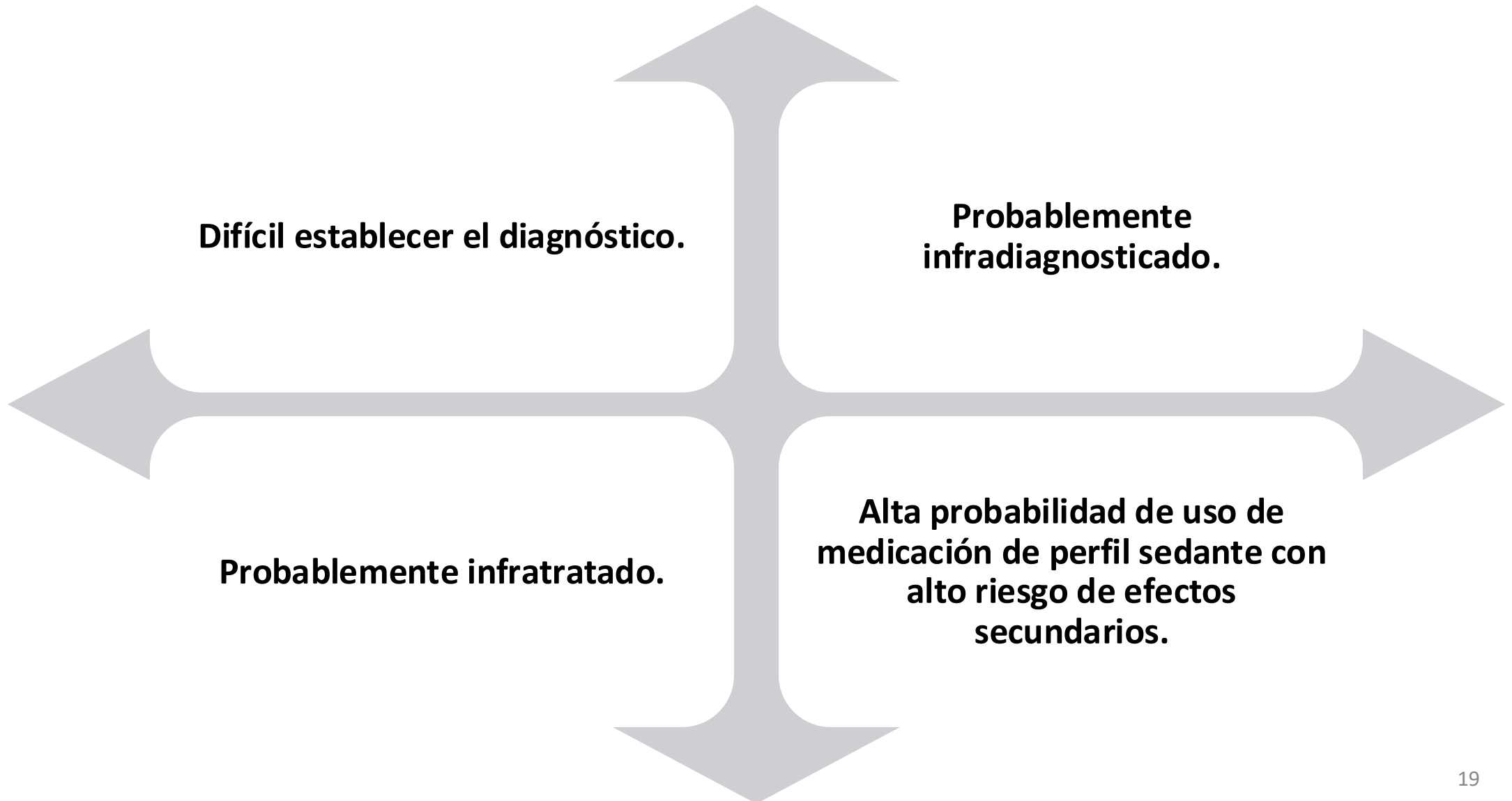


Forte et al. 2020

La enfermedad de Alzheimer en síndrome de Down



El diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer



Cuándo sospechar de enfermedad de Alzheimer

Olvidar instrucciones
Preguntas repetitivas
Comentarios repetitivos
Perder objetos personales
Olvidar fechas importantes
Dificultades en el aprendizaje de cosas nuevas

Problemas de **MEMORIA RECIENTE:**

Cuándo sospechar de enfermedad de Alzheimer

No reconocer objetos cotidianos

No encontrar objetos que están dentro del campo visual

Confundir objetos / imágenes

No reconocer caras

Malas interpretaciones del entorno

Problemas **visuoperceptivos**

Cuándo sospechar de enfermedad de Alzheimer

Desorientación en calles familiares
No reconocer el entorno
No recordar la fecha o el día.
Desorientación en lugares conocidos (taller, casa...)
Confusión por la noche

Problemas de **ORIENTACIÓN:**

Cuándo sospechar de enfermedad de Alzheimer

Disminución del habla
Dificultades para organizar el discurso
Anomia
Tartamudeo
Problemas de comprensión
Mutismo
Olvidar cómo se escriben algunas palabras o números
Dificultades para escribir el propio nombre
Mayores dificultades de comprensión lectora

Problemas de **LENGUAJE** (incluye lecto-escritura)

Cuándo sospechar de enfermedad de Alzheimer

Problemas para prestar atención

Fácil distracción ante estímulos irrelevantes

“Está en otro mundo”

No acaba las tareas

Dificultades para:

Organizar, planificar, resolver problemas,
tomar decisiones.

Problemas de **atención/funciones
ejecutivas**

Cuándo sospechar de enfermedad de Alzheimer

Apraxia: Incapacidad para llevar a cabo actos motores previamente bien aprendidos, en ausencia de problemas motores o sensoriales:

Ej: Apraxia del vestir.

APRAXIA y empeoramiento AUTONOMÍA previa

Pérdida progresiva de la autonomía para funciones cada vez menos complejas.

Cuándo sospechar de enfermedad de Alzheimer

ANSIEDAD

DEPRESIÓN

APATÍA

IRRITABILIDAD

IMPULSIVIDAD

AGRESIVIDAD

ALUCINACIONES VISUALES

IDEAS DELIRANTES

APETITO/
INGESTAS

SUEÑO

CONDUCTA MOTORA EXTRAÑA



SINTOMATOLOGÍA NEUROPSIQUIÁTRICA

Evaluación neurológica y neuropsicológica adaptada

BASELINE VISIT (1) (Neurology+Neuropsychology)

- KAUFMAN BRIEF INTELLIGENCE TEST (K-BIT)
(quick estimate of intelligence).
- CAMDEX-DS *(informant interview)*
- NEUROPSYCHIATRIC INVENTORY (12 item NPI)
- DEMENTIA QUESTIONNAIRE FOR PEOPLE WITH INTELLECTUAL DISABILITIES (DMR)
- FCSD FUNCTIONAL SCALE (not validated)
- MENTAL STATE EXAMINATION – DS (MEC-DS) (screening instrument not validated)
- Tinetti + SCOPA.

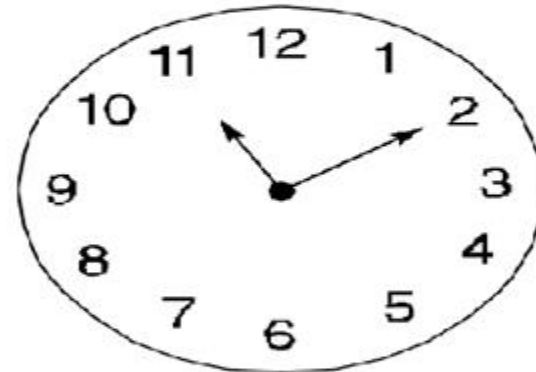
BASELINE VISIT (2) (Neuropsychology)

- CAMCOG-DS *(subject cognitive assessment)*
- CUED RECALL TEST *(free and cued immediate and delayed recall)*
- DIGIT SPAN (forward / backward)
- PICTURE CANCELLATION TASK (Devenny)
- BARCELONA TEST (assessment of limb apraxia – pantomime of intransitive gestures).
- CATS AND DOGS TEST
- VERBAL FLUENCY (animals)
- ABSTRACT THINKING (Barcelona Test)

Neurodown: plan de salud y proyecto DABNI

Necesitamos estudios longitudinales e instrumentos adaptados: CRT y CAMDEX

“Dibuja un reloj que marque las 11:10h”



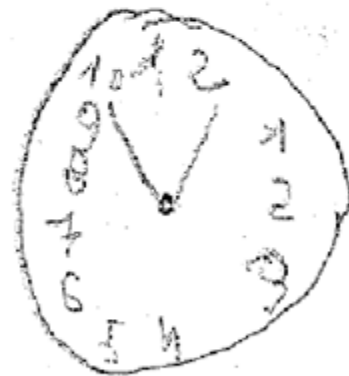
¿Es normal o indica la presencia de una demencia?

Evaluación neurológica y neuropsicológica adaptada

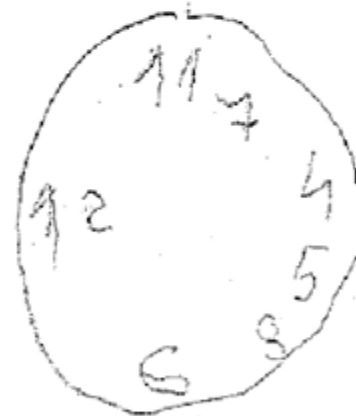
Neurodown: plan de salud y proyecto DABNI

Realización de estudios longitudinales....

17-12-2008



17-02-2010

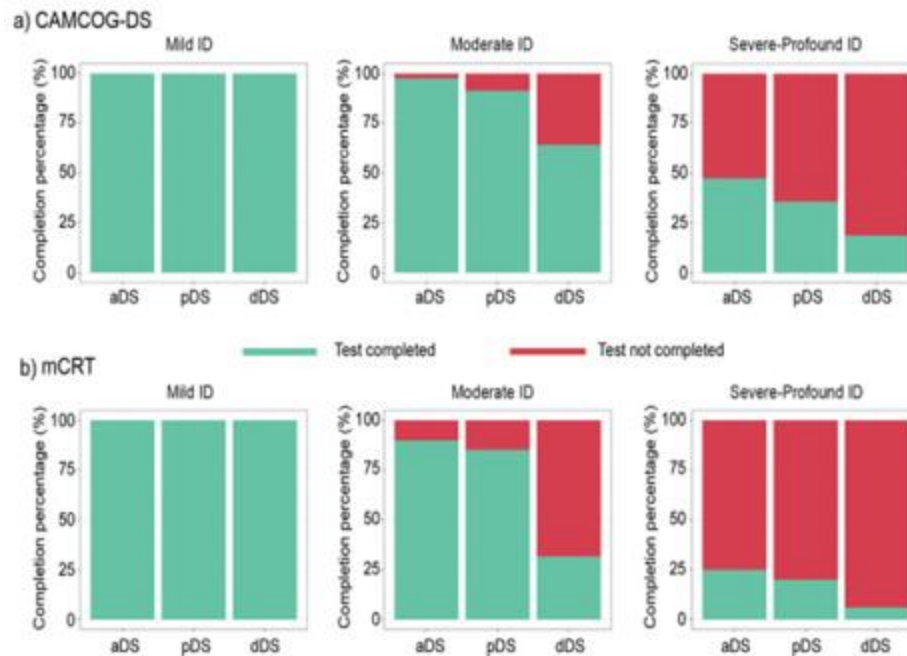


07-04-2011



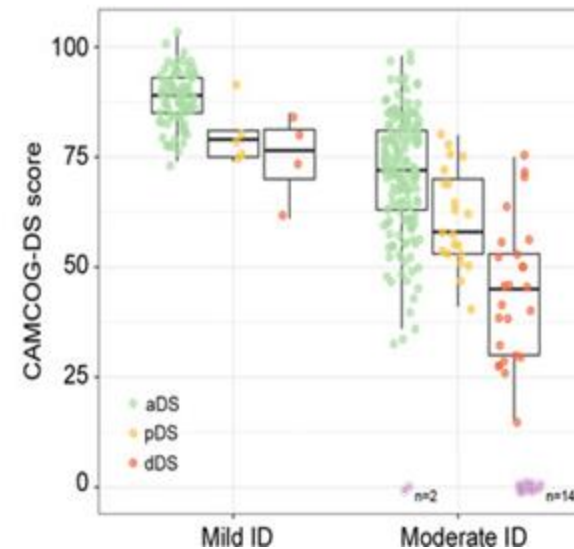
IMPORTANCIA DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA ADAPTADA PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ

Test completion rates by intellectual disability and clinical status

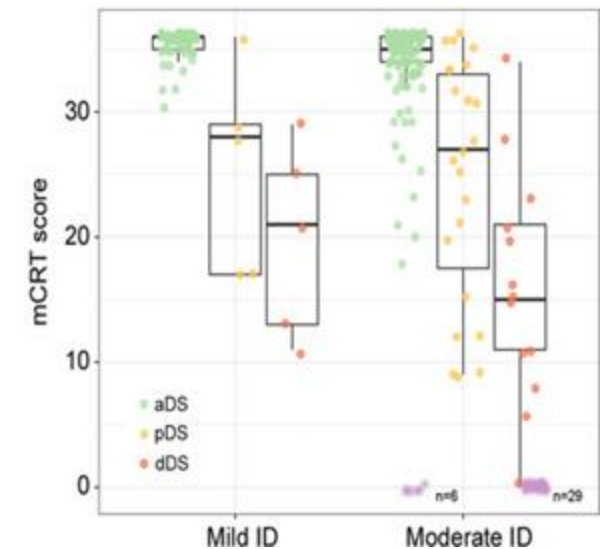


Neuropsychological performance

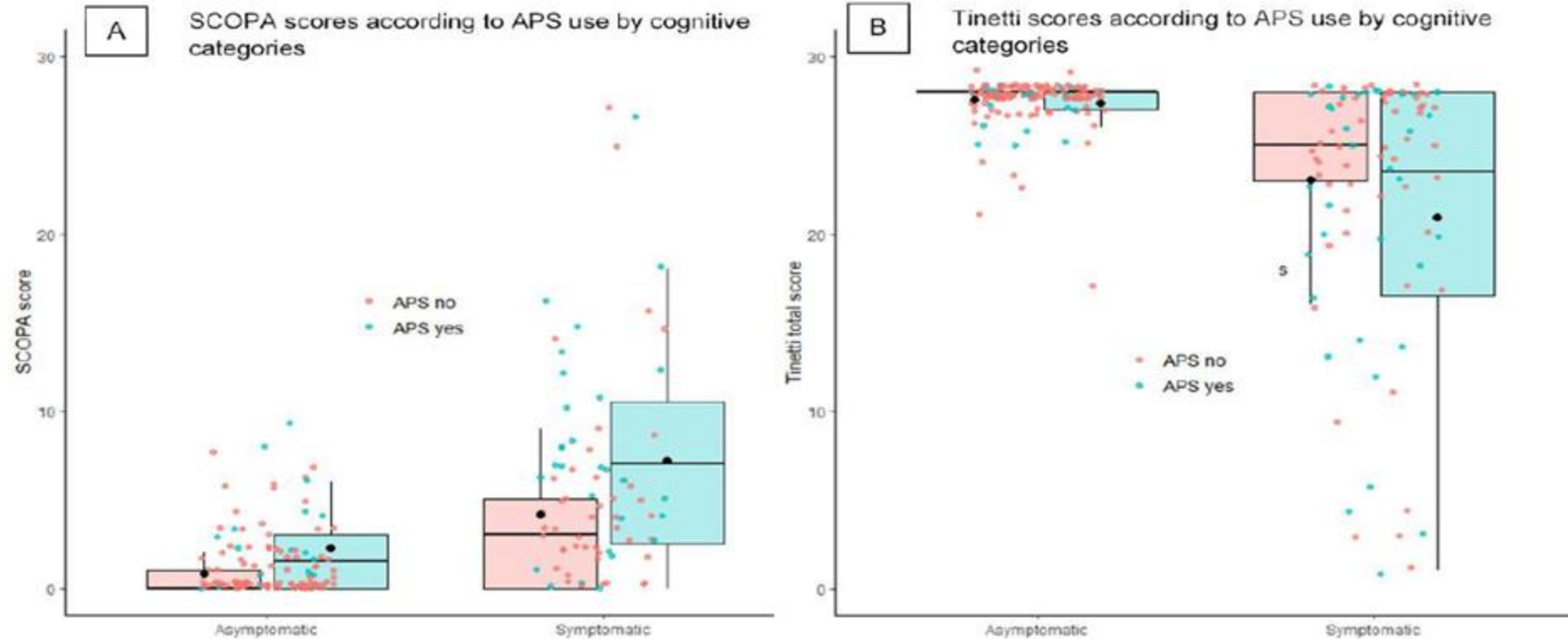
a) CAMCOG-DS



b) mCRT

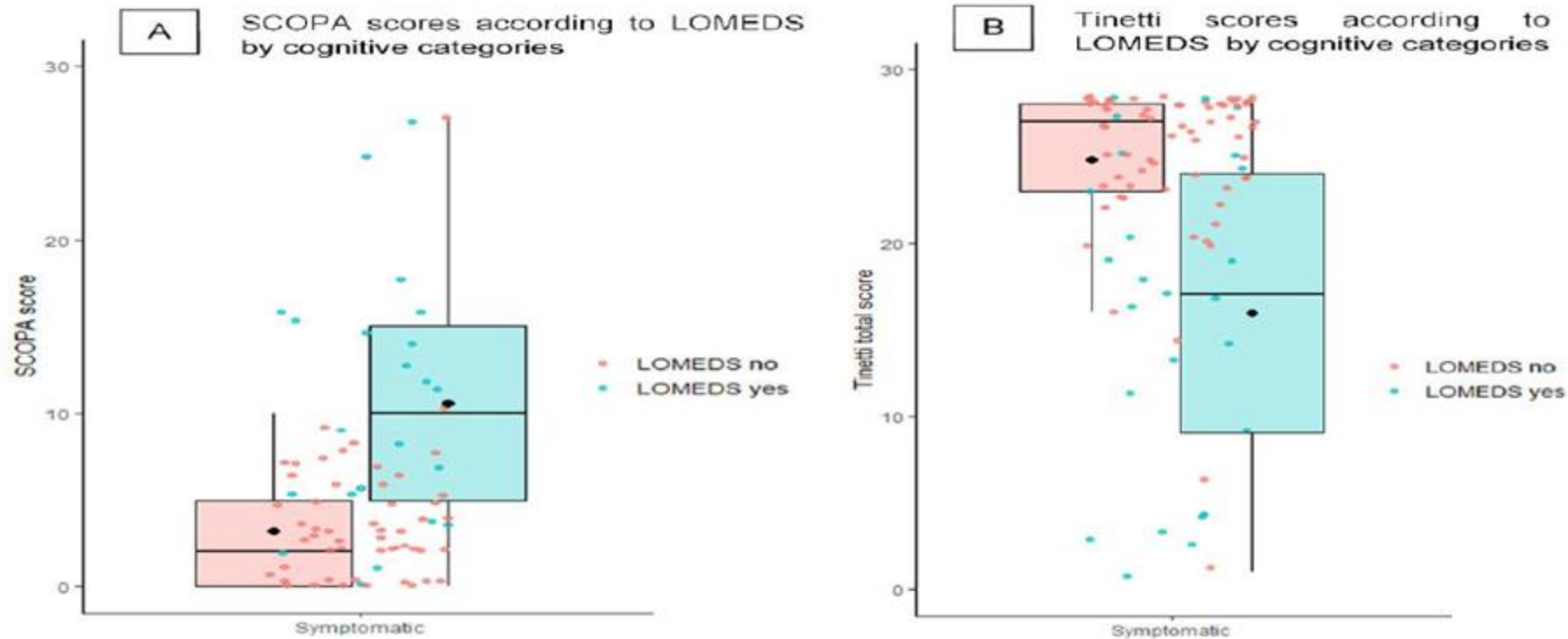


Problemas motores en contexto de enfermedad de Alzheimer



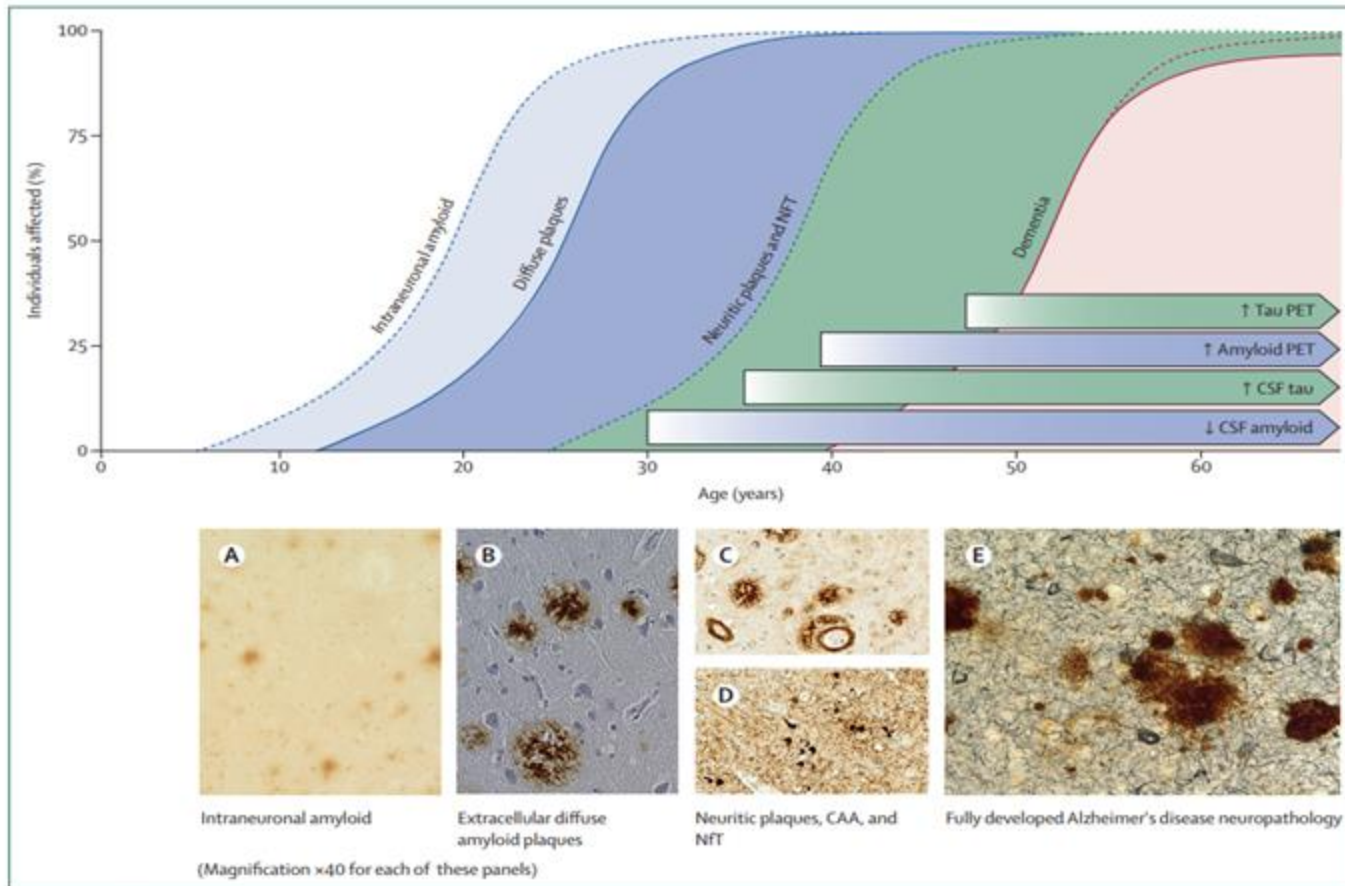
Lentitud en los movimientos + Alteración de equilibrio de forma precoz.

Problemas motores en contexto de enfermedad de Alzheimer



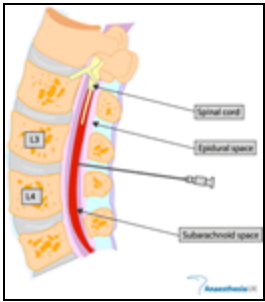
Lentitud en los movimientos + Alteración de equilibrio de forma más evidente y precoz si asocian epilepsia de inicio tardío (LOMEDS).

Cómo diagnosticar la enfermedad de Alzheimer

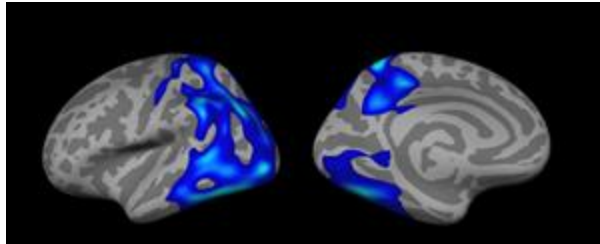


Existe una **SECUENCIA TEMPORAL** de cambios predecible y equiparable a la población general en las fases presintomáticas y sintomáticas de la enfermedad de Alzheimer con una huella biológica identificable.

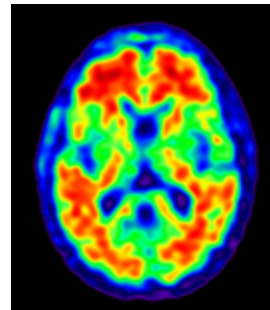
Cómo diagnosticar la enfermedad de Alzheimer



Líquido
cefalorraquídeo
(amiloide y tau)



Neuroimagen
estructural
(resonancia
magnética cerebral)



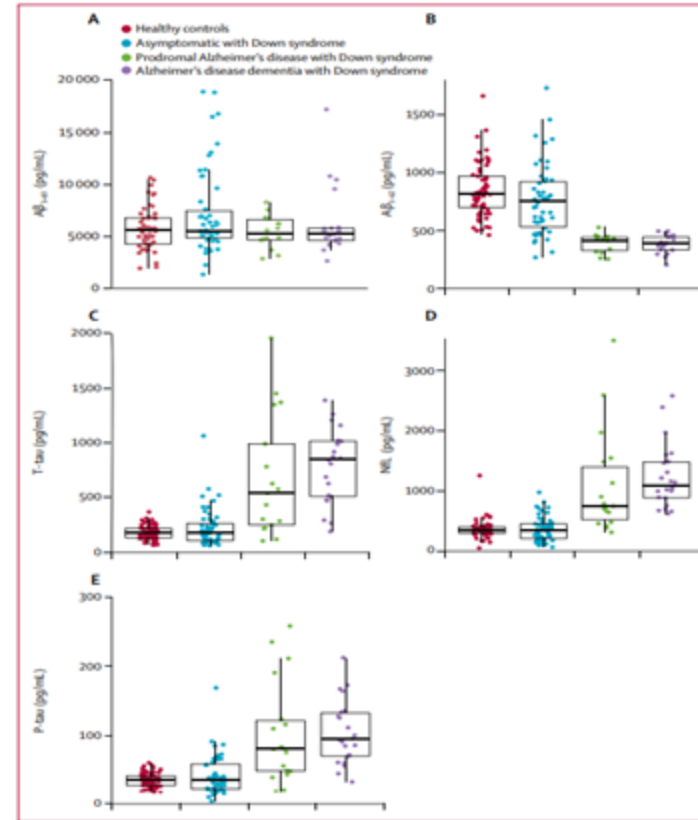
Pruebas de
medicina
nuclear (PET-
FDG, PET-
amiloide y
PET-tau)

*Esta **SECUENCIA TEMPORAL** también se refleja en los resultados de las pruebas diagnósticas disponibles.*

Cómo diagnosticar la enfermedad de Alzheimer

Feasibility of Lumbar Puncture in the Study of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease in Subjects with Down Syndrome

María Camarero-Iragui^{1,2,3,4}, Telma Santos⁴, Sebastián Videla^{1,2,4}, Susana Fernández⁴, Betsy Benjamín⁴, Laura Videla⁴, Daniel Alcolea^{1,2}, Kaj Blennow⁴, Rafael Blesa^{1,2,4}, Alberto Lleó^{1,2,4} and Juan Fortea^{1,2,4}

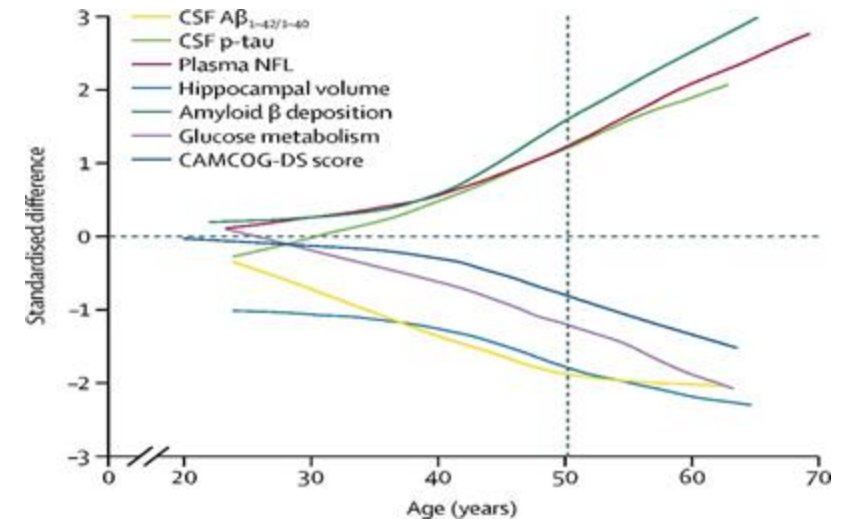


Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study

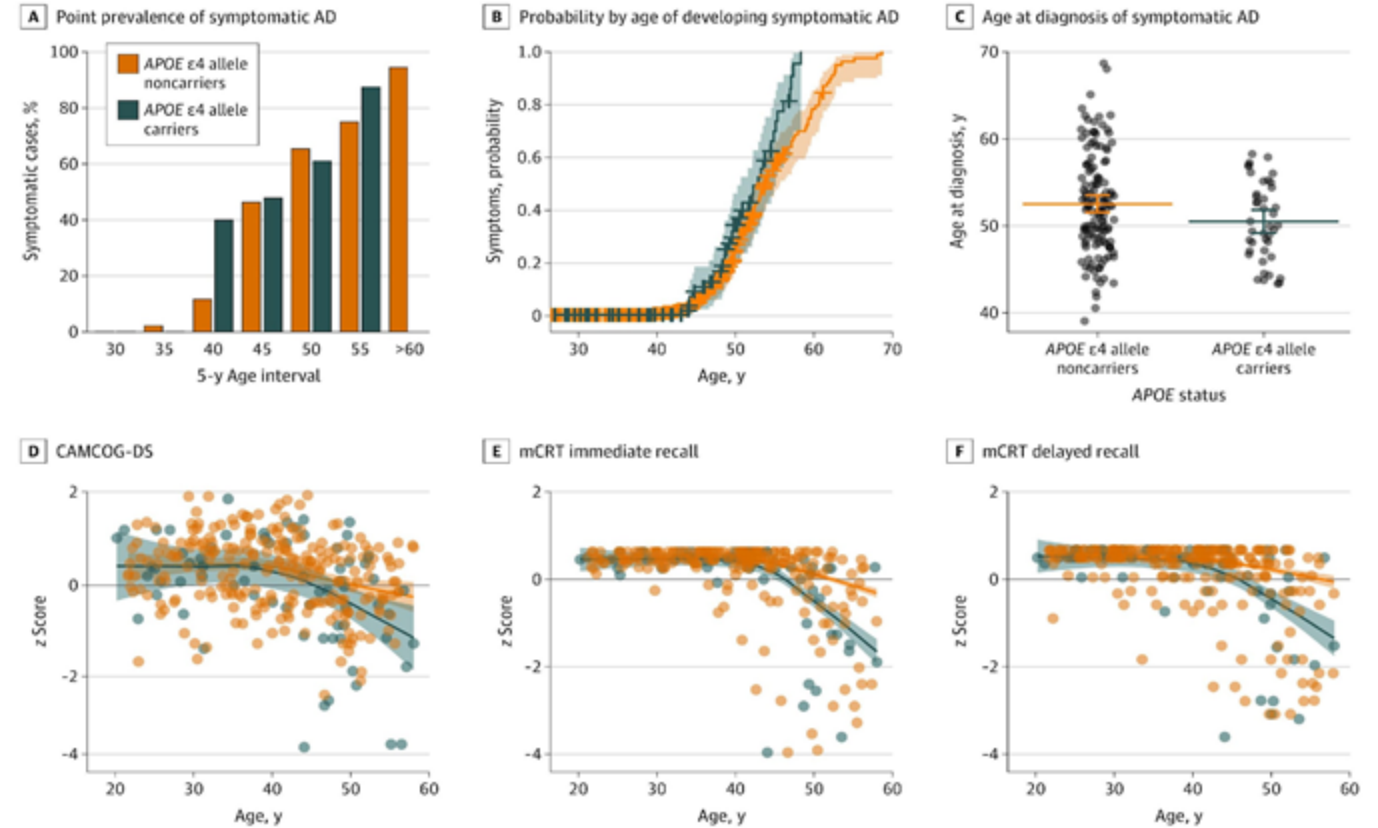
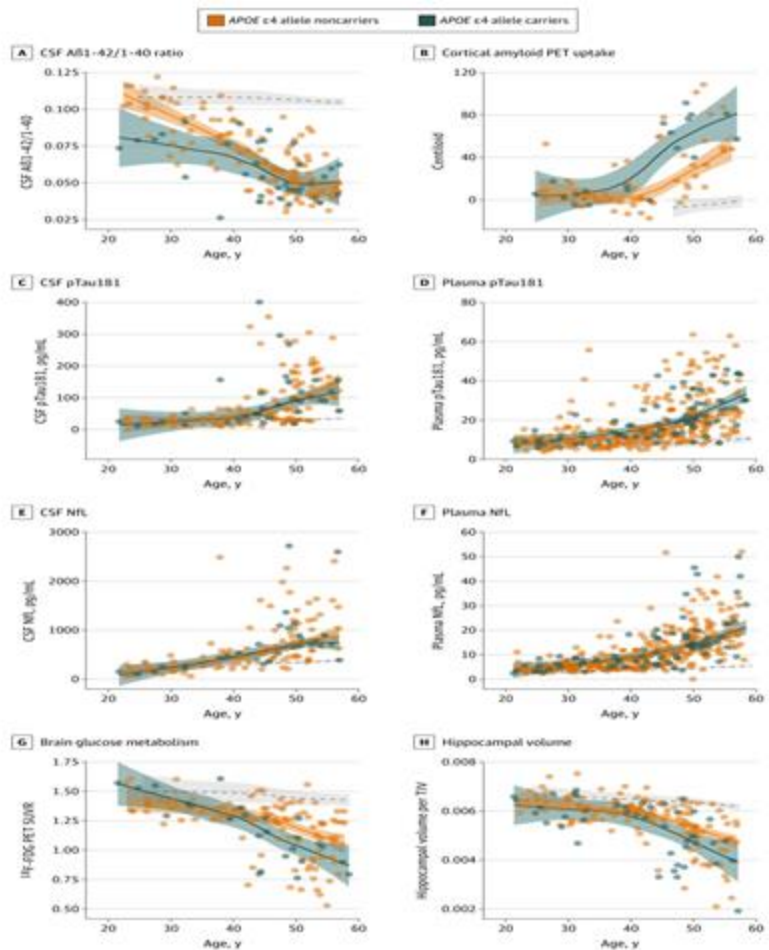
Juan Fortea, María Camarero-Iragui, Betsy Benjamín, Susana Fernández, Laura Videla, Isabel Barroeta, Daniel Alcolea, Jordi Pegueras, Lina Muñoz, Olivia Belbin, Mary J de Leon, Aleksandra Malinowska-Musielak, Christophe Hertz, Jordi Clarimón, Sebastián Videla, Constanza Delgado, Sylvain Lehmann, Rafael Blesa, Alberto Lleó

Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study

Juan Fortea, Eduard Vilaplana, María Camarero-Iragui, Betsy Benjamín, Laura Videla, Isabel Barroeta, Susana Fernández, Miriam Aluana, Jordi Pegueras, Víctor Mantal, Silvia Valldeneu, Sandra Giménez, Sofía González-Ortiz, Lina Muñoz, Teresa Estellés, Ignacio Blán-Gala, Olivia Belbin, Valle Camacho, Liam Reese Wilson, Tine Amus, Ricardo S Osoña, Sebastián Videla, Sylvain Lehmann, Anthony J Holland, Daniel Alcolea, Jordi Clarimón, Shahid H Zaman, Rafael Blesa, Alberto Lleó



La investigación ha demostrado que factores genéticos conocidos pueden influir en el inicio síntomas y biomarcadores



Bejanin et al. 2021

APOE

Las potenciales utilidades de la resonancia magnética

Metabolite Signature of Alzheimer's Disease in Adults with Down Syndrome

Victor Montal, MSc^{1,2}, Isabel Barroeta, MD, PhD^{1,2}, Alexandre Bejanin, PhD^{1,2},
 Jordi Pegueroles, MSc^{1,2}, María Carmona-Iragui, MD, PhD^{1,2,3}, Miren Altuna, MD, PhD^{1,3},
 Bessy Benejam, MSc³, Laura Videla, MSc^{1,2,3}, Susana Fernández, MD³,
 Concepcion Padilla, PhD¹, Mateus Rozalem Aranha, MD¹, Maria Florencia Iulita, PhD^{1,2},
 Didac Vidal-Piñeiro, PhD⁴, Daniel Alcolea, MD, PhD^{1,2}, Rafael Blesa, MD, PhD^{1,2},
 Alberto Lleó, MD, PhD^{1,2} and Juan Fortea, MD, PhD^{1,2,3}
 Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative

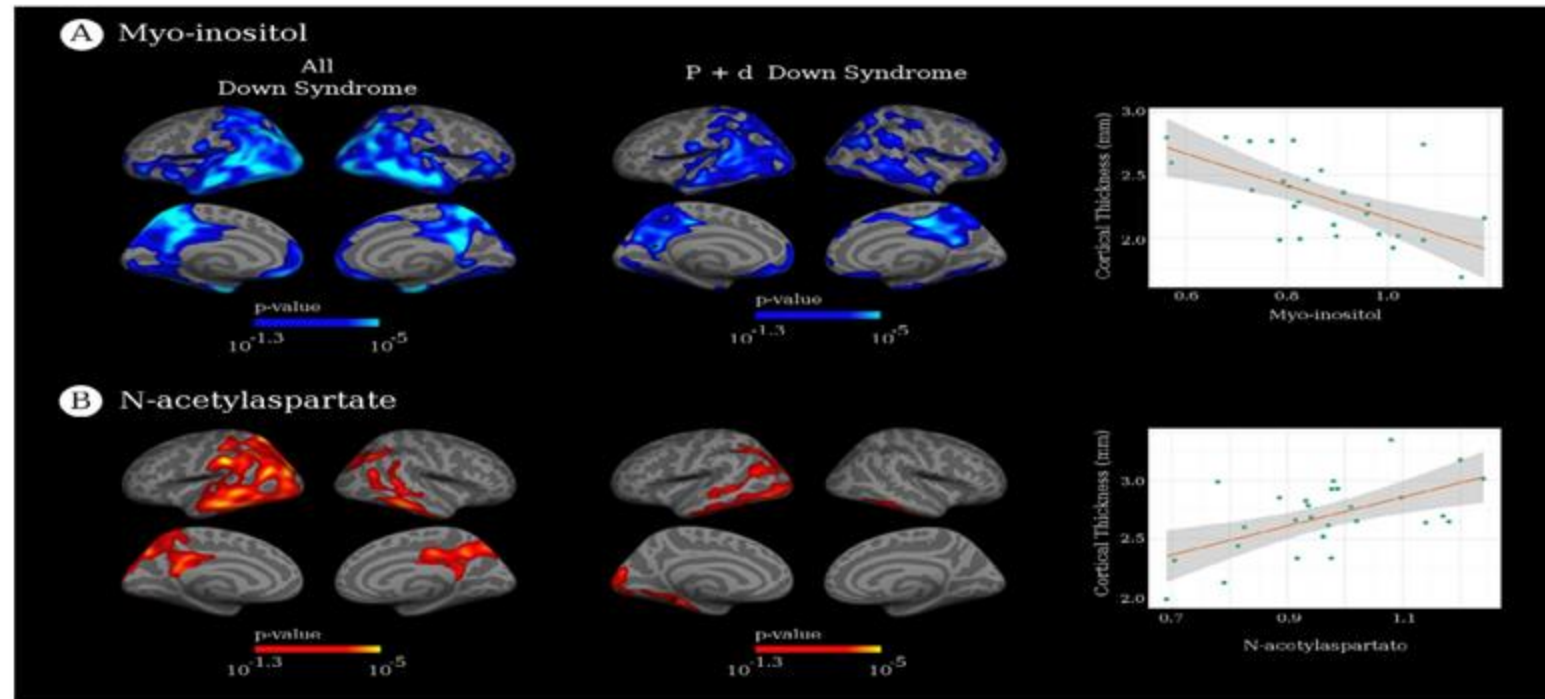


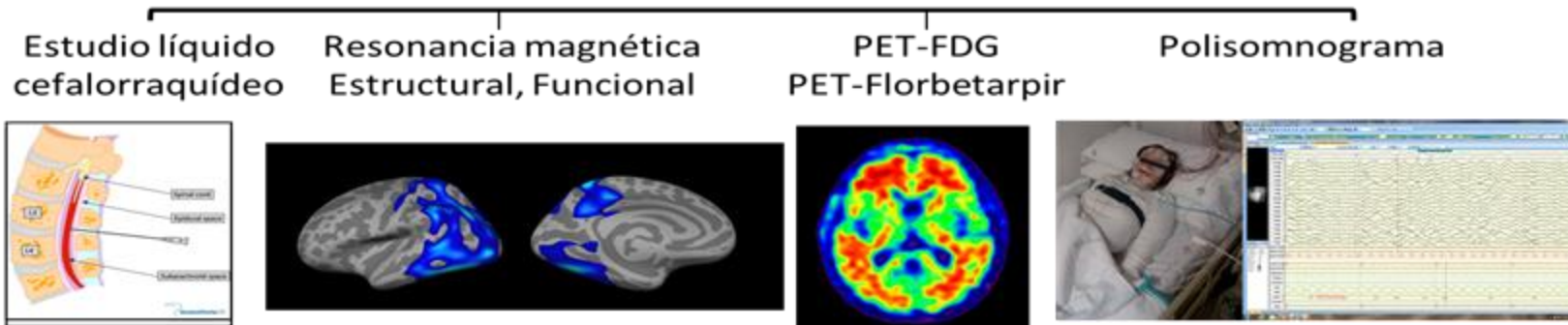
FIGURE 3: The myo-inositol (ml) and N-acetylaspartate (tNAA) are related to cortical atrophy in the Alzheimer's disease (AD) continuum in Down syndrome. Cortical surface representation of significant negative (blue) association between ml/total creatine (TCr) and cortical thickness and positive (red) association between tNAA/TCr. Scatterplots show the associations for the most significant vertex (marked with black *).

Resultados obtenidos gracias a la colaboración entre servicio de neurología Hospital Sant Pau y FCSD

DABNI es un proyecto que estudia biomarcadores de EA en el SD



Plan de salud para atender a personas con SD > 18 años.



Proyecto de identificación de biomarcadores.

IDENTIFICANDO NUEVOS BIOMARCADORES:

Bellés et al. *Molecular Neurodegeneration* (2020) 15:46
https://doi.org/10.1186/s13024-020-00398-0

Molecular Neurodegeneration

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Cerebrospinal fluid profile of NPTX2 supports role of Alzheimer's disease-related inhibitory circuit dysfunction in adults with Down syndrome

Olivia Belbin^{1,2*}, Mei-Fang Xiao³, Desheng Xu³, Maria Carmona-Iragui^{1,2,4}, Jordi Peguerols^{1,2}, Bessy Benejam^{1,4}, Laura Videla^{1,2,4}, Susana Fernández⁴, Isabel Barroeta^{1,2,4}, Raúl Nuñez-Llaves^{1,2}, Victor Montal^{1,2}, Eduard Vilaplana^{1,2}, Miren Altuna^{1,2,4}, Jordi Clarimón^{1,2}, Daniel Alcolea^{1,2}, Rafael Blesa^{1,2}, Alberto Lleó^{1,2}, Paul F. Worley^{3,5} and Juan Fortea^{1,2,4}

Abstract

Background: Alzheimer's disease (AD) is the major cause of death in adults with Down syndrome (DS). There is an urgent need for objective markers of AD in the DS population to improve early diagnosis and monitor disease progression. NPTX2 has recently emerged as a promising cerebrospinal fluid (CSF) biomarker of Alzheimer-related inhibitory circuit dysfunction in sporadic AD patients. The objective of this study was to evaluate NPTX2 in the CSF of adults with DS and to explore the relationship of NPTX2 to CSF levels of the PV interneuron receptor, GluA4, and existing AD biomarkers (CSF and neuroimaging).

Methods: This is a cross-sectional, retrospective study of adults with DS with asymptomatic AD (aDS, $n = 49$), prodromal AD (pDS, $n = 18$) and AD dementia (dDS, $n = 27$). Non-trisomic controls ($n = 34$) and patients with sporadic AD dementia (sAD, $n = 40$) were included for comparison. We compared group differences in CSF NPTX2 according to clinical diagnosis and degree of intellectual disability. We determined the relationship of CSF NPTX2 levels to age, cognitive performance (CAMCOG, free and cued selective reminding, semantic verbal fluency), CSF levels of a PV-interneuron marker (GluA4) and core AD biomarkers: CSF $A\beta_{1-42}$, CSF 1-tau, cortical atrophy (magnetic resonance imaging) and glucose metabolism ($[^{18}F]$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography).

Results: Compared to controls, mean CSF NPTX2 levels were lower in DS at all AD stages: aDS (0.6-fold, $adj.p < 0.0001$), pDS (0.5-fold, $adj.p < 0.0001$) and dDS (0.3-fold, $adj.p < 0.0001$). This reduction was similar to that observed in sporadic AD (0.5-fold, $adj.p < 0.0001$). CSF NPTX2 levels were not associated with age ($p = 0.6$), intellectual disability ($p = 0.7$) or cognitive performance (all $p > 0.07$). Low CSF NPTX2 levels were associated with low GluA4 in

(Continued on next page)

* Correspondence: olbelbin@unipau.cat
¹Memory Unit and Biomedical Research Institute Sant Pau (IB-Sant Pau),
Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025
Barcelona, Spain
²Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades
Neurodegenerativas (CIBERNED), 28011 Madrid, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2020 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if

Lleó et al. *Alzheimer's Research & Therapy* (2021) 13:119
https://doi.org/10.1186/s13195-021-00661-0

Alzheimer's
Research & Therapy

RESEARCH

Open Access

VAMP-2 is a surrogate cerebrospinal fluid marker of Alzheimer-related cognitive impairment in adults with Down syndrome

Alberto Lleó^{1,2}, Maria Carmona-Iragui^{1,2,3}, Laura Videla^{1,2,3}, Susana Fernández³, Bessy Benejam^{1,2}, Jordi Peguerols^{1,2}, Isabel Barroeta^{1,2}, Miren Altuna^{1,2}, Silvia Valldeneu^{1,2}, Mei-Fang Xiao³, Desheng Xu³, Raúl Nuñez-Llaves^{1,2}, Marta Querol-Vilaseca^{1,2}, Sónia Siris^{1,2}, Alexandre Bejanin^{1,2}, M. Florencia Iulita¹, Jordi Clarimón^{1,2}, Rafael Blesa^{1,2}, Paul Worley^{3,5}, Daniel Alcolea^{1,2}, Juan Fortea^{1,2} and Olivia Belbin^{1,2*}

Abstract

Background: There is an urgent need for objective markers of Alzheimer's disease (AD)-related cognitive impairment in people with Down syndrome (DS) to improve diagnosis, monitor disease progression, and assess response to disease-modifying therapies. Previously, GluA4 and neuronal pentraxin 2 (NPTX2) showed limited potential as cerebrospinal fluid (CSF) markers of cognitive impairment in adults with DS. Here, we compare the CSF profile of a panel of synaptic proteins (Calysyntenin-1, Neuroligin-2, NeuNexin-2A, NeuNexin-3A, Syntaxin-1B, Thy-1, VAMP-2) to that of NPTX2 and GluA4 in a large cohort of subjects with DS across the preclinical and clinical AD continuum and explore their correlation with cognitive impairment.

Methods: We quantified the synaptic panel proteins by selected reaction monitoring in CSF from 20 non-trisomic cognitively normal controls (mean age 44) and 80 adults with DS grouped according to clinical AD diagnosis (asymptomatic, prodromal AD or AD dementia). We used regression analyses to determine CSF changes across the AD continuum and explored correlations with age, global cognitive performance (ICAMCOG), episodic memory (modified cued-recall test; mCRT) and CSF biomarkers: CSF $A\beta_{1-42}$ ratio, CSF $A\beta_{1-42}$, CSF p-tau, and CSF NFL. P values were adjusted for multiple testing.

Results: In adults with DS, VAMP-2 was the only synaptic protein to correlate with episodic memory (delayed recall $adj.p = .04$) and age ($adj.p = .0008$) and was the best correlate of CSF $A\beta_{1-42}$ ($adj.p = .0001$), p-tau ($adj.p < .0001$), and NFL ($adj.p < .0001$). Compared to controls, mean VAMP-2 levels were lower in asymptomatic adults with DS only ($adj.p = .02$). CSF levels of NeuNexin-3A, Thy-1, NeuNexin-2A, Calysyntenin-1, Neuroligin-2, GluA4, and Syntaxin-1B all strongly correlated with NPTX2 ($p < .0001$), which was the only synaptic protein to show reduced CSF levels in DS at all AD stages compared to controls ($adj.p < .002$).

* Correspondence: olbelbin@unipau.cat
¹Memory Unit and Biomedical Research Institute Sant Pau (IB-Sant Pau),
Neurology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Autonomous
University of Barcelona, c/Sant Quirze, 71-79, 08025 Barcelona, Spain
²Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades
Neurodegenerativas (CIBERNED), 28011 Madrid, Spain
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if

INVESTIGACIÓN PARA LA IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES MÁS ACCESIBLES:

ARTICLE

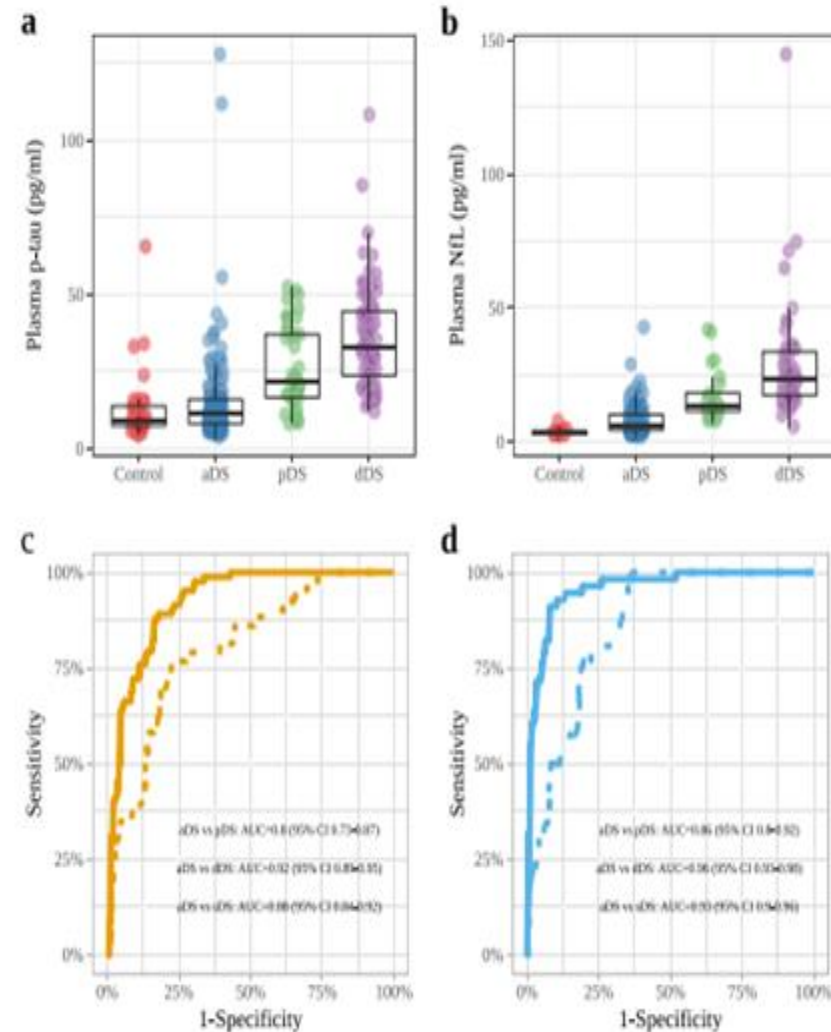
<https://doi.org/10.1038/s41467-021-24319-x>

OPEN



Phosphorylated tau181 in plasma as a potential biomarker for Alzheimer's disease in adults with Down syndrome

Alberto Lleó^{1,2,13}, Henrik Zetterberg^{3,4,5,6,13}, Jordi Peguerols^{1,2}, Thomas K. Karikari³, María Carmona-Iragui^{1,2,7}, Nicholas J. Ashton^{3,8,9,10}, Victor Montal^{1,2}, Isabel Barroeta^{1,2}, Juan Lantero-Rodríguez³, Laura Videla^{1,2,7}, Miren Altuna^{1,2}, Bessy Benejam^{1,2,7}, Susana Fernandez⁷, Silvia Valdenué^{1,2}, Diana Garzón^{1,2}, Alexandre Bejanin^{1,2}, María Florencia Iulita^{1,2}, Valle Camacho¹, Santiago Medrano-Martorell¹¹, Olivia Belbin^{1,2}, Jordi Clarimon^{1,2}, Sylvain Lehmann^{1,2}, Daniel Alcolea^{1,2}, Rafael Blesa^{1,2}, Kaj Blennow^{3,4,14} & Juan Fortea^{1,2,7,14}



Tratamiento sintomático disponible

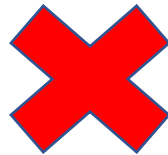
Inhibidores de la colinesterasa:

- Donepezilo
- Rivastigmina
- Galantamina

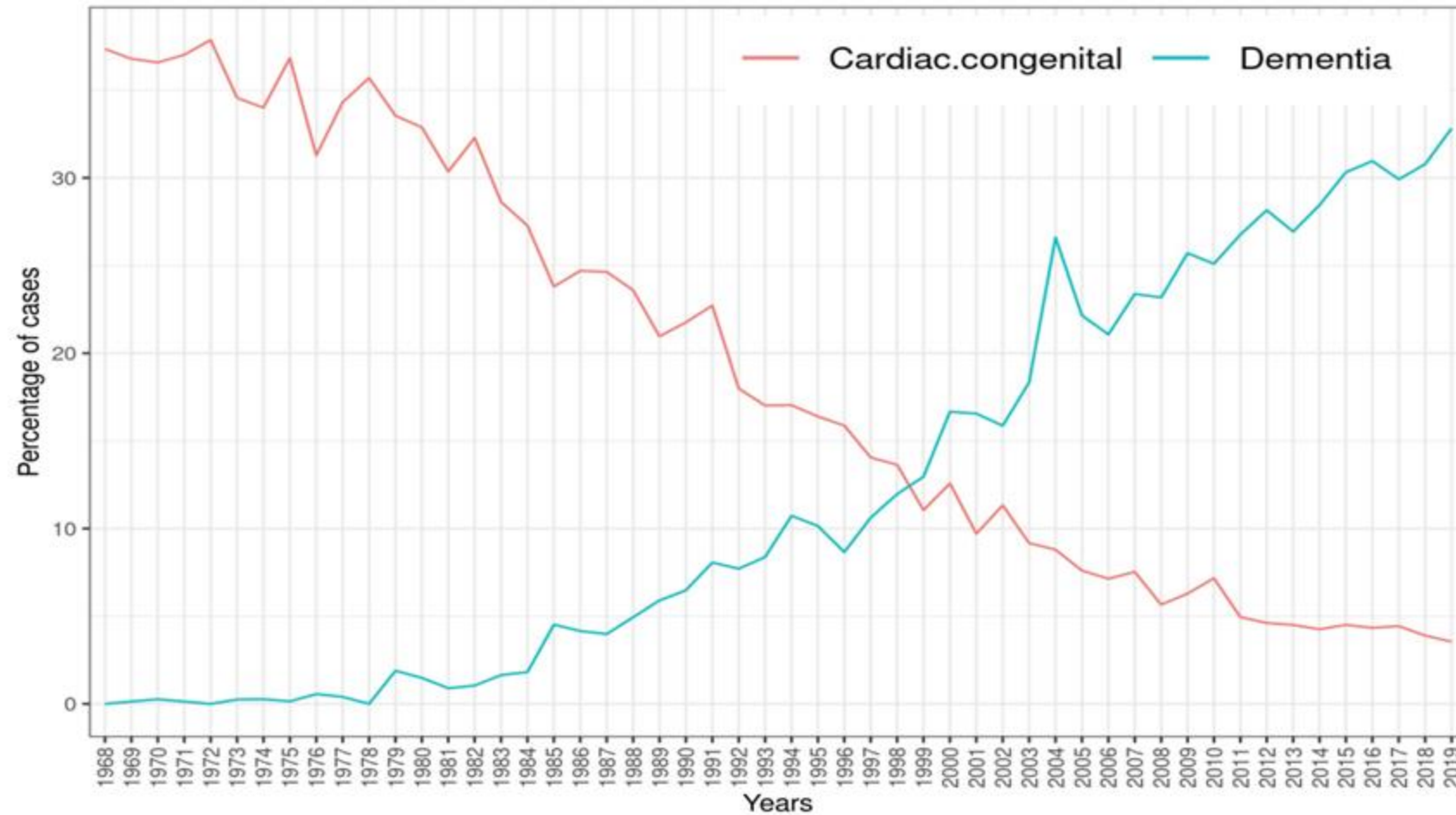


Previenen la descomposición de la acetilcolina, un compuesto químico del cerebro que se cree es importante para la memoria y el proceso de pensar.

- **Memantina**



Cambios en las causas de muerte



Síndrome confusional agudo

- ❑ Intentar identificar desencadenante y tratar cuanto antes.
- ❑ Cuidado con abusar de medicación sedante-tranquilizante. No mezclar este tipo de fármacos.
- ❑ Evitar que NO se invierta ritmo-sueño vigilia.
- **NUNCA ES 100% REVERSIBLE.**
- **RECUPERACIÓN GRADUAL, NO TOTAL Y A LO LARGO DE SEMANAS TRAS RESOLUCIÓN DEL DESENCADENANTE.**

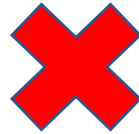
Tratamiento sintomático disponible

Síntomas ansioso-depresivos:

- Manejo **NO farmacológico-conductual** (1º elección).
- Fármacos antidepresivos de la familia ISRS o ISRSN.

(no todos los antidepresivos son iguales).

- Evitar uso crónico de las benzodiazepinas. -ZEPAM



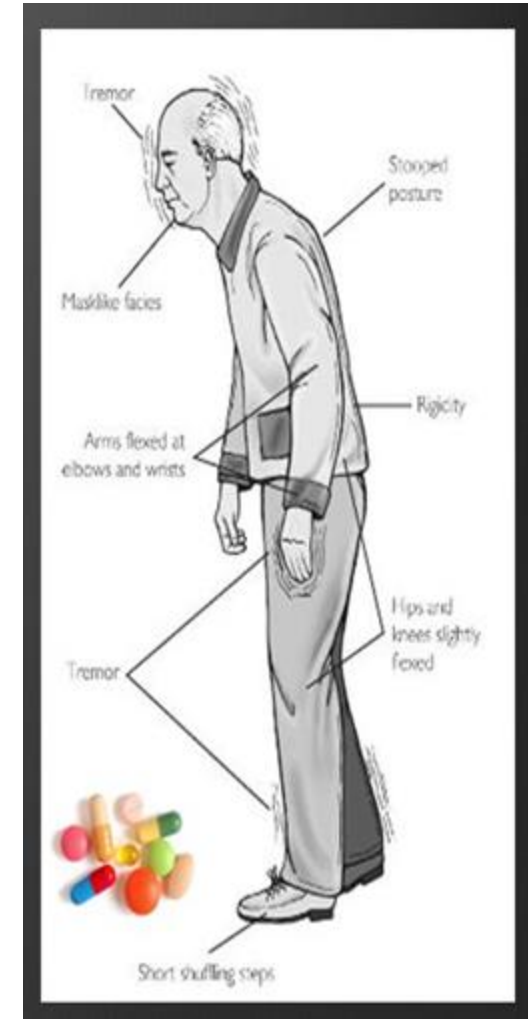
Inquietud psicomotriz/Agitación:

- **Identificar la causa.**
- **Manejo NO farmacológico** (1º opción).
- Ajustar tratamiento en función del desencadenante.
- Si necesario empleo de ANTIPSICÓTICOS/NEUROLÉPTICOS mínima dosis eficaz y NO utilizar 2 fármacos de la misma familia.
- Si desencadenante predecible se puede optar por otras alternativas con menos efectos secundarios (trazodona, pregabalina...).

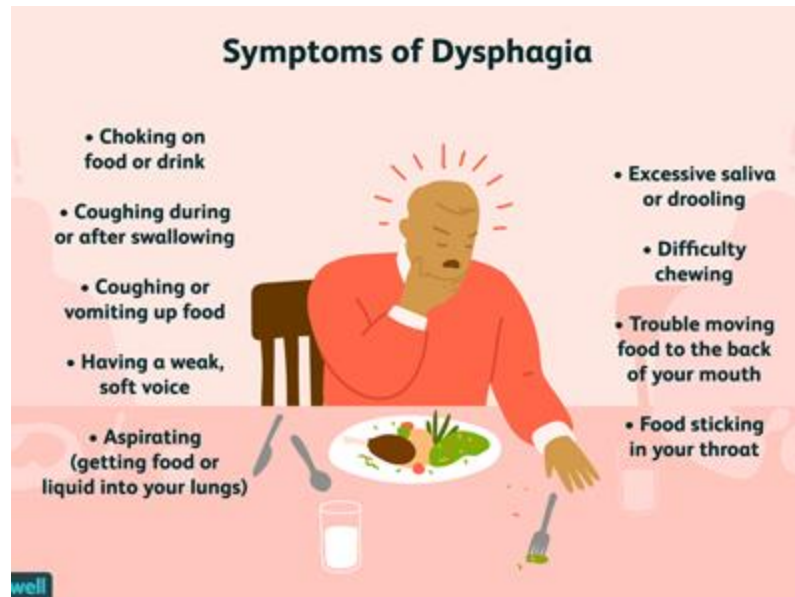


Efectos secundarios de neurolepticos/antipsicoticos

- ☐ Excesivo **sueño**.
- ☐ **SÍNDROME RÍGIDO-ACINÉTICO** que simula síntomas de una Enfermedad de Parkinson:
 - ☐ Temblor.
 - ☐ Rigidez.
 - ☐ Lentitud.
 - ☐ Alteración de la marcha con consiguiente riesgo de caídas.
- ☐ **Empeoramiento de la capacidad de atención, incremento de latencia de respuesta...**
- ☐ Empeoramiento de la **disfagia**.
- ☐ Ganancia de **peso**.



Disfagia e infecciones respiratorias en la enfermedad de Alzheimer en SD



Fuente imagen: verywellhealth

- La disfagia es frecuente y aparece de forma precoz.
- Ante la más mínima sospecha: *evitar texturas mixtas, uso temprano de espesantes...*
- Una identificación precoz reduce riesgo de complicaciones respiratorias.

Estreñimiento en la enfermedad de Alzheimer

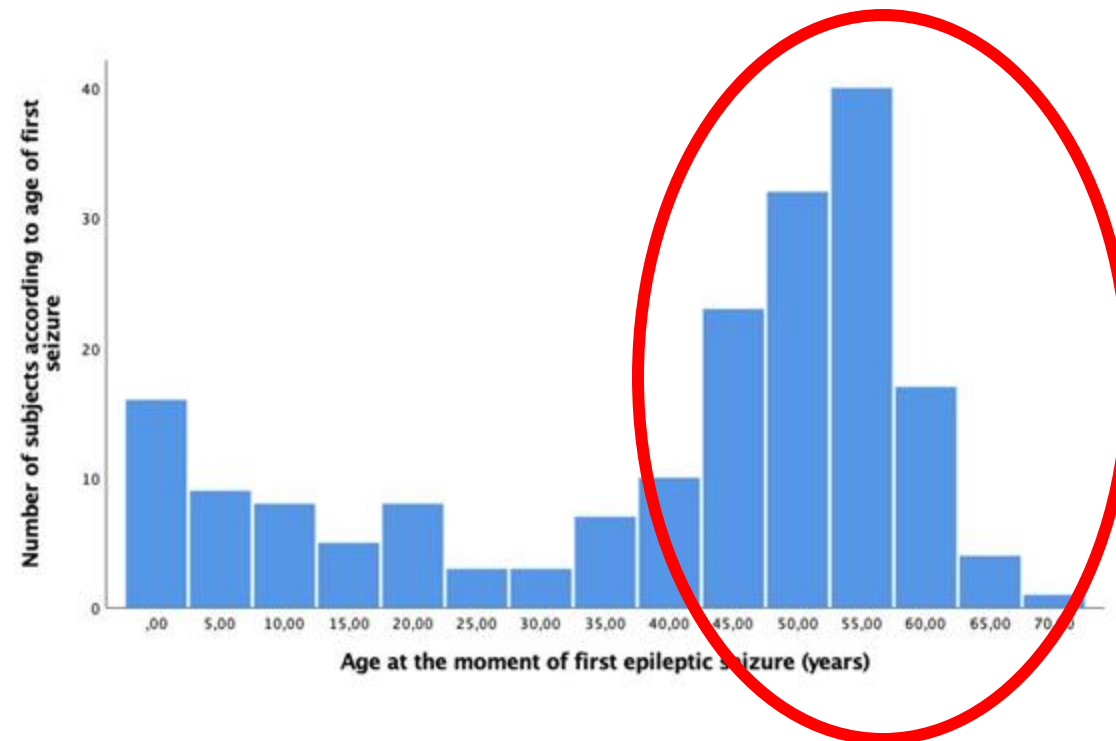


Fuente imagen: fisiomedit

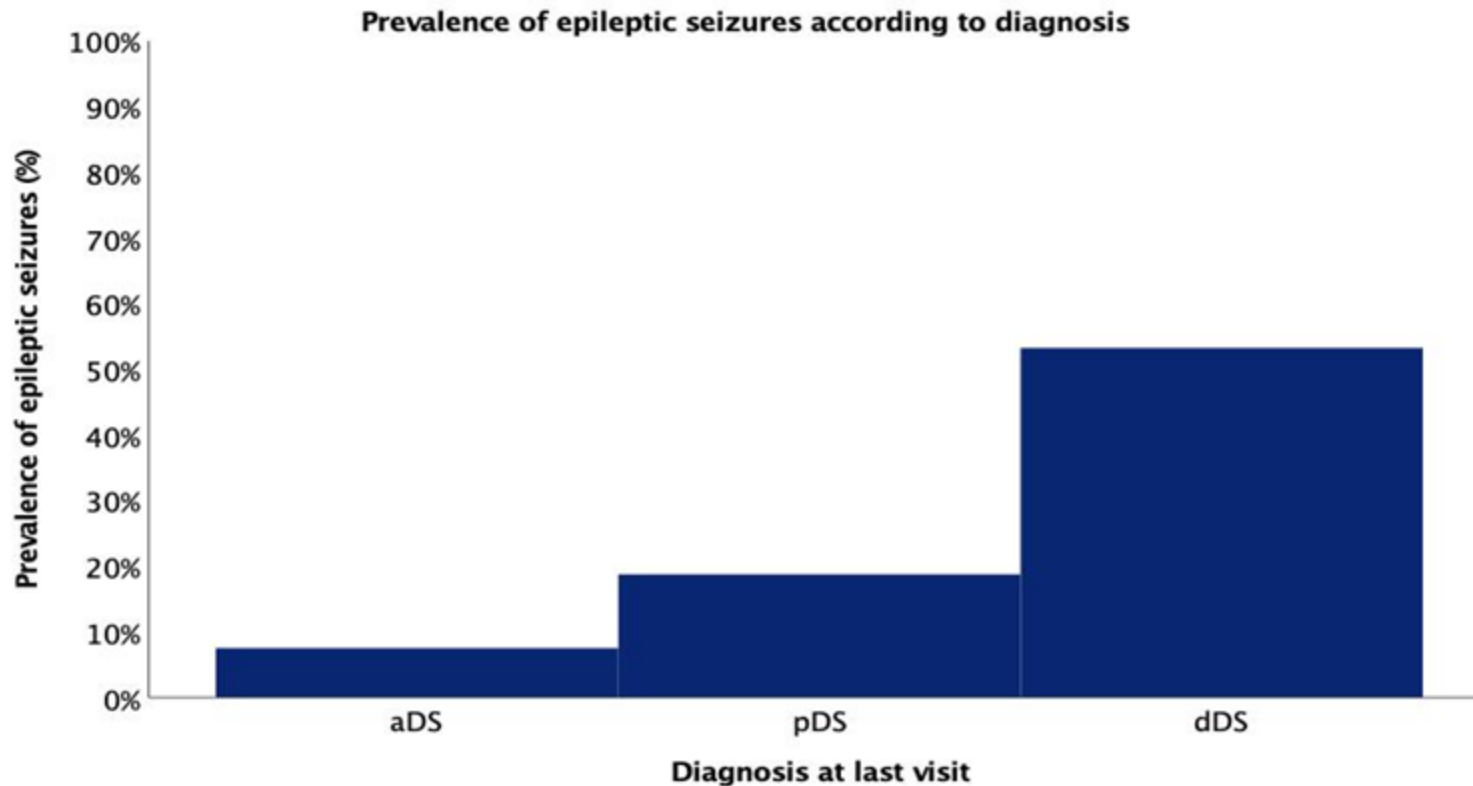
- Es recomendable hacer un **registro de deposiciones**.
- El estreñimiento es causa frecuente de **irritabilidad** y los fármacos que se utilizan para tratar la irritabilidad lo pueden agravar.

Epilepsia en el síndrome de Down tiene una distribución bimodal

Primeros 5 años (sobre todo primeros 2 años) siendo la evolución benigna en la mayoría de los casos.

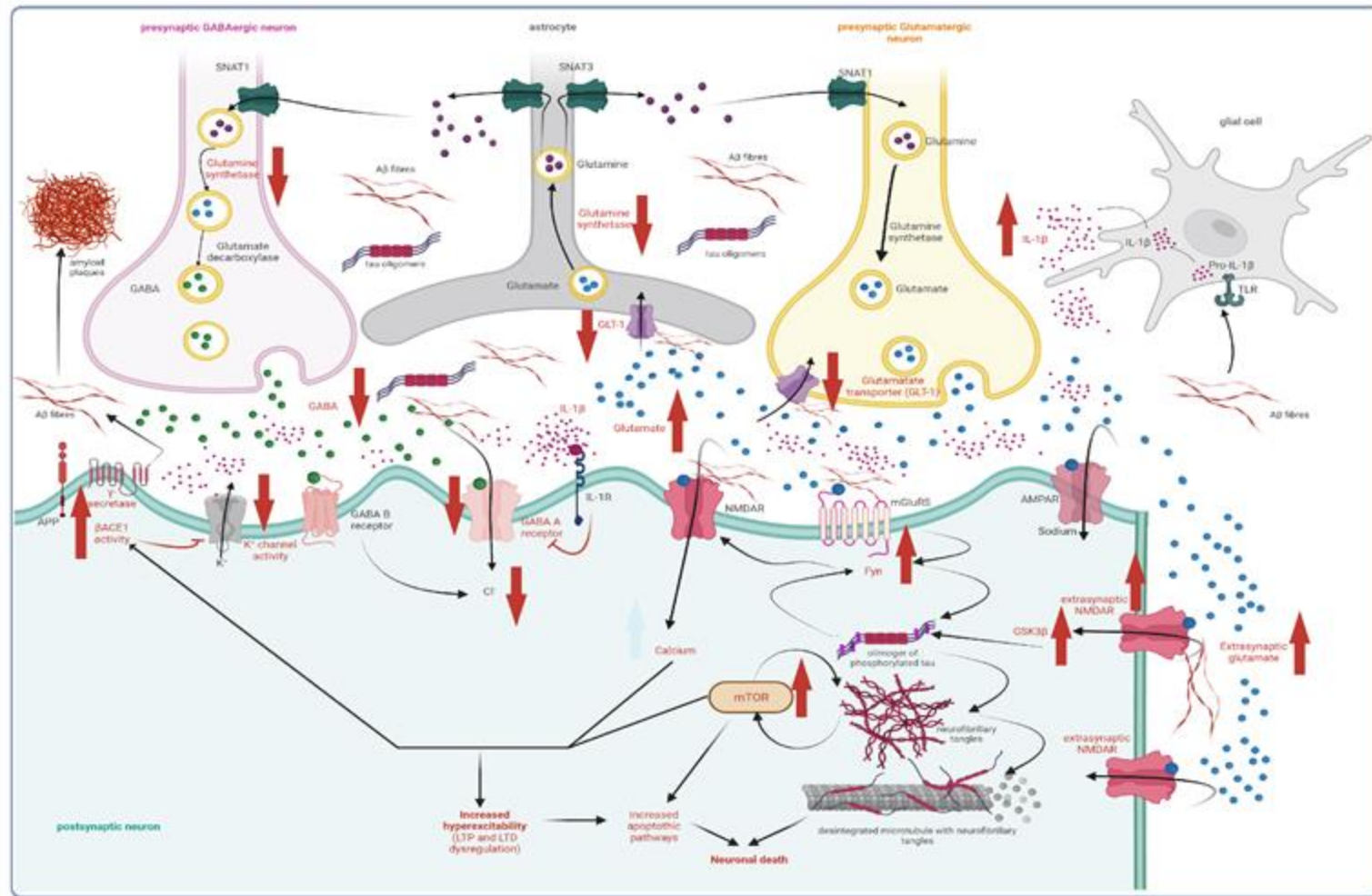


Epilepsia en la enfermedad de Alzheimer en síndrome de Down



El segundo pico y el más importante relacionado con la ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

La epilepsia y la enfermedad de Alzheimer están directamente relacionadas



Epilepsia en la enfermedad de Alzheimer

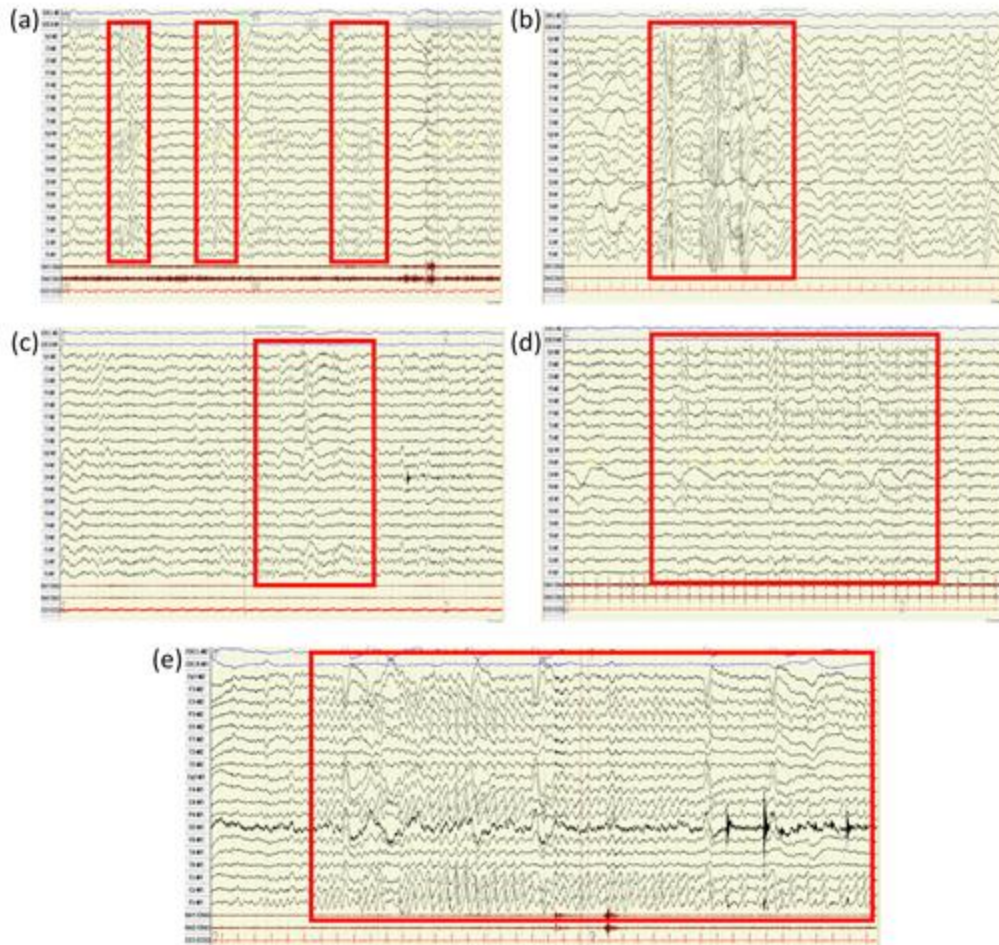


Foto cortesía de Cecilia Mota

Importancia de la sospecha diagnóstica y de la realización de pruebas complementarias (EEG)

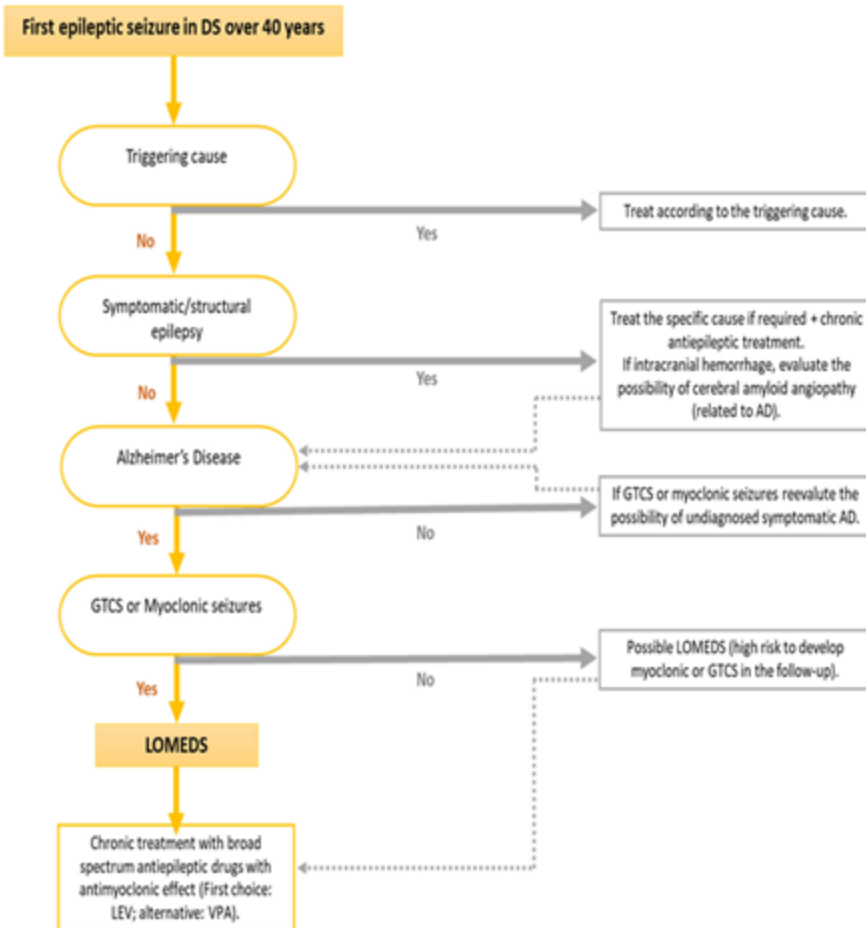
- **Riesgo en SD** > en formas **familiares genéticamente determinadas** (autosómicas dominantes) > **esporádico** (95% casos de la enfermedad).
- El **riesgo** se incrementa en relación con el transcurso de la fase **sintomática de la enfermedad**.
- **Las crisis no controladas** NO sólo impactan en la calidad de vida, aceleran la pérdida de autonomía funcional y pueden incrementar la mortalidad.

La interpretación de las pruebas



- **ELECTROENCEFALOGRAMA** es una herramienta **ÚTIL** pero es de apoyo y los resultados se tienen que interpretar en contexto clínico.
- **Registrar SUEÑO** aumenta el rendimiento!!!

Epilepsia en contexto de enfermedad de Alzheimer en síndrome de Down



EPILEPSIA MIOCLÓNICA DE INICIO TARDÍO (LOMEDS)

Tratamiento de la epilepsia en la enfermedad de Alzheimer en SD

- INICIAR TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTICRISIS ANTE UN PRIMER EPISODIO NO DESENCADENADO.
- UTILIZAR FÁRMACOS DE AMPLIO ESPECTRO CON BENEFICIO ANTIMIOCLÓNICO.
 - Más de 7/10 bien controlados con un único fármaco durante meses-años.
 - Si de estar bien controlado de forma brusca el control empeora: valorar posible desencadenante (sueño/infecciones....).
- LAS CRISIS EPILÉPTICAS NO SON CRITERIO NI DE NO INICIAR NI TAMPOCO DE SUSPENDER TRATAMIENTOS SINTOMÁTICOS DE LA EA.

Tratamiento de la epilepsia en la enfermedad de Alzheimer en SD

	SV2A ligands		Na ⁺ channel blockers.			Multiple mechanisms.		Ca ²⁺ channel blockers.	AMPA blocker
	Levetiracetam (LEV)	Briaracetam (BVT)	Lamotrigine (LTG)	Lacosamide (LCS)	"Zegines" (CBZ, OXC, ESX)	Valproic acid (VPA)	Zonisamide (ZNS) and Topiramate (TPM)	Pregabalin (PGB) and Gabapentin (GBP)	Perampanel (PER)
Mechanism of action	• Bind SV2A. • Blocks AMPA and NMDAR (reduce the release of glutamate). • Induce GABA potentiation. • Effect on glycine or kainic acid currents.	• Bind SV2A (20-fold higher affinity compared to LEV). • Minor block on NMDAR.	• Blocks voltage-dependent sodium channels.	• Blocks voltage-dependent sodium channels (enhancing slow inactivation).	• Blocks the voltage-dependent sodium channel.	• GABA potentiation. • Blocks T-type calcium channels. • Blocks sodium channels. • Blocks NMDAR.	• GABA potentiation (only TPM). • Blocks AMPA (only TPM). • Block T-type calcium channels (only ZNS). • Block of voltage-dependent sodium channels.	• Blocks of voltage-dependent calcium channels.	• AMPA glutamate receptor antagonist.
Spectrum of efficacy	• Broad spectrum, including antimyoclonic effect.	• Focal seizures. • Preclinical models: broad spectrum efficacy.	• Broad spectrum.	• Focal seizures.	• Focal seizures and generalized seizures (only CBZ).	• Broad spectrum.	• Broad spectrum.	• Focal seizures.	• Focal seizures, generalized seizures (only as adjunctive therapy), useful for myoclonic seizures.
Experience in AD	• First-line treatment. • Safety and absence of interactions.	• Well tolerated. • Less irritability than LEV. • Alternative treatment of LEV or LTG.	• First-line treatment. • Less sedative and fewer cognitive adverse effects than others Na⁺-blockers.	• Well tolerated. • Alternative treatment of LEV or LTG.	• Not consider as first or second line treatment.	• Not consider as first or second line treatment.	• Not consider as first or second line treatment.	• Not consider as first or second line treatment.	• Possible alternative treatment, study data are lacking. • No data on cognitive side effects.
Potential risks in AD	• Dose-dependent somnolence and irritability. • % 10-15 stop due to neuropsychiatric side effects.	• Irritability but with lower frequency compared to LEV.	• Unsteadiness. • Onset insomnia. • May exacerbate myoclonic seizures.	• Unsteadiness (less frequent than others Na⁺-blockers). • May exacerbate myoclonic seizures.	• Cognitive impairment related with decreased cholinergic tone (less frequent with ESX). • Unsteadiness.	• Encephalopathy, hyperammonemia. • May induce cognitive impairment. • Possible motor worsening including appearance of tremor.	• Cognitive adverse effects (less frequent with ZNS).	• Less effective. • Cognitive slowing. • Dizziness.	• Dizziness. • Aggression and hostility (special caution if neuropsychiatric symptoms with LEV).

- ☐ Empezar con dosis bajas + subida lenta de dosis.
- ☐ Amplio espectro y efecto antimioclonico: LEVETIRACETAM (1ª opción)
- ☐ Avisar siempre del antecedente de epilepsia!!!

Patología de sueño en SD: Síndrome apnea-hipopnea del sueño (SAHS)

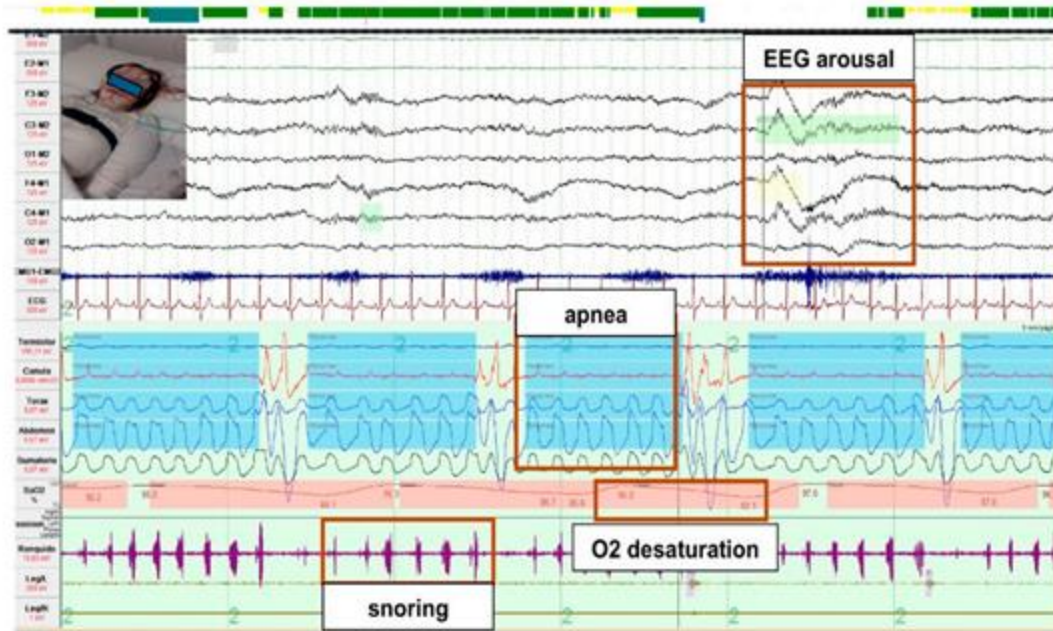


Figure 4. Polysomnographic recording from a patient with DS and OSA. Polysomnographic recording with five apnea events during sleep, shown by reduced airflow with preserved respiratory effort, associated with severe desaturations and airway collapse, with cortical arousals with airway reopening.

Gimenez et al. 2021.

- >70% tienen SAHS.
- **Misma tolerancia al tratamiento (CPAP)** que población general sin discapacidad intelectual.
- **El tratamiento precoz y adecuado puede mejorar síntomas cognitivos, el control de epilepsia y mejorar calidad de vida de los pacientes.**

Patología de sueño en SD: Síndrome apnea-hipopnea del sueño (SAHS)

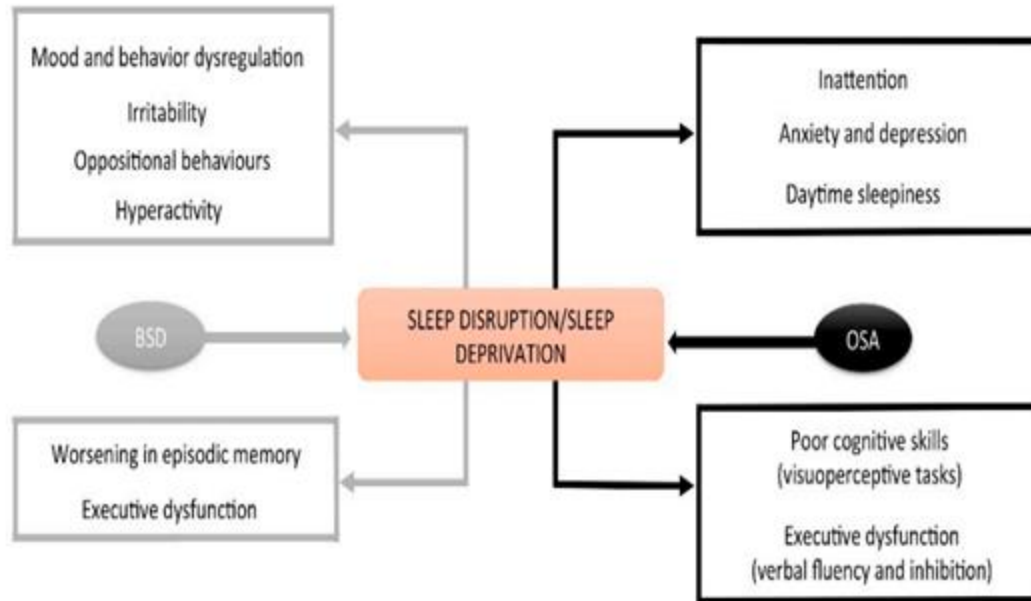


Figure 2. Impact of sleep behavioral disturbances and OSA on cognitive and behavioral functions.

Gimenez et al. 2021.

- El **sueño**, tanto las apneas como otros trastornos (insomnio, parasomnias...), **impactan** también a **nivel conductual**.
- Los **psicofármacos** pueden impactar de forma negativa en el sueño.

DS-BAI (DOWN SYNDROME – BASQUE ALZHEIMER INITIATIVE)



FCSD...



En 2013 en Barcelona

☐ Plan de salud (2022).

Gipuzkoako
Foru Aldundia
Diputación Foral
de Gipuzkoa



ETORKIZUNA
ORAIN
Es futuro

☐ Cohorte clínico-biológica (2023).



cita' alzheimer



ATZEGI



Fundación Goyeneche
de San Sebastián

En 2022 en Donostia

PLAN DE SALUD

- **SÍNDROME DE DOWN 35 O MÁS AÑOS.**
- EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA + NEUROLÓGICA (PRIMERA VISITA).
 - Pruebas complementarias con finalidad diagnóstica y/o de investigación (OPTATIVAS).
- FINANCIACIÓN : 140 personas a lo largo del 2023.

EITB MARATOIA

- **SÍNDROME DE DOWN 18 O MÁS AÑOS.**
- EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA + NEUROLÓGICA (PRIMERA VISITA y al menos seguimiento anual (a veces semestral) durante 2 años).
 - + al menos una prueba complementaria (resonancia, analítica sanguínea, punción lumbar, electroencefalograma*).
- FINANCIACIÓN : 100 personas (basal y longitudinal. Marzo 2023-febrero 2026).

downsindromea@cita-alzheimer.org



DOWN SYNDROME – BASQUE ALZHEIMER INITIATIVE (DS-BAI)



Gipuzkoako Foru Aldundia
Diputación Foral de Gipuzkoa



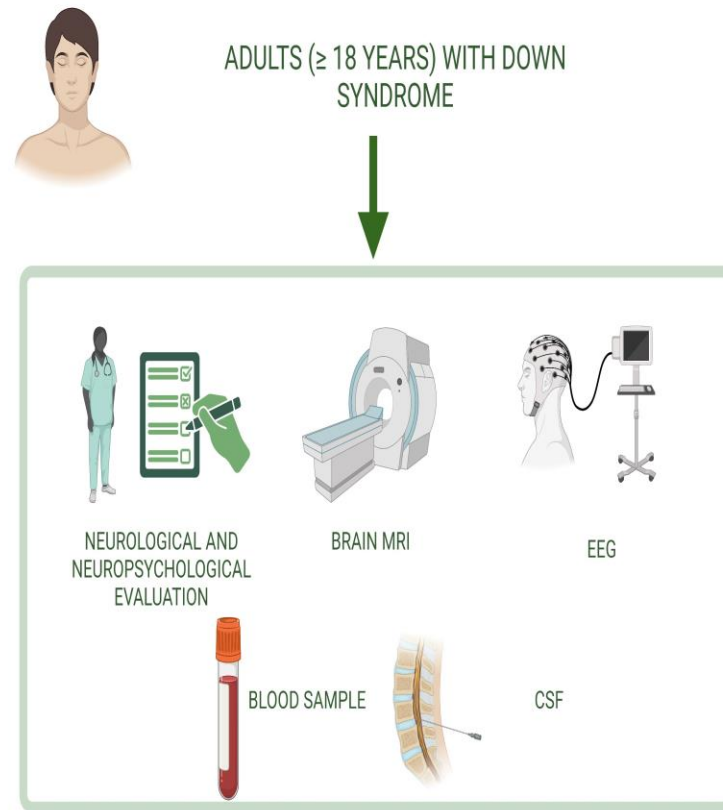
Gipuzkoako Foru Aldundia
Diputación Foral de Gipuzkoa



Acción Estratégica
en Salud 2023

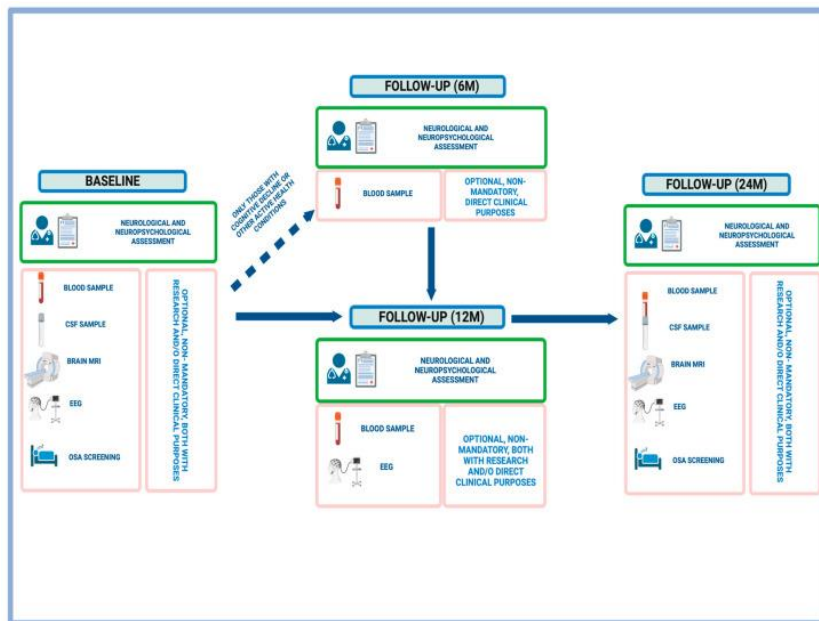


DOWN SYNDROME – BASQUE ALZHEIMER INITIATIVE (DS-BAI)



Castellano

DOWN SYNDROME – BASQUE ALZHEIMER INITIATIVE (DS-BAI)



Altuna et al. 2024.

	Asymptomatic DS N = 72	Prodromal DSAD N = 11	Dementia DSAD N = 31	
Female (%)	31.5%	70%	13.2%	$p = 0.274$
Age (mean $\pm$ SD)	42.4 $\pm$ 8.1 years	54.1 $\pm$ 5.4	54.3 $\pm$ 5.5	$p < 0.001^*$
Intellectual disability	mild	54.2%	18.2%	$p = 0.002^*$
	moderate	37.5%	81.8%	
	severe/profound	8.3%	0%	
Epilepsy (%)	4.7%	9.1%	41.9%	$p = 0.001^*$
Affective or behavioral symptoms (%)	23.6%	45.5%	58.1%	$p = 0.436$
Psychotropic medication (%)	Antidepressants	2.8%	27.3%	$p = 0.082$
	Benzodiazepines	1.4%	0%	$p = 0.072$
	Antipsychotics	17.2%	9.1%	$p = 0.632$
	Anti seizure medications	9.4%	0%	$p = 0.010^*$
Hypothyroidism (%)	31.5%	33.1%	57.7%	$p = 0.436$
Sensory deficits (%)	Visual deficits	28.1%	18.2%	$p = 0.040^*$
	Hearing deficits	8.8%	9.1%	$p = 0.127$

DOWN SYNDROME – BASQUE ALZHEIMER INITIATIVE (DS-BAI)

Realidad a 2026:

- 155 personas con SD atendidas en iniciativa DS-BAI.
- 55% asintomáticos para EA.
- 95% aceptación de realización de AS.
- 70% de aceptación de EEG.
- 55% de aceptación de RM.
- 33% de aceptación de PL.
- 3 donaciones al banco de tejidos neurológico.
- Sólo 2 participantes declinan seguimiento tras 1º visita.

COLABORADORES CIENTÍFICOS LOCALES CON INTERÉS EN LA INICIATIVA



GRANDES HITOS CONSEGUIDOS

- **ENSAYO CLÍNICO LESS-AD: ENF. ALZHEIMER + SÍNDROME DE DOWN**

- **ENSAYO CLÍNICO HERO: SÍNDROME DE DOWN SIN ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.**

- ** 2 PUBLICACIONES PUBLICADAS Q1.

- ** 2 PUBLICACIONES UNDER-REVIEW Q1.

- ** COAUTORÍA 7 COLABORACIONES D1/Q1.

- ** TFM dirigida.

CONCLUSIONES

- La enfermedad de Alzheimer es el principal reto de salud asociado a la edad adulta en síndrome de Down.
- Un **diagnóstico temprano y certero** de la enfermedad de Alzheimer **es posible** en síndrome de Down.
- El **tratamiento adecuado de comorbilidades asociadas** (incluyendo epilepsia y patología del sueño) puede ayudar a mejorar la calidad de vida e incluso tener un impacto sobre la fase sintomática de la enfermedad de Alzheimer.
- **Investigar en síndrome de Down es un deber** y el no hacerlo es una manera más de discriminación.

CONCLUSIONES

Eskerrik asko! Muchas gracias por vuestra atención!

Profesionales implicados en la propuesta:

- 1) Neuropsicóloga: Ainara Estanga.
- 2) Enfermero: Jon Saldias.
- 3) Técnica de resonancia magnética: Marta Cañada.
- 4) Funciones administrativas: Maite Murillo.
- 5) Neuróloga y responsable de la iniciativa (PI): Miren Altuna.





downsindromea@cita-alzheimer.org

Youtube: @downsindromea