



# ENFERMEDAD PERIODONTAL EN EL SÍNDROME DE DOWN

**Alumna:** Carolina Gaete Jiménez

**Docente Guía:** Dra. Sabina Hernández Ovalle

**Directora de Postgrado:** Dra. María Soledad Lopetegui Buschmann

Valparaíso, Abril 2021

---

*Acéptame como soy  
Sí, soy especial para ti  
Y hoy te quiero contar para  
que veas que sí, me puedo levantar.  
Que puedo aprender, soy un niño como los demás  
mírame bien, puedo jugar, puedo reír,  
puedo comprender  
respeta mi ritmo, entiende mi tiempo,  
espera un poquito, seguro que entiendo.  
Al igual que tú tengo metas,  
dame una mano y ayúdame en ellas.  
Soy especial, tengo valor, pero ante todo  
soy un ángel de amor por eso hoy quiero decirte...  
Acéptame como soy.*

*Julio Casati*

A todas las personas con Síndrome de Down, para que todos quienes trabajamos en salud manejemos el máximo de conocimiento posible y así apoyarlos en alcanzar todo lo que se propongan.

---

## AGRADECIMIENTOS

Gracias.

A mis padres y a mis hermanos, por fundar los valores que hoy me mueven y que me hacen soñar un mundo mejor y que seguro, me harán mejor profesional; por enseñarme de fortalezas y fragilidades; a perseverar en lo que creo y a seguir mis sueños.

A mi esposo, amigo y compañero Sergio, por su incondicional colaboración, por animarme constantemente a concluir este trabajo de investigación, por su paciencia, por apoyarme en los momentos difíciles y por disfrutar junto a mí el desarrollo de cada una de las etapas de mi trabajo. A mi hijos Amparo y Facundo, por animarme con su sonrisa, por ser la luz de mis ojos y la inspiración de mi vida.

A mi docente guía Dra. Sabina Hernández, que sin sus palabras de apoyo y ánimo y las dedicadas largas horas de corrección y orientación, no habría sido posible terminar de buena manera este proceso de titulación; porque su entrega es más que conocimientos, por su confianza, preocupación y cariño.

A mi docente de especialidad, Dra María Soledad Lopetegui, que tanto en el pregrado como en el postgrado, me guió y me enseñó a amar la Periodoncia y entregar lo mejor de uno como profesional a nuestros pacientes. Con su sabiduría y vasta experiencia entrega, a su manera, la inspiración para ser mejores personas y clínicos.

Gracias a todos los que contribuyeron, de una u otra forma, a mi formación, tanto profesional, como personal.

---

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	1
<b>DESARROLLO</b>	3
<b>1. Generalidades del Síndrome de Down</b>	3
1.1 Concepto	3
1.2 Epidemiología	3
1.3 Antecedentes Históricos	5
1.4 Base Genética	6
<b>2. Condiciones Médicas Coexistentes</b>	12
2.1 Anomalías Cardiovasculares	13
2.2 Anomalías inmunológicas y aumento de la susceptibilidad a infecciones	14
2.2.1 Defectos en Inmunidad Innata	15
2.2.2 Defectos en Inmunidad Adaptativa	16
2.3 Anormalidades Hematológicas	17
2.4 Anormalidades en la Función Tiroidea	18
2.5 Anormalidades Musculoesqueléticas	19
2.5.1 Placas Palatinas	19
2.6 Envejecimiento	20
2.6.1 Enfermedad de Alzheimer	21
2.6.1.1 Modelo del efecto periodontal en la Enfermedad de Alzheimer presente en pacientes Síndrome Down	23
<b>3. Características Orofaciales</b>	25
3.1 Alteraciones Dentomaxilares	25
3.1.1 Maloclusión Clase III	25
3.1.2 Mordida Abierta Anterior	26
3.1.3 Mordida Invertida y Cruzada Posterior	26
3.1.4 Overjet	27
3.1.5 Bóveda palatina estrecha	27
3.2 Lengua	28
3.2.1 Lengua fisurada	28
3.2.2 Macroglosia	29
3.2.1.1 Implicancias en la Deglución	29
3.3 Anomalías Dentales	31
3.4 Caries dental	31

---

<b>4. Enfermedad Periodontal en el Síndrome de Down</b>	<b>33</b>
4.1 Estudios microbiológicos	36
4.2 Estudios de la alteración de la función inmune	39
4.2.1 Función de los neutrófilos	39
4.2.2 Respuesta celular inmune gingival	40
4.2.3 Alteración de la migración de los fibroblastos gingivales	41
4.2.4 Producción de anticuerpos/inmunoglobulinas y rol de la saliva	42
4.3 Respuesta Inflamatoria	44
4.3.1 Estudios que investigan mediadores inflamatorios	44
4.3.2 Estudios que investigan enzimas degradantes	45
<b>5. Respuesta al Tratamiento Periodontal</b>	<b>47</b>
<b>6. Rehabilitación sobre Implantes</b>	<b>54</b>
<b>7. Rol de la Discapacidad Intelectual</b>	<b>58</b>
7.1 Trastorno del Espectro Autista	60
7.2 Perfil Conductual y Atención Odontológica	61
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>66</b>
<b>SUGERENCIAS</b>	<b>71</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>72</b>

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down es la alteración genética más frecuente y la principal causa diagnosticada de discapacidad intelectual de origen congénito. El cuadro fue descrito por John Langdon Down en 1866, pero no fue hasta 1959 cuando Jérôme Lejeune junto a Marthe Gautier en Francia y Patricia Jacobs en el Reino Unido, demostraron que se debía a la trisomía del cromosoma 21, esto es, la presencia de un tercer cromosoma en el par número 21 (1).

La principal característica que lo define es la discapacidad intelectual, siempre presente en mayor o menor medida (1). Según la Fundación Down España, se estima que en ese país viven unas 34.000 personas con Síndrome de Down, y un total de seis millones en todo el mundo. Del total de personas con Discapacidad Intelectual, un 30 a un 40% corresponde a personas con Trisomía 21 o síndrome de Down, por lo que esta entidad es reconocida como factor etiológico (2). La etiología de la Discapacidad Intelectual (DI) es heterogénea. A medida que progresa el período prenatal, las distintas lesiones, infecciones y toxinas son causas menos frecuentes de DI en general. Por el contrario, los factores genéticos se han vuelto predominantes. En el 40% de los casos no es posible identificar una causa específica, especialmente en la DI leve. Se han identificado muchos factores causales o asociados a la DI. Estos factores, que influyen en el desarrollo y el funcionamiento del cerebro del niño en el período prenatal, perinatal o postnatal, pueden ser divididos en tres grupos: orgánicos, genéticos y socioculturales. La trisomía del par 21 es la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual (3)

En Chile, 2.836.818 personas viven en situación de discapacidad. En la población menor a 18 años, la discapacidad intelectual es el principal tipo de discapacidad, afectando al 21.5%. En la población adulta, mayor de 18 años, afecta al 5.4%, siendo el cuarto tipo de discapacidad (4).

Además de la discapacidad intelectual, los trastornos motores y la dismorfología, los pacientes con SD presentan trastornos sistémicos, tales como anomalías cardiovasculares, inmunológicas, hematológicas, respiratorias, neurológicas y musculoesqueléticas. Los pacientes con SD también tienen una mayor prevalencia de disfunción de ciertos órganos, como el esófago y la glándula tiroides (5).

Años atrás se pensaba que estas personas tenían un techo limitante en sus capacidades, pero el tiempo y el trabajo conjunto entre familias y profesionales de la salud, de las diferentes áreas implicadas, y ellos mismos, han demostrado que están en condiciones de intentar todo aquello que se propongan. El objetivo final siempre debe ser que la persona con síndrome de Down alcance el mayor grado de vida autónoma posible, siempre de acuerdo a su potencial y capacidades.

Y tal como crece la expectativa de vida de las personas diagnosticadas con SD, los costos médicos y sociales obtienen mayor atención. Dentro de este ámbito, los odontólogos se ven enfrentados a una alta incidencia de enfermedad periodontal en personas con SD, con características agresivas y de inicio temprano; estos pacientes tienen mayores niveles de patógenos periodontales y pérdida ósea interproximal asociada a periodontitis. La compleja anatomía, fisiología, inmunología y microbiología acentúan la necesidad de mayor investigación en áreas específicas relacionadas al tratamiento dental de estos pacientes. Crear conciencia permite a los odontólogos tener

el poder y el conocimiento para poder direccionar las terapias de acuerdo a las necesidades de los pacientes diagnosticados con SD (6). Sin embargo, en cualquier paciente médicamente comprometido, el establecimiento de todas las medidas preventivas posibles es necesario para prevenir enfermedades y disminuir sus consecuencias. Los estudios han demostrado que niños con SD, con prevención limitada o sin prevención tienden a perder tempranamente sus dientes; y esto porque sus necesidades de tratamiento no fueron cubiertas. Las estrategias de prevención deben ser individualizadas para cada paciente, considerando los aspectos a tratar a continuación; y donde tanto el pediatra, el odontólogo, la familia y cuidadores, cumplen un rol preponderante en limitar el daño de la salud bucal (7).

Los enfoques preventivos y las modalidades de tratamiento de la gingivitis y la periodontitis incluyen la remoción del biofilm, la terapia quirúrgica y no quirúrgica. Las acciones preventivas implican el cepillado supervisado o la estimulación de los hábitos de higiene bucal. El tratamiento periodontal básicamente incluye alisado y pulido radicular (quirúrgico o no quirúrgico), asociado o no con antibióticos locales y/o sistémicos. Además, la participación de padres, cuidadores y posiblemente asistentes institucionales es fundamental para el mantenimiento de los resultados alcanzados (8).

Generalmente los métodos preventivos y los tratamientos periodontales convencionales presentan resultados decepcionantes en este grupo de pacientes, por lo tanto, se requiere enfoques más específicos. Estos factores justifican la necesidad de mayores esfuerzos en investigación, incluyendo terapias preventivas y de tratamiento más efectivas y una posible asociación con sustancias químicas adyuvantes. Una revisión sistemática informó que pacientes con discapacidad intelectual presentaban una peor higiene bucal y una destrucción periodontal más severa que los pacientes de control. Considerando la mayor prevalencia de enfermedad periodontal y la evidente necesidad de prevención y tratamiento periodontal en la población con SD, la falta de una revisión sistemática sobre este tema justifica el presente estudio (8).

## 1. GENERALIDADES DEL SÍNDROME DE DOWN

### 1.1 CONCEPTO

El síndrome de Down es el desorden genético más común entre los nacidos vivos, con una alta incidencia a nivel mundial y está caracterizada por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (9); siendo también la causa genética más común de discapacidad intelectual, y va asociada a una alta incidencia de anomalías congénitas, cardíacas y gastrointestinales (10). Se ha revelado una compleja interacción genética asociada al Síndrome de Down, demostrándose que los diversos fenotipos probables pueden ser causados por copias aumentadas de muchos genes individuales que contribuyen en diferentes proporciones a la varianza en diferentes aspectos fenotípicos de esta patología (11).

### 1.2 EPIDEMIOLOGÍA

Según la Federación Iberoamericana de Síndrome de Down, esta alteración cromosómica aparece aproximadamente en 1 de cada 700 embarazos a término sin intervención de prácticas de interrupción de embarazo (1).

Según datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), conformado por 180 hospitales pertenecientes a 76 ciudades de 9 países de Latinoamérica, esta trisomía se presenta con una tasa global de 1.88% para el período 1998-2005, mientras que en el caso de Chile esa cifra llega a 2.47% (12).

En lo que se refiere a la evolución de las tasas de prevalencia de nacimiento de SD en el resto del mundo, es interesante verlo antes y después de que en algunos países se permitió legalmente el aborto en aquellos portadores de este síndrome. Por lo tanto, es distinto a lo que encontramos en Latinoamérica donde no existe la posibilidad legal de hacerlo y otros países, especialmente europeos y asiáticos donde sí se produjo esta situación. De acuerdo a lo informado por la Dra. María Luisa Martínez-Frías, directora del ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) la frecuencia de síndrome de Down en el ECEMC es de 0,77 recién nacidos por cada 1.000 nacimientos en madres menores de 35 años. Los nacimientos de niños con síndrome de Down han experimentado una caída brusca en el último cuarto de siglo en España. La mejoría de las técnicas de diagnóstico prenatal y la aprobación de la actual Ley de Aborto han propiciado que en 2006 se registrase un 56% menos de casos que en 1980. Este descenso ha sido aún más drástico en el caso de los recién nacidos cuyas madres son mayores de 35 años: 85% menos (12).

El mismo autor, en el año 2014, analiza las malformaciones congénitas informadas del total de nacimientos ocurridos entre los años 2001-2010 en los 13 hospitales chilenos participantes en el ECLAMC, y llama la atención que el síndrome de Down es el trastorno genético más frecuente en esta muestra, con una tasa de prevalencia al nacimiento de 2,5 por mil. Esto significa que, si nacen en Chile 250.000 niños al año, según el MINSAL, 650 de ellos nacerán con síndrome Down. Al comparar esta tasa, con las obtenidas en el

período 1982-1994 en las maternidades chilenas, esta presentó una variación de 1,7 (en el primer período) a 2,5 por 1.000 nacimientos, lo que equivale a un 47% de incremento, comparando ambos períodos (13).

Existe una gran heterogeneidad en las tasas de frecuencia entre los distintos países sudamericanos; seguramente hay factores como la edad materna, etnias o distintas costumbres culturales que influyen en ello. Hasta ahora no sabemos qué causa la presencia de un cromosoma 21 adicional. Sin embargo, es importante precisar que nada ocurrido antes o durante el embarazo puede causar este síndrome, y que éste ocurre en todas las razas, clases sociales y en todos los países del mundo. También, es preciso recalcar el vínculo con la edad materna avanzada por razones aún desconocidas, siendo el único factor de riesgo que está ampliamente reconocido e informado por la comunidad científica (14). Ya en el año 1933, Penrose informaba el efecto relativo de la edad materna en la aparición de esta condición (15), en cuanto a su aumento especialmente dramático a partir de los 35 años. Posteriormente, se han presentado numerosas hipótesis para explicar el efecto de la edad materna. La mayoría de los autores asumen que el problema principal se refiere a los errores de segregación meiótica de un ovocito disómico normal, como lo reiteraron, por ejemplo, Hunt y Hassold (2008), Jones (2008), Mailhes (2008), Martin (2008), Oliver y cols. (2008), Vogt y cols. (2008), Allen y cols. (2009), Coppede (2009), Driscoll & Gross (2009), García-Cruz y cols. (2009) y Ghosh y cols. (2009).

En la otra vereda, son muchos los autores cuya propuesta consiste en que el efecto de la edad materna avanzada se deba a la acumulación de células T21 preexistentes, que Vig (1984) denominó *Modelo de Selección de Ovocitos*, y que ha sido mencionado también por Zheng y Byers (1992), Sensi y Ricci (1993), Zheng y Byers (1996a, 1996b), Zheng y otros (2000) y Zheng (2004); esta consiste en que cualquier ovocito T21 pueda acumularse en un ovario normal al escapar de la eliminación apoptótica durante la drástica reducción de ovocitos, que pasan de siete millones en la vida fetal a los 300 – 400 ovocitos seleccionados para la ovulación en la edad adulta. El efecto neto de esta eliminación preferencial será una acumulación de ovocitos trisómicos en la “reserva ovárica” de las mujeres de mayor edad, con lo que tendrán mayor posibilidad de ser fecundados (16).

Según datos del ECLAMC, la tendencia en las tasas del SD en todos los países participantes es al aumento. Según el *Internacional Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems* en el período 1974-79 en Sudamérica la tasa por 1.000 nacimientos era de 1,46. Subió a 1,49/1000 entre 1985-89, a 1,58 entre 1990-94, a 1,82 en el período 1995-96 para alcanzar una tasa de 1,85 en 1998. El ECLAMC da para el período **1998-2005** una Tasa Global de **1,88%**. Sobre ese promedio están las tasas de, en primer lugar, Chile (**2,47** por 1.000 nacimientos), segundo lugar Argentina (2,01) y tercer lugar Paraguay (1,98). Bajo esta tasa global están Brasil (1,72), Colombia (1,72), Bolivia (1,55), Venezuela (1,49), Ecuador (1,48) y Uruguay (1,32) (12).

### 1.3 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El interés científico que despierta este síndrome proviene probablemente de mucho antes de esta fecha; sin embargo, la primera descripción de un niño que presumiblemente presentaba SD, se adjudica a **Esquirol** en 1838 (17). No obstante, es en 1846 cuando aparece la primera referencia escrita conocida sobre un grupo específico de individuos con rasgos sugerentes de este síndrome, claramente identificables del resto por sus rasgos faciales. El autor de esta primera referencia es **Séguin**, quien la denomina “*Idiocracia Furfurácea*” (18).

En 1866, el médico inglés John Langdon **Down**, siendo el director del “Asilo para Retrasados Mentales” de Earlswood en Surrey, Inglaterra, estudió a sus pacientes minuciosamente, midió todos los diámetros de sus cabezas, tomó fotografías y analizó todos los datos. Es así como publicó en *London Hospital Reports*, un pequeño artículo en el que presentaba una descripción detallada de un grupo de pacientes con discapacidad intelectual que mostraban características físicas muy semejantes. En su reporte clínico titulado “*Observaciones en un grupo étnico de idiotas*”, describió características faciales, la coordinación neuromuscular anormal, las dificultades que enfrentaban con el lenguaje oral, así como la asombrosa facilidad que tenían los pacientes para imitar las actitudes de los médicos, además de su gran sentido del humor. Se impresionó por el aspecto oriental de los ojos y creyó que sus pacientes parecían mongoles, personas nómadas procedentes de la región central del reino de Mongolia y que él consideraba como una raza primitiva y poco evolucionada, surgiendo el término “*idiocracia mongólica*” o “*mongolismo*”. Asimismo, consideró en un principio que ciertas enfermedades en los padres podían originar este síndrome y mencionó en reportes posteriores que la tuberculosis durante el embarazo, podía romper la “*barrera de las razas*” y ocasionar que padres europeos tuvieran hijos “*orientales*”. Por todo lo anteriormente expuesto, debe otorgarse a Down el crédito de describir magistralmente algunos de los rasgos característicos de esta entidad nosológica, diferenciando a estos niños de otros con discapacidad intelectual, principalmente de los que cursaban con Cretinismo (malformación tiroidea congénita). Por lo tanto, la mayor contribución que aportó Down fue el reconocimiento de las características físicas y la descripción del SD como una entidad diferente e independiente. Sin embargo, nunca estableció científicamente las causas o factores que provocaban esta entidad (18).

En 1909 **Shuttleworth** realizó un estudio de 350 casos, en el cual hizo énfasis en la edad materna durante la gestación como factor de riesgo para que se manifestara el SD, así como en el hecho de que, en familias numerosas, los portadores del síndrome eran con frecuencia los hijos de madres en la proximidad del climaterio. El mismo autor negó la participación de la sífilis como factor etiológico del síndrome y concluyó que el trastorno obedecía a una disminución de la capacidad reproductora. (18)

Hasta ese momento poco se reportaba acerca de su etiología. A principios de la década de 1930, Adrian **Bleyer**, de la Universidad de Washington, y P. J. **Waardenburg** sugirieron, por separado, que el síndrome de Down podía estar ocasionado por una no disyunción cromosómica, es decir, el fracaso de la separación de los cromosomas durante la meiosis (proceso de división celular). Tal suposición resultó de la observación

del comportamiento de los cromosomas de una planta llamada "Primavera Tardía" en la que, cuando la separación de los cromosomas es incorrecta, aparecen especímenes estériles con 15 cromosomas en lugar de los 14 normales. Los esfuerzos para comprobar esa hipótesis fracasaron, pues aún no se había logrado determinar el número de cromosomas en el ser humano (19).

En la década de 1950, Joe Hin **Tjio** y Albert **Levan**, del Instituto Genético de Lund, Suecia, determinaron que el número de cromosomas en el hombre era de 46. En 1959, Jérôme **Lejeune**, Marthe **Gautier** y Raymond **Turpin**, del Instituto de Progénesis de París, contaron los cromosomas de las células de personas con Síndrome de Down. Observaron que, por norma, los pacientes habían sufrido una no disyunción en sus cromosomas: las células de todos ellos presentaban tres copias del cromosoma 21, en lugar de dos, contabilizándose un total de 47 cromosomas en lugar de 46. Esto se determinó mediante el análisis del cariotipo de niños con SD en fibroblastos humanos cultivados, estableciéndose así su origen genético (18,19).

## 1.4 BASE GENÉTICA

La presencia de una copia completa o parcial del cromosoma 21 es la causa del SD. Este exceso de material genético en las células del organismo conlleva a una desregulación en la expresión de ciertos genes. El impacto funcional de estos cambios puede ser consecuencia directa de la acción de las proteínas expresadas por los genes del cromosoma en exceso, o indirecta a través de las proteínas que regulan (20), lo que se traduce en las características dismórficas como en la patogénesis de las anomalías neurológicas, inmunológicas, endocrinas y bioquímicas que son características del Síndrome de Down. El manejo exitoso de los problemas clínicos y las sensibilidades farmacológicas únicas de estos niños es un desafío médico importante, y depende de la comprensión del desequilibrio metabólico único inducido por la sobreexpresión de los genes expresados constitutivamente en el cromosoma 21 (21).

El cromosoma 21 es el autosoma humano más pequeño con sólo 48 millones de nucleótidos (del total de 3000 millones que hay en el núcleo de las células humanas), y representa casi el 1-1.5% del genoma humano. Los cromosomas están formados por dos mitades idénticas, denominadas cromátidas hermanas, que se unen en la región denominada centrómero. El brazo corto del cromosoma, que se extiende por encima del centrómero, se conoce como región **p**; el brazo largo, por debajo del centrómero, es la región **q**. La longitud de 21q es de 33.5 Mb y la de 21p es de 5-15 Mb. Se estima que existen más de 400 genes en el cromosoma 21. (19, 22).

El SD generalmente es causado por un error en la división celular llamado "**no disyunción**" que conduce a un embrión con tres copias del cromosoma 21. Este tipo de SD se denomina Trisomía 21, el cual se acepta como la principal causa del SD, y representa aproximadamente el 95% de los casos (22).

En líneas generales, cuando ocurre una *no disyunción*, las parejas de cromosomas que durante una meiosis normal se separan hacia las células hijas, no se dividen adecuadamente, y así una célula hija recibe los dos cromosomas y la otra célula no recibe

ninguno. Las células a las que les falta un cromosoma suelen morir; las que tienen dos reciben una tercera copia durante la fecundación y aparece la trisomía. Los fetos trisómicos rara vez sobreviven; los que lo logran sufren múltiples alteraciones bioquímicas y físicas. La **Trisomía del cromosoma 21**, es decir, el Síndrome de Down, constituye, con mucho, la trisomía más frecuente en los humanos nacidos vivos, en parte quizás porque en el hombre el cromosoma 21 es el de menor tamaño, ubicado en el grupo "G", según la clasificación del cariotipo humano de Denver. (Figura 1- Anexo Figuras) (19)

La segunda alteración cromosómica autosómica en frecuencia después de la trisomía 21, es la **Trisomía 18 (T18)** o **Síndrome de Edwards** con una prevalencia en recién nacidos calculada entre 1:6.000 a 1:8.000, aunque esta prevalencia adquiere un valor más alto si se considera la muerte fetal y la interrupción voluntaria del embarazo después del diagnóstico prenatal. Este trastorno se caracteriza por la presencia de un cromosoma 18 extra completo; aun cuando se han reportado en la literatura casos de T18 en mosaico y de trisomía parcial. Los recién nacidos con T18 tienen una elevada mortalidad, aproximadamente el 50% viven más de una semana y alrededor del 5-10% viven más allá del primer año; se han reportado muy pocos casos en que los niños sobrevivan después de los 5 años. Las principales causas de muerte son las cardiopatías, la insuficiencia cardíaca, la apnea central, la insuficiencia respiratoria y la broncoaspiración, entre otros factores. Las características fenotípicas más comunes en mayores de 5 años son la talla y el peso bajos, la facies dismórfica, el retardo severo del desarrollo psicomotor y cognitivo, la imposibilidad para alimentarse, la ausencia del lenguaje verbal, los defectos del septo interventricular y la incapacidad para caminar por sí mismos. Pocas anomalías han sido reportadas en la cavidad oral (23).

La **Trisomía 13**, reportada por primera vez por **Patau**, es la tercera trisomía común en bebés nacidos vivos. En un síndrome cromosómico congénito polimalformativo grave, con una supervivencia que raramente supera el año de vida, debido a la existencia de tres copias del cromosoma 13. Estudios de Dinamarca y Reino Unido informaron que, a pesar de que la tasa de abortos espontáneos es elevada, la prevalencia de nacidos vivos con trisomía 13 es de 1/20.000 a 1/29.000, siendo la tercera trisomía autosómica más común en recién nacidos después de la trisomía 21 y la trisomía 18 (24). Se asocia clínicamente con diversas anomalías, labio leporino con o sin fisura palatina (60-80% de los pacientes) y onfalocele. El 80% de los pacientes presentan malformaciones cardíacas, entre ellas la comunicación interventricular. También son comunes las anomalías de las extremidades (camptodactilia, polidactilia, pies zambos), alteraciones en la visión (microftalmia, coloboma de iris, displasia retinal), malformaciones renales, criptorquidia en varones y útero bicorne en las mujeres o la presencia de arteria umbilical única. Otra característica típica de estos individuos es el retraso en el crecimiento postnatal. El retraso psicomotor grave es prácticamente constante y es evidente desde los primeros meses de vida. Existen otras anomalías menos frecuentes que afectan al sistema nervioso central (hipertonía, hipotonía, agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalia, hipoplasia cerebelar, meningomielocele), defectos del cuero cabelludo, microcefalia, micrognatia, entre otras. La principal causa de fallecimiento en estos pacientes son las complicaciones cardiopulmonares. Alrededor del 50% fallecen durante el primer mes de

vida y a los 6 meses han fallecido el 70% de los nacidos vivos. La supervivencia de estos individuos por encima del año de vida suele ser inusual, y sobrepasar los 10 años excepcional. Se ha observado que la supervivencia es mayor en los casos de mosaicismo y traslocación cromosómica. En todos los casos el retraso psicomotor es grave, impidiendo la adquisición de las funciones básicas del desarrollo. El coeficiente intelectual medio de los pacientes con trisomía 13 es muy bajo, y tiende a disminuir con la edad (25).

De acuerdo al estudio en nuestro país de Nazer y cols, (22), se evaluó el periodo 1990 – 2011, durante el cual se registraron 32.214 nacimientos en la maternidad del HCUCH; de ellos, se registraron 32.013 nacidos vivos y 201 mortinatos (mortalidad 0,62%). En el total de nacimientos se encontraron 2.311 niños que presentaban una o más malformaciones, lo que corresponde a una prevalencia al nacimiento de 7,17%. De ellos, en 99 recién nacidos se confirmó alguna aberración cromosómica (4,28%), de los cuales 6 fallecieron. De los 93 Recién Nacidos Vivos con aberraciones cromosómicas, el diagnóstico más frecuente fue síndrome de Down en 74 de los niños (22,87 por 10.000 nacimientos). El segundo diagnóstico en frecuencia fue la Trisomía 18, con 13 recién nacidos y una prevalencia al nacimiento de 4,03 / 10.000 nacimientos. La incidencia de la trisomía 13 fue de 1,24 por 10.000 nacimientos, con 4 recién nacidos. Finalmente, la cuarta anomalía cromosómica detectada fue el Síndrome de Turner, con 3 recién nacidos, de los cuales, 1 fue mortinato, con una tasa de 0.93 / 10.000 nacimientos. (26).

Se ha demostrado inequívocamente que para la aparición del síndrome de Down resulta imprescindible la trisomía, al menos parcial, del cromosoma 21. La alteración no siempre deriva de una no disyunción; alrededor del 5% de los pacientes con síndrome de Down portan una **translocación**, un tipo diferente de mutación genética en la que sólo parte del cromosoma 21 se presenta triplicado. Esto ocurre cuando un fragmento del cromosoma 21 se adhiere a otro cromosoma, con mayor frecuencia a los cromosomas 13, 14, 15, 21 o 22. En estas circunstancias, durante la meiosis surgen problemas de emparejamiento y el fragmento del cromosoma 21 aparece en una de las células hijas junto con un cromosoma 21 normal; igual que ocurre en la no disyunción, la fecundación deja al fragmento en trisomía. Según han demostrado estudios clínicos efectuados en un pequeño grupo de pacientes con síndrome de Down causado por translocación, basta la trisomía del tercio terminal del cromosoma 21 para producir esta condición (19).

Debido a que las translocaciones responsables de la aparición del SD pueden heredarse, esta forma del síndrome en ocasiones se denomina “SD familiar”. En estos casos, un segmento del cromosoma 21 se transfiere a otro cromosoma, generalmente el cromosoma 14 o 15. Cuando el cromosoma translocado con esta porción extra del cromosoma 21 se hereda junto con las dos copias comunes del cromosoma 21, resultará en SD. Para las parejas que han tenido un hijo con síndrome de Down debido a la trisomía por translocación del 21, puede haber una mayor probabilidad de SD en futuros embarazos. Esto se debe a que uno de los padres puede ser un portador de la translocación. La probabilidad de heredar la translocación dependerá si es el padre o la madre quien porta el cromosoma 21 translocado. Si el padre es el portador, el riesgo es aproximadamente del 3%, mientras que, si es la madre la portadora, el riesgo es de un 12%. Esta diferencia se debe al hecho de que al parecer en el proceso de la producción

de esperma hay una selección contra anomalías cromosómicas, lo que significa que los hombres producirían menos espermatozoides con cantidades incorrectas de ADN. La translocación y el mosaicismo “gonadal” son tipos de SD que se sabe poseen un componente hereditario y un tercio de ellos (o el 1% de todos los casos de SD) son hereditarios (22).

La tercera forma de SD es el **mosaicismo**, que sólo se da en menos del 2% de los casos de SD. Si bien es similar a la trisomía 21 simple, la diferencia es que la tercera copia del cromosoma 21 está presente sólo en algunas células, no en todas. Este tipo de SD es causado por una división celular anormal después de la fertilización. En el mosaicismo “celular”, la anomalía se puede detectar en diferentes células, pero de tipo similar; mientras que, en el mosaicismo puro, un conjunto de células puede tener un número de cromosomas normal y otro conjunto de ellas puede tener trisomía 21 (17).

El mosaicismo por trisomía 21 fue informado por primera vez en 1961 por Clarke y cols, quienes describieron a una niña de 11 meses que tenía buen tono muscular, ausencia de defectos cardíacos congénitos y desarrollo normal de algunos aspectos. Sin embargo, varias de sus características faciales, como la forma de los ojos, el puente nasal plano y dedos cortos, no se pueden atribuir al parecido familiar y, por lo tanto, plantearon la sospecha de síndrome de Down. Un análisis citogenético de una muestra de sangre periférica reveló un cariotipo femenino normal, pero estudios adicionales que se completaron en células de la piel revelaron la presencia de mosaicismo. Las manifestaciones clínicas del mosaicismo son muy variables, y van desde una presentación fenotípica comparable a la de los individuos que tienen trisomía 21 no mosaica hasta un fenotipo casi normal. Se piensa que estas diferencias fenotípicas reflejan principalmente la variabilidad del número de células trisómicas en diferentes personas, así como la variación de tejido a tejido dentro de una persona (22).

Hay dos teorías principales sobre cómo la trisomía 21 causa el síndrome de Down. Ambas teorías se basan en la idea de que, si un gen existe en tres copias en lugar de dos, el nivel de expresión génica aumentará. En la primera teoría, la **teoría de la dosificación génica** (dosis génica o dosis dependiente), la expresión aumentada de genes trisómicos específicos en la mitad distal del brazo largo, citológicamente conocida como banda 21q22, es directamente responsable de las características específicas del SD. En la segunda teoría, la **teoría amplificada de la inestabilidad del desarrollo** (*the amplified developmental instability theory*) el número de características fenotípicas asociadas al síndrome de Down se debe principalmente a la actividad elevada de conjuntos de genes, que independientemente de su identidad, disminuirán en estabilidad genética o homeostasis; y no en las contribuciones directas de genes específicos en la mitad distal del brazo largo en el cromosoma 21 (27).

Aunque es difícil seleccionar genes candidatos para estos fenotipos, los datos de ratones transgénicos sugieren que sólo algunos genes en el cromosoma 21 pueden estar implicados en los fenotipos del SD, y que algunos productos genéticos pueden ser más sensibles al desequilibrio de la dosificación génica que otros. Estos productos genéticos incluyen morfógenos, moléculas de adhesión celular, ligandos y sus receptores, reguladores de la transcripción y transportadores (21).

El exceso de material genético en las células del organismo conlleva a una desregulación en la expresión de ciertos genes. El impacto funcional de estos cambios puede ser consecuencia directa de la acción de las proteínas expresadas por genes del cromosoma 21 en exceso, o indirecta a través de las proteínas que regulan. En cualquier caso, el efecto va a ser distinto según de qué proteína se trate. En algunos casos puede que el exceso de una determinada proteína sea inocuo, mientras que pequeños cambios en la expresión de proteínas clave pueden ser suficientes para alterar procesos y funciones celulares fundamentales (20).

En los últimos años se ha descubierto que el genoma contiene genes que no codifican para proteínas, pero que se transcriben para dar lugar a ARN pequeños, microRNA (miRNA) que ejercen una regulación negativa de la expresión génica. Cada miRNA puede actuar sobre un gran número de proteínas, por lo que cambios en un único miRNA pueden condicionar la expresión de un gran número de proteínas y así tener un impacto muy notable en determinadas funciones celulares. En el cromosoma 21 se han descrito varios miRNA, cinco de los cuales se han detectado en exceso en algunos tejidos, sugiriendo que, en condiciones de trisomía, algunas proteínas de aquellas reguladas por estos miRNA estarían subexpresadas, y la falta de éstas podría provocar una alteración en los procesos fisiológicos en los que participan (20).

El desequilibrio que se produce en las proteínas de las células en trisomía, mediado bien por genes codificantes o no codificantes (como los miRNA), tiene una relevancia dependiente del gen. Mientras que para determinados genes, los efectos compensatorios pueden mitigar el impacto del desequilibrio génico, para otros estos cambios pueden llegar a tener un alto impacto funcional. Ello pone de manifiesto el papel crítico de determinados genes dependientes de dosis. Es importante identificar estos elementos del genoma sensibles a dosis, para poder comprender bien sus efectos y su impacto patológico (20).

En relación a los genes involucrados con el SD, varios grupos de investigadores identificaron una región en el cromosoma 21 que contenía los principales genes responsables de la patogénesis del SD. Esta región, desde **21q21** hasta **21q22.3**, se denominó *región crítica del síndrome de Down (DCR)*, aprobándose una nomenclatura común definiéndose como **DCR- 1** a la región con la mayor cantidad de características asociadas al SD, incluidos los fenotipos de cara, manos y discapacidad intelectual (28).

En el 2009, Lyle y cols. determinaron la identificación y el mapeo de 30 alteraciones cromosómicas patógenas del cromosoma 21 humano, consistiendo en 19 trisomías parciales y 11 monosomías parciales para diferentes segmentos de este cromosoma, además concluyeron que **no existe una sola DCR**, identificando regiones de susceptibilidad para 25 fenotipos asociados al SD (28).

La búsqueda de aquellos genes cuya dosis es más significativa para fenotipos específicos del SD fue notablemente facilitada por el hecho de que el cromosoma 21 es el autosoma humano más pequeño y el segundo cromosoma humano en ser secuenciado. Hasta ahora, al menos 300 genes se han localizado en el cromosoma 21. La hipótesis de la dosis génica se modificó para indicar que la trisomía 21 es una

consecuencia directa de una copia adicional de los genes que codifican proteínas que son sensibles a la dosis o una copia adicional de las secuencias que codifican proteínas que son reguladoras o funcionales. El efecto de algunos genes sensibles a la dosis sobre los fenotipos podría ser específico de los alelos y podría depender de la combinación de alelos con rasgos cualitativos (alelos con variación de aminoácidos) o cuantitativos (alelos con variación en el nivel de expresión génica). Los genes sensibles a la dosificación podrían actuar directamente para inducir la patogénesis, o indirectamente al interactuar con genes o productos génicos de genes aneuploides o no aneuploides o productos genéticos (28).

Como ya se ha expuesto, la sobreexpresión de algunos genes específicos se relaciona con diversas funciones del organismo, afectándolas y contribuyendo en la patogenia del SD, detallándose algunos de ellos en **Tabla I** (Ver Anexo Tablas) (28).

Otro gen identificado en el cromosoma 21 es el que codifica la forma soluble de la enzima superóxido dismutasa (SOD-1), que forma parte de un complejo sistema que protege las células de los mamíferos frente al oxígeno contenido en radicales libres; son estas moléculas altamente reactivas, liberadas durante la oxidación, que quizás intervengan en el envejecimiento. Las alteraciones de los niveles de SOD-1 podrían contribuir a la discapacidad intelectual en los pacientes con síndrome de Down y explicarían su acelerado envejecimiento (21).

En un estudio reciente de Abdel-Salam, se reveló la disminución significativa en la actividad de la Calcineurina entre los pacientes con SD en comparación con los controles. El motivo de esta disminución se atribuye a un gen ubicado en la región DCR que inhibe la calcineurina. Esta enzima favorece la síntesis por los linfocitos T de diversas citocinas dependientes del factor nuclear de células T activadas (NAFT) al desfosforilar el componente citosólico del NAFT, proceso necesario para que éste pueda penetrar en el núcleo y favorecer la transcripción de genes que codifican, entre otras a las citocinas, las Interleuquinas tipo -2, -3, -4 y -5, el TNF- $\alpha$  y el IFN- $\gamma$ . Se ha demostrado que la proteína RCAN1 está sobreexpresada en el cerebro de fetos con síndrome de Down e interactúa física y funcionalmente con la calcineurina. La sobreexpresión de RCAN1 y RCAN inhibe la transcripción del gen dependiente de la calcineurina a través de la inhibición de su factor de transcripción (NAFT). En este estudio se midió la actividad de la calcineurina ya que se ha demostrado que su desregulación causa supresión inmune. Por consiguiente, los autores concluyeron que la síntesis excesiva de múltiples productos génicos derivados de la sobreexpresión de los genes presentes en el cromosoma 21 puede ser la causa de la disminución de la inmunidad en pacientes con SD en comparación con los controles (29).

Sin embargo, es importante señalar que, a pesar del gran progreso, ningún gen humano se ha relacionado de manera concluyente con la causa de un fenotipo de Trisomía 21 específico (28).

## 2. CONDICIONES MÉDICAS COEXISTENTES

Los niños con síndrome de Down tienen múltiples afecciones médicas y deterioro cognitivo debido a la presencia de material genético extra del cromosoma 21. Aunque el fenotipo es variable, típicamente hay múltiples características que permiten al clínico experimentado sospechar el diagnóstico. Entre los hallazgos físicos más comunes se encuentran hipotonía, cabeza braquicefálica pequeña, pliegues epicánticos, puente nasal plano, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba, boca pequeña, orejas pequeñas, entre otros. El grado de discapacidad cognitiva es variable y puede ser leve (IQ de 50 a 70), moderado (IQ de 35 a 50) u ocasionalmente grave (IQ de 20 a 35). En la actualidad, la mayoría de las personas que presentan esta condición presentan un nivel de deficiencia leve, con algunas excepciones por arriba de este rango (capacidad intelectual "límite") e inferiores a él (deficiencia severa y profunda), estas últimas debidas en la mayor parte de los casos a una estimulación ambiental limitada más que a carencias constitucionales (30).

Existe un riesgo significativo de pérdida auditiva (75%); apnea obstructiva del sueño (50% –79%); otitis media (50% –70%); enfermedad ocular (60%), incluidas cataratas (15%) y defectos refractivos graves (50%); afecciones cardíacas congénitas (50%); disfunción neurológica (1% –13%); atresias gastrointestinales (12%); dislocación de cadera (6%); enfermedad tiroidea (4% –18%)y, con menos frecuencia, trastorno mieloproliferativo transitorio (4%-10%) y posteriormente leucemia (1%) (31). Debido a los fundamentos biológicos únicos de la trisomía 21, algunas afecciones médicas pueden exhibir características únicas en cuanto a etiología, patogénesis e historia natural de la enfermedad en comparación con personas sin esta afección cromosómica. En la práctica clínica, las comorbilidades médicas múltiples son la regla, no la excepción, y esto requiere consideraciones especiales en la difícil toma de decisiones y de gestión (32).

Además, se deben considerar aquellas condiciones médicas adquiridas a medida que nuestros niños Down se acercan a la adultez, asociado al envejecimiento precoz, donde estas pautas finalmente podrían involucrar a todos los sistemas de órganos en las distintas etapas de la vida.

De acuerdo a la revisión sistemática de Capone y cols (32), los autores analizaron artículos de revisión que discutían la coocurrencia de condiciones médicas en adultos con SD. En la Tabla II (Ver Anexo Tablas) (31) se describe la frecuencia y el orden de clasificación de las afecciones médicas analizadas en los artículos de revisión. Las afecciones discutidas en las publicaciones en orden descendente incluyeron problemas oftalmológicos, enfermedad de la tiroides, demencia relacionada con la edad, alteraciones en la salud mental o comportamiento, alteraciones del área de la otorrinolaringología, enfermedad cardíaca, problemas musculoesqueléticos / de columna cervical, sobrepeso-obesidad, apnea del sueño, alteraciones dermatológicas, convulsiones, trastornos gastrointestinales, problemas dentales, enfermedades infecciosas, ginecología/salud de la mujer, trastornos autoinmunes, diabetes tipo II y varios tipos de cáncer (32).

Menos de un tercio de los artículos trataron trastornos urológicos-renales, trastornos hematológicos, trastornos del movimiento, uso de medicamentos, hiperlipidemia, gota, dolor crónico y síncope. Ninguno de los artículos de revisión trató sobre las hospitalizaciones, el cuidado al final de la vida o la causa de muerte (32).

La Tabla III (Anexo Tablas) enumera las diversas afecciones que pueden afectar a un paciente con síndrome de Down, su frecuencia estimada y su implicación dental de acuerdo a la revisión de Abanto y cols (5).

## 2.1 Anormalidades Cardiovasculares:

La enfermedad cardíaca congénita ocurre en 40-60% de los pacientes con síndrome de Down y es un determinante importante de la supervivencia (5, 31, 33).

Varias malformaciones cardíacas pueden estar asociadas con el síndrome de Down, sin embargo, se observan comúnmente defectos del conducto auriculoventricular, defectos septales atriales y ventriculares y tetralogía de Fallot. Como resultado, se deben realizar ecocardiogramas en todos los pacientes en el momento del diagnóstico, independientemente de si se realizó un ecocardiograma fetal (31).

Además, pacientes SD presentan una mayor predisposición a desarrollar hipertensión pulmonar. Esta hipertensión pulmonar significa que hay mayor presión en la sangre que circula por los pulmones, y que se debe, esencialmente, a la acumulación continuada y creciente de sangre en la circulación pulmonar, como consecuencia del fracaso o inexistencia de válvulas cardíacas, lo que permite que parte de la sangre que debería salir del ventrículo izquierdo a la aorta, refluya al ventrículo derecho y éste la lance a la circulación pulmonar. Con el tiempo, la fuerte presión de la sangre sobre las paredes de los vasos sanguíneos pulmonares ocasiona un crecimiento o engrosamiento de las láminas que tapizan por dentro la pared (el endotelio), y conduce a la llamada *enfermedad obstructiva vascular pulmonar*, que termina haciéndose irreversible y ocasionando la insuficiencia cardíaca total y finalmente la muerte del paciente. La hipertensión pulmonar es causa, además, de frecuentes infecciones respiratorias (34).

El estudio cardiológico, incluyendo ecocardiografía al nacimiento, permite un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. Es necesario un seguimiento a lo largo de toda la vida por la posibilidad de aparición de complicaciones posteriores, aun en el caso de ausencia de anomalías cardíacas durante la infancia (35).

La cirugía cardíaca es el mejor recurso disponible para tratarla, y debe practicarse lo más tempranamente posible; ciertamente, antes de los 3-6 meses según la gravedad de la lesión. En algún momento, las lesiones cardíacas no operadas fueron la principal causa de muerte de las personas con síndrome de Down (29). El pronóstico de las intervenciones quirúrgicas de las diversas lesiones de los tabiques y válvulas en los bebés con síndrome de Down es muy bueno; tan bueno o incluso mejor que en los niños sin síndrome de Down (35).

En Chile, no se ha cuantificado el número de niños con síndrome de Down que han sido incorporados e intervenidos por la Ley 19.966 que aprueba las Garantías Explícitas en Salud (GES) vigente desde el 31 de enero de 2007. De acuerdo a la guía clínica del MINSAL (36), en cuanto a "Cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años", los niños afectados con canal aurículo-ventricular completo, que es la malformación cardíaca más frecuente en el SD (37), deben ser resueltos quirúrgicamente dentro de los primeros 6 meses de vida dado el riesgo de desarrollo precoz de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca y muerte. Los avances en cirugía cardíaca hacen que el pronóstico de sobrevivida en pacientes con SD sea excelente y semejante a los cardiopatas congénitos sin SD, por lo que no se debe postergar a los niños

cardiópatas con SD por su condición genética y se les debe ofrecer cirugía oportuna tal como establece el Ministerio de Salud de Chile, siempre y cuando sea posible, considerando las múltiples comorbilidades (38).

Es así que la mortalidad en niños con SD ha disminuido drásticamente en las últimas décadas, principalmente por las cirugías cardíacas y la protocolización en los cuidados en salud, que les ha permitido alcanzar los 60 años de edad. La mortalidad por cardiopatía congénita en este estudio realizado en Chile (37) sólo se remitió a los pacientes con infección respiratoria aguda baja por virus respiratorio sincicial, lo que es concordante con la literatura, que muestra que, si bien la Cardiopatía Congénita es un factor de riesgo de mortalidad en menores de 20 años, esta ha disminuido. De esta manera la neumonía ha pasado a ser la principal causa de muerte en personas con SD (37).

La Academia Estadounidense de Pediatría publicó las pautas revisadas para niños con síndrome de Down en 2011, y recomendó un monitoreo regular de los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva en cada visita si el paciente tiene una enfermedad cardíaca congénita (31, 33).

En cuanto a pacientes Adultos con SD, tanto el prolapso de la válvula mitral como la regurgitación aórtica son frecuentes. De acuerdo a diversos estudios, la causa del prolapso, observado en 57% de pacientes adultos con SD asintomáticos, parece residir en una disminución de la densidad de las fibras de colágeno del tejido conectivo. Se ha demostrado que genes que se encuentran en el cromosoma 21 codifican dos cadenas de colágeno tipo IV de la matriz extracelular. La sobreexpresión del colágeno tipo IV se ha relacionado con la patogénesis de los defectos auriculoventriculares (35).

Los pacientes con SD presentan obesidad y sobrepeso con mayor frecuencia que la población normal, junto con una mayor incidencia de dislipemias que debería traducirse en una mayor frecuencia de problemas coronarios. Sin embargo, estudios patológicos revelan un nivel de aterosclerosis bajo. Una posible explicación es la sobreexpresión de factores protectores, entre ellos el gen de la cistationina-beta-sintasa, que cataliza la conversión de la homocisteína a cisteína, presente en el cromosoma 21 (35).

## **2.2 Anomalías inmunológicas y aumento de la susceptibilidad a las infecciones:**

El SD es el síndrome genético reconocible más común asociado con defectos inmunitarios, y que se pueden detectar desde el desarrollo fetal. Los parámetros anormales del sistema inmunológico se identificaron después de la evidencia de infecciones respiratorias frecuentes responsables de hospitalizaciones recurrentes y otitis media frecuente. En general, el riesgo de morir a causa de una infección es 12 veces mayor en los pacientes con SD en comparación con las personas sin SD. El deterioro inmunológico relacionado con el síndrome de Down es complejo y varía entre individuos, afectando principalmente a las células B y la inmunidad humoral (incluida la mucosa), la inmunidad mediada por células T, las células NK y los neutrófilos (39).

Algunas de las características son una reminiscencia de la senescencia prematura y una desregulación con desequilibrio relativo entre las respuestas inmunes pro-inflamatorias y anti-inflamatorias. De acuerdo con esto, las personas con SD son más propensas a enfermedades autoinmunes de la tiroides (enfermedad de Graves, tiroiditis

de Hashimoto), páncreas (diabetes mellitus tipo 1), intestino (enfermedad celíaca) y piel (alopecia areata, vitíligo). Estas manifestaciones autoinmunes suelen aparecer más temprano en la vida y se asocian con mayor frecuencia en comparación con las personas sin SD. (Anexo Tablas - Tabla IV) (39).

### **2.2.1 Defectos en Inmunidad Innata:**

Los primeros estudios sobre la función inmune en personas con SD a finales de la década de los '70, no hallaron diferencias en la inmunidad humoral y celular, pero sí fue indiscutible las diferencias en cuanto a la quimiotaxis de los neutrófilos. En cambio, los resultados no fueron tan constantes sobre otras funciones de los neutrófilos, como la fagocitosis o las respuestas oxidativas. Recordar que los neutrófilos son las células primarias involucradas en la primera línea de defensa del hospedero contra la infección bacteriana. Los neutrófilos tienen múltiples receptores de superficie que les permiten unirse a las bacterias y fagocitarlas una vez que alcanzan el sitio de la infección. En las diferentes etapas de la enfermedad periodontal, la acumulación de neutrófilos en el tejido conectivo, el epitelio de unión y el surco gingival son hallazgos morfológicos típicos.

En cuanto a la quimiotaxis de los neutrófilos se vio significativamente afectada en personas con SD en comparación con los controles sanos. Los investigadores concluyeron que el 50% de las personas con SD presentaban una quimiotaxis defectuosa. También encontraron que la prevalencia de pérdida ósea en personas con SD era inversamente proporcional al índice quimiotáctico de neutrófilos del paciente (40).

Estos hallazgos están de acuerdo con Yavuzilmaz y cols., quienes encontraron una reducción en la quimiotaxis de neutrófilos, en la fagocitosis y en su migración aleatoria. Además, concluyeron que la vida media relativamente corta de los neutrófilos en personas con SD (3.7 horas en comparación con 6.6 horas en personas sin el síndrome) puede explicar esta disfunción de los neutrófilos (41).

Se realizaron estudios sobre la integrina  $\beta$ -2 (CD18) en células sanguíneas de pacientes SD cuando se localizó el gen codificador de esta proteína en el cromosoma 21. Los estudios iniciales sobre la expresión de integrina en personas con SD utilizando células linfoblastoides, describieron un aumento en la expresión de superficie celular y en la agregación celular. Novo y colaboradores estudiaron de forma exhaustiva las funciones de las células polimorfonucleares aisladas, y observaron la expresión de integrina de superficie, la fagocitosis y las respuestas oxidativas comparados con los controles. Encontraron una reducción significativa en actividad quimiotáctica (9). Finalmente, también se ha sugerido que el trastorno en la secreción de citoquinas de tipo IL-2, IL-7 e IL-10, contribuyen a que exista una mayor susceptibilidad a las infecciones (9).

Estudios en los que se utilizó sólo CD56 como marcador de superficie para células natural killers (NK) sugirieron que había un aumento de estas células en la sangre periférica de personas con síndrome de Down (Nisihara y cols 2010). Otros estudios (de Hingh y cols 2005) han demostrado que las cifras absolutas de células NK estaban bajas en realidad, y se atribuyó esta discrepancia a la diferencia en el tipo de marcadores utilizados (10). De acuerdo a Kusters (42) en su estudio sobre subpoblaciones de linfocitos en SD muestra números absolutos más bajos de células NK CD3<sup>+</sup> CD16 y/o

5<sup>+</sup> en todos los grupos de edad. Varios autores describen un aumento significativo de células NK que poseen fenotipo de baja actividad en SD, asociado a una disminución significativa de células NK con fenotipo de actividad intermedia y alta. Sin embargo, al llegar a la adultez, se restablece el número de células NK con una función citotóxica bien preservada (42).

### 2.2.2 Defectos en Inmunidad Adaptativa

#### - Disfunción de Linfocitos T

El timo es más pequeño en las personas con SD, incluso en los recién nacidos, y tiene una estructura anormal; presenta una proporción disminuida de timocitos fenotípicamente maduros que expresan niveles elevados de la forma  $\alpha\beta$  del receptor de células T (TCR- $\alpha\beta$ ) y la molécula CD3 asociada, y sobreexpresión del factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  y del interferón (IFN)- $\gamma$ . La sobreexpresión de estas citocinas sugiere una desregulación en la producción de citocinas en el SD, lo que puede darnos una explicación de la anatomía tímica anormal y la maduración de los timocitos. Algunos hallazgos podrían interpretarse como una senescencia temprana del sistema inmunológico. Recientemente se ha demostrado una linfocitopenia en todos los grupos etáreos, aunque no sólo en los niños mayores con SD, afectando a los linfocitos T helper CD4<sup>+</sup> y con los linfocitos T citotóxicos CD8<sup>+</sup>, sino que también con ausencia de la tremenda expansión que se observa normalmente en el primer año de vida, lo que sugiere una reacción deficiente a la estimulación antigénica. Los números absolutos de poblaciones de linfocitos T se acercan gradualmente a los de los niños normales con el tiempo, pero es dudoso que estas células tengan un fenotipo y una función normales, habiendo mostrado una falta de expansión impulsada por antígeno en años anteriores (42).

Es así que los autores han sido enfáticos en precisar que los linfocitos T periféricos en personas con SD tienen una capacidad disminuida para reconocer y responder a antígenos específicos, y sugieren que la maduración de las células T puede ser una parte integral del síndrome de Down. De acuerdo a lo que recopila Morgan (40) se demostró una inmunodeficiencia atípica del sistema de linfocitos T, observando que el patrón de estas células incluía hiporeactividad al estímulo antigénico, una baja actividad mitótica y un aumento de linfocitos T inmaduros.

Citado por Morgan (40), Bjorksten informó un vínculo entre la quimiotaxis deprimida de neutrófilos y la capacidad de respuesta linfocitaria deprimida en pacientes con SD que tenían niveles bajos de zinc. Después de un tratamiento de dos meses con fosfato de zinc, se observó un aumento en los niveles de zinc en suero, así como una función mejorada de neutrófilos y linfocitos T. El zinc está involucrado en numerosas vías metabólicas y es esencial para sintetizar ARN y ADN.

#### - Disfunción de Linfocitos B.

Una hipergammaglobulinemia considerable de inmunoglobulina (Ig)G e IgA después de los 5 años de edad, con niveles elevados de IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> y niveles bajos de IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>, se describe en el SD, con niveles disminuidos de IgM en la adolescencia. Los

niveles de IgD son elevados. Las respuestas de los anticuerpos son bajas a los antígenos de vacunas, como la influenza A, la poliomielitis oral, la tos ferina acelular, el tétanos y la vacuna antineumocócica. La frecuencia de portadores del virus de la hepatitis B es mucho mayor entre los niños con SD en comparación con los controles de la misma edad; sin embargo, se observan respuestas normales a las vacunas contra la hepatitis A y B, aunque las subclases de IgG específicas pueden variar (42)

De manera algo paradójica, recientemente hemos encontrado una linfocitopenia B profunda en el SD, con ausencia de la enorme expansión normal que ocurre en el primer año de vida. Observaciones recientes incluso, muestran una disminución significativa de linfocitos B (CD19<sup>+</sup>) en fetos con SD. Estas anomalías pueden deberse a un defecto intrínseco de los linfocitos B o a la consecuencia de una función deficiente de los linfocitos T helper que provocan un control inadecuado de la activación y proliferación de los linfocitos B. La combinación de linfocitopenia B profunda e hipergammaglobulinemia sugiere lo último, con la posibilidad de que las respuestas de anticuerpos sean oligoclonales y/o inadecuadas en el SD (42).

Los linfocitos T helper tipo 1 (Th1) producen citocinas como IFN- $\gamma$ , IL-2 y TNF- $\beta$  que estimulan las respuestas de los linfocitos T citotóxicos y la producción de IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub>, mientras que los linfocitos T helper tipo 2 (Th2) producen citocinas tales como IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, que estimulan las respuestas de anticuerpos de los linfocitos B y la formación de IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub>. En comparación con los individuos con discapacidad intelectual no SD y controles sanos, los adultos con SD tienen porcentajes significativamente más altos de células CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup> productoras de IFN- $\gamma$ , y una relación Th1/Th2 más alta. Esto se ajusta al aumento de los niveles de IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> y niveles reducidos de IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>4</sub> en el síndrome de Down, y apoya la función alterada de los linfocitos T colaboradores (42).

En un grupo de personas con alta frecuencia de enfermedad periodontal en el Síndrome de Down podría explicarse en parte por una deficiencia de IgA en la saliva. En un estudio de adultos jóvenes y mayores con SD se apreció en la saliva una reducción drástica tanto en la concentración total de IgA como en la IgA específica frente a los agentes patógenos más frecuentes, en comparación con un grupo control (10).

### **2.3 Anormalidades Hematológicas:**

Los trastornos hematológicos y oncológicos representan aproximadamente del 1 al 2% de las complicaciones médicas en individuos con síndrome de Down (16). Los recién nacidos y los niños con SD pueden presentar muchos problemas hematológicos, particularmente un mayor riesgo de leucemia. Para las personas con SD entre las edades de 5 y 30 años, el riesgo aumenta aproximadamente 12 veces para desarrollar leucemia linfoblástica aguda; ese riesgo aumenta aproximadamente 40 veces en niños menores de 5 años (5)

Los recién nacidos y los bebés con SD a menudo presentan anomalías hematológicas como anemia o policitemia, trombocitopenia o trombocitosis, reacciones leucemoides o trastorno mieloproliferativo transitorio. Tanto la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) como el Grupo de Interés Médico del Síndrome de Down (DSMIG, por sus siglas en inglés) recomiendan acciones de detección temprana en recién nacidos con

SD con por ejemplo un hemograma completo para evaluar los trastornos mieloproliferativos, la policitemia y la trombocitopenia (43, 44).

Se pueden observar anomalías en cualquiera de los tres tipos de células hematopoyéticas y algunos de los hallazgos hematológicos anormales pueden asociarse con otras complicaciones médicas que se observan con frecuencia en individuos con SD. Algunos trastornos hematológicos son más comunes en niños con síndrome de Down que en otros niños, particularmente en el primer año de vida. Los recién nacidos frecuentemente tienen policitemia o trombocitopenia transitoria. La trombocitosis puede verse desde las 6 semanas hasta el final del primer año de vida. Los recuentos de leucocitos y neutrófilos están en el rango normal bajo en pacientes con SD. Estas variaciones en los glóbulos blancos, las plaquetas y la hemoglobina deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las pruebas de laboratorio realizadas en estos pacientes (43).

## **2.4 Anormalidades en la Función Tiroidea:**

Las alteraciones endocrinológicas más frecuentes en nuestros pacientes SD son las de la función tiroidea, en especial el hipotiroidismo. Se diagnostica en la mayoría de los casos como Hipotiroidismo subclínico con base muchas veces autoinmune (*Tiroiditis autoinmune*), especialmente en los niños de mayor edad. El hipertiroidismo, aunque infrecuente (< 3% de los SD), es más prevalente que en la población general y habitualmente su etiología también es autoinmune (*Enfermedad de Graves-Basedow*).

En cuanto al Hipotiroidismo, la prevalencia en la población SD se estima entre un 30 y un 40%. La ausencia de manifestaciones clínicas en estos niños complica su detección a no ser que se realicen pruebas para su diagnóstico. En las etapas de crecimiento del niño, la falta de hormona tiroidea puede conducir a un daño irreparable, aumentando su discapacidad intelectual y produciendo un retraso en el crecimiento y el desarrollo psicomotor, así como complicaciones cardiocirculatorias. Esta enfermedad puede aparecer en cualquier momento de la vida por lo que es imprescindible que el médico lo tenga presente siempre que atienda a un niño, adolescente, adulto o anciano con síndrome de Down. Los síntomas y signos característicos del hipotiroidismo son: macroglosia, cansancio, intolerancia al frío, piel seca áspera o fría, estreñimiento, somnolencia, apatía, torpeza motora, lentitud en movimientos y reflejos, fragilidad en uñas y cabellos, aumento de peso, cambio del tono de voz (más ronca), lentitud mental, retrocesión en las habilidades previamente adquiridas, aislamiento, tristeza y tendencia a la depresión. La elevada frecuencia de alteraciones tiroideas, muchas de ellas poco manifiestas, aconseja efectuar un seguimiento estrecho de esta patología. Las recomendaciones actuales emitidas por la Academia Americana de Pediatría son realizar el screening de función tiroidea en niños SD cada 2 meses durante los primeros 6 meses de vida, luego cada 3 meses hasta los 18 meses y posteriormente en forma anual a partir de los 2 años (45).

## **2.5 Anormalidades Musculoesqueléticas:**

Las anomalías del sistema musculoesquelético se han informado con frecuencia en la literatura y en su mayoría se relacionan con una laxitud ligamentaria, una característica distintiva del SD, pudiendo ocasionar, por ejemplo, inestabilidad atlantoaxial, que ocurre debido a una laxitud congénita de los ligamentos transversales del atlas y la articulación atlantooccipital. Este problema es bastante frecuente (10% a 30%); sus signos y síntomas suelen ser crónicos, como resultado de la compresión del cordón y/o las raíces nerviosas. El paro respiratorio letal puede ocurrir por compresión aguda del cordón cervical superior (5, 44, 46).

Por otro lado, un déficit intrínseco de colágeno podría causar laxitud del ligamento transversal. Como resultado, el proceso odontoides no se puede estabilizar contra el arco anterior del atlas, lo que conlleva a la inestabilidad atlantoaxial con una reducción en el tamaño del canal vertebral, que podría causar la compresión de la médula espinal durante los movimientos de la columna cervical en el plano sagital (46).

La hipotonía muscular es una característica marcada de los pacientes con síndrome de Down. Además, la hipotonía muscular generalizada puede dificultar la masticación y el desarrollo del habla y de la dentición. Los bebés con SD a menudo presentan un trastorno orofacial típico, cuyas características incluyen hipotonicidad de los músculos periorales, los labios y los músculos masticadores, y una lengua sobresaliente, con una protrusión activa lingual, así como problemas de succión, salivación, etc. Varios estudios clínicos han confirmado el efecto positivo de dispositivos estimulantes sobre la musculatura facial y la función orofacial que conduce a un desarrollo del habla significativamente mejorado, la deglución y la función masticatoria (5).

### **2.5.1 Placas Palatinas**

Para mejorar la succión, la salivación y la masticación y secundariamente para ayudar al desarrollo del lenguaje, Castillo-Morales (47) desarrolló una placa palatina que consiste en una placa acrílica con accesorios estratégicamente ubicados que estimulan diferentes áreas de la lengua, mejillas y labios, despertando reflejos que cambiarán la posición de diferentes grupos musculares. Al mejorar la salud, el rostro y el lenguaje se favorece la integración del niño SD en la familia y en la sociedad (Figura 2 - Anexo Figuras) (48).

Debido a la presencia de una lengua protruida y una hipotonicidad muscular, estos niños tienen problemas oro-motores (observados al tragar, masticar y succionar) y respiran por la boca (mordida abierta).

Estas placas tienen muchos beneficios, como mejorar las características respiratorias, disminuir las infecciones respiratorias, mejorar los trastornos del sueño y la mejoría del bruxismo. Con el restablecimiento lingual, se permite una mejor pronunciación de las palabras y se beneficia estéticamente; en segundo lugar, incluso puede cambiar el rostro de los pacientes con SD. La placa se puede utilizar durante períodos prolongados y repetidos del día, lo que contrasta con otros métodos de estimulación. En casos seleccionados, una placa palatina es un excelente complemento de la terapia del habla tradicional y el factor más importante para el éxito es la motivación (48).

Pueden ocurrir efectos indeseables después de la inserción de la placa; por ejemplo, que el paciente desarrolle una maniobra de "evitación" activa de la placa con la lengua, que resulte en una protrusión de la lengua más pronunciada, falta de reacción clínica, habituación inmediata a la placa, hiper salivación o una protrusión lingual más pronunciada después de la suspensión del tratamiento, incluso si es por un período corto de tiempo. Todas estas reacciones son raras, pero requirieron colocar una placa nueva o suspender el tratamiento.

Debido al miedo a que la placa se trague y que el niño se atragante, la placa desarrollada por Castillo-Morales no permitió un uso prolongado y requería la supervisión de un adulto. Posteriormente, Andrade y cols (49) desarrollaron un dispositivo modificado con forma de chupete, que proporciona mayor seguridad, tiempo de uso prolongado (incluso de noche), menos preocupación por parte de los cuidadores y mejor aceptación por parte de la sociedad. Los resultados de su uso muestran una mejora en la estética con menor protrusión lingual y mayor tiempo de boca cerrada en comparación con la placa tradicional de Castillo-Morales (Figura 3- Anexo Figuras) (48).

## 2.6 Envejecimiento

La esperanza de vida de las personas con síndrome de Down ha aumentado progresivamente en el último siglo, de 9 años de edad en 1929, a casi 60 años en 2013. Un aumento tan excepcional ha llevado a algunos investigadores a pronosticar que, en unas pocas décadas, las personas con SD podrían vivir tanto como la población general. Dados estos cambios epidemiológicos, el SD ya no debe considerarse una condición del ámbito "pediátrico" sino una condición que afecta a personas en edad adulta y de la tercera edad. El SD se considera un *síndrome progeroide segmentario*, en el que el envejecimiento prematuro afecta a sistemas y órganos seleccionados, y las personas con esta afección podrían presentar patrones de comorbilidades a temprana edad, y que a menudo se observan en la población de mayor edad. Este nivel de complejidad requiere el uso de un enfoque integral, para tener una comprensión completa de los problemas y necesidades de los adultos con SD (50).

Carfi y cols (2019) evaluaron a 430 adultos con SD provenientes de 3 países: Italia: 95 personas, EEUU: 175 personas, y Canadá: 160 personas, y cuyo rango de edad bordeaba los 18 a 75 años. Algunas condiciones geriátricas se detectaron en altas tasas en las muestras del estudio, incluyendo déficit cognitivo, incapacidad para realizar actividades de la vida diaria, síntomas de abstinencia o anhedonia, comportamiento agresivo, problemas de comunicación, problemas de audición y colapsos. Síntomas gastrointestinales y problemas dentales y de piel también se observaron con frecuencia. La obesidad (índice de masa corporal  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>) también fue altamente prevalente. Todas estas condiciones observadas en edades relativamente jóvenes (50).

Con este aumento en la esperanza de vida, además de la discapacidad intelectual congénita, las personas con SD mayores de 40 años muestran un deterioro cognitivo relacionado con la edad. Zigman y cols encontraron que las personas con SD mayores de 50 años tenían una probabilidad significativamente mayor de tener demencia que las personas con discapacidad intelectual debido a otras causas, con una proporción de

probabilidades que oscila entre 1.68 y 8.56 (51). Coppus y cols estudiaron a 506 personas con SD, de 45 años o más. La prevalencia global de demencia fue del 16,8%. Hasta la edad de 60 años, la prevalencia de demencia se duplicó con cada intervalo de 5 años; hasta los 49 años, la prevalencia fue de 8,9%, de 50 a 54 años, de 17,7% y de 55 a 59 años de 32,1%. En el grupo de edad de 60 años y más, hay una pequeña disminución en la prevalencia de demencia al 25,6%, probablemente debido a las mayores tasas de mortalidad entre las personas con demencia (52). Sin embargo, las tasas de demencia no alcanzan el 100%, incluso en las personas mayores, lo que sugiere que algunas personas con SD están protegidas contra la aparición de deficiencias cognitivas (53).

### **2.6.1 Enfermedad de Alzheimer:**

La Enfermedad de Alzheimer es una causa de demencia. El término demencia no describe una enfermedad específica, sino más bien un amplio abanico de síntomas asociados a un declive en la memoria u otras habilidades cognitivas, en un grado lo suficientemente grave como para reducir la capacidad de la persona para ejecutar sus actividades de la vida diaria. La enfermedad de Alzheimer causa problemas de memoria, pensamiento, funcionalidad y conducta, de una forma que representa un declive a partir del nivel de habilidad que durante largo tiempo mantuvo el individuo. Por lo general los síntomas se desarrollan lentamente y empeoran con el tiempo, llegando eventualmente a ser lo suficientemente graves como para interferir en las tareas diarias. Ahora, ¿cuál es la conexión entre el SD y la enfermedad de Alzheimer? La enfermedad de Alzheimer está causada por modificaciones en las células del cerebro, que conducen hacia una lesión irreversible capaz de producir un gradual enlentecimiento y fracaso de la función cerebral. La lesión se debe a la acumulación de sustancias proteicas en el cerebro, que desorganiza la salud de la célula cerebral y las conexiones entre las células. La acumulación de estas proteínas contribuye a la formación de anomalías comúnmente señaladas como “placas” y “ovillos”, basándose en la forma en que aparecen cuando son observadas con microscopio.

La enfermedad de Alzheimer y el síndrome de Down comparten una conexión genética específica. El cromosoma 21 contiene un gen para la proteína que se produce en exceso en la enfermedad de Alzheimer, que lleva a la acumulación de la proteína beta-amiloide, quien es la responsable de formar las “placas” y “ovillos” que lesionan las células cerebrales de forma permanente. Puesto que las personas con síndrome de Down portan tres copias de este cromosoma en sus células, producen en exceso esta proteína que es tóxica para el cerebro. Estas propiedades del cromosoma 21 van asociadas a la elevación del riesgo de un Alzheimer prematuro, de forma específica para los adultos con síndrome de Down; situación que no se observa de manera tan característica en adultos con otras formas de discapacidad intelectual. Si bien está confirmado esta elevación de riesgo de que se presente la enfermedad de Alzheimer en los adultos con síndrome de Down, es importante destacar que este diagnóstico NO es obligatorio. Por razones que todavía no se comprenden plenamente, algunas personas con síndrome de Down desarrollarán enfermedad de Alzheimer al envejecer, mientras que otras vivirán su vida sin mostrar los signos externos de una demencia. Las actuales estimaciones sugieren que la enfermedad de Alzheimer afecta a más del 30% de las

personas con síndrome de Down en su década de los 50, y al 50% o más en la de los 60, incrementándose aún más el riesgo conforme avanza la edad (54).

Para intentar explicar la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer (EA) en el SD, Kamer y cols (55) proponen 2 teorías, las que se describen a continuación:

- Hipótesis Amiloide:

Entre las hipótesis propuestas para explicar la EA en las poblaciones con SD, la hipótesis amiloide en cascada es fundamental. El SD es una trisomía caracterizada por la triplicación del cromosoma 21 y del gen de la proteína precursora amiloide (APP) que se encuentra en este cromosoma. Por lo tanto, se supone que la sobreexpresión de APP explica el aumento de la EA en pacientes con SD. La hipótesis amiloide en cascada tiene su evidencia más fuerte derivada de los estudios genéticos en que los portadores de la mutación de la APP presentan una sobreproducción de la proteína A- $\beta$ , lo cual es suficiente para causar una EA de inicio precoz. Como se supone por el mayor número de copias de la APP, estas personas tienen abundante deposición amiloide cerebral, ovillos, amplia difusión de angiopatía amiloide cerebral y hemorragias intracerebrales. Sin embargo, al comparar la demencia en personas no SD con la que se presenta en personas SD, esta se presenta sin deterioro cognitivo previo y presenta un rango de edad mucho más estrecho para la aparición los primeros síntomas de demencia. Por el contrario, aunque casi todas las personas con SD tienen acumulación de deposiciones amiloides cerebrales a los 40 años, la aparición de demencia en el SD es altamente variable. El largo intervalo entre la acumulación amiloide y el inicio de la demencia sugiere que muchos factores genéticos y ambientales pueden influenciar mejorando o mitigando el fenotipo del SD.

- Hipótesis inflamatoria:

Otro de los mecanismos implicados en el riesgo aumentado de la EA en personas con síndrome de Down es la hipótesis "oxidativa inflamatoria". Wilcock y Griffin propusieron que varios genes del cromosoma 21 favorecen la activación M1 de las microglías, similar a lo que ocurre con la activación M1 de los macrófagos. Mientras el LPS, el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y el interferón-gamma (IFN- $\gamma$ ) pueden desencadenar la activación de macrófagos M1, la activación de M2 puede ser desencadenada por las citoquinas IL-4, IL-13, y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Sin embargo, la activación M1 conduce a un fenotipo inflamatorio, mientras que la activación M2 favorece a uno anti-inflamatorio. Como se indicó, el IFN- $\gamma$  es uno de los principales activadores M1 de macrófagos. En la unión a su receptor lo componen el receptor de interferón- $\gamma$ 1 *IFNGR-1* y el *IFNGR-2*. El IFN activa una vía de señales de transducción que implica la activación de los factores de transcripción 1 (STAT1) e induce el aumento de citoquinas, tales como IL-12, IL-23, IL-6, IL-1 $\beta$ , y TNF- $\alpha$  y la inhibición de IL-10. El gen *IFNGR-2* y los genes *IFNAR-1* y *IFNAR-2* están localizados en el cromosoma 21. Por lo tanto, su sobreexpresión puede conducir a una activación microglial tipo M1 con el subsiguiente aumento en la producción de citoquinas pro-inflamatorias.

Genes *TIAM1*, *SOD1*, y *PRMT* del cromosoma 21 también pueden contribuir a desarrollar EA en pacientes con SD mediante el aumento del estrés oxidativo. Por otra

parte, la inflamación podría estimular aún más la SOD1 y provocar un círculo vicioso que se autoperpetúa con consecuencias sobre el cerebro (55).

Los mecanismos por los que las infecciones e inflamaciones afectan la progresión de la EA no se entienden completamente. Moléculas pro-inflamatorias periféricas y bacterias/productos bacterianos, podrían llegar al cerebro a través de la circulación sistémica y vías neurales, o utilizar el sistema macrófago/monocito. Ahí, aumentan la cantidad de citoquinas del cerebro, promueven la deposición amiloide cerebral, inducen la fosforilación de proteínas tau, disminuyen la fuerza sináptica y la degeneración neuronal, y por lo tanto contribuyen al deterioro cognitivo (55).

En cuanto a nuestra área odontológica, se han descrito posibles efectos de la enfermedad periodontal en el curso del Alzheimer en pacientes SD. Sabemos que las enfermedades periodontales se reconocen como procesos infecciosos que requieren la presencia de bacterias conjugado con la respuesta inmunoinflamatoria del hospedero. Tanto los factores de riesgo junto con las bacterias y la respuesta del hospedero pueden afectar la gravedad y los patrones de destrucción del Alzheimer y la respuesta a la terapia (56).

De acuerdo a un modelo propuesto por Kamer y cols, (55) existe una conexión entre estas 3 entidades: la **Enfermedad Periodontal, el Alzheimer y el Síndrome de Down**.

#### **2.6.1.1 Modelo del efecto periodontal en la Enfermedad de Alzheimer presente en pacientes Síndrome Down: (Ver Anexo Figura 4).**

Sabemos que la periodontitis en personas con SD es severa y agresiva. Por lo tanto, puede contribuir a la inflamación cerebral, la neurodegeneración, y el deterioro cognitivo. De acuerdo a lo que se postula, la periodontitis puede contribuir a la patogénesis de la EA en el SD (55).

Las bacterias periodontales colonizan el medio bucal y periodontal en las primeras etapas de la vida. En personas con síndrome de Down, esta colonización por bacterias tales como *P. gingivalis*, *T. forsythia*, y *T. denticola* se encuentra ya a los 2 años de edad en comparación con los 4 años de edad en sujetos no-SD. Algunas bacterias asociadas a la periodontitis agresiva en el SD son capaces de invadir los tejidos incluyendo *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, y *T. denticola*. La *P. gingivalis* y posiblemente el *Treponema denticola* son patógenos Keystone con una mayor capacidad para evadir la respuesta del hospedero (55).

El sistema inmune en el SD se va deteriorando, describiéndose defectos en la maduración de células T, la función de las células B, y un estado pro-oxidativo con altos niveles de especies de radicales oxígeno. Este sistema inmune debilitado podría aumentar la colonización de patógenos periodontales, debilitar las respuestas a estos patógenos y crear las condiciones que conducen a una disbiosis bacteriana periodontal y una severa respuesta inflamatoria a nivel local. Ahora se acepta que la periodontitis es más severa y destructiva en el SD que en personas no-SD. Esta inflamación localizada combinada con la pesada carga bacteriana podría contribuir a una elevada inflamación sistémica (55).

Basándose en la información anterior, hipotéticamente, las bacterias periodontales, productos bacterianos, y citoquinas derivadas del entorno periodontal producidas local y sistémicamente podrían alcanzar el cerebro y amplificar la fuente de citoquinas cerebrales. Los patógenos keystone *P. gingivalis*, *T. forsythia*, y *T. dentícola* tienen ventaja en supervivencia y la capacidad de llegar a sitios distantes tales como el cerebro. Entonces, las bacterias, sus productos, y las citoquinas actúan sobre las células gliales ya preparadas debido a los factores genéticos propios del SD, resultando en una amplificada neuroinflamación y la progresión de la EA (55).

La inflamación es una de las características clave del Alzheimer y proporciona la base para la hipótesis de que las condiciones inflamatorias e infecciosas pueden ser factores de riesgo para la EA (56). Personas con SD tienen también un fenotipo pro-inflamatorio que ha sido implicado como mecanismo para la patogénesis de la EA en el SD. Sin embargo, este fenotipo también puede aumentar el efecto de la enfermedad periodontal en el cerebro. El fenotipo pro-inflamatorio se ha encontrado que activa la célula glial, y como se ha descrito anteriormente, la célula glial activa responde a la estimulación más dramáticamente que las no activadas. Además, se ha demostrado que cuando ciertas condiciones inflamatorias/infecciosas periféricas se asocian a un fenotipo proinflamatorio, el efecto de estas condiciones en el cerebro es significativamente mayor de lo predicho por cualquiera de ellos, sugiriendo un efecto modificador; por lo tanto, la carga infecciosa/inflamatoria periodontal en personas con SD podría causar un mayor y temprano daño cerebral que en personas no-DS. Por todas estas razones se propone que la enfermedad periodontal podría afectar la progresión del Alzheimer en personas con SD (55) (56).

### 3. CARACTERÍSTICAS OROFACIALES

La demanda de atención dental para este grupo de personas con necesidades especiales también está en aumento junto a las cifras de incidencia en nuestro país y, por lo tanto, todo profesional debe tener una comprensión clara de las características únicas del SD que indudablemente influirían en su cuidado y tratamiento dental (57).

El síndrome se caracteriza por un fenotipo craneofacial distintivo e inmediatamente reconocible. El aspecto característico de estas personas es en parte el resultado de anomalías en el desarrollo del esqueleto craneofacial (58).

Los niños con síndrome de Down son predominantemente braquicéfalos (62,3%), pero también pueden ser hiperbraquicefálicos (27,3%), dolicocefálicos (7,8%) o mesocéfálicos (2,6%); esta braquicefalia, asociada a una reducción general del tamaño de la cabeza y un hueso occipital aplanado son resultado de anomalías del desarrollo del esqueleto craneofacial (58).

Las características craneofaciales más frecuentes observadas entre los niños y adolescentes con SD son la reducción del tamaño del cráneo con la base del cráneo aplanada, hipoplasia del tercio medio facial con desviaciones en la forma, tamaño y/o posición del maxilar y la mandíbula. También se observa una depresión ósea nasal y perfil facial plano, paladar alto, hipotonicidad de los músculos periorales, lengua relativamente grande, protuberante e hipotónica, una orofaringe estrecha, fisuras palpebrales inclinadas, estrabismo y anomalías dentales de número y forma (59).

La hoja informativa de salud oral para profesionales dentales (2010) describe las diversas manifestaciones orales que se pueden encontrar en un paciente con síndrome de Down (60) – Ver también la Figura 5 (Figuras Anexo).

Se explican en detalle a continuación:

#### 3.1 Alteraciones Dentomaxilares.

Las anomalías oclusales tienen un impacto considerable en individuos con trisomía 21, causando problemas en sus actividades diarias, incluida la discriminación basada en la apariencia física y dificultades relacionadas con el funcionamiento del sistema estomatognático, tales como masticar, tragar y hablar.

En general, las maloclusiones más frecuentes provienen de las alteraciones en el esqueleto craneofacial, y a un relativo subdesarrollo del tercio medio de la cara (61), originando variaciones en la oclusión, tanto en sentido vertical y transversal, identificadas principalmente como mordida abierta anterior, mordida cruzada anteroposterior y proinclinación de los dientes anteriores (31).

##### 3.1.1 Maloclusión Clase III:

Se ha registrado una maloclusión Clase III en una alta proporción de pacientes con síndrome de Down. Se informaron los siguientes porcentajes: Cohen y Winer: 37.7%, Gullikson: 50%, Brown y Cunningham: 49%, Golondrina: 26 a 61%, Gorlin: 60%, y Patel y Boghani: 44.3%, en niños con síndrome de Down (62, 63).

Esta mayor incidencia de maloclusión Clase III en niños con síndrome de Down probablemente se puede atribuir a cualquiera de las siguientes causas: una relación base-craneal alterada, una disminución de la longitud del arco o una reducción del tamaño del arco dental en general (58), maxilar subdesarrollado, y una mandíbula relativamente grande y prognática que provocan finalmente relaciones dentales y esqueléticas de Clase III (62, 64).

### **3.1.2 Mordida Abierta Anterior:**

Entre la variedad de maloclusiones registradas, la que tiene el mayor impacto negativo en individuos con síndrome de Down puede ser la mordida abierta, considerando que es la maloclusión que requiere el tratamiento más complejo. La prevalencia de mordida abierta en individuos con síndrome de Down fue de 4.8% por Cohen y Winer, 15% por Brown y Cunningham, 20% por Carlstedt y cols, 21% por Oliveira, 30% por Gullikson y 38% por Vigild (62). Jensen y cols observaron una mordida abierta anterior en el 62% de los hombres y el 48% de las mujeres, mientras que la mordida abierta posterior se observó en el 8% de los hombres y el 25% de las mujeres (62, 64).

La mordida abierta es un fenómeno multifactorial y las posibles razones de la alta incidencia en el síndrome de Down pueden ser bastante variadas. Según Alió Sanz, la característica de macroglosia y la posición hacia adelante de la lengua tiende a producir una biprotrusión dental acompañada de una mordida abierta anterior. Otra causa puede ser el desarrollo deficiente del cóndilo mandibular, que da como resultado una micrognatia característica que favorece la aparición posterior de una mordida abierta. Todos estos son factores etiológicos asociados con la mordida abierta, entre ellos crecimiento maxilar deficiente acompañado del empuje lingual. A menudo hay falta de sellado labial y estos factores pueden producir la proinclinación de los incisivos mandibulares, lo que acentúa la relación incisiva invertida (62).

Las enfermedades periodontales avanzadas, frecuentemente ignoradas como factores contribuyentes, pueden hacer que los incisivos maxilares y mandibulares sean más susceptibles a los efectos de cualquier desequilibrio esquelético y muscular coexistente, lo que favorecería que se establezca una mordida abierta anterior (62).

### **3.1.3 Mordida Invertida y Cruzada Posterior:**

La prevalencia de mordida cruzada en el síndrome de Down fue de 15.4% por Cohen y Winer, 46.4% por Gullikson, 56% por Brown y Cunningham, 65% por Vigild y 100% por Kisling y Krebs. En cuanto a la mordida invertida, Quintanilla y cols. la detectó en el 38,4% de los pacientes con síndrome de Down con protrusión incisiva inferior en el 84,6%. Bauer y cols. informaron una prevalencia del 67% de mordida invertida de más de un diente en un grupo de pacientes con síndrome de Down; y Oliveira y cols. registraron la mordida invertida de todos los dientes anteriores en el 33% de sus pacientes con SD. Jensen y cols. observaron alguna forma de mordida invertida en aproximadamente el 90% de su muestra en pacientes SD, ambos sexos se vieron afectados de manera similar (62).

La mayoría de las mordidas cruzadas detectadas se informaron como bilaterales (mujeres: 68.5% y hombres: 42.5%), mientras que la mordida invertida representó la segunda categoría más grande (hombres: 20% y mujeres: 10%). Hubo porcentajes aproximadamente iguales de mordidas cruzadas unilaterales del lado derecho y del lado izquierdo. Estos hallazgos podrían explicarse parcialmente por el hecho de que, en pacientes con síndrome de Down, el ancho del arco mandibular tiende a exceder el ancho del maxilar superior. Las mordidas cruzadas tienden a aumentar al ir avanzando la edad en ambos sexos (62, 65).

### 3.1.4 Overjet:

Meštrović y cols. han observado que la oclusión céntrica está ausente en personas con síndrome de Down. La mandíbula está permanentemente empujada hacia la derecha, hacia la izquierda o hacia adelante, siempre reaccionando con una oclusión diferente según la demanda. Como se ha mencionado, debido al subdesarrollo de la maxila, los pacientes tienden al prognatismo mandibular. Los autores encontraron que el overbite y el overjet positivo eran mucho más pequeños para los individuos con síndrome de Down, siendo un reflejo de la mordida abierta y la tendencia a Clase III de Angle. Aunque no se pudieron detectar cambios significativos en el overjet con la edad, era evidente que, en la muestra más joven de pacientes con síndrome de Down, el overjet tenía tendencia a ser mayor que en aquellos pacientes de mayor edad. Este hallazgo podría ser el resultado de la función y postura de la lengua, el tamaño anteroposterior de los maxilares y la insuficiencia de crecimiento vertical. Vigild informó una sobrecarga mandibular en el 41% de los individuos con síndrome de Down (62, 63, 65).

### 3.1.5 Bóveda palatina estrecha

Las evaluaciones cuantitativas de la forma y las dimensiones del paladar duro en personas con síndrome de Down son limitadas. Investigaciones han reportado un paladar duro más corto, con un ancho y una altura disminuidos, y cuya forma tiende a ser parabólica elíptica. La **hipotonía temprana** en el síndrome de Down y la **diástasis lingual** se reconocieron como factores etiológicos de esta morfología palatina específica que se asocia con la prominencia de los tejidos blandos a lo largo de las superficies palatinas del arco dental maxilar, dando lugar a la descripción del paladar como “en escalera”. La frecuencia de esta morfología palatina es mayor entre el grupo de edad más joven de personas con síndrome de Down. En general, se ha descubierto que todas las dimensiones palatinas son algo más grandes en hombres con síndrome de Down que en mujeres con molares permanentes ya erupcionados (64, 66).

La hipotonía temprana recién mencionada, es una de las características fisiológicas que afectan a la adquisición y desarrollo del lenguaje, la comunicación y el habla en personas con SD. Es así que en cuanto a labios y lengua se puede encontrar:

- Hipotonía, con dificultad en la movilidad de los labios y torpeza de ejercicios orofaciales dificultando la succión y favoreciendo la sialorrea.
- Alteración en la direccionalidad del soplo al intentar comunicarse, por la incorrecta posición de los labios afectando la articulación de los sonidos.

- Protrusión lingual que favorece el empuje de la lengua en los incisivos inferiores lo que produce malposición dentaria, alteraciones en la deglución, contribuyendo a la hipotonía labial y a la respiración bucal (67).

Finalmente, y en atención a lo que ya se mencionó en cuanto a que la maloclusión es otra manifestación oral común asociada con el síndrome, Scalioni y cols. (2018) publicaron un estudio donde quisieron evaluar la influencia de las características sociodemográficas y los indicadores clínicos sobre las percepciones de los padres/cuidadores con respecto a la salud oral de las personas con síndrome de Down. Para esto invitaron a participar de este estudio a personas con SD, con edades comprendidas entre los 4 y los 18 años, independientemente de su raza, género o escolaridad, a quienes se les realizó un examen clínico intraoral; y a sus padres/cuidadores, quienes además completaron un cuestionario. Los resultados de este estudio mostraron que el 55,1% de los padres/cuidadores de niños/adolescentes con SD tenían una percepción positiva de la salud bucal de sus hijos. Sin embargo, también se identificó una influencia significativa de la maloclusión en la percepción negativa de los padres/cuidadores con respecto a la salud oral de estos pacientes. Cuanto más grave es la maloclusión, mayor es la percepción negativa de los padres/cuidadores de la salud oral de sus niños/adolescentes. La maloclusión puede causar un impacto negativo considerable en la vida de estos pacientes. Esto tiene repercusiones negativas en el desempeño de sus actividades diarias, incluidos los problemas funcionales relacionados con la masticación, la deglución y el habla, y los efectos psicosociales adversos asociados a una apariencia desfavorable. Consciente de la percepción negativa que los padres pueden tener sobre las discrepancias oclusales, el dentista debe incluir en su plan de recomendaciones información directa sobre la maloclusión y cómo se puede manejar esta afección oral, desde edades tempranas (68).

## **3.2 Lengua**

### **3.2.1 Lengua fisurada**

Otra anomalía de la lengua que se ha informado en niños SD es la lengua fisurada. Se ha mencionado como el hallazgo más frecuente de los tejidos blandos bucales en el SD, con una prevalencia registrada entre el 10% y el 95%; siendo más frecuente en individuos con síndrome de Down que en la población general, y su frecuencia aumenta con el aumento de la edad (57, 69).

La lengua fisurada es una variación no patológica de la lengua normal, donde la superficie dorsal de la lengua se ve alterada por la presencia de un surco central y varias hendiduras que se asemejan a las venas de una hoja. Microscópicamente, la característica principal es la presencia de varios tamaños de papilas y más células inflamatorias que en la lengua normal. Esta afección generalmente es asintomática y a veces puede asociarse con la lengua geográfica. La etiología exacta es desconocida y se sospecha un modo de herencia poligénico. La lengua fisurada se observa en el examen dental de rutina. Estas fisuras profundas pueden actuar como reservorio bacteriano y causar glositis (57, 69).

Además, algunos pacientes pueden tener la capacidad de extender su lengua y tocar la punta de su nariz, lo que se conoce como signo de Gorlin (57) - Ver Anexo Figura 6 (Anexo Figuras).

### **3.2.2 Macroglosia**

Las características orofaciales están muy influenciadas por la hipotonía de la musculatura facial. La lengua, en particular, se observa anormalmente grande como resultado de esta debilidad muscular, por lo que queda en una posición más anterior y baja en boca (macroglosia relativa). Además, la debilidad muscular lingual influirá desfavorablemente en la forma del maxilar lo que conducirá a la maloclusión. El maxilar superior estará subdesarrollado y los dientes superiores erupcionarán en una relación borde a borde o en mordida invertida. Tanto la posición de la lengua como la hipotonía de la musculatura facial producen un desequilibrio en las fuerzas musculares entre el labio y la lengua, lo que desarrolla una mordida abierta anterior y un cierre labial incompleto. La falta de sellado labial también es causada por los músculos hipotónicos del labio. Como resultado de esta mordida abierta, la lengua se ve forzada a formar un sello oral que afectará la deglución. Esta función puede verse comprometida aún más si la lengua se usa para estabilizar la mandíbula contra el maxilar. La hipotonicidad muscular también puede causar hiperflexibilidad articular y pérdida de saliva por la comisura labial. Esto último dará lugar a queilitis angular, úlceras aftosas, agrietamiento y candidiasis (57, 69).

#### **3.2.2.1 Implicancias en la Deglución**

La masticación normal, requiere una mandíbula y maxilar intactos y una musculatura bucal y lingual competente. La etapa de la preparación oral para la deglución está diseñada para descomponer los alimentos en una consistencia adecuada para la deglución, obteniendo un bola cohesiva o bolo alimenticio listo para la deglución. El primer problema al cual puede verse enfrentado un paciente SD es no poder mantener la comida en boca debido a un cierre labial reducido o incompetente; además, a medida que los alimentos se colocan en la boca, los labios se cierran y permanecen cerrados durante todas las fases de la deglución para mantener los alimentos en boca, y para esto se requiere una respiración nasal. Si el paciente respira por la boca y mantiene los labios abiertos durante la masticación por la imposibilidad de poder cerrarlos no se puede formar un bolo de forma adecuada.

Si la lengua tiene una capacidad reducida para moldearse alrededor del líquido o alimento por falta de coordinación, no podrá mantenerlo y el material se propagará de inmediato por toda la cavidad bucal. Durante este período, el paladar blando se empuja hacia abajo y hacia adelante contra la parte posterior de la lengua, evitando que el material entre en la faringe hasta que se inicie la deglución. Si el paladar blando no puede o no bombea hacia delante para entrar en contacto con la parte posterior de la lengua, los alimentos pueden perderse en la faringe prematuramente, pudiendo provocar la aspiración antes de la deglución.

Normalmente, cuando el bolo está en la lengua, la punta de la lengua permanece anclada contra la cresta alveolar e inicia la deglución levantando la línea media de forma secuencial hacia arriba y hacia atrás contra el paladar. A veces, algún grado de deterioro neurológico puede hacer que la lengua se proyecte hacia adelante expulsando los alimentos de la boca (70).

Desde el punto de vista fisioterapéutico, deben considerarse las características orofaciales de los niños SD al momento de diseñar terapias que atiendan ciertas dificultades en la alimentación, deglución de saliva, emisión de lenguaje y otras habilidades relacionadas directamente con la musculatura facial y orofaríngea, de modo de poder mejorar la calidad de vida de estos pacientes, educando también los padres respecto a este punto.

Entre estas características están:

- Protrusión lingual con o sin macroglosia: Dificulta el cierre labial y, por tanto, el control para la deglución de la saliva, así como la correcta apertura y cierre bucal para ingerir alimentos.
- Hipotonía labial: Dificulta la recogida de la comida al administrarla con cuchara y la oclusión de los labios alrededor de la mamadera o pezón en lactantes.
- Hipotonía lingual: Dificulta la masticación al verse comprometida la movilización del bolo alimenticio en el interior de la cavidad bucal, como ya se comentó.
- Hipotonía orofaríngea: Dificulta la deglución de saliva y de alimentos líquidos o sólidos (71).

Por las condiciones anteriormente mencionadas, estos pacientes requieren de una intervención oportuna y los padres cada vez más son conscientes de la necesidad de realizar distintos tipos de tratamientos en territorio orofacial; entre ellos considerar a los tratamientos del área de la ortodoncia con el fin de intervenir aquellas alteraciones dentales y esqueléticas que hacíamos mención, con el fin de mejorar la estética, la función masticatoria y la calidad de vida.

Es posible realizar un tratamiento ortodóncico en pacientes con síndrome de Down, siempre y cuando haya un compromiso completo de los padres o de las personas a cargo. Estos pacientes crean un vínculo con el ortodoncista que es clave en la colaboración y la responsabilidad de ellos con el tratamiento que hace que el resultado del mismo sea positivo. El tratamiento de ortodoncia es una alternativa óptima para mejorar la estética, la armonía facial y el perfil de los pacientes con síndrome de Down, además de mejorar la función masticatoria. Es posible lograr una mejor calidad de vida en estos pacientes al aumentar la respiración nasal con la expansión, mejorar la función masticatoria, la armonía y estética facial (72).

### 3.3 Anomalías Dentales:

Las anomalías de número, forma, estructura y posición de los dientes se observan con frecuencia en pacientes con SD. Tanto la dentición primaria como la permanente se ven afectadas y la incidencia es aproximadamente cinco veces mayor en niños con SD que en la población general (57).

Las anomalías más observadas son hipodoncia, erupción retardada, hipoplasia, dientes supernumerarios, erupción ectópica, patrones atípicos de erupción y morfología dental anormal. Se informa que la prevalencia de agenesia es de alrededor del 60% en los niños con SD, y es diversa en los diferentes grupos étnicos. Se encontró que la agenesia del tercer molar era aproximadamente 4 veces mayor en el SD que en personas no SD. En orden decreciente, el tercer molar es seguido por la agenesia de incisivos centrales inferiores, incisivos laterales superiores, segundos premolares superiores y segundos premolares inferiores. Otras anomalías descritas en la literatura son microdoncia, cúspide en garra, dens evaginatus, fusión dentaria, amelogénesis imperfecta, dentinogénesis imperfecta, taurodoncia, dientes en forma de arroz y dientes impactados. Las raíces tienden a ser más cónicas y se presentan con enanismo radicular; este hallazgo es significativo cuando se considera el movimiento dental ortodóntico y la enfermedad periodontal. La anatomía del diente puede afectar el grado de reabsorción de la raíz ya que aquellas que presentan forma cónica tipo pipeta y las raíces romas tienen un riesgo significativamente mayor de reabsorción radicular.

Diversos investigadores han propuesto que los componentes principales en el patrón de agenesia observados en el síndrome de Down pueden estar relacionados con el sistema nervioso periférico y el tejido cartilaginoso anormal. Russell sugiere incluso analizar la dentición, con sus muchas anomalías diferentes, desde la agenesia hasta la malformación, puede usarse como un indicador para evaluar diferentes aspectos de las condiciones patológicas de las aneuploidías (57, 64, 73).

### 3.4 Caries dental:

Los niños con síndrome de Down tienen una notable resistencia a la caries dental y al menos la mitad de ellos están libres de caries. En aquellos que desarrollan caries, el número de caries todavía es mucho menos de lo que se esperaría en un niño no SD. Esto puede estar relacionado, en parte, con una anatomía dental más simple con pocas fisuras profundas. Para la baja prevalencia de caries dental se propusieron factores como ambiente de vida, hábitos dietéticos e higiene, menos dientes erupcionados debido a la alta frecuencia de hipodoncia y posteriormente los patrones de erupción que presentaban estos niños (64).

La literatura afirma que, basándose en el análisis de electrolitos en las secreciones orales, esta situación está relacionada con el aumento de las concentraciones de cloruro de sodio y bicarbonato, que en conjunto contribuyen a un mayor efecto amortiguador, reduciendo así la oportunidad y la duración del ataque de caries. La baja prevalencia ya se ha relacionado con la erupción retardada, diámetro mesiodistal menor con diastema resultante, estado periodontal deficiente y pérdida temprana de hueso alveolar, aumento de la movilidad dental y exfoliación del diente, especialmente en la parte anterior de la mandíbula. Hoy en día, los niños con síndrome de Down deben ser educados en una

higiene oral adecuada y recibir los beneficios del flúor sistémico y tópico. Los sellantes oclusales también se recomiendan. La caries en la dentición primaria debe tratarse con prontitud. Con la aparición tardía de los dientes permanentes y la posibilidad aumentada de presentar agenesia, es fundamental mantener la dentición primaria el mayor tiempo posible (64).

La evidencia científica de la susceptibilidad a la caries dental en la población con SD es limitada y conflictiva, lo que hace difícil establecer conclusiones firmes. La gran mayoría de los estudios publicados informan una menor prevalencia y experiencia de caries en este grupo de individuos que en grupos no afectados por DS y grupos con otras discapacidades (74).

La evidencia científica limitada sugiere que las personas con síndrome de Down tienen menos caries dentales que las personas sin síndrome de Down. Esta evidencia puede debilitarse por la ausencia de control de los factores de confusión. Se necesitan más estudios de observación con tamaños de muestra más grandes, correspondencia adecuada entre casos y controles, y un mejor control de los factores de confusión, como la medicación, los hábitos dietéticos y la exposición al flúor para confirmar esta evidencia (65, 74).

Independientemente de los factores favorables mencionados anteriormente, el dentista no debe subestimar la aparición de caries dental en este grupo de niños. Los niños SD pueden tener algunos hábitos dietéticos y de higiene oral que los ponen en un mayor riesgo de desarrollar caries. En comparación con los niños no SD, los niños con SD son más propensos a alimentarse con biberón antes de dormir (50% en comparación con 12%), toman medicamentos que contienen azúcar, tienen menos ayuda con el cepillado y se elimina la maderera a una edad mayor (57).

#### 4. ENFERMEDAD PERIODONTAL EN EL SÍNDROME DE DOWN

De acuerdo a la última clasificación de las enfermedades periodontales, el SD se incluye dentro de la categoría "*Periodontitis como manifestación de enfermedades sistémicas*" (75), y dentro de este grupo, aparecen 3 subgrupos, de los cuales, el primero, denominado "*Desórdenes sistémicos que tienen un gran impacto en la pérdida de tejido periodontal al influir en la inflamación periodontal*" contiene a su vez los "*Desórdenes Genéticos*" y cuyo primer ítem "*Enfermedades asociadas a desórdenes inmunológicos*" presenta una serie de trastornos, que comienza con el Síndrome de Down (Anexo tablas - Tabla V) (76).

La periodontitis por definición, sabemos que es una enfermedad inflamatoria multifactorial crónica asociada a una disbiosis de la biopelícula y caracterizada por la destrucción progresiva del aparato de soporte de los dientes. Sus características principales incluyen la pérdida de soporte de tejido periodontal, que se manifiesta a través de la pérdida de inserción clínica (CAL) y la pérdida ósea alveolar evaluada radiográficamente, presencia de sacos periodontales y hemorragia gingival (77).

Las enfermedades periodontales son multifactoriales con patogénesis compleja (78, 79, 80). En respuesta a las sustancias microbianas liberadas por las bacterias de la biopelícula en el surco gingival, las células epiteliales y del tejido conectivo se estimulan para producir mediadores inflamatorios, lo que conlleva a la infiltración del tejido conectivo por numerosas células de defensa. En las primeras etapas de la respuesta inmune, predominan los neutrófilos. Los neutrófilos migran desde dentro de los tejidos gingivales hacia el surco gingival y construyen una pared de barrera contra las bacterias (79, 80). Dentro del tejido conjuntivo gingival, los macrófagos gingivales y los fibroblastos producen citocinas inflamatorias (por ejemplo, interleucina-1 y factor de necrosis tumoral alfa) que activan colagenasas y otras enzimas degradantes (80). Estas enzimas, una vez liberadas, se activan y destruyen el colágeno gingival (79). A medida que otras sustancias microbianas entran en la circulación sistémica, los linfocitos comprometidos regresan al sitio de la infección, y comienzan a organizarse en la lesión gingival para iniciar una respuesta inmune adaptativa y ayudar a contener la infección (79). Con la persistencia de la infección microbiana, los cambios inflamatorios en los tejidos gingivales se expanden apicalmente y alcanzan el tejido óseo alveolar (78). Mediadores inflamatorios tales como interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y algunas prostaglandinas inducen la osteoclastogénesis (78, 80). El aumento de la actividad inflamatoria altera el equilibrio normal de la formación/resorción ósea y da como resultado la pérdida irreversible de hueso alveolar (78).

Esta respuesta que en un inicio es esencialmente protectora, es suficiente para controlar la infección en personas que no son susceptibles a la periodontitis (81).

Sin embargo, en individuos susceptibles, las defensas del hospedero no pueden controlar el desafío microbiano, lo que hace que el epitelio se vuelva cada vez más permeable y ulcerado. Hay una mayor migración de neutrófilos a los tejidos, que secretan una variedad de mediadores inflamatorios y enzimas proteolíticas. Una vez que la concentración de estos mediadores y enzimas inflamatorias se vuelve patológicamente alta, se produce la destrucción histológica de las fibras de colágeno, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. Preshaw y cols. señalaron que, en gran medida, la

destrucción periodontal es el resultado de los "daños colaterales que surgen de la activación de las defensas del huésped contra la presencia de bacterias" (82, 83).

Las personas con SD presentan una alta prevalencia y mayor severidad de enfermedad periodontal en comparación con aquellas personas no SD, y la pérdida de inserción de los tejidos periodontales comienza a temprana edad; es de avance rápido, y se caracteriza por inflamación gingival severa, pérdida de inserción periodontal y pérdida radiográfica de hueso alveolar. A menudo hay grandes cantidades de depósitos y cálculo (81); constituyéndose la enfermedad periodontal como causa importante de pérdida temprana de dientes entre individuos SD (84), siendo la zona incisiva inferior, la primera y más afectada, seguida de los primeros molares superiores; demostrándose que la reducción de la altura del hueso alveolar se localiza inicialmente en esta zona, lo que reafirma la localización específica de la periodontitis observada inicialmente en personas SD (85).

Es por esto que la enfermedad periodontal en personas con SD tiene un impacto negativo en su calidad de vida y puede contribuir a que se generen o agraven otras condiciones sistémicas (86).

Anormalidades intrínsecas del sistema inmune puede predisponer a aquellas personas a distintas infecciones; hallazgos recientes muestran una relación significativa entre ciertas subpoblaciones de linfocitos T periféricos y MMP-3, MMP-8 y MMP-9, lo que podría indicar una migración aumentada de linfocitos T al periodonto, y, por lo tanto, un mayor riesgo de pérdida de tejido de soporte periodontal (83).

Como se mencionó, se ha informado una mayor **prevalencia** de la enfermedad periodontal en las personas con SD en comparación con los sujetos de la misma edad con niveles similares de deterioro intelectual y en comparación con la población general. La prevalencia varía entre el 58% y el 96% para los menores de 35 años (81).

Johnson y Young, ya en el año 1963, examinaron a 70 niños con síndrome de Down (edad promedio 10.8 +/- 3.0 años) y los compararon con 40 pacientes de la misma edad que no tenían síndrome de Down, pero que tenían una discapacidad en el aprendizaje similar. La presencia de enfermedad periodontal se observó en el 96% de las personas en el grupo con SD y fue mucho más grave que en el grupo control. La pérdida ósea siguió un patrón horizontal y fue más obvia en el grupo dentario anteroinferior. Agholme en 1999, Cichon en 1998 y Saxen (1977) también llegaron a las mismas conclusiones, siendo ampliamente referenciados, e instaron a seguir investigando (81).

Agholme y cols. realizó un estudio longitudinal donde se utilizaron radiografías periapicales y bitewing para complementar el diagnóstico de la enfermedad periodontal, informando que el 35% de los niños con síndrome de Down (edad promedio:16.6 años) ya habían experimentado pérdida ósea alveolar. Siete años después, la prevalencia de la pérdida ósea alveolar había aumentado al 74% (87).

El aumento de la prevalencia y la gravedad de la enfermedad periodontal en las personas con SD inspiró a muchos clínicos a investigar los diversos factores que podrían estar involucrados. Las enfermedades periodontales, en general, se inician por la acumulación de placa bacteriana en la región dentogingival (84). Se ha enfatizado que las personas con SD tienen dificultad para mantener niveles adecuados de higiene oral y, por lo tanto, tienden a alojar altos niveles de placa bacteriana en sus dientes. Además, las personas con SD que siguen instrucciones de higiene oral tienen una capacidad reducida para dominar el control adecuado de su biofilm (87), esto por las dificultades

propias de una motricidad fina restringida. También, se supuso que la discapacidad intelectual asociada al SD es un factor importante en su capacidad reducida para mantener una higiene oral adecuada, lo que finalmente aumenta su susceptibilidad a la periodontitis (79).

Khocht y cols, presentaron un modelo multivariado, en el que incluyeron factores de riesgo tradicionales para periodontitis combinados con discapacidad mental concluyendo que, la pérdida de inserción periodontal en individuos SD no se asoció con la discapacidad intelectual; por lo que otros factores asociados al SD podrían estar involucrados (88).

Está bien documentado que el SD se asocia con deficiencias inmunes y deterioro de la respuesta del hospedero (42). La razón más probable para este aumento de la susceptibilidad a la infección y la inmunidad reducida en individuos con SD, es una dosis incrementada de un producto proteico o productos codificados por el cromosoma 21; esto porque varias proteínas con importantes funciones inmunes están codificadas en el cromosoma 21. Como ejemplo se menciona la enzima superóxido dismutasa (SOD), la carbonil reductasa (NADPH) y la integrina  $\beta$ -2 (CD18) (89). El aumento de la producción de SOD y NADPH se asocia con un mayor estrés oxidativo y daño tisular en personas con SD (89, 90). La expresión aberrante de la integrina CD18 en las superficies de las células inmunitarias en individuos con SD puede estar asociada con la alteración en la función linfocitaria (88). El componente *IL10RB* del receptor de la IL-10 (implicado en la resolución de la inflamación) está codificado por el cromosoma 21 y su función puede verse alterada en personas con SD. Además, según Mrak y Griffin, otra citocina, la IL-1 está regulada positivamente por algunos genes del cromosoma 21; recordemos que la IL-1 es un importante mediador inmuno / inflamatorio, y su sobreproducción en pacientes con SD se ha asociado con daño al tejido cerebral (91). Finalmente, se menciona al colágeno dentro de las alteraciones que presentan estos pacientes, al encontrarse mayormente en estado inmaduro en los tejidos gingivales, debido a que existe una disminución de la densidad de las fibras de colágeno del tejido conectivo. El colágeno tipo VI, posee una región de triple hélice compuesta por tres cadenas polipeptídicas. Mientras que la cadena  $\alpha$ 1 y  $\alpha$ 2 están codificadas por genes ubicados en la banda 22.3 del cromosoma 21, el gen que codifica la cadena  $\alpha$ 3 está ubicado en el cromosoma 2. La sobreexpresión de dos de las cadenas como resultado de la trisomía 21 podría distorsionar la proporción de  $\alpha$ 1: $\alpha$ 2: $\alpha$ 3, fomentando así la formación de compuestos formados exclusivamente por cadenas  $\alpha$ 1/ $\alpha$ 2. Estos compuestos tendrían una estabilidad estructural más baja que las moléculas heterotriméricas (92).

Dado que la enfermedad periodontal se inicia por infecciones bacterianas, resulta razonable que la inmunidad alterada en personas con SD pueda ser la razón principal de su mayor susceptibilidad a las infecciones, no sólo periodontales. Es por eso que podríamos suponer que esta inmunidad reducida facilitaría la colonización del biofilm subgingival por especies microbianas periodontopatógenas virulentas. Asumiendo esto, dicha presencia microbiana elevada, sin oposición y sin control, induciría una intensa reacción inflamatoria dentro de los tejidos gingivales. El aumento de la inflamación gingival dentro de los tejidos gingivales, conduciría a una producción elevada de enzimas degradantes y alteraría la remodelación ósea. El resultado final de estos cambios inflamatorios inducidos sería la pérdida y la destrucción del periodonto y, finalmente, la pérdida de los dientes.

Varios estudios (microbiológicos, inmunes e inflamatorios) intentaron investigar estas hipótesis (93), los que se presentan a continuación:

#### 4.1 Estudios microbiológicos

Barr-Agholme y cols en 1992 (93) encontraron una mayor presencia de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga* y *Porphyromonas gingivalis* en la placa subgingival de adolescentes con SD. *A. Actinomycetemcomitans* se detectó en el 35% de los pacientes con DS en comparación con el 5% de los controles sanos y de acuerdo a edad/sexo. Los autores sugirieron que esta mayor frecuencia de *A. actinomycetemcomitans* indica una composición microbiana alterada en la placa subgingival de los pacientes con SD en comparación con los controles sanos (93).

Amano y cols (2000) realizaron un estudio en el que participaron 60 niños SD con edades entre los 2 a los 13 años, comparados con controles de la misma edad. Estudió parámetros clínicos periodontales, y tomó muestras para 10 bacterias periodontopáticas. Encontraron bacterias periodontopáticas en pacientes SD muy jóvenes; detectaron que varias bacterias periodontopáticas podrían colonizar los dientes en la primera infancia de los pacientes con SD. Los patógenos en la placa subgingival del paciente SD se detectaron con una frecuencia mucho mayor que en los controles de la misma edad. Esta puede ser la razón por la cual estos pacientes tienen una inflamación gingival tan intensa. Tanto *T. forsythia*, *T. dentícola*, *P. nigrescens*, y *C. rectus* fueron significativamente prevalentes en todos los grupos etarios. La presencia de *P. gingivalis* fue también significativa en niños SD mayores de 5 años de edad. En cuanto a *A. actinomycetemcomitans*, la prevalencia no fue significativamente diferente entre los pacientes SD y los controles; por lo que sugieren seguir estudiando para definir finalmente su rol en la periodontitis a edad temprana. Los autores concluyeron que los patógenos periodontopáticos establecen su presencia a una edad muy temprana, y que ciertas bacterias, como *P. gingivalis*, juegan un papel clave en el inicio de la inflamación gingival (94).

Reuland-Bosma y cols. (2001) compararon la microflora subgingival en pacientes adultos con SD con otros individuos con discapacidad intelectual; incluyeron a 17 personas con SD y 17 en el grupo control, emparejados según edad (promedio de edad: 38 años), nivel de placa y sangrado al sondaje. La prevalencia y las proporciones de los patógenos periodontales *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *B. forsythus* (*T. forsythia*), *P. micros*, *F. nucleatum* y *C. rectus* en la placa subgingival se determinaron utilizando técnicas de cultivo anaeróbico. A pesar de la periodontitis avanzada en pacientes con SD, no se establecieron diferencias en la prevalencia de distintas bacterias periodontopáticas sospechosas entre los pacientes con SD y el grupo de control. Los autores concluyeron que la mayor prevalencia de enfermedad periodontal en personas con SD es probablemente relacionada con la alteración de la respuesta del hospedero y no con la aparición de patógenos periodontales específicos (84).

Amano y cols. nuevamente en 2001, tomó muestras de placa bacteriana subgingival de 67 adultos jóvenes con SD y 41 personas sistémicamente sanas de la

misma edad con discapacidad intelectual. La prevalencia de *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*, *B. forsythus* (*T. forsythia*), *T. denticola*, *P. intermedia*, *P. nigrescens*, *C. ochracea*, *C. sputigena*, *C. rectus* y *E. corrodens*, se investigó en muestras de placas subgingivales utilizando el método de la reacción en cadena de la polimerasa. Según los autores, aunque los pacientes SD generalmente desarrollan una enfermedad periodontal más temprana y extensa que las personas con discapacidad intelectual, no encontraron diferencias significativas en los perfiles bacterianos entre ambos grupos; sugiriendo que la periodontitis que se iniciaba a una edad más temprana en el SD se debe principalmente a la susceptibilidad del hospedero al agente microbiano causante (95).

Sakellari y cols. (2005) evaluaron 70 pacientes con SD, 121 individuos sanos de la misma edad y 76 pacientes con parálisis cerebral. Los tres grupos se dividieron en subgrupos basados en la edad; niños: 8 a 13 años, adolescentes: 13 a 19 años, y adultos jóvenes: 19 a 28 años. Se evaluaron los parámetros periodontales clínicos de la boca completa, se tomaron muestras de la placa bacteriana subgingival de los dientes de Ramfjord (1.6, 2.1, 2.4, 3.6, 4.1 y 4.4) y se analizaron 14 especies usando la hibridación DNA-DNA "de tablero de ajedrez", para *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* serotipo b, *B. forsythus* (*T. forsythia*), *P. intermedia*; *P. nigrescens*, *F. nucleatum* ss. *Vincentii*, *C. rectus*, *V. párvula*, *P. micros*, *E. corrodens*, *C. sputigena*, *S. sanguis*, *S. oralis* y *A. naeslundii* *genoespecie II* (89). En este estudio, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición de la placa bacteriana subgingival, especialmente entre los grupos de adolescentes y adultos jóvenes, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre pacientes SD y pacientes con parálisis cerebral con respecto a los niveles de higiene y hemorragia gingival. En personas SD, en todos los subgrupos de edad, mostraron porcentajes significativamente más altos de *T. forsythensis* (*T. forsythia*) y *A. naeslundii II*; en el subgrupo de adolescentes SD, se observó una prevalencia significativamente mayor de *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythensis* (*T. forsythia*), *C. rectus*, *P. intermedia*, *C. sputigena* y *A. naeslundii II*. Este hallazgo sugiere que la colonización con importantes patógenos periodontales ocurre con frecuencia en estos pacientes, incluso en la adolescencia. Estas diferencias persistieron en adultos jóvenes con SD, con la adición de *E. corrodens*, *P. nigrescens* y *P. micros*. Concluyeron finalmente que importantes patógenos periodontales colonizan a las personas con SD en forma más temprana y en niveles más altos en comparación con individuos sanos de la misma edad y pacientes con parálisis cerebral (96).

Martínez-Martínez y cols. (2013) estudiaron a 75 pacientes SD, divididos en 2 grupos, 45 con y 30 sin periodontitis, con un promedio de edad de 24 y 21 años respectivamente. Con respecto a la composición de la biopelícula periodontal, los autores refieren que en el grupo con y sin periodontitis, la especie bacteriana más frecuentemente detectada fue *T. forsythia* (95.5% - 63.3%), seguida de *T. denticola* (88.8% - 50%) y *P. gingivalis* (53.3% - 26.6% respectivamente). Dado que estas tres especies bacterianas del complejo rojo mostraron diferencias estadísticas entre los grupos, los autores sugieren que estos hallazgos indican que la presencia de estas especies es determinante para el desarrollo de la enfermedad periodontal. Además, en el grupo sin periodontitis, la profundidad de sondaje mayor se obtuvo sólo cuando el complejo rojo estaba presente

(2,23 mm), lo que confirma que el complejo rojo es el principal grupo bacteriano involucrado en el desarrollo de la enfermedad periodontal en pacientes con SD. Cuando se comparó la frecuencia de *P. gingivalis* y *A. actinomycetemcomitans*, hubo diferencias estadísticas ( $p < 0.05$ ). Este hallazgo podría sugerir que *P. gingivalis* tiene un papel más importante en el desarrollo inicial de la periodontitis en pacientes con SD que *A. actinomycetemcomitans*. Es importante notar que la profundidad de sondaje mayor en el grupo con periodontitis se obtuvo cuando *A. actinomycetemcomitans* estaba presente en la combinación, por lo que sugieren que *A. actinomycetemcomitans* podría estar asociada con el avance y la gravedad de la periodontitis. Finalmente concluyen que a pesar de que el patrón clínico de periodontitis es similar al tipo agresivo en pacientes con SD, *P. gingivalis* está más estrechamente relacionada con la periodontitis que *A. actinomycetemcomitans*, pero la presencia de esta última podría estar asociada con una mayor gravedad de la enfermedad (97).

Tanaka y cols. el 2015, estudiaron el efecto del tratamiento periodontal no quirúrgico en 23 pacientes SD y 12 pacientes no SD con periodontitis crónica en cuanto a parámetros clínicos y microbiológicos. Los parámetros clínicos después de la terapia periodontal fueron similares independiente del origen genético, tanto en sitios sanos y enfermos. Los sitios enfermos, en SD y en grupo control, albergaron niveles similares de *P. gingivalis* y *T. forsythia* al inicio, pero se encontraron niveles significativamente más altos de *T. denticola* en pacientes SD; y niveles aumentados de *P. gingivalis* en sitios sanos en el grupo SD. La terapia periodontal disminuyó los niveles de microorganismos del complejo rojo y mejoró los parámetros clínicos de sitios enfermos en ambos grupos. Sin embargo, los niveles de bacterias del complejo rojo fueron más altos en los sitios enfermos de pacientes SD después del tratamiento periodontal, por lo que los autores concluyen que, aunque el tratamiento periodontal mecánico pareció ser efectivo en sujetos con SD durante un período corto, las bacterias del complejo rojo no disminuyeron significativamente en sitios enfermos, como ocurrió en los controles (98).

Los estudios microbiológicos citados finalmente indican la colonización temprana de importantes patógenos periodontales en niños y adolescentes con SD. Sin embargo, el perfil microbiano subgingival de adultos SD no es diferente de personas no SD; por lo que, quizás, la inmunidad reducida en jóvenes con SD facilita la colonización temprana en comparación con jóvenes no SD con inmunidad normal (93).

Con la edad y una exposición a patógenos a lo largo de los años, y cambios en la respuesta inmune, las personas que no padecen SD también pueden ser susceptibles a la colonización por patógenos periodontales. Sin embargo, a pesar de la falta de diferencias en los perfiles microbianos entre los adultos SD y adultos no SD, los adultos SD todavía muestran una mayor pérdida de inserción periodontal (84, 95). Esto sugiere que la respuesta del hospedero a la misma bacteria es diferente entre personas con SD y sin SD, Parece que la respuesta inmune-inflamatoria en SD es más intensa y da como resultado un mayor daño tisular (93).

## 4.2 Estudios de la alteración de la función inmune

Los trastornos inmunológicos pueden ser la razón principal de la gingivitis y la periodontitis en pacientes SD debido a la actividad reducida de los neutrófilos y los linfocitos T, así como a una mayor producción de mediadores inflamatorios y enzimas proteolíticas. La inmunidad comprometida de los pacientes SD es responsable de alterar su mecanismo de defensa. Con la deficiencia de la respuesta inflamatoria en presencia de placa bacteriana, estos pacientes son más susceptibles a desarrollar enfermedad periodontal. Por lo tanto, aunque también se informa la higiene oral inadecuada, debido a deficiencias neurológicas y motoras, como una razón para la mayor prevalencia y gravedad de la enfermedad periodontal en pacientes con SD, la prevalencia y la gravedad de la inflamación gingival pueden aumentar incluso en presencia de niveles bajos de placa. Otros factores, ya mencionados, pueden explicar el estado periodontal de los pacientes con SD, incluyendo macroglosia, maloclusión, raíces cortas, pérdida de la función masticatoria normal, bruxismo, cambios en los componentes de la saliva y como mencionamos, una mayor frecuencia de periodontopatógenos en la composición microbiana de la placa subgingival y la saliva (99).

Diversos estudios investigaron diferentes componentes del sistema inmune en relación a la periodontitis en pacientes SD. Estos estudios se centraron principalmente en la función de los neutrófilos, la respuesta inmune celular gingival y la producción de anticuerpos contra bacterias periodontopáticas (93).

### 4.2.1 Función de los neutrófilos

Izumi y cols. en 1989 (citado en Khocht 2011) encontraron una quimiotaxis defectuosa de los neutrófilos en pacientes con SD. Concluyeron que los pacientes SD tenían una quimiotaxis significativamente más baja en comparación con los controles sanos. Dado que los neutrófilos son las principales células involucradas en la primera línea de defensa del hospedero en una invasión bacteriana, tener una quimiotaxis de neutrófilos defectuosa puede conducir a la progresión de la periodontitis. Se identificaron correlaciones significativas entre la cantidad de pérdida ósea y la edad y el índice quimiotáctico de los pacientes con SD. Los autores encontraron que la tasa de destrucción periodontal dependía del grado de quimiotaxis defectuosa (93).

Yavuzilmaz y cols. en 1993 (citado en Khocht 2011) evaluaron parámetros clínicos, quimiotaxis y migración aleatoria de neutrófilos en 15 pacientes con SD y 15 sujetos sanos. Se describieron signos de inflamación gingival más severa en el grupo con SD. Tanto la migración aleatoria y la quimiotaxis de los neutrófilos estaban disminuidas significativamente en comparación con el grupo control (93).

Zaldivar-Chiapa (2005) examinó pacientes con SD para evaluar la efectividad de las terapias periodontales quirúrgicas y no quirúrgicas y para evaluar el estado de sus neutrófilos. La muestra consistió en 14 pacientes con SD, de 14 a 30 años de edad. Las terapias periodontales quirúrgicas y no quirúrgicas se compararon en un diseño de boca dividida. Los parámetros periodontales clínicos se registraron al inicio del estudio, después del tratamiento, 6 meses y 1 año. Se comparó la quimiotaxis de neutrófilos, la actividad fagocítica y la producción de anión superóxido entre pacientes con SD y controles sanos. Tanto las terapias quirúrgicas como las no quirúrgicas mostraron una

mejora significativa en todos los parámetros clínicos en comparación con el valor inicial. La quimiotaxis de neutrófilos, la actividad fagocítica y la producción de anión superóxido disminuyeron significativamente en los pacientes con SD. Los autores concluyeron que después de un año, tanto las terapias quirúrgicas como las no quirúrgicas tienen una mejoría clínica periodontal similar en los pacientes con SD; y que, si bien existe un deterioro parcial de las funciones inmunológicas en individuos con SD, esto pareció no afectar la respuesta clínica a una terapia bien indicada (100). Este estudio brindó la esperanza de que, a pesar de la reducción de la quimiotaxis de los neutrófilos, la terapia periodontal para reducir la placa bacteriana y corregir la arquitectura periodontal sigue siendo útil (93).

Todos los estudios presentados mostraron una quimiotaxis deficiente de los neutrófilos en personas con SD. La razón de esta alteración puede ser secundaria al aumento del estrés oxidativo asociado con la trisomía del cromosoma 21 (89). Además, según el trabajo de Akinci (89), la actividad de la enzima superóxido dismutasa de los neutrófilos fue significativamente elevada en pacientes con SD en comparación con el grupo control. La cantidad de estudios que documentan disfunciones que asocian el estrés oxidativo con el fenotipo del SD es cada vez mayor; incluso diversos autores (101, 102) afirman que el estrés oxidativo forma parte de la biología fundamental del SD. Se ha sugerido que la principal fuente de especies reactivas de oxígeno (ERO) en pacientes con SD es la producción excesiva de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) por la acción de la superóxido dismutasa. Esta enzima está codificada por un gen en el cromosoma 21 y, por lo tanto, la actividad de la SOD-1 está elevada en pacientes SD. Como resultado de la sobreexpresión de SOD-1 en pacientes con SD se produce un desequilibrio entre ésta y otras enzimas antioxidantes, como la catalasa (CAT) y la glutatión peroxidasa (GPx), lo que provoca un daño oxidativo sistémico. La SOD1 estimula la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, un precursor importante del radical hidroxilo ( $\bullet$ OH), la ERO más reactiva y nociva, por lo que puede reaccionar con componentes celulares importantes, oxidando biomoléculas como residuos de aminoácidos, proteínas, lípidos y ADN (103) afectando la función celular interna, y entre ellas la quimiotaxis (93).

#### **4.2.2 Respuesta celular inmune gingival**

Sohoel y cols. en 1992 (citado en Khocht, 2011) examinó la composición de células mononucleares en el infiltrado inflamatorio gingival de pacientes SD con periodontitis marginal. Los autores informaron que los pacientes con SD tenían un mayor número de células en el infiltrado celular en comparación con pacientes no SD. También hubo un mayor número de células CD22+ (linfocitos B), células CD3+, células CD4+, células CD8+ y células CD11+ (macrófagos). También hubo una relación significativamente mayor de CD4+/CD8+ en pacientes SD en comparación con los controles, lo que podría indicar una destrucción tisular activa. Este estudio concluyó que los pacientes con SD tienen una respuesta inmune celular gingival alterada y más pronunciada al compararla con los controles (93).

Sohoel y cols. en 1995 (citado en Khocht, 2011) investigaron la expresión de los antígenos HLA de clase II en presencia de periodontitis crónica en pacientes con síndrome de Down. Variaciones en la expresión de antígenos HLA de clase II en células presentadoras de antígeno juegan un papel importante en la regulación inmune. Los

resultados de este estudio indicaron una mayor frecuencia de antígenos HLA de clase II en los tejidos gingivales de los pacientes SD con periodontitis crónica en comparación con los controles; por lo que los autores concluyeron que existe una respuesta inmune altamente activada en pacientes SD (93).

Schoel y cols. en 1995 (citado en Khocht, 2011) también investigaron a los linfocitos T gamma/delta en los tejidos gingivales de individuos con SD. El receptor de células T (TCR) de los linfocitos T  $\gamma\delta$  es diferente al TCR de linfocitos T  $\alpha\beta$ . El TCR  $\gamma\delta$  se une a antígenos que son proteínas intactas y antígenos que no son presentados dentro de las moléculas de histocompatibilidad de clase I o clase II. Los linfocitos T  $\gamma\delta$  generalmente residen dentro de los tejidos epiteliales y encuentran antígenos en la superficie de las células epiteliales. Los investigadores informaron que el porcentaje de linfocitos T  $\gamma\delta$  en los tejidos gingivales de las personas con SD era menos del 1% (93).

Ambos estudios descritos mostraron una intensa presencia de una variedad de células inmunes dentro de los tejidos gingivales de pacientes SD con periodontitis. El aumento de la producción de antígenos HLA clase II en las superficies de las células productoras de antígeno sugiere que las células están localmente comprometidas en respuestas inmunes específicas. La baja presencia de linfocitos T gamma/delta puede aumentar la vulnerabilidad a agentes nocivos microbianos (93). Recordar además lo que se mencionó anteriormente, en que existe una disminución del número total de leucocitos y linfocitos en pacientes SD de todas las edades, aunque esta reducción suele aminorarse conforme avanza la edad; y que el Timo, órgano en el cual se forman los linfocitos T, presenta a edades tempranas alteraciones en su desarrollo, lo que con el tiempo se asocia a una temprana involución y atrofia. Esto deriva en una disfunción en los mecanismos de maduración de este órgano, con retraso de la maduración para formar linfocitos T (104).

#### **4.2.3 Alteración de la migración de los fibroblastos gingivales**

La motilidad celular de los fibroblastos gingivales es una función crítica para la curación de heridas y la regeneración de los tejidos periodontales que se destruyen en un proceso inflamatorio. La migración celular de fibroblastos gingivales cultivados de personas con síndrome de Down fue significativamente afectada por el patógeno periodontal *Porphyromonas gingivalis*, en comparación con fibroblastos gingivales normales (61). Los efectos de *P. gingivalis* sobre la motilidad celular de los fibroblastos gingivales de un grupo síndrome de Down y un grupo control se examinaron usando una simulación de herida in vitro. Capas de fibroblastos se infectaron con *P. gingivalis*, después de lo cual se ensayó la movilidad celular. Sin infección, los fibroblastos de ambos grupos migraron y llenaron alrededor del 60-65% del área, sin una diferencia significativa en la eficacia del cierre. En contraste, la infección por *P. gingivalis* disminuyó el cierre de la herida, y se encontró que los fibroblastos del grupo SD se vieron afectados en un grado significativamente mayor que las células de control. Estos resultados sugieren que los fibroblastos gingivales en personas con síndrome de Down son más susceptibles a los efectos inhibidores de *P. gingivalis* en cuanto a la motilidad celular (105) (ver Anexo Figuras; Fig. 7).

Por lo tanto, se sugiere que *P. gingivalis* invade fácilmente el tejido gingival y posteriormente altera la motilidad celular, lo que obstaculiza la curación de heridas y la

regeneración de los tejidos periodontales, que son características probablemente implicadas en la etiología de la periodontitis en el síndrome de Down (61).

#### **4.2.4 Producción de anticuerpos/inmunoglobulinas y rol de la saliva**

Los siguientes estudios investigaron anticuerpos específicos contra bacterias periodontopáticas en suero y saliva.

Santos y cols. (1996) determinaron la cantidad de anticuerpos circulantes contra *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans (Aa)* en suero de pacientes SD y no SD. Once pacientes SD con periodontitis (profundidad de sondaje >4 mm), cinco pacientes SD con gingivitis (inflamación y PS  $\leq$ 3 mm) y 10 pacientes no SD se les tomó una muestra de sangre que fue analizada para evaluar respuesta de anticuerpos a Aa. Los autores notaron diferencias significativas entre el grupo control y los grupos SD ( $p = 0.05$ ); el grupo SD con periodontitis registró la respuesta más alta, seguido por el grupo SD con gingivitis y finalmente el grupo control (93).

Morinushi y cols. (1997) obtuvieron muestras de suero de 75 personas SD (2 a 18 años de edad) y su salud gingival se evaluó utilizando un índice de inflamación gingival modificado. Los títulos de anticuerpos para *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Selenomonas sputigena*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y *Streptococcus mitis* se determinaron utilizando un micro-ELISA. Los resultados promedio para A.a, S. mitis y F. nucleatum excedieron los del grupo control. Además, el resultado de anticuerpos IgG para P. gingivalis, A. actinomycetemcomitans, F. nucleatum, S. sputigena y S. mitis se correlacionaron significativamente con los resultados obtenidos del índice de inflamación gingival (93).

Barr-Agholme y cols. (1998) investigaron las condiciones clínicas periodontales y las inmunoglobulinas salivales en pacientes con SD. La principal clase de inmunoglobulinas en la saliva es la IgA secretora (IgAs). Se encuentran otros isotipos, pero en concentraciones más bajas. La proporción de diferentes clases de Ig presentes en la saliva es IgAs > IgG > IgM > IgD > IgE. Las investigaciones previas han establecido que el número de anticuerpos IgG y las células que contienen IgG aumentan en la enfermedad periodontal y sugieren que tanto IgAs como IgG desempeñan un papel importante en la defensa de la mucosa oral. En la saliva total, se ha informado que la IgG se deriva principalmente del suero a través de la difusión transmucosa pasiva; y se ha descrito dentro de sus características que activa al complemento y favorece la fagocitosis (opsoniza), neutralizando patógenos con gran efectividad. Se une a un gran número de células (del tipo células cebadas, macrófagos, plaquetas, etc) que expresan receptores para ella, con la posibilidad de activarlas. En el caso de la IgAs, se transporta a través de las células epiteliales secretándose a partir de glándulas salivales secretoras hacia la cavidad oral. Este tipo de Inmunoglobulina sirve como primera línea de defensa contra bacterias y virus invasores. Los resultados relativos de niveles séricos de inmunoglobulinas en personas SD son controvertidos. En este estudio se obtuvo una distribución alterada de las subclases de IgG en saliva, con una mayor cantidad de IgG1 en pacientes SD comparados con los controles (106). Estos resultados son similares a otros estudios que muestran un aumento de IgG1 en pacientes SD (42).

Por el contrario, la proporción de IgG2, IgG3 e IgG4 en saliva no difirió entre los 2 grupos. Además, en pacientes SD con pérdida ósea, se observó que tienen un mayor

nivel de IgAs, en comparación con aquellos pacientes SD sin pérdida ósea (106). Este aumento del nivel de IgAs en pacientes SD con pérdida ósea alveolar puede estar relacionado a una composición microbiológica alterada de la placa subgingival (101). Todavía queda por aclarar si este hallazgo se debe a una influencia microbiológica en la respuesta a la subclase IgG y/o un mal funcionamiento inmunológico en el síndrome de Down (93).

De igual forma, Amano concluye que no hay consenso sobre el papel de IgAs. En los niños SD, se informaron niveles significativamente más altos de IgAs salival y una menor prevalencia marcada de caries dental, por lo que se podría suponer que la IgAs salival parece funcionar para prevenir la caries dental. Por el contrario, los pacientes de mayor edad con SD mostraron una reducción extrema (> 92%) de IgAs salival específica contra *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans* y *S. mutans* en comparación con los controles de la misma edad. Además, la mayor vulnerabilidad a las infecciones respiratorias superiores recurrentes se atribuyó a esta reducción en la secreción de IgAs salival. Se sugirió una inmunodeficiencia salival severa relacionada con la edad que intensifica el riesgo de destrucción periodontal en adultos con síndrome de Down (61).

Chaushu y cols. (2007) evaluaron los cambios relacionados con la edad en la inmunidad humoral específica de la saliva de personas SD. La saliva se obtuvo de un grupo joven de SD, un grupo de personas SD de más edad y se compararon con dos grupos de voluntarios sanos de la misma edad. Se analizaron los niveles de IgA total y de anticuerpos específicos contra tres patógenos orales comunes (*Porphyromonas gingivalis*, *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* y *Streptococcus mutans*). Los aumentos limitados en las concentraciones de IgA no pudieron compensar la reducción dramática del índice de flujo salival observado en individuos SD. Por lo tanto, la mediana de las tasas de secreción de los anticuerpos específicos en saliva total y secreción salival parotídea fue de 70-77% y 34-60% (respectivamente) más baja en individuos jóvenes con SD en comparación con los controles jóvenes y 77-100% y 75-88% (respectivamente) más bajo en el grupo SD de más edad, comparado con el grupo SD más joven. Finalmente, una reducción extrema acumulada (> 92%) en los anticuerpos salivales específicos bacterianos diferenciaron al grupo SD de más edad, de su grupo control de la misma edad (107).

Los estudios en general respecto a este tema han sido un tanto controversiales e indicaron respuestas diferentes de los anticuerpos de saliva y suero en individuos con SD. Mientras que en la saliva la respuesta fue baja en individuos SD, en suero las respuestas de anticuerpos fueron elevadas a varias bacterias periodontopáticas. La baja respuesta de anticuerpos en saliva se asoció a un flujo salival disminuido en personas SD. La baja actividad de anticuerpos salivales puede facilitar la colonización de patógenos periodontales en personas SD. La elevada cantidad de anticuerpos en suero de pacientes SD corroboran la actividad celular inmune gingival descrita previamente. Demuestra que las personas con síndrome de Down a pesar de las inmunodeficiencias conocidas son capaces de desarrollar una respuesta inmune humoral específica. Tales anticuerpos encontrarían su camino hacia los tejidos y fluido gingival ayudando a contener el daño microbiano. El aumento de los niveles de anticuerpos en los tejidos gingivales también puede acentuar la respuesta inflamatoria gingival a través de la activación del complemento (93).

Con respecto a las características de la saliva, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de ácido siálico, calcio, fósforo y magnesio, de acuerdo a un estudio que evaluó a 20 niños síndrome de Down y 18 niños control, de entre 1 a 5 años de edad (108). Por el contrario, las concentraciones de proteína y sodio fueron más altas en el grupo SD, mientras que la velocidad de flujo, nivel de pH, la actividad de las enzimas amilasa y peroxidasa, y la concentración de potasio fueron menores. Otros estudios también han indicado una tasa de flujo más baja en un grupo con síndrome de Down de 6-10 años (109). Es así que, aunque el flujo salival en niños síndrome de Down parece ser menor que en individuos sanos, se observa que el pH salival, la capacidad de amortiguación y la velocidad de flujo fueron bastante similares entre 73 niños síndrome de Down y 70 niños control con edades entre 7 y 12 años (110). En adultos, se sabe que la secreción salival va disminuyendo con la edad en personas no SD, pero se encontró una disminución más drástica en personas de mayor edad con síndrome de Down. Otro estudio también mostró que la tasa de flujo salival en reposo en 70 adultos con síndrome de Down fue de 0.05 ml/min (rango, 0-0.41 ml/min), en comparación con 0.55 ml/min (rango, 0.05-1.64 ml/min) en el grupo control, indicando una reducción del 90%, y una reducción significativa de la secreción estimulada de saliva parotídea (107). Muchos otros informes respaldan una disminución drástica de la secreción salival dependiente de la edad en personas con síndrome de Down (61), situación que se ve agravada por la respiración bucal que presentan muchas de las personas SD, que como sabemos, terminará por reducir la acción limpiadora y protectora de la saliva.

Finalmente, se considera que los péptidos antimicrobianos desempeñan un papel principal en la primera línea de defensa oral. Estas moléculas tienen una actividad bactericida directa; también de forma indirecta estimulan el sistema inmune a través de la actividad quimiotáctica, y la inducción de citoquinas; y dentro de ellas, las defensinas constituyen uno de los péptidos antimicrobianos más estudiados. No se ha informado una deficiencia en péptidos antimicrobianos salivales en personas con síndrome de Down, mientras que se descubrió que la LL-37 salival, un péptido antimicrobiano catiónico, se secreta normalmente en esos sujetos. Sin embargo, la presencia de LL-37 salival a un nivel de secreción normal puede ser insuficiente para prevenir la periodontitis cuando se acompaña de deficiencias en la inmunidad adquirida de la mucosa oral (IgA) y la inmunidad sistémica encontrada en pacientes con síndrome de Down (61, 111).

### **4.3 Respuesta Inflamatoria**

Los estudios de respuesta inflamatoria se centran en mediadores inflamatorios y enzimas degradantes en el fluido crevicular gingival.

#### **4.3.1 Estudios que investigan mediadores inflamatorios**

Barr-Agholme y cols. (1997) investigaron los niveles de prostaglandina E2 (PGE2) y de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) en el fluido crevicular gingival, que se recolectó de pacientes SD y controles sanos. Encontraron que el nivel medio de PGE2 en el FCG fue significativamente mayor en los pacientes SD en comparación con los controles. Este hallazgo sugiere una alteración en el metabolismo del ácido araquidónico en los

pacientes SD. El nivel medio de IL-1 $\beta$  en el FCG no fue significativamente mayor en los pacientes con SD en comparación con los controles. Quizás la razón por la cual los niveles de IL-1 $\beta$  no difirieron entre los grupos, a pesar del hecho de que la inflamación gingival fue más severa en el grupo DS, puede deberse a que se informó que PGE2 regula negativamente la producción de IL-1 $\beta$  (93).

Tsilingaridis y cols. (2003) determinaron los niveles de PGE2, LTB4 y MMP-9 en el fluido crevicular gingival de 18 pacientes con síndrome de Down y de 14 controles ordenados de acuerdo a edad y grado de inflamación gingival. Se registraron los parámetros clínicos periodontales, incluida la profundidad (PS) y el sangrado al sondaje (SS). Los niveles medios de PGE2, LTB4 y MMP-9 fueron significativamente ( $P < 0.05$ ) mayores en el fluido crevicular gingival de pacientes con síndrome de Down en comparación con los controles. Al comparar los dos grupos, los coeficientes de correlación para LTB4 al SS y la PS, respectivamente, así como para la MMP-9 al SS difirieron significativamente entre el síndrome de Down y los controles, por lo que se puede concluir de que existe una respuesta alterada del hospedero en el tejido periodontal de personas SD ( $P < 0.05$ ) (93, 112). Además, se pudo demostrar que no sólo PGE2, sino que también LTB4 están aumentados en el FCG de personas SD. Esto refleja una sobrerregulación del metabolismo del Ácido Araquidónico, ya que ambos, la PGE2 y el Leucotrieno son derivados del AA. El mayor nivel de PGE2 en el FCG en personas SD puede ser causado por una alteración en la microflora subgingival; lo cual se asume por el hallazgo de que el periodontopatígeno *Aa* es frecuentemente encontrado en la biopelícula subgingival de pacientes SD comparado con los controles, y que el LPS de *Aa* estimula la producción de PGE2 en monocitos, y por lo tanto contribuye a aumentar el nivel de PGE2 en FCG. En este estudio también se encontró que la MMP9 estaba aumentada en el FCG; esto puede estar relacionado a una sobrerregulación de PGE2, ya que ha sido reportado que PGE2 estimula la producción de MMP9 en monocitos/macrófagos. Además, se reportó la disminución del inhibidor TIMP1 en las muestras de FCG de pacientes afectados por periodontitis comparados con su grupo control, lo cual también puede ser importante para el nivel aumentado de MMP9 encontrado en pacientes SD (112).

#### **4.3.2 Estudios que investigan enzimas degradantes**

Halinen y cols. (1996) caracterizaron el estado periodontal de 9 niños SD no institucionalizados de 9 a 17 años de edad y a un grupo control no SD de acuerdo a su edad y periodontalmente sanos. Se registraron los parámetros periodontales clínicos, se evaluaron las actividades de la colagenasa y gelatinasa en el fluido crevicular gingival y se tomaron muestras de saliva de pacientes SD y control. La colagenasa endógenamente activa y la actividad de la colagenasa total fueron ligeramente más altas en el FCG de los niños SD, en comparación con los controles sanos. La prueba de *Western Blot* demostró que la colagenasa del FCG de pacientes SD era del tipo MMP-8 o colagenasa-2. La colagenasa salival en SD fue alta en comparación con los controles, pero del mismo tipo MMP-8 que en la saliva del grupo control (93).

Komatsu y cols. (2001) examinaron tanto la cantidad presente como la actividad enzimática de MMP-2 en los tejidos gingivales de pacientes con síndrome de Down y un grupo control. Los autores informaron que hubo una producción significativamente mayor

de MMP-2 en los fibroblastos gingivales cultivados de los pacientes SD en comparación con los controles. Además, las expresiones de ARNm de metaloproteinasas de tipo I de membrana (MT1-MMP) y MMP-2 fueron marcadamente diferentes cuando los fibroblastos cultivados de los pacientes con SD se compararon con los controles. Esto indicaría que la mayor cantidad de MMP-2 producida en el SD podría vincularse a la expresión simultánea de MT1-MMP, que también podría estar relacionada con la causa de la enfermedad periodontal que se observa en la mayoría de los pacientes con SD, debido a que ésta es una metaloproteinasa de transmembrana que posee actividad catalítica contra diferentes sustratos tales como colágeno tipo I, II y III, fibronectina, laminina 1 y 5, vitronectina, proteoglicanos (CD-44), Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y Factor de Crecimiento de Tejido Conectivo (CTGF) (93).

Yamazaki-Kubota y cols. (2010) investigaron tanto los niveles de metaloproteinasa-2 de la matriz (MMP-2) y de MMP-8 en el fluido crevicular gingival como la detección de bacterias periodontopáticas en la biopelícula subgingival. Se aislaron muestras de FCG y de biopelícula desde los incisivos centrales. Los niveles de MMP-2 y MMP-8 en pacientes SD fueron más altos que en el grupo control. En el grupo SD, se observaron aumentos de estas MMP en el FCG de pacientes con buena higiene oral y ausencia de hemorragia al sondaje. La tasa de detección de bacterias periodontopáticas en pacientes SD fue mayor que la de grupo control. Sorpresivamente, los niveles de MMP-2 en sitios que contenían *Porphyromonas gingivalis* o *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* fueron más bajos que en aquellos sin estos microorganismos (93).

Los estudios citados indican una mayor actividad de la metaloproteinasa de la matriz en los tejidos gingivales de pacientes SD. La presencia de MMP-8 sugiere que los neutrófilos en su frustración por alcanzar a sus patógenos targets liberan sus enzimas extracelularmente. Las metaloproteinasas de la matriz están involucradas en la descomposición de la matriz extracelular. Su mayor actividad en los tejidos gingivales de personas SD explica la pérdida de tejido gingival y los signos clínicos asociados descritos (mayor profundidad de sondaje y pérdida de inserción). Además, el aumento de los niveles de prostaglandina E2 en combinación con una mayor actividad de MMP-9 sugiere una mayor actividad osteoclástica y explica la mayor pérdida de hueso alveolar descrito en personas SD (93).

Como conclusión final, para entender la patogénesis de la periodontitis en Pacientes Síndrome de Down, deben considerarse todos los factores antes descritos. La disminución del flujo salival acompañado de una producción reducida de anticuerpos salivales y una quimiotaxis de neutrófilos defectuosa facilitan la temprana colonización microbiana en la región dentogingival, lo cual permite que sea más fácil para los patógenos periodontales lograr establecerse. La fuerte presencia microbiana inicia una intensa respuesta inmune/inflamatoria gingival caracterizada por la presencia de un gran número de macrófagos y linfocitos en los tejidos gingivales. Las células presentadoras de antígeno activas desde el inicio de la inmunidad adaptativa (como se evidencia por la expresión aumentada de HLA Clase II en células inflamatorias) y eventualmente la producción de una fuerte respuesta de anticuerpos humorales. Los anticuerpos específicos pueden ayudar a contener la infección microbiana. Además, los macrófagos y otras células residentes gingivales (fibroblastos) parecen estar involucrados en la alta producción de enzimas degradantes. Los neutrófilos, frustrados en su función, pueden

liberar sus enzimas degradantes extracelularmente en los tejidos gingivales. La lesión tisular libera metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas). Las enzimas degradantes y las prostaglandinas están involucradas en la destrucción del tejido periodontal (93). – Ver también Anexo Figuras - Figura 8.

## 5. RESPUESTA AL TRATAMIENTO PERIODONTAL

Antes de revisar los temas atinentes a la terapia periodontal en pacientes Síndrome de Down y su respuesta al tratamiento, la mayoría de los autores enfatizan en la real importancia del rol que cumple el círculo cercano al paciente SD. La familia es un importante componente en el tratamiento. Debido a que muchos de estos pacientes no comprenden o no presentan la capacidad manual para realizar su higiene dental, los familiares/cuidadores deberían hacerse cargo de esa responsabilidad. Cualquier instrucción de higiene oral debería ser entregada tanto al paciente como a su familia o a su cuidador (1,3).

De acuerdo a un reporte de caso de Byrd y cols. (2015), los autores ilustran la importancia de la atención interdisciplinaria y la consideración tanto de la historia familiar y social como de los componentes del comportamiento del paciente SD al determinar las modalidades de atención. La atención multidisciplinaria y el enfoque en equipo son fundamentales para diagnosticar y controlar el estado del paciente. El médico pediatra cumple una función importante al derivar al paciente a un odontólogo. La coordinación continua con el pediatra es clave para descartar otras afecciones sistémicas y controlar la condición oral del paciente. El odontólogo también debe involucrar al pediatra en las decisiones terapéuticas, específicamente en el régimen antimicrobiano. Además, contribuye significativamente a un resultado exitoso el excelente cumplimiento de la atención domiciliaria por parte de los cuidadores. En cuanto a la selección de la terapia antimicrobiana, el autor indica que debe considerarse además la capacidad física del paciente para cumplirla. Los niños, sean o no SD, pueden no ser capaces de tragar comprimidos o usar enjuagues de manera efectiva, lo que limita las opciones terapéuticas. Un periodoncista seleccionó como régimen antimicrobiano el uso de Azitromicina y Betadine después de recibir los resultados de un segundo cultivo microbiano. La eficacia de la azitromicina como terapia adyuvante en el manejo de casos de periodontitis agresiva ha sido ampliamente reportada. Betadine, un desinfectante en base a povidona yodada al 10%, en combinación con antibióticos sistémicos, ha demostrado ser una terapia no invasiva exitosa contra infecciones bacterianas y fúngicas, incluyendo patógenos orales. Este caso, destaca la adición de análisis microbianos para individualizar la terapia y optimizar los resultados del tratamiento de la enfermedad periodontal pediátrica. Finalmente, los autores enfatizan la importancia de incluir también aspectos conductuales y sociales para tratar estos casos, más aún en pacientes pediátricos, y que el enfoque de la atención en salud bucal pediátrica debe ser individualizado; el análisis multidisciplinario logra que estos casos, aunque más desafiantes, puedan obtener excelentes resultados (113).

Para iniciar la discusión acerca de la respuesta del paciente SD a la terapia periodontal, ya en el año 1999, Barr Agholme, Dahllöf y Modéer, realizaron un estudio algo desesperanzador para los clínicos y familias de estos pacientes, de lo que podríamos esperar de la progresión de la enfermedad periodontal. Los autores tomaron un estudio que ya habían realizado, en que participaron 37 adolescentes SD residentes en Estocolmo. De estos pacientes, 34 (18 hombres y 16 mujeres) fueron reexaminados 7 años después. La edad promedio al inicio del estudio fue de 16,6 años y de 23,5 años en el seguimiento; se les realizó un examen clínico y radiográfico, determinando la presencia de inflamación gingival (GBI), sacos periodontales ( $> 4$  mm), cálculo sub y supragingival, altura del hueso alveolar, pérdida ósea alveolar, y presencia de patógenos periodontales (*A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis*). De los pacientes evaluados, el 41% tenía uno o más sacos periodontales al inicio del estudio en comparación con el 65% en el seguimiento. En el examen inicial, se detectó que sólo el 35% presentaba pérdida ósea alveolar en comparación con el 74% en el seguimiento. Además, la mayoría de las nuevas lesiones con pérdida ósea alveolar se localizaron en la región incisiva inferior. Se registró una reducción de la altura del hueso alveolar en el 23% de los sitios durante el período de estudio, y la reducción promedio anual de la altura del hueso alveolar se estimó en 0,04 mm a nivel individual y 0,03 mm a nivel de sitio. La aparición de los patógenos periodontales *A. actinomycetemcomitans* y *P. gingivalis* en la placa subgingival no difirió entre el inicio y el seguimiento. En conclusión, los autores indican que la frecuencia de periodontitis en personas con síndrome de Down aumentó notablemente durante un período de 7 años. Además, hubo una asociación entre la inflamación gingival y la pérdida de hueso alveolar, lo que indica que los programas de higiene oral preventiva deben considerarse de particular importancia para los pacientes con síndrome de Down, quienes deben ser incluidos en programas preventivos centrados en disminuir la inflamación gingival, lo que puede disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad periodontal (85).

En la misma línea, Zigmond y cols. (2006) conscientes de la necesidad de más estudios, evaluaron a un grupo de pacientes con SD, que habían estado participando en un programa dental preventivo durante 10 años, para analizar el impacto de este programa en su estado periodontal. El grupo experimental incluyó 30 pacientes SD (edad promedio  $23.3 \pm 4$  años, 13 mujeres y 17 hombres), todos atendidos en el Centro Elwyn para personas con discapacidad en Jerusalén, Israel, y que asistían a tiempo completo o eran residentes de esta institución, y que participaron en un programa preventivo durante los últimos 10 años que incluyó instrucciones de higiene oral a sus cuidadores, terapia supra y subgingival proporcionadas cada 6 meses por un higienista dental capacitado. El grupo control consistió en 28 voluntarios sanos de la misma edad (edad promedio  $22.8 \pm 5$  años, 19 mujeres y 9 hombres) y que incluían estudiantes o empleados de la Facultad de Medicina Dental de Jerusalén, a quienes se les analizó su historial médico para descartar trastornos sistémicos o medicamentos que puedan afectar su condición periodontal; sólo la mitad de ellos (51%) habían recibido algún tratamiento periodontal durante los 6 meses previos al examen. En cuanto a los resultados de este estudio, se encontraron medidas similares de salud gingival y presencia de biofilm en ambos grupos; este hallazgo enfatiza aún más el efecto positivo del programa preventivo sobre la higiene oral en pacientes SD. Sin embargo, y en contraste con la higiene bucal adecuada y las condiciones gingivales similares encontradas en ambos grupos de estudio, la gravedad de la periodontitis en la

población con SD fue significativamente mayor que la del grupo control, en cuanto a su prevalencia, extensión y severidad (evaluadas clínica y radiográficamente). Al igual que lo informado en estudios anteriores, los dientes más comúnmente afectados fueron los incisivos centrales inferiores y los primeros molares superiores. Los autores concluyen que, considerando la edad temprana de inicio, la severa destrucción periodontal y su apariencia radiográfica típica, así como la distribución típica de la pérdida ósea alrededor de dientes específicos en esta población SD, son consistentes con el patrón descrito para la periodontitis agresiva localizada. Las razones del fracaso relativo de este plan preventivo pueden entenderse más fácilmente, en este contexto de compromiso inmunológico. Los autores instan a seguir estudiando esta área para evaluar la efectividad de diferentes programas dentales preventivos en la prevención de la progresión de la periodontitis en pacientes con SD (114).

Por la línea contraria en este debate, Yoshihara y cols. (2005) quisieron examinar el efecto de la atención preventiva constante y periódica sobre la progresión de la enfermedad periodontal en 24 adultos SD, cuya edad promedio era de 20.8 años, y quienes se dividieron en 2 grupos: 13 pacientes que habían recibido atención clínica con frecuencia (intervalo promedio entre visitas: 3.7 meses) y 11 personas que no habían acudido a control dental por más de 1 año (promedio sin visitas: 27.5 meses). La progresión de la enfermedad periodontal se evaluó de forma clínica, microbiológica y radiográfica. Los parámetros clínicos: profundidad de sondaje, frecuencia de sacos periodontales presentes, pérdida ósea alveolar y frecuencia de la incidencia de pérdida ósea patológica en el grupo sin controles periódicos, fueron significativamente más altos que los del otro grupo que sí había recibido atención periódica. Además, la edad se correlacionó significativa y positivamente con la profundidad de sondaje y la pérdida ósea, sugiriendo una prevalencia de la enfermedad periodontal dependiente de la edad en adultos jóvenes con SD. Por lo tanto, parece probable que, independientemente de la edad, cierta progresión de la enfermedad periodontal con la edad sea inevitable en personas con SD. Sin embargo y pese a esto, este estudio también sugiere la utilidad de la atención preventiva periódica para evitar la progresión de la enfermedad periodontal en personas SD (115). Hace más de 30 años, Saxén y Aula en 1982 informaron que los programas preventivos tenían poco efecto sobre la progresión de la enfermedad periodontal en personas SD, ya que dicha enfermedad en su estudio progresó con bastante rapidez y condujo inexorablemente a la pérdida dentaria. Pero ya en el 2001, Sakellari y cols. concluyeron que la estrecha vigilancia de los hábitos de higiene oral y la limpieza profesional frecuente de cinco personas adultas con SD de entre 26 y 37 años de edad tuvieron un efecto significativo en la progresión de la enfermedad periodontal. De la misma forma, este estudio concluyó que la atención dental preventiva continua, sistemática e individualizada puede suprimir la progresión de la enfermedad periodontal en personas SD (96). En consecuencia, una higiene oral inadecuada en personas SD debido a la interrupción de la atención dental preventiva profesional podría afectar la composición supragingival y, en consecuencia, la subgingival, dando como resultado un daño periodontal a mayor profundidad y pérdida ósea alveolar. La faceta más frecuentemente descuidada en lo que respecta a la atención de salud para las personas con discapacidad intelectual, independientemente de si están institucionalizadas o no, puede ser la atención dental. Además, el tratamiento dental de calidad no siempre es posible debido a la falta de cooperación. Es por esto que el autor hace hincapié en que

la atención dental preventiva individualizada, realizada regularmente utilizando los recursos generalmente disponibles y manteniendo una higiene oral adecuada, es efectiva para suprimir la gravedad y detener la progresión de las enfermedades periodontales en pacientes con SD (115).

Nualart y cols. (2007) enfatizan que frente a condiciones sistémicas que generan una mayor susceptibilidad a la enfermedad periodontal, esta evolucionará de forma más rápida y agresiva, porque los factores involucrados tienen relación, principalmente con alteraciones a nivel inmunológico, a nivel hormonal y del tejido conectivo, y que el papel del biofilm es discutido. Sin embargo, el autor hace hincapié en la importancia del tratamiento de la enfermedad periodontal en estos pacientes, centrado en el control de la infección y la placa bacteriana, mediante métodos químicos como el uso de antisépticos y antibióticos, y también métodos mecánicos como la eliminación de los depósitos y el tratamiento de especialidad de los dientes afectados. Existen variaciones en el tratamiento según el trastorno sistémico de fondo involucrado, como en el caso del síndrome de Chediak-Higiashi, que no responde a los antibióticos; como ya se ha mencionado, en el SD, el defecto inmune con alteraciones en la quimiotaxis, los defectos en la fagocitosis de neutrófilos y la consiguiente producción de radicales de oxígeno libres no representan una amenaza para la respuesta de estos pacientes a los tratamientos convencionales y a la terapia de mantención, por lo que deben realizarse de forma completa y dedicada. Cuando se trata de problemas periodontales, se debe establecer un diagnóstico diferencial de la enfermedad periodontal cuando está asociada a un desorden sistémico teniendo en cuenta los factores individuales que producen las manifestaciones clínicas. En este contexto, se debe tener en cuenta que la respuesta al tratamiento no siempre es la esperada, y que a veces la progresión de la enfermedad periodontal es inevitable a pesar de la terapia de mantención adecuada (116).

Con una revisión bibliográfica respecto a este tema, Aspiazu (2013) concluye que los defectos inmunes observados no representaron una amenaza para la respuesta clínica del paciente con SD al tratamiento periodontal básico a corto plazo (1 o 3 meses, según estudio de Cichon 1998 y Zaldivar-Chiapa 2005). En cambio, a los 6 meses no se apreciaron mejoras significativas en el estado periodontal y aumentaron los niveles de periodontopatógenos (Sakellari 2001). Por ello, es de gran importancia el mantenimiento periodontal individualizado de estos pacientes, el cual debe incluir el refuerzo en la técnica de cepillado, la remoción regular del biofilm y un examen oral minucioso para controlar y mantener un estado periodontal saludable y estable (Sakellari 2001; Zaldivar-Chiapa 2005; Yoshihara 2005). Finalmente, no se debe desconocer la cierta controversia sobre la efectividad de los programas preventivos contra la EP en los pacientes con SD. Mientras hay estudios que indicaron poca efectividad en la prevención de dicha enfermedad (Cichon 1998; Yoshihara 2005; Zigmond 2006, ya mencionados previamente), Khocht en el 2010 informó que aquellos pacientes SD que acudían a cuidados periódicos profesionales perdían menos dientes, aunque tenían mayores niveles de inflamación gingival, de placa y de PI en comparación a grupos de personas con discapacidad mental o clínicamente sanos, a pesar de que recibieron niveles comparables de cuidados profesionales. Otros estudios (Shyama 2003; Sasaki 2004) demostraron que la prevención mediante el control de la placa bacteriana era posible y efectiva en personas con SD, y que, con técnicas de motivación, aun con una coordinación motora y un control neuromuscular disminuido, podían enseñar a estas

personas a mejorar sus técnicas de higiene y reducir la cantidad de placa acumulada, mejorando así su estado periodontal. Finalmente, los autores concluyen que, teniendo en cuenta estas contradicciones, podemos pensar que hay un problema en los programas preventivos odontológicos que tratan a este segmento de la población, por lo que es necesario tomar medidas efectivas y estandarizadas para llevar a cabo la monitorización periodontal temprana en niños y adolescentes con SD (117).

Tanaka y cols. (2015) realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar el efecto, en cuanto a parámetros clínicos y microbiológicos, del tratamiento periodontal no quirúrgico en 23 pacientes SD (edad promedio:  $31.91 \pm 5.85$  años) y 12 pacientes no SD (grupo control, edad promedio:  $41.25 \pm 6.17$  años), con periodontitis crónica; seguido de una terapia de mantención por 45 días. El grupo SD presentó, al inicio del estudio, parámetros periodontales (profundidad de sondaje, nivel de inserción y BOP) similares al grupo control, a pesar de tener menor edad, evidenciando una mayor susceptibilidad a la EP; más aún, el porcentaje de sitios con placa y sitios con hemorragia gingival fue mayor para el grupo SD en comparación con los controles. También, al inicio del estudio, los niveles de *P. gingivalis* y *T. forsythia* fueron similares en sitios enfermos para ambos grupos, aunque se demostraron niveles más altos de *T. denticola* en el grupo SD en comparación con los controles. Los parámetros clínicos después del tratamiento periodontal fueron similares en sitios sanos y enfermos, independientemente del origen genético. Se encontraron niveles aumentados de *P. gingivalis* en sitios sanos en personas SD. La terapia periodontal no quirúrgica disminuyó los niveles de microorganismos del complejo rojo y mejoró los parámetros clínicos de sitios enfermos en ambos grupos. Sin embargo, los niveles de bacterias del complejo rojo fueron más altos en los sitios enfermos de pacientes SD después del tratamiento periodontal. El autor concluye que la terapia periodontal no quirúrgica mejoró los parámetros periodontales clínicos de manera similar tanto para el grupo SD como para el grupo control. Además, 45 días después del tratamiento periodontal, los niveles de bacterias del complejo rojo fueron más altos en los pacientes SD en comparación con los controles. Por lo tanto, aunque el tratamiento periodontal mecánico pareció ser efectivo en personas SD durante un período corto, los niveles de bacterias del complejo rojo no disminuyeron significativamente en sitios enfermos, como ocurrió en los controles. Por lo tanto, para pacientes SD, parece que la terapia periodontal no quirúrgica convencional debería complementarse utilizando coadyuvantes para reducir la presencia de periodontopatógenos (98).

Ferreira y cols. (2016) quisieron evaluar qué tipo de enfoques preventivos y terapéuticos periodontales presentan mejores resultados en pacientes con síndrome de Down (SD), a través de una revisión sistemática. Los resultados demostraron la importancia de introducir a los pacientes SD a temprana edad en programas preventivos, así como la participación de padres, cuidadores o asistentes institucionales en la supervisión/realización de la higiene oral. En pacientes con mayor frecuencia de asistencia a tratamiento, todos los grupos de edad presentaron resultados preventivos y terapéuticos superiores, independientemente del enfoque terapéutico utilizado (programa de atención quirúrgica / no quirúrgica / periodontal). Los factores importantes para reducir los parámetros periodontales fueron la frecuencia de los controles, la asociación con agentes reveladores de placa, y clorhexidina como tratamiento coadyuvante. Los estudios sobre las enfermedades periodontales en estos pacientes demostraron una progresión rápida incluso en los grupos de edad más jóvenes; Ferreira hace referencia al

estudio de Shyama y cols. (2003), en que el grupo de menor edad presentó una mayor reducción de los puntajes en cuanto a presencia de placa y gingivitis en comparación con los grupos de mayor edad; esto hace suponer que los pacientes más jóvenes parecen presentar una actitud más positiva con respecto al programa supervisado de cepillado de dientes en comparación con los pacientes mayores. Además, los pacientes de mayor edad demostraron habilidades prácticas inferiores (118); estos dos factores enfatizan la importancia de los enfoques preventivos a temprana edad en pacientes con SD. Las deficiencias cognitivas y la reducción de la capacidad manual para realizar una higiene dental satisfactoria deberían alentar una mayor participación de los familiares/cuidadores con esta responsabilidad. Tanto los pacientes con SD como sus cuidadores deben recibir instrucciones de higiene oral, y los procedimientos de higiene oral dependen del conocimiento, la actitud y la supervisión de una persona responsable. Sin embargo, muchos cuidadores reciben una capacitación mínima por parte del personal de salud; además, la falta de supervisión adecuada y una actitud negativa y prejuiciosa en ocasiones, hacia la salud dental por parte del cuidador se han citado como obstáculos para una buena salud oral, incluido también el bajo nivel educacional de padres y cuidadores, quienes no poseen las herramientas para enseñar y realizar técnicas de higiene adecuadas. Los pacientes con discapacidades pueden aprender y realizar procedimientos de cepillado de dientes por sí mismos una vez que se les alienta y motiva. De acuerdo con Shyama (118), durante el período de su estudio, la mayoría de los pacientes con SD mejoraron su capacidad motriz y su destreza para cepillarse los dientes y desarrollaron habilidades de autocuidado. El uso de materiales audiovisuales y métodos alternativos (apoyo psicológico y refuerzos sociales) pareció demostrar un efecto positivo y fuerte en estos pacientes, mejorando su actitud sobre los procedimientos de higiene dental (8).

Por lo tanto, dependiendo de la condición periodontal, la coordinación física, las habilidades cognitivas y la participación de los padres/cuidadores, se debe definir la frecuencia ideal de asistencia. Aunque se realizan distintos esfuerzos para mejorar la técnica de higiene oral en pacientes con discapacidad, con frecuencia las acciones mecánicas son insuficientes. Esto enfatiza la importancia de una asociación entre el control mecánico y químico del biofilm dental en pacientes con SD. Entre los diferentes agentes químicos, CHX ha demostrado reducción de las bacterias de la biopelícula hasta en un 62%. Continuando con el estudio de Ferreira en 2016, tanto los enjuagues de CHX (0,12% y 0,2%) como la aplicación diaria de gel de CHX al 1% fueron efectivos para personas con SD. Una asociación de aplicación diaria de gel CHX al 1% y barniz CHX (1% y 40%) no demostró mayores ventajas, e incluso el barniz suscitó mayor dificultad para comer debido a la alteración en la sensación de sabor. Sin embargo, considerando los resultados positivos de CHX, este agente puede ofrecer un régimen preventivo y terapéutico eficaz para pacientes con discapacidades. Otra sustancia química con un papel fundamental en la motivación es el revelador de placa bacteriana. El estudio de Teitelbaum y cols en 2009 demostró que el uso de un agente de revelado de placa presentó una mayor reducción de biofilm dental en comparación con el dentífrico fluorado más clorhexidina (119). Esta sustancia permite identificar claramente el biofilm dental por parte de pacientes, padres y cuidadores, particularmente en áreas conflictivas donde la eliminación por procedimientos de higiene oral es más difícil. Por lo tanto, los pacientes

posiblemente se sintieron motivados a cepillarse más a fondo y con mayor dedicación (8).

Finalmente, la revisión sistemática de Anders y Davis en 2010 concluye que deben ser consideradas tres áreas principales: (1) desarrollo de estrategias para aumentar la aceptación del paciente a la atención dental, periodontal y restaurativa de rutina, (2) garantizar que los dentistas e higienistas estén preparados para brindar esta atención, y (3) minimizar la necesidad de esta atención con procedimientos preventivos efectivos (120).

En cuanto al punto (3), Jones y Morrison en 2016 se hicieron la siguiente pregunta: ¿Qué tipo de programas periodontales preventivos proporcionan los mejores resultados en pacientes con síndrome de Down? para lo cual también realizaron un análisis crítico de los artículos publicados. La conclusión de este análisis parte por la escasez de datos sólidos relacionados con el cuidado dental de las personas con síndrome de Down. Esto refleja también la escasez de práctica dental basada en la evidencia para todos los grupos con discapacidades físicas y de aprendizaje. Los autores insisten en la necesidad de datos sólidos sobre intervenciones bien reconocidas mientras esperamos una comprensión más clara y basada en la inmunidad, de cómo se puede prevenir la enfermedad periodontal para aquellos pacientes SD. Es contradictorio que la población con SD sufra una enfermedad bien documentada y fácilmente medible y, sin embargo, todavía faltan pruebas incluso para intervenciones básicas (121).

A pesar de que la mayoría de los estudios analizados presentaron una marcada heterogeneidad en términos de metodología, intervención y forma de medir los resultados, todos los estudios analizados incluyeron la evaluación de diferentes índices gingivales y de placa. Profundidades hasta 4 mm mejoraron significativamente con el tratamiento periodontal no quirúrgico en comparación con los sacos de más de 4 mm, que mostraron una mayor reducción con el tratamiento quirúrgico; este último hallazgo es notable; sin embargo, los beneficios potenciales de esta intervención deben compararse con los riesgos y costos asociados, por el hecho de que esta intervención probablemente requiera tratamiento bajo anestesia general y asistencia postoperatoria, por lo que su aplicabilidad en esta población se reduce (121). Más aún, la necesidad de anestesia y sedación en el tratamiento quirúrgico en pacientes con SD requiere una revisión cuidadosa y sistemática del estado del paciente. Además, la planificación debe ser ajustada de modo que se cambien sus rutinas lo menos posible, y se sientan seguros y confortables en un ambiente hospitalario y quirúrgico tan distinto del suyo habitual. Eso hará que su recuperación sea más suave y se insiste en la presencia permanente de un familiar a su lado para mantener su sentimiento de seguridad. Se deben chequear los principales problemas específicos, especialmente los que pueden afectar a las vías respiratorias y a la columna cervical (inestabilidad atloaxoidea), la sensibilidad al dolor, el reflujo gastroesofágico. En la visita preoperatoria, se deberá prestar atención a la función tiroidea y a la glicemia; esto porque el hipotiroidismo puede influir en la aparición de hipotermia e hipoxia postoperatoria. El sistema respiratorio de estos pacientes se presenta con un tubo traqueal de menor diámetro que los controles de edad similar, alta incidencia de hipertrofia adenoidal, una bóveda palatina alta y angosta, un menor volumen de las vías superiores por la hipoplasia facial y nasal y la existencia de infecciones preoperatorias recurrentes del tracto respiratorio. Los desafíos

cardiovasculares incluyen una predisposición a hipertensión pulmonar como consecuencia de la hipoxemia crónica secundaria a las infecciones respiratorias, alteraciones del endotelio vascular, hipoventilación debida a la hipotonía muscular y presencia de apneas obstructivas del sueño (122). En el caso de requerir sedación intravenosa, aumenta el riesgo de disminución de la saturación de oxígeno periférico; además, se espera una recuperación tardía después de la administración de midazolam (123).

Finalmente, en aquellos pacientes que serán intervenidos con anestesia general debe considerarse la inestabilidad atlantoaxial (AAI), ya descrita en esta revisión, en “características médicas”. Se ha reportado que esto causa lesiones de médula espinal por la posición del paciente durante cirugías que involucran el uso de anestesia general. Los pacientes que exhiben síntomas o aquellos que han sido diagnosticados con AAI pueden requerir manejo especial para evitar cualquier flexión de cuello durante el posicionamiento de la cabeza (5).

## 6. REHABILITACIÓN SOBRE IMPLANTES

Con la continua progresión de la destrucción periodontal y la consecutiva pérdida de dientes, o la agenesia múltiple y otras alteraciones que ya se mencionaron, las personas SD frecuentemente presentan sus maxilares desdentados en forma parcial o total a temprana edad, y las prótesis removibles convencionales no están indicadas debido a la presión lingual, la hipotonía muscular, la xerostomía, bruxismo, el tipo de paladar y otras características tan observadas en nuestros pacientes SD. Además, sabemos que en general existe una reducción en la longitud tanto de coronas como de raíces; Kelsen en su estudio afirma que la reducción en el tamaño de los dientes puede ser debido al retraso en el crecimiento generalizado que muestran los niños SD, indicando que la trisomía 21 ejerce su efecto de retardo del crecimiento al desacelerar el ciclo mitótico y la tasa de proliferación celular, lo que impediría el normal proceso de desarrollo dental. Estas raíces más cortas, y muchas veces con pérdida de inserción periodontal justificaría la contraindicación de rehabilitar en base a prótesis fija plurales, junto a las razones antes expuestas (124).

Es por esto que quizás estos pacientes estén más cómodos con una rehabilitación implantosoportada; aunque son múltiples los factores de riesgo los que aumentan el fracaso en este tipo de pacientes en comparación con la población general.

Ribeiro y cols en 2011 publicaron un reporte de caso en que seleccionaron a una paciente SD de 36 años de edad, que cumplía con todos los requisitos de selección, y tras un cuidadoso examen radiográfico e intraoral preoperatorio, se realizó la planificación del tratamiento discutiendo las opciones con los padres de la paciente. Se planificaron dos prótesis dentales implantosoportadas: 8 implantes para el maxilar superior y 5 implantes para la mandíbula. La paciente fue rehabilitada en base a una prótesis implantosoportada atornillada con estructura metálica y resina acrílica. Después de que se completaron los tratamientos quirúrgicos y protésicos, el paciente se mantuvo en un seguimiento regular para el mantenimiento de su rehabilitación. El régimen de higiene

oral implementado para este paciente fue de cada 6 meses. Sin embargo, la formación de depósitos duros estuvo presente debido a la dificultad para realizar higiene oral en el hogar. Por lo tanto, el período de seguimiento se redujo a 3 meses. El último seguimiento, 28 meses después del alta protésica, mostró una pérdida ósea mínima al compararlo con el registro radiográfico tomado inmediatamente después del alta protésica. El paciente quedó satisfecho con el tratamiento. De acuerdo a los autores, este informe de caso sugiere que los implantes dentales pueden ser un método restaurativo eficaz para rehabilitar pacientes con síndrome de Down. Sólo uno de 8 implantes instalados en el maxilar se perdió dentro de los 6 meses; las causas pueden ser múltiples, como un trauma en el lecho del implante, una infección bacteriana adquirida durante la cirugía del implante o fallas técnicas; también debe considerarse que al ser difícil comunicarse con el paciente, no se puede verificar si las instrucciones postoperatorias en general se siguen adecuadamente. El uso de prótesis removibles totales, en mandíbula y maxilar, es difícil para los pacientes con habilidades motoras orales reducidas, por lo que los autores enfatizan que las prótesis implantosoportadas podrían proporcionar la estabilidad deseada para el paciente. La salud oral es una parte integral de la salud sistémica; mejorar la salud oral de las personas con discapacidades es imperativo para mejorar su calidad de vida (125).

Limeres y cols en 2016 realizaron un estudio retrospectivo cuyo objetivo fue analizar la supervivencia de implantes dentales en una serie de pacientes SD en España, donde a través de un cuestionario recopilaron información de pacientes SD intervenidos con al menos 1 implante dental y su rehabilitación correspondiente, y a quien se les había realizado seguimiento durante al menos un año. La población en estudio estaba formada por 25 pacientes SD adultos (13 hombres y 12 mujeres) de edades comprendidas entre 19 y 60 años. La higiene oral fue considerada “pobre” en la mayoría de los pacientes (13 de 18 pacientes). La principal causa de pérdida dentaria fue la enfermedad periodontal. Las intervenciones fueron realizadas por 5 cirujanos dentales diferentes, generalmente bajo anestesia general (n=17 pacientes). Se instalaron un total de 73 implantes, 30 en el maxilar superior y 43 en la mandíbula, más comúnmente en la zona anterior (n=51). El tiempo medio para cargar los implantes fue de  $4.1 \pm 1.3$  meses después de la cirugía (rango: 1 a 7 meses). Todos los pacientes completaron la rehabilitación protésica; el diseño más frecuente utilizado fue la prótesis fija única (n = 13 pacientes). Un total de 17 implantes (23.2%) fallaron en 8 pacientes (32%); la mayoría (14 implantes) fallaron en el período posquirúrgico antes de la carga del implante. La distribución por pacientes fue de 1 implante fallido en 6 pacientes, 3 implantes fallidos en 1 paciente y 8 implantes fallidos en 1 paciente. Sin embargo, deben tomarse estos resultados con cautela, debido a que al ser un diseño retrospectivo multicéntrico se puede haber perdido información clínica relevante, incluso la variabilidad entre los cirujanos, los distintos criterios de selección de pacientes, los diversos tipos de implantes y técnicas quirúrgicas/protésicas. Los autores reconocen que, aunque las causas de la alta tasa de fracaso en esta población no se han definido, puede estar relacionado con distintos factores, como un hueso alveolar osteoporótico, resistencia reducida a las infecciones, macroglosia, parafunciones y la escasa cooperación del paciente (126).

Zilberman (2016) publicó un reporte de caso del equipo dental de Barzilai Medical Center (Israel), quienes en 1999 realizaron una cirugía de implantes dentales en un adolescente con síndrome de Down para reemplazar 4 premolares extraídos. Un implante

se perdió durante el proceso de cicatrización y los otros 3 se siguieron durante 15 años. Para el autor, uno de los factores más importantes que afectan el éxito del implante es la salud gingival; este paciente fue observado en la clínica dental cada 3 meses durante los últimos 15 años para el control de placa y cálculo. El autor concluye que el seguimiento cercano, las visitas frecuentes, el control de la salud gingival y un tratamiento pertinente mantuvieron el tejido óseo sano y a la misma altura que al inicio (127).

Corcuera-Flores y cols en 2017 tuvieron como objetivo evaluar la tasa de supervivencia de implantes y la pérdida ósea marginal 4 años después en pacientes con síndrome de Down y en pacientes con parálisis cerebral, en comparación con un grupo control sano. El grupo de casos comprendió 102 implantes en 19 pacientes (71 en grupo parálisis cerebral, 31 en grupo síndrome de Down), de los cuales 56 correspondían a maxilar superior y 46 a maxilar inferior; el grupo control contaba con 70 implantes en 22 pacientes, 39 de ellos en maxilar superior y 31 en maxilar inferior. La pérdida ósea marginal se midió utilizando dos radiografías panorámicas (después de la cirugía y 4 años después), y fue significativamente mayor en los grupos SD/parálisis. Al comparar SD y parálisis cerebral, el primero presentó una pérdida ósea marginal más alta. La pérdida de implantes ocurrió sólo en el grupo SD: de un total de 31 implantes en pacientes SD, el 29% se perdió después de 4 años, y todos ellos mostraron algún nivel de pérdida ósea marginal; y, al contrario, de los 71 implantes en pacientes con parálisis cerebral, el 36% no tenía ninguna pérdida ósea después de 4 años y no se perdieron implantes en este grupo. Los hábitos parafuncionales y la higiene bucal inadecuada son signos comunes de estos dos trastornos; sin embargo, los pacientes SD mostraron una mayor prevalencia de problemas periodontales, por lo que los autores sugieren que el mayor índice de fracaso de los implantes pudo ser debido a un biofilm subgingival diferente y las deficiencias inmunes. Finalmente, los autores concluyen que tanto la pérdida ósea marginal como la pérdida de implantes después de 4 años son mayores en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos que en pacientes sin patologías sistémicas. No obstante, los implantes aún pueden ser una alternativa terapéutica en este grupo de pacientes, y tomando precauciones especiales, los resultados pueden no ser diferentes de los obtenidos con pacientes sanos; cuando se decida optar por la rehabilitación sobre implantes en pacientes con síndrome de Down, se deben tomar todos los cuidados (128).

Najeeb y cols en 2017 publicaron una revisión sistemática cuyo objetivo fue analizar críticamente estudios publicados en cuanto a la supervivencia de los implantes dentales instalados en el maxilar inferior de pacientes SD. Sólo 8 estudios cumplieron con los criterios de inclusión resultando en un total de 81 implantes instalados en 36 pacientes SD. El tipo de carga del implante varió de inmediato a diferido 1 año después de la colocación del implante. El rango del diámetro del implante osciló entre 3,3 y 4,5 mm y la altura osciló entre 8,5 y 18 mm. El seguimiento osciló entre 1 a 6 años. De los 81 implantes colocados, 21 implantes (26%) se informaron como fallidos, lo que excede a los fracasos informados en la población general. Dentro de las posibles causas, los autores indican que son varios los factores que podrían originar tales fracasos. Entre ellos, se debe considerar que pacientes SD pueden presentar una densidad ósea reducida, tal como lo informó Angelopoulou (1999 y 2000), aunque esta no es una contraindicación para cirugía de implantes. Además, la mayoría de los estudios informaron una higiene oral deficiente entre los pacientes SD, lo que puede haber contribuido a aumentar la tasa de fracaso. Por lo tanto, una combinación de mala higiene

oral, reducción de la densidad ósea y una mayor susceptibilidad a la enfermedad periodontal puede haber contribuido a las altas tasas de fracaso de implantes. También se deben considerar los hábitos parafuncionales como el bruxismo y el empuje lingual. Otro factor que pudo haber contribuido al fracaso de los implantes en pacientes con SD es la respuesta inmune comprometida. Debido a un número reducido de linfocitos T y B, fagocitosis y quimiotaxis comprometidas, los pacientes tienen una mayor susceptibilidad a las infecciones, como ya se mencionó. Además, en comparación con los pacientes sistémicamente sanos, se han detectado niveles elevados de interleucina-10 en pacientes SD, lo que indica un aumento de la inflamación gingival y periodontal; lo que hace suponer que una respuesta inmune periimplantaria comprometida puede conducir a un mayor riesgo de infecciones en el entorno del implante. Para los autores, hay una serie de limitaciones con respecto a los estudios revisados: ninguno de los estudios fue un ensayo controlado aleatorio, ninguno incluyó un grupo de comparación adecuado, ninguno intentó cegar a los investigadores y/o cirujanos, lo que puede haber conducido a resultados sesgados, junto con tamaños de muestra limitado. Los estudios futuros deben centrarse en mejorar el diseño del estudio, así como el tamaño de la muestra y la inclusión de un grupo control adecuado para minimizar las posibilidades de sesgo. Finalmente concluyen que es efectivo que los pacientes con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de que implantes instalados fallen. Sin embargo, la razón de la falla no se entiende muy bien. Aunque los reportes y series de caso sugieren que la supervivencia del implante disminuye en los pacientes con SD, se requieren ensayos controlados aleatorios a gran escala para determinar el mecanismo exacto asociado con los riesgos de fracaso del implante (129).

En el estudio realizado por De Bruyn y cols en 2018, fueron evaluados los resultados implantológicos en pacientes SD, además de proveer una guía clínica para maximizar los resultados del tratamiento. Se seleccionaron los pacientes que cumplían con los siguientes requisitos: incapacidad de usar prótesis removible – tener al menos 8.5 mm de altura ósea – sin contraindicaciones para anestesia general – capaz de someterse a procedimientos no invasivos sin sedación – suficiente apertura bucal - consentimiento informado firmado por sus padres o cuidadores legales. Finalmente se instalaron un total de 57 implantes en 8 pacientes SD (2 mujeres y 6 hombres) cuyo promedio de edad era de 45 años (de 23 a 54 años). Después de un seguimiento de 5 años en promedio, se evaluaron a 6 pacientes con 45 implantes. De ellos, 7 implantes fallaron en 2 pacientes resultando en un rango de 84.4% de supervivencia. Todos los fracasos ocurrieron dentro de los 3 primeros meses, y 5 correspondieron a maxilar superior y 2 en mandíbula. El promedio de pérdida de cresta ósea de 1.7 mm ( $\pm 0.09$ ) fue medida en 3 pacientes alrededor de 20 implantes. Podría argumentarse que el tratamiento con implantes en pacientes SD es inapropiado, debido al alto riesgo de periimplantitis asociado a un bajo nivel de higiene oral. La toma de decisiones debe considerar los beneficios en términos de salud oral – calidad de vida. En la Tabla VI – Ver Anexo Tablas -se detalla una guía clínica para tratamiento con Implantes en Pacientes SD (120).

Por razones obvias, una información completa y apropiada debe ser entregada a la familia y cuidadores y deben organizarse visitas programadas para control con profesionales en base a las características individuales del paciente.

Finalmente, los autores concluyen que el SD no es una contraindicación para la instalación de implantes, pero son múltiples los factores que complican la sobrevivencia del implante. Entre ellos se ha mencionado el volumen óseo, y según un estudio de McKelvey, los adultos SD presentan, independiente del género, una masa ósea menor que se correlaciona con una formación ósea osteoblástica disminuida, con una ganancia inadecuada de masa ósea, y una tasa de reabsorción ósea no alterada (131). También se han mencionado como causas asociadas al fracaso la resistencia reducida a las infecciones, la macroglosia, un hueso alveolar osteoporótico, y una pobre cooperación por parte del paciente (132). Sin embargo, más allá de una falta de cooperación, lo que más influye es la dificultad para comunicarse con el paciente, al no poder verificar si las instrucciones postoperatorias en general se siguen adecuadamente, aunque el cuidador del paciente haya sido completamente informado; considerando que la función masticatoria implantosoportada tiene una coordinación neuromuscular diferente a la de una oclusión natural, no se puede excluir que los hábitos de apretamiento dentario, la presión lingual y los cambios en la propiocepción pueden poner en peligro la integración del implante y ocasionar un fracaso por sobrecarga (133).

Finalmente, un suficiente volumen óseo, un implante totalmente integrado y sumergido, y una carga diferida pueden disminuir el fracaso inicial, y aseguran una estabilidad ósea del implante a largo plazo, siempre y cuando el compromiso del paciente, su familia y cuidadores sea alto en cuanto a mantener una higiene oral adecuada.

## **7. ROL DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL**

Como ya se ha indicado, el síndrome de Down es una condición de origen genético que se debe a la presencia de un cromosoma extra en el par 21. Esta copia extra es la responsable de las alteraciones de tipo morfológico, bioquímico y funcional que aparecen en diversos órganos. Entre estos órganos se encuentra también el cerebro, donde el cromosoma extra produce también alteraciones estructurales y funcionales que, en la persona con SD, se manifiestan como características particulares en los procesos cognitivos y de aprendizaje.

Durante el desarrollo prenatal, en el cerebro se produce sobre todo una enorme proliferación de neuronas que luego se ordenan en las distintas regiones cerebrales. El exceso de algunos genes del cromosoma 21 (como el DYIRK1A) disminuye la producción de neuronas. Esto hace que el cerebro sea más pequeño en el síndrome de Down, con una afectación más marcada en determinadas regiones. En el desarrollo postnatal el cerebro sigue creciendo, especialmente en los 2-3 primeros años de vida, a expensas de la formación de las conexiones entre las neuronas (sinapsis) que permiten el establecimiento de circuitos que conectan distintas áreas y soportarán las distintas funciones cerebrales. En el síndrome de Down también está afectada la maduración neuronal, siendo las neuronas más pequeñas y con menos capacidad de conectarse entre sí. Así, las personas con síndrome de Down tienen menos neuronas corticales y además cada una de ellas forma menos sinapsis con las demás. Esto hace que

los hemisferios cerebrales sean más pequeños y tengan menos circunvoluciones, lo que influye en la **capacidad de atención, la memoria y las funciones cognoscitivas**, todas ellas disminuidas (134)

La corteza auditiva está especialmente afectada, el menor número de neuronas y sinapsis en estas regiones altera la formación de los circuitos implicados en las **funciones del lenguaje** (134).

La menor producción neuronal altera también la génesis del hipocampo, imprescindible para la memoria y el aprendizaje, del cerebelo, implicado en la **atención, la memoria, el aprendizaje y el lenguaje**, y del cuerpo caloso, encargado de la **comunicación interhemisférica**. La reducción del tamaño de estas estructuras contribuiría a la alteración las funciones que albergan y que observamos en las personas con síndrome de Down (Figura 9- Anexo Figuras) (134).

En este sentido, la característica más sobresaliente del SD es la presencia de lo que la Federación Iberoamericana de Síndrome de Down denomina “hándicap cognitivo” (135). Generalmente usamos el término “discapacidad intelectual” para referirnos a esta particularidad. No obstante, actualmente se prefiere usar el término “*hándicap cognitivo*” al ser menos estigmatizante que el término “discapacidad”, y el término “cognitivo” es mucho más amplio y acertado. El hándicap cognitivo se caracteriza por limitaciones en las capacidades cognitivas y adaptativas del individuo; se manifiesta de forma variable entre las personas con síndrome de Down. Por consiguiente, la evaluación y la intervención rehabilitadora deben atender, no sólo a las particularidades del síndrome, sino a las características individuales de cada persona. En general, y en relación al desarrollo, podemos afirmar que los niños con síndrome de Down presentan un ritmo de aprendizaje más lento que los niños de su misma edad con un desarrollo típico. No obstante, a pesar de que el ritmo sea más lento, son capaces de adquirir conocimientos, habilidades y destrezas a lo largo de toda su vida, si cuentan con los apoyos adecuados. (1)

Desde una perspectiva general, los niños SD se desarrollan y progresan de modo muy parecido a como lo hacen los demás niños en la mayoría de las áreas de desarrollo, aunque lo hacen a una velocidad más lenta. Sin embargo, esto no es uniforme en las distintas áreas, por lo que, con el paso del tiempo, se establece un perfil de puntos fuertes y débiles en las principales áreas del desarrollo. Por ejemplo, para la mayoría de los bebés SD el desarrollo social es un punto fuerte y la sonrisa y la interacción social aparecen acorde al tiempo esperado en su desarrollo, mientras que el progreso motor y el aprendizaje del lenguaje emergen la mayoría de las veces en una cronología mayor a la esperada. En lo que respecta a la comunicación, presentan una adecuada evolución en la utilización de gestos para comunicarse, pero muestran mayor dificultad para el habla, de modo que entienden más de lo que pueden decir. En la cognición, es mejor el procesamiento y recuerdo de la información visual (lo que ven) que el de la información verbal (lo que oyen). Esta información resultará muy útil para desarrollar los métodos más eficaces para enseñar y ayudar a que los niños y adolescentes progresen en las distintas áreas de su vida. (1)

En cuanto al habla, este es un fenómeno complejo, con un cierto número de componentes (aire, un generador de vibraciones sonoras, la actuación de los sistemas nerviosos central y vegetativo y del sistema de resonancia: faringe, nariz, boca, etc.) que en ocasiones no son capaces de organizar bien, debido fundamentalmente al

mencionado problema de hipotonía característico de este síndrome. Las dificultades articulatorias son notorias en estos niños y niñas, presentándose en un 75% de los casos aproximadamente. El habla en general es difícilmente inteligible comparada con niños sin síndrome a la misma edad, e incluso la de otros niños con características intelectuales semejantes.

Los factores que predisponen a una articulación deficiente pueden ser:

- malformaciones físicas relacionadas con la expresión oral,
- hipotonía general,
- menor agudeza auditiva,
- problemas cognitivos y la discapacidad intelectual (136).

Todas las habilidades motoras son realizadas inicialmente de un modo más bien torpe o menos controlado, y sólo mejoran con la práctica. Los niños con síndrome de Down tienen además articulaciones más flexibles y pueden parecer más “flojos” y con musculatura hipotónica. Pero, como todos los niños, sus cerebros aprenden a controlar sus cuerpos, sus pies y sus manos mediante la práctica. No todos los niños SD muestran los mismos patrones en el desarrollo motor (1).

Los niños SD generalmente muestran mejores habilidades de la memoria a corto plazo visual que las de la memoria verbal. Esto significa que aprenderán más fácilmente si la información se les presenta de manera visual que de manera verbal. Las dificultades de la memoria verbal a corto plazo son importantes, puesto que mucha información a lo largo del día va a llegar al niño a partir de las personas que le hablan, ofreciendo una información verbal que un niño con síndrome de Down va a procesar y recordar con dificultad. Además, la memoria verbal a corto plazo es importante para aprender a hablar, tanto para palabras como para aprender frases. Puesto que utilizamos nuestras habilidades del lenguaje para pensar y razonar, es fácil suponer que el retraso en el desarrollo del lenguaje les creará dificultades para realizar estas actividades cognitivas y que la mejoría del lenguaje los llevará a incrementar las habilidades cognitivas (1).

Algunas recomendaciones básicas que facilitarán el proceso de aprendizaje en la población con síndrome de Down son las siguientes (1):

- Utilizar apoyo visual.
- Fraccionar la información.
- Estimular el contacto visual y la atención sostenida
- Fraccionar el tiempo por actividad y aumentarlo de forma progresiva, siempre en relación con el esfuerzo mental que dicha actividad supone.
- Ofrecer tiempo suficiente para las respuestas.
- Trabajar las rutinas y la autonomía.
- Evitar respuestas mecánicas y potenciar el razonamiento con elementos de la vida diaria, dándole un sentido práctico a dicho aprendizaje.

## **7.1 Trastorno del Espectro Autista:**

Distinto es cuando las personas SD tienen algún grado de trastorno del espectro autista (TEA). Varios estudios han demostrado una mayor tasa de TEA en niños con SD, que va del 5 al 41% (137). En un estudio realizado en Chile, la frecuencia de diagnóstico

o sospecha de TEA fue de 11,9%; este diagnóstico en personas con SD es un desafío, ya que los déficits de comunicación y habilidades sociales (propios del TEA) pudieran atribuirse al déficit cognitivo de las personas con SD. Para evitar el subdiagnóstico, es necesario que los equipos puedan incorporar test de tamizaje a edades tempranas y mantener una alta sospecha de TEA (138). En muchos casos, se ha asumido que la DI del niño explica los problemas de conducta, y otras características como un comportamiento más estereotipado, lenguaje repetitivo, hiperactividad y autolesiones. La presentación de TEA en niños con SD no es únicamente el resultado del nivel de DI, sino que parece ser una condición distinta. Sin embargo, cuanto más profunda es la DI, mayor es el riesgo de presentar un TEA coexistente (137).

## **7.2 Perfil Conductual y Atención Odontológica:**

Los pacientes con SD tradicionalmente se han encasillado dentro de un único perfil de personalidad, un estereotipo general que nos hace pensar que se trata de personas sociables, cariñosas y en ocasiones obstinadas. Sin embargo, hoy en día se considera que esta caracterización no se corresponde con la realidad, ya que al igual que ocurre en el resto de la población, no existe un perfil universal y los individuos SD van a presentar diferentes patrones conductuales. Entre los factores que condicionarán la personalidad del paciente destacan las características genéticas, la maduración neurológica, la capacidad intelectual y los aspectos socioambientales.

Los fenotipos conductuales observados con mayor frecuencia en el SD generalmente tienen una correlación con la edad cronológica. Los recién nacidos suelen mostrarse muy dóciles, incluso en ocasiones hipoactivos. Entre los 3 y los 5 años la mitad de los niños con SD exhiben una conducta propia de los 2 años de edad cronológica. Es común que haya cierta dificultad para relacionarse con otros niños de su edad y que no exista interés en interactuar; al final de este período, empieza a detectarse cierto grado de independencia e iniciativa y, lo que en ocasiones constituye un signo característico, la terquedad u obstinación. En torno a los 4 años prácticamente todos han desarrollado cierto grado de lenguaje verbal, habilidades comunicativas y diferentes formas de interacción social o comunicación que les permiten expresar sus intereses. Habitualmente, los que tienen un desarrollo más lento suelen ser más impulsivos, frente a los más desarrollados cognitivamente que acostumbran a ser más callados e incluso a mostrarse angustiados. Se ha sugerido que el hecho de exhibir conductas estereotipadas podría constituir un mecanismo para eludir otras tareas más complejas. También a estas edades el comportamiento se ha relacionado con la capacidad motora, de forma que los niños con menos habilidades motrices tienden a ser más pasivos y a mostrar menos curiosidad por el entorno. Entre los 5 y los 6 años los niños con SD ya tiene mucha más capacidad de integración, y participan con más frecuencia en actividades y juegos sociales entre iguales. En general, suelen exhibir actitudes más negativas cuando el lenguaje y otras habilidades comunicativas no se desarrollan correctamente. Este comportamiento agresivo o hiperactivo se observa en torno al 15% de los pacientes con SD. Cuando alcanzan la adolescencia, un rasgo de la personalidad relativamente común es la tristeza; a partir de los 13 años se pueden identificar respuestas emocionales como la ansiedad o la depresión, asociadas a toda una serie de actitudes como la desobediencia, la falta de concentración, la testarudez o las conductas dicotómicas (hiper

e hipoactividad). Algunos autores han señalado que este comportamiento puede estar relacionado con el grado de madurez y desarrollo adquiridos, que le hacen tomar conciencia de su discapacidad. Esta tristeza puede derivar en rabia, provocada por un sentimiento de impotencia que genera situaciones de gran tensión emocional. Los chicos con SD son particularmente dependientes de las motivaciones externas, ya que sus rasgos conductuales no van a depender exclusivamente del grado de desarrollo cognitivo, sino también de su interacción social y de los factores ambientales. En consecuencia, es frecuente recurrir a elementos como premios para estimular o desarrollar la capacidad de motivación, sobre todo en las primeras etapas de la vida. Entre los factores ambientales cobra una especial relevancia el entorno familiar, ya que se ha constatado que algunas situaciones que vivían estos pacientes hace algunas décadas, como el aislamiento, el rechazo social o la falta de estimulación, influyen negativamente en el desarrollo de su personalidad, mientras que un entorno familiar propicio favorece el desarrollo psicoafectivo, especialmente en términos de autocontrol y expresividad (139).

Es imprescindible que los padres comprendan el importante papel que tienen que desempeñar en muchas fases del tratamiento odontológico. En primer lugar, deben promover una actitud positiva del paciente hacia el proceso terapéutico que se va a iniciar, ya que en muchos casos éste no va a ser consciente de la necesidad del mismo ni del beneficio que se pretende conseguir. Además, deberán ayudar a motivarle para que asuma que es imprescindible su colaboración en aspectos críticos de las sesiones clínicas (139).

Como ya se mencionó, las personas con SD presentan problemas sustanciales con el lenguaje, que incluyen desde las dificultades fonológicas hasta las limitaciones de la capacidad de comprensión. Además, pueden existir otros factores como la pérdida de audición, que también van a condicionar la comunicación. Es importante conocer la gradación de estos potenciales condicionantes a través de los padres, para poder establecer el mayor nivel posible de comunicación con el paciente. La presencia de alguno de los padres en la consulta dental durante las primeras sesiones, puede ser útil para orientar al clínico sobre la capacidad de lenguaje y los términos que están empleando, algo fundamental para generar un clima de confianza. Para ayudar a mejorar la comunicación con el paciente y para explicarle el tratamiento, puede ser útil el empleo de herramientas visuales como fotografías, cómics, pictogramas, etc (139).

En la mayoría de los casos, los pacientes SD se van a mostrar en el sillón dental espontáneos, afables y confiados, con un nivel de cooperación suficiente para llevar a cabo el tratamiento. A menudo, responden bien a la motivación mediante pequeñas recompensas como pueden ser unos guantes y una mascarilla al acabar la visita. Es muy útil indagar si este tipo de estrategias pueden ayudar a mejorar su colaboración, especialmente durante las primeras visitas (139).

Se ha sugerido que es más conveniente citar al paciente a primera hora de la mañana para que acuda más descansado y tolere mejor las sesiones. También, en principio, se recomienda que las primeras citas sean más de “desensibilización” que de tratamiento activo, para facilitar que se familiarice con el personal de la clínica, el instrumental y otras peculiaridades del entorno del box dental, como son los ruidos o determinados olores. Con respecto a la duración de las visitas, algunos autores apuntan

que suelen prolongarse más de lo habitual para poder proporcionar más explicaciones al paciente, pero sin extenderse en demasía ya que suelen impacientarse en el sillón (139).

Algunas pacientes SD pueden mostrarse ansiosos, obstinados y resistentes al tratamiento dental. Cuando su manejo es muy complicado debe plantearse la aplicación de otras técnicas de control conductual como la premedicación y en algunos casos se ha sugerido incluso el uso de anestesia general (139).

Las necesidades en cuanto a salud bucal en las personas con Discapacidad Intelectual son complejas y pueden estar relacionadas con anomalías congénitas o del desarrollo subyacentes, así como con la incapacidad de recibir tratamiento adecuado, y una atención profesional para mantener la salud bucal. Las investigaciones sugieren que las personas con discapacidad intelectual, sean o no Síndrome de Down, tienen más probabilidades de tener una higiene bucal deficiente, enfermedad periodontal y posiblemente más caries que las personas sin discapacidad. Muchos estudios han examinado la salud oral de varios grupos de personas con discapacidad intelectual, incluidos niños, pacientes institucionalizados, grupos étnicos específicos, etc. A continuación, se mencionarán algunos estudios para analizar el rol de la discapacidad intelectual en distintos grupos, entre ellos, pacientes con Síndrome de Down (1).

Ya en el 2001, Gabre y cols. quisieron analizar los cambios longitudinales de la salud bucal en un grupo de personas con discapacidad intelectual, asumiendo que una atención dental preventiva prolongada, sistemática e individualizada tiene el potencial de igualar las diferencias en la prevalencia de enfermedades orales en personas con discapacidad intelectual. Para eso, participaron 124 personas de entre 21 y 40 años de edad en 1990, de las cuales, 32 eran personas con SD, y a las cuales se les realizó un seguimiento por 8,5 años. La incidencia y la prevalencia de caries, la incidencia de la mortalidad dental y la pérdida ósea interproximal se registraron a partir de exámenes clínicos y radiografías bitewing. Los pacientes visitaron la clínica dental para recibir atención dental preventiva en promedio cada tres meses durante el seguimiento. La incidencia de caries fue baja, con un promedio de 0,51 nuevas lesiones por año. Las personas con síndrome de Down tuvieron una menor incidencia y prevalencia de caries en comparación con aquellos con otros diagnósticos de discapacidad intelectual; de las 10 personas sin ninguna experiencia de caries dental en el presente estudio, 9 eran personas SD. Durante los 8,5 años, participantes habían perdido en promedio 1,82 dientes, y la causa principal fue la periodontitis. Las personas con peor cooperación con el tratamiento dental habían perdido la mayoría de los dientes. El promedio anual de pérdida ósea en todos los sujetos fue de 0.03 mm. Las personas con síndrome de Down tuvieron una mayor pérdida ósea en comparación con aquellos con otros diagnósticos de discapacidad intelectual. Así, la mayor parte de las personas con discapacidad intelectual mostraron una salud oral satisfactoria, por lo que una atención dental preventiva prolongada, sistemática e individualizada podría igualar las diferencias en la prevalencia de enfermedades orales en personas con discapacidad intelectual. Sin embargo, la atención especial debe centrarse en dos subgrupos de personas con discapacidad intelectual con un riesgo evidente de deterioro de la salud oral, es decir, aquellos pacientes con poca capacidad para cooperar con el tratamiento dental y personas con síndrome de Down. Con la excepción de estos grupos, la prevalencia de enfermedades

orales puede mantenerse baja en las personas con discapacidad intelectual que reciben una atención dental preventiva individualizada utilizando las medidas generalmente disponibles (140).

Anders y Davis en 2010 publicaron una revisión para examinar la literatura disponible sobre la salud oral de los adultos con discapacidad intelectual para determinar si existen diferencias en el estado de la salud oral entre estos pacientes y la población en general. Se incluyeron 27 estudios; y con dos excepciones, estos estudios encontraron que las personas con D.I. tienen una higiene bucal más pobre que la población general. El nivel de higiene bucal se correlacionó con muchos factores, incluidos la edad, tipo de cuidador, y discapacidad física. La evidencia también apoya firmemente que las personas con D.I. tienen una mayor prevalencia y una mayor gravedad de enfermedad periodontal que la población general. Esto se ha demostrado ampliamente en personas con síndrome de Down, pero también en D.I. no relacionada con SD, y otras formas de discapacidad, incluido el autismo. Al contrario, la mayoría de los estudios concluyeron que las tasas de caries en personas con D.I. eran similares que las de la población general, o incluso menores. Sin embargo, los niveles de caries no tratadas fueron consistentemente más altas en personas con D.I. (120).

Para los autores, la evidencia respalda la idea de que las personas con DI tienen niveles de biofilm más altos y una higiene oral más deficiente que la población general. Si bien los adultos con D.I. no son un grupo homogéneo en términos de salud oral, la mayoría de las personas con D.I., cualquiera sea su causa, carecen de la destreza manual requerida para un buen control de su propia placa bacteriana. La falta de coordinación física y las habilidades cognitivas limitan la capacidad de completar de forma independiente tareas secuenciales, como, por ejemplo, el cepillado de dientes. En muchos casos, y si no en todos, la higiene oral de una persona con D.I. depende del conocimiento, la actitud y las acciones de su cuidador, pero en muchas ocasiones los cuidadores reciben la capacitación mínima para proveer cuidados orales específicos dependiendo del paciente. La falta de supervisión adecuada y constante y la actitud negativa hacia la salud dental por parte del cuidador han sido citadas como obstáculos para una buena salud oral. Debido a que la enfermedad periodontal tiene una fuerte correlación negativa con la higiene oral, no sorprende que las personas con D.I. también presenten más enfermedad periodontal. En todos los estudios en los que se midió la enfermedad periodontal, las personas con D.I. tenían gingivitis y periodontitis más prevalentes y más graves. Los autores enfatizan que, en el subgrupo de personas con SD, la cantidad de placa bacteriana presente no explica completamente la gravedad de la enfermedad periodontal. Por lo tanto, se debe considerar que, dentro del grupo de pacientes con D.I., las personas con SD tienen factores de riesgo adicionales para la enfermedad periodontal; factores de riesgo que hemos mencionado a lo largo de este trabajo, pero que básicamente es el deterioro de la inmunidad mediada por células y humoral, la disminución de las respuestas fagocítica y quimiotáctica, las acciones alteradas de las enzimas derivadas del huésped y bacterianas y las mayores cantidades de prostaglandina E2 (120).

En cuando a los índices de caries, llama la atención que sean más bajos o, en el peor de los casos, iguales a las de la población general. Una explicación parcial puede ser que, en muchos entornos institucionales y grupales, los residentes reciben una dieta bien balanceada, con una ingesta supervisada de carbohidratos refinados. También se

ha sugerido que la prevalencia de caries es baja debido a la extracción temprana de los dientes con caries, o por razones periodontales. Además, los estudios revisados por estos autores informan una baja proporción de dientes restaurados en comparación con los dientes cariados y extraídos. Esto sugiere que las personas con D.I. reciben menos tratamiento dental que la población general, y que cuando se realiza el tratamiento es más probable que sea en forma de extracción dental en lugar de restauración o terapia de los dientes afectados (120).

En el año 2010, Khocht y cols. realizaron un estudio cuyo objetivo fue comparar el estado periodontal entre personas con y sin SD para determinar la influencia de la discapacidad intelectual en la salud periodontal, y evaluar también la influencia del nivel socioeconómico, la higiene dental personal y los controles dentales profesionales. Para ello incluyó en su estudio a 3 grupos de personas: un **grupo control** con 88 personas (hombres: 42%), promedio de edad:  $40.8 \pm 11.9$ , rango: 18 a 73 años; un grupo **Síndrome de Down (SD)** con 55 pacientes (hombres: 52.7%), promedio de edad:  $36.2 \pm 9.8$ , rango: 18 a 56 años; y un grupo con 74 personas con **discapacidad intelectual no Down (DI)** (hombres: 58.1%) con un promedio de edad de  $45.9 \pm 13.7$ , rango: 22 a 84 años. Ninguno de los pacientes era fumador. La evaluación periodontal incluyó índice de placa (PI), índice gingival (GI), sangrado al sondaje (BOP) y pérdida de inserción (AL). Se registraron caries, dientes faltantes, las medidas de higiene dental personal y la frecuencia de la atención dental profesional. La mayoría de los participantes se cepillaban los dientes al menos una vez al día, pero no usaban hilo dental. Ambos grupos, SD y DI tenían significativamente más dientes perdidos, más BOP y niveles más altos de GI y PI que el grupo control. Los pacientes con SD tenían más pérdida de inserción (AL) que los otros dos grupos. A pesar de niveles comparables de atención dental profesional, los pacientes con SD y DI tenían niveles más altos de inflamación gingival y placa que el grupo control, pero sólo el grupo SD mostró niveles elevados de AL, por lo que se sugiere que la pérdida de inserción (AL) en personas SD no es atribuible a la discapacidad cognitiva, sino que debe ser causada por otras variables y no por factores demográficos, de higiene y de atención profesional. A pesar de los niveles más altos de inflamación gingival, la AL fue similar en el grupo DI y en el grupo control. Esto sugiere que la atención dental profesional periódica puede ser útil para prevenir la progresión de la inflamación gingival a una lesión periodontal destructiva en personas con D.I. En personas con SD, el cuidado dental profesional fue menos efectivo para minimizar la pérdida de inserción periodontal en presencia de niveles más altos de placa bacteriana e inflamación gingival. Los autores sugieren que la periodontitis en personas con SD está influenciada por factores más allá de la acumulación bacteriana y la inflamación gingival, insistiendo en la importancia del factor inmunitario. Algunos hallazgos interesantes adicionales incluyen la asociación positiva entre los síntomas de la enfermedad periodontal y el resultado positivo al asociar un enjuague bucal; también la falta de caries en este grupo, lo que indica que un programa de cuidado dental periódico fue eficiente para controlar la caries. Los autores concluyen finalmente que el aumento de la pérdida de inserción periodontal en pacientes con SD no se asoció con el nivel socioeconómico, la atención dental profesional o la discapacidad intelectual, y sugieren que la patogenia de la enfermedad periodontal en pacientes con SD no se rige por los factores de riesgo conocidos en la población general (141).

## CONCLUSIONES

En base a todo lo expuesto podemos concluir lo siguiente:

- El Síndrome de Down es la alteración genética más frecuente y la principal causa diagnosticada de discapacidad intelectual de origen congénito, ocasionada por la presencia de un tercer cromosoma en el par número 21. Este exceso de material genético en las células del organismo conlleva a una desregulación en la expresión de ciertos genes, lo que se traduce en las características dismórficas y en la patogénesis de las anomalías neurológicas, inmunológicas, endocrinas y bioquímicas que son características del Síndrome de Down.
- Además de la discapacidad intelectual, los trastornos motores y la dismorfología, los pacientes con SD presentan trastornos sistémicos, tales como anomalías cardiovasculares, inmunológicas, hematológicas, respiratorias, neurológicas y musculoesqueléticas. Los pacientes con SD también tienen una mayor prevalencia de disfunción de ciertos órganos, como el esófago y la glándula tiroides.
- En cuanto a la Inmunidad Innata, está claramente afectada en los niños SD: el número de células NK está disminuido y por lo tanto su función; está reducida también la fagocitosis y la quimiotaxis de los polimorfonucleares y monocitos; por lo que se ve afectada la primera línea de defensa contra virus y bacterias. En cuanto a la Inmunidad Adaptativa, se detecta una involución temprana del Timo, una maduración anómala con una producción reducida de células T CD4 y CD8, y un menor nivel de citotoxicidad para hacer frente a los agentes patógenos. Al existir una función deficiente de los linfocitos T helper se genera un control inadecuado de la activación y proliferación de los linfocitos B, esto resulta en una combinación de linfocitopenia B profunda e hipergammaglobulinemia.
- Los niños con síndrome de Down son predominantemente braquicéfalos, asociado a una reducción general del tamaño de la cabeza y un hueso occipital aplanado, hipoplasia del tercio medio facial con desviaciones en la forma, tamaño y/o posición del maxilar y la mandíbula. También se observa una depresión ósea nasal y perfil facial plano, paladar alto, hipotonicidad de los músculos periorales, lengua relativamente grande, protuberante e hipotónica, una orofaringe estrecha, estrabismo y anomalías dentales de número y forma.
- Las anomalías dentomaxilares más frecuentes provienen de las alteraciones en el esqueleto craneofacial, originando variaciones en la oclusión, identificadas como mordida abierta anterior, mordida cruzada y proinclinación de los dientes anteriores; lo que tiene un impacto considerable en las funciones del sistema estomatognático, tales como masticar, tragar y hablar.
- Los niños con síndrome de Down tienen una notable resistencia a la caries dental y al menos la mitad de ellos están libres de caries. Esto puede estar relacionado, en parte, con una anatomía dental más simple con pocas fisuras profundas; concentraciones aumentadas de cloruro de sodio y bicarbonato en saliva, que en conjunto contribuyen a un mayor efecto amortiguador, reduciendo así la oportunidad y la duración del ataque ácido de la caries; la erupción retardada; el diámetro mesiodistal menor con diastema resultante; entre otros. Independientemente de los factores favorables mencionados

anteriormente, el dentista no debe subestimar la aparición de caries dental en este grupo de niños.

- Las personas con SD presentan una alta prevalencia y mayor severidad de enfermedad periodontal en comparación con aquellas personas no SD, y la pérdida de inserción de los tejidos periodontales comienza a temprana edad; es de avance rápido, y se caracteriza por inflamación gingival severa, pérdida de inserción periodontal, pérdida radiográfica de hueso alveolar y a menudo hay grandes cantidades de depósitos y cálculo. De esta forma se constituye la enfermedad periodontal como causa importante de pérdida temprana de dientes entre individuos SD, siendo la zona incisiva inferior, la primera y más afectada, seguida de los primeros molares superiores.
- Anormalidades intrínsecas del sistema inmune pueden predisponer a estas personas a distintas infecciones. Dado que la enfermedad periodontal se inicia por infecciones bacterianas, resulta razonable pensar que esta inmunidad reducida facilitaría la colonización del biofilm subgingival por especies microbianas periodontopatógenas virulentas. Asumiendo ésto, dicha presencia microbiana elevada, sin oposición y sin control, induciría una intensa reacción inflamatoria dentro de los tejidos gingivales, lo que conduciría a una producción elevada de enzimas degradantes y alteraría la remodelación ósea. El resultado final de estos cambios inflamatorios inducidos sería la pérdida y la destrucción del periodonto y, finalmente, la pérdida de los dientes.
- Estudios microbiológicos confirman la colonización temprana de importantes patógenos periodontales en niños y adolescentes con SD. Sin embargo, el perfil microbiano subgingival de adultos SD no difiere al de adultos no SD; por lo que es la inmunidad reducida en jóvenes SD la que facilitaría la colonización temprana. Esto sugiere que la respuesta del hospedero a la misma bacteria es diferente entre personas con SD y sin SD.
- Para entender la patogénesis de la Periodontitis en pacientes Síndrome de Down, se deben considerar múltiples factores. La disminución del flujo salival acompañado de una producción reducida de anticuerpos salivales y una quimiotaxis de neutrófilos defectuosa facilitan la temprana colonización microbiana en la región dentogingival, lo cual permite que sea más fácil para los patógenos periodontales lograr establecerse. La fuerte presencia microbiana inicia una intensa respuesta inmune/inflamatoria gingival caracterizada por la presencia de un gran número de macrófagos y linfocitos en los tejidos gingivales. Los anticuerpos específicos pueden ayudar a contener la infección microbiana. Macrófagos y otras células residentes gingivales (fibroblastos) parecen estar involucrados en la alta producción de enzimas degradantes. Los neutrófilos, frustrados en su función, también pueden liberar sus enzimas degradantes extracelularmente en los tejidos gingivales y la lesión tisular libera metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas). Estas enzimas degradantes y las prostaglandinas finalmente también participarán en la destrucción acelerada del tejido periodontal.
- Desde el punto de vista de la prevención y el tratamiento de la enfermedad periodontal en el SD, se enfatiza en la real importancia del rol que cumple el círculo cercano al paciente SD. Cualquier instrucción de higiene oral debería ser entregada tanto al paciente como a su familia o a su cuidador.

- La atención dental preventiva continua, sistemática e individualizada, la estrecha vigilancia de los hábitos de higiene oral y la limpieza profesional frecuente es efectiva para suprimir la gravedad y detener la progresión de las enfermedades periodontales en pacientes SD.
- Es de gran importancia la monitorización periodontal temprana en niños y adolescentes con SD el cual debe incluir la educación en cuanto a técnicas de higiene, la remoción regular del biofilm y un examen oral minucioso para controlar y mantener un estado periodontal saludable y estable. La prevención, con técnicas de motivación, es posible y efectiva en personas con SD, aunque presenten una coordinación motora y un control neuromuscular disminuido.
- Si las acciones mecánicas son insuficientes, deben asociarse con elementos de control químico del biofilm dental. Entre ellos, la CHX ha demostrado reducción de las bacterias de la biopelícula hasta en un 62%. Otra sustancia química con un papel fundamental en la motivación es el revelador de placa bacteriana. Esta sustancia permite identificar claramente el biofilm dental por parte de pacientes, padres y cuidadores, particularmente en áreas conflictivas donde la eliminación por procedimientos de higiene oral es más difícil. Por lo tanto, los pacientes posiblemente se sienten motivados a cepillarse más a fondo y con mayor dedicación.
- En caso de requerir tratamiento bajo anestesia general se debe realizar una revisión cuidadosa y sistemática del estado del paciente. Se deben chequear los principales problemas específicos, especialmente los que pueden afectar a las vías respiratorias y a la columna cervical (inestabilidad atloaxoidea), la sensibilidad al dolor, el reflujo gastroesofágico. En la visita preoperatoria, se deberá evaluar la función tiroidea y la glicemia; esto porque el hipotiroidismo puede influir en la aparición de hipotermia e hipoxia postoperatoria. El sistema respiratorio de estos pacientes se presenta con un tubo traqueal de menor diámetro, alta incidencia de hipertrofia adenoidal, bóveda palatina alta y angosta, un menor volumen de las vías superiores por la hipoplasia facial y nasal y la existencia de infecciones preoperatorias recurrentes del tracto respiratorio. Los desafíos cardiovasculares incluyen una predisposición a hipertensión pulmonar como consecuencia de la hipoxemia crónica secundaria a las infecciones respiratorias, alteraciones del endotelio vascular, hipoventilación debida a la hipotonía muscular y presencia de apneas obstructivas del sueño. En el caso de requerir sedación intravenosa, aumenta el riesgo de disminución de la saturación de oxígeno periférico; además, se espera una recuperación tardía después de la administración de midazolam.
- En relación a la rehabilitación de pacientes SD con implantes oseointegrados, se determinó que el SD no es una contraindicación para la instalación de implantes, pero son múltiples los factores que complican la sobrevivencia del implante. Entre ellos se ha mencionado el volumen óseo, y los adultos SD presentan, independiente del género, una masa ósea menor, una resistencia reducida a las infecciones, un hueso alveolar osteoporótico, macroglosia y una pobre cooperación por parte del paciente. Sin embargo, más allá de la falta de cooperación, lo que más influye es la dificultad para comunicarse con el paciente, al no poder verificar si las instrucciones postoperatorias se siguen adecuadamente, considerando que la función masticatoria implantosoportada tiene una coordinación neuromuscular diferente a la de una

oclusión natural, y que no se pueden excluir los hábitos de apretamiento dentario, la presión lingual y los cambios en la propiocepción.

- La discapacidad intelectual, que acompaña a este síndrome se origina debido al exceso de material genético que actúa en el cerebro disminuyendo la producción de neuronas. Esto hace que el cerebro sea más pequeño, con una repercusión más marcada en determinadas regiones, afectando también la maduración neuronal, siendo las neuronas más pequeñas y con menos capacidad de conectarse entre sí. Es por eso que las personas SD tienen menos neuronas corticales y además cada una de ellas forma menos sinapsis con las demás. Todo esto influye en la capacidad de atención, la memoria y las funciones cognoscitivas, todas ellas disminuidas. La corteza auditiva está especialmente afectada, el menor número de neuronas y sinapsis en estas regiones altera la formación de los circuitos implicados en las funciones del lenguaje. La menor producción neuronal altera también la génesis del hipocampo, imprescindible para la memoria y el aprendizaje; del cerebelo, implicado en la atención, la memoria, el aprendizaje y el lenguaje, y del cuerpo calloso, encargado de la comunicación interhemisférica.
- Sin embargo, más allá de hablar de “discapacidad”, hablaremos de limitaciones en las capacidades cognitivas y adaptativas de estos pacientes; que se manifiestan de forma variable entre las personas SD, por lo que la evaluación y la intervención rehabilitadora deben atender, no sólo a las particularidades del síndrome, sino a las características individuales de cada persona. Los niños SD presentan un ritmo de aprendizaje más lento que los niños de su misma edad con un desarrollo típico; no obstante, son capaces de adquirir conocimientos, habilidades y destrezas a lo largo de toda su vida, si cuentan con los apoyos adecuados.
- En lo que respecta a la comunicación, presentan una adecuada evolución en la utilización de gestos para comunicarse, pero muestran mayor dificultad para el habla, de modo que entienden más de lo que pueden decir. En la cognición, es mejor el procesamiento y recuerdo de la información visual (lo que ven) que el de la información verbal (lo que oyen). Esta información resultará muy útil para desarrollar los métodos más eficaces para enseñar y ayudar a que los niños y adolescentes progresen en las distintas áreas de su vida.
- Recomendaciones básicas que pueden facilitar el proceso de aprendizaje en la población con síndrome de Down: utilizar apoyo visual, fraccionar la información, estimular el contacto visual y la atención sostenida, fraccionar el tiempo por actividad y aumentarlo de forma progresiva, siempre en relación con el esfuerzo mental que dicha actividad supone, ofrecer tiempo suficiente para las respuestas, trabajar las rutinas y la autonomía, y evitar respuestas mecánicas potenciando el razonamiento con elementos de la vida diaria, dándole un sentido práctico a dicho aprendizaje.
- Distinto es el manejo cuando las personas SD tienen algún grado de trastorno del espectro autista (TEA). Este diagnóstico en personas SD es un desafío, ya que los déficits de comunicación y habilidades sociales (propios del TEA) pudieran atribuirse al déficit cognitivo de las personas con SD, entre ellos, los problemas de conducta, y otras características como un comportamiento más estereotipado, lenguaje repetitivo, hiperactividad y autolesiones. La presentación de TEA en niños con SD no es únicamente el resultado del nivel de DI, sino que parece ser una condición distinta. Sin

---

embargo, cuanto más profunda es la DI del niño SD, mayor es el riesgo de presentar un TEA coexistente.

- En la mayoría de los casos, los pacientes SD se van a mostrar en el sillón dental espontáneos, afables y confiados, con un nivel de cooperación suficiente para llevar a cabo el tratamiento. A menudo, responden bien a la motivación mediante pequeñas recompensas. Se ha sugerido citar al paciente a primera hora de la mañana para que acuda más descansado y tolere mejor las sesiones. También, en principio, se recomienda que las primeras citas sean de “desensibilización” para que el paciente se familiarice con el personal de la clínica, el instrumental y otras características del box dental, como son los ruidos o determinados olores. Algunos pacientes SD pueden mostrarse ansiosos, obstinados y resistentes al tratamiento dental. Cuando su manejo es muy complicado debe plantearse la aplicación de otras técnicas de control conductual como la premedicación y el uso de anestesia general.
- Las personas con Discapacidad Intelectual, cualquiera sea su causa, tienen niveles de biofilm más altos y una higiene oral más deficiente que la población general, al carecer de la destreza manual requerida para un buen control de su propia placa bacteriana. En muchos casos, y si no en todos, la higiene oral de una persona con D.I. depende del conocimiento, la actitud y las acciones de su cuidador. Sin embargo, en el subgrupo de personas con SD, la cantidad de placa bacteriana presente no explica completamente la gravedad de la enfermedad periodontal. Por lo tanto, dentro del grupo de pacientes con DI, las personas con SD tienen factores de riesgo adicionales para la enfermedad periodontal; factores de riesgo que hemos mencionado a lo largo de este trabajo.

## SUGERENCIAS

- La obesidad se ha considerado un factor de riesgo para muchos trastornos crónicos como la hipertensión, la diabetes tipo 2, la dislipidemia y la arteriosclerosis. La obesidad a su vez podría estar asociada a una alteración de la respuesta inmune y a un aumento de enfermedades infecciosas como la periodontitis. Por tanto, una asociación entre obesidad y periodontitis tendría importantes implicaciones para la salud. Sería interesante analizar esta posible relación en el Síndrome de Down, aportando nueva evidencia, y desde ya incorporar la conserjería y educación en cuanto a alimentación saludable, desde nuestro rol como odontólogo.
- Como enfatizamos muchas veces a lo largo de este estudio, la prevención es la clave para evitar el inicio y progresión de la enfermedad periodontal. Sería interesante que se diseñara, dentro del contexto de un plan preventivo, material didáctico con un diseño inclusivo, proponiendo diseños sensoriales que apoyen la estimulación y motivación; por ejemplo, apoyándose en material visual y táctil, evaluando el efecto de la distracción audiovisual sobre el comportamiento en el sillón de niños con síndrome de Down (SD) durante la atención odontológica.
- Evaluar las implicancias odontológicas de la comorbilidad de los trastornos del espectro autista (TEA) en el síndrome de Down (SD). Si bien se informa que los niños con estos problemas de salud tienen más deterioro cognitivo y presentan puntajes de CI significativamente más bajos, también demuestran diferencias en las habilidades del lenguaje social y expresivo en comparación con sus iguales con SD solamente. Más que eso, los pacientes con comorbilidad de SD y TEA exhiben un comportamiento atípico manifestado por ansiedad estereotipada y aislamiento social en comparación con personas SD. Crear pautas de atención y manejo odontológico de esta comorbilidad, colaboraría a acercar la atención a estos pacientes y sus familias.
- Dentro de los distintos aspectos donde podemos realizar intervenciones para mejorar la calidad de vida de los pacientes SD se encuentra la Terapia Miofuncional. Como se ha mencionado en este estudio, estos pacientes presentan distintos problemas funcionales, para succionar, tragar, masticar y hablar, además de la respiración bucal. Sería interesante analizar en futuros estudios, distintas posibilidades de mioterapia, que podría normalizar funciones orales como la deglución, la respiración y la articulación. Este tipo de terapia miofuncional debe considerarse no sólo como un complemento del tratamiento de ortodoncia, sino también como un soporte esencial para el desarrollo del complejo cráneo-mandibular-oclusal y establecer funciones orofaciales y nasales normalizadas y así mejorar su vida social. Lo ideal es que este análisis pueda estar al alcance de todos los odontólogos, principalmente aquellos que realizan atención primaria, para que puedan intervenir en edades tempranas.

## RESUMEN

Síndrome de Down (SD) es la alteración genética más frecuente, caracterizada por una copia extra del cromosoma 21. Este exceso de material genético conlleva a una desregulación en la expresión de ciertos genes, causando anomalías neurológicas, inmunológicas, endocrinas y bioquímicas. Las comorbilidades múltiples requieren consideraciones especiales en su manejo odontológico. Presentan menor incidencia de caries, pero mayor incidencia de Enfermedad Periodontal (EP) a edades tempranas y de forma agresiva. Son múltiples factores implicados, factores locales como falta de higiene oral y factores secundarios como empuje lingual o maloclusiones. Existe una colonización temprana de patógenos periodontales, pero el perfil microbiano subgingival no difiere al de adultos no SD. La exagerada respuesta frente al ataque bacteriano no puede justificarse sólo por la higiene oral deficiente, o por la discapacidad intelectual. La disfunción de los neutrófilos (quimiotaxis), alteraciones de los linfocitos T y B, sobreexpresión de mediadores inflamatorios y enzimas proteolíticas son una serie de factores sistémicos implicados en la patogénesis de la enfermedad. Arteriolas y capilares estrechos, hipoxia de los tejidos especialmente en la zona anteroinferior y la alteración del colágeno explican la mayor afectación periodontal en los incisivos inferiores. Se ha demostrado que la terapia periodontal es efectiva a pesar del compromiso inmunológico. La atención requerirá enfoques altamente individualizados que incluyan estrategias conductuales y terapéuticas. La mejor oportunidad para optimizar la salud bucal de personas con necesidades especiales reside en el desarrollo de una prevención efectiva, considerando estrategias para fomentar el autocuidado y, en particular, el rol fundamental del cuidador.

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Federación Iberoamericana de Síndrome de Down. Programa Iberoamericano de Salud para Personas con Síndrome de Down. 2015. Disponible en: <http://www.fiadown.org/web/wp-content/uploads/2018/06/Programa-Iberoamericano-de-Salud-PDF.pdf>
2. Federación Española de Síndrome de Down. Disponible en: <http://www.sindromedown.net/sindrome-down/>
3. Ke X, Liu J. (trad. por Irrázaval M, Martín A, Prieto-Tagle F, Fuertes O). Discapacidad Intelectual. Manual de Salud Mental Infantil y Adolescente de la IACAPAP (Asociación Internacional de Psiquiatría del Niño y el Adolescente y Profesionales Afines) 2017. Section C: Developmental Disorder:1-28.
4. Servicio Nacional de Discapacidad, Ministerio de Desarrollo Social, Gobierno de Chile. II Estudio Nacional de la Discapacidad 2015. Disponible en: [https://www.senadis.gob.cl/pag/355/1197/ii\\_estudio\\_nacional\\_de\\_discapacidad](https://www.senadis.gob.cl/pag/355/1197/ii_estudio_nacional_de_discapacidad)
5. Abanto J, Ciamponi AL, Francischini E, Murakami C, Medeiros de Rezende N, Gallottini, M. Medical problems of patients with Down syndrome. *Spec Care Dentist* 2011;31(6):197-203.
6. Frydman A, Nowzari H. Down Syndrome-Associated Periodontitis: A Critical Review of the Literature. *Compend Contin Educ Dent*. 2012 May;33(5):356-61.
7. Mubayrik AB. The Dental Needs and Treatment of Patients with Down Syndrome. *Dent Clin North Am*. 2016 Jul;60(3):613-26.
8. Ferreira R, Michel RC, Gregghi SL, Resende ML, Sant'Ana AC, Damante CA, Zangrando MS. Prevention and Periodontal Treatment in Down Syndrome Patients: A Systematic Review. *PLoS One*. 2016;11(6): e0158339.
9. Khocht A, Albandar JM. Aggressive forms of periodontitis secondary to systemic disorders. *Periodontol* 2000. 2014 Jun;65(1):134-48.
10. Ram G y Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011 Apr;164(1):9-16.
11. Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EM, Tybulewicz V. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Disease Models & Mechanism*. 2011(4):586-595.
12. Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr*. 2011; 82(2):105-112.
13. Nazer J, Cifuentes, L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010. *Rev Med Chile*. 2014; 142: 1150-1156.
14. Rutter S. 2002. The genetics of Down's syndrome. Published 2002. Disponible en: <http://www.intellectualdisabilityinfo/diagnosis/downs-syndrome>.
15. Penrose LS. The relative effect of paternal and maternal age in mongolism. *Journal of Genetics*.1933; 27:219-224.

- 
16. Hultén MA, Patel S, Jonasson J, Iwarsson E. On the origin of the maternal age effect in trisomy 21 Down syndrome: the Oocyte Mosaicism Selection model. *Reproduction*. 2010 Jan;139(1):1-9.
  17. Desai SS. Down síndrome. A review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84:279-85.
  18. López Moralez PM, López Pérez R, Parés Vidrio G, Borges Yáñez A, Valdespino Echaury, L. Reseña histórica del síndrome de Down. *Revista ADM*. 2000 Sep-Oct; LVII (5):193-199.
  19. Patterson, D. The causes of Down syndrome. *Scientific American*. 1987 Aug; Vol. 257 (2), 52 - 61.
  20. Fillat C, Bofill-De Rosa X, Santos M, Martín E, Andreu N, Villanueva E. Identificación de genes clave implicados en el síndrome de Down mediante terapia génica. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*. 2014;18(2):21-28.
  21. Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M. Down Syndrome: Current Status, Challenges and Future Perspectives. *Int J Mol Cell Med*. 2016;5(3):126-131.
  22. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. *Am J Med Genet A*. 2015 Jan;167A (1):26-39.
  23. Saldarriaga W, Rengifo-Miranda H, Ramírez-Cheyne J. Trisomy 18 syndrome: A case report. *Rev Chil Pediatr*. 2016 Mar-Apr;87(2):129-36.
  24. Tsukada K, Imataka G, Suzumura H, Arisaka O. Better Prognosis in Newborns with Trisomy 13 Who Received Intensive Treatments: A Retrospective Study of 16 Patients. *Cell Biochem Biophys*. 2012; 63:191–198.
  25. Ribate Molina MP, Puisac Uriel B, Ramos Fuentes FJ. Trisomía 13 (Síndrome de Patau). *Protoc diagn ter pediatr*. 2010;1:91-95.
  26. Nazer J, Antolini M, Juárez ME, Cifuentes L, Hubner ME, Pardo A, Castillo S. Prevalencia al nacimiento de aberraciones cromosómicas en el Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1990-2001. *Rev. Med. Chile*. 2003 Jun;131(6).
  27. Tsilingaridis, G. Inflammatory response in periodontal tissue in children with Down Syndrome. Published by Department of Dental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden, 2013.
  28. Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré M. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: The past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics in Medicine*. 2009;11(9):611-616.
  29. Abdel-Salam E, Abdel-Meguid I, Korraa S. Assessment of immune function in Down syndrome patients. *The Egyptian Journal of Medical Human Genetics*. 2013;14: 307–310.
  30. Ruiz E. Evaluación de la capacidad intelectual en personas con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down*. 2001;18: 80-88.

- 
31. Bull, M. Health Supervision for Children with Down Syndrome. *Pediatrics*. 2011; 128: 393–406.
  32. Capone G, Chicoine B, Bulova P, Stephens M, Hart S, Crissman B, Videlefsky A, Myers K, Roizen N, Esbensen A, Peterson M, Santoro S, Woodward J, Martin B, Smith D. Co-occurring medical conditions in adults with Down syndrome: A systematic review toward the development of health care guidelines. *Am J Med Genet*. 2018;176A:116–133.
  33. Ko JM. Genetic Syndromes associated with Congenital Heart Disease. *Korean Circ J*. 2015 Sep;45(5):357-61.
  34. Casaldáliga, J. Síndrome de Down y cardiopatías. Conferencia organizada por Down España y Fundación Catalana Síndrome de Down, Barcelona 9 de junio 2010.
  35. F. Núñez Gómez, J.L. López-Prats Lucea. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr*. 2012; 68(6): 415-420.
  36. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. Cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años. Serie guías clínicas MINSAL. 2010 Dic; 2da Edición.
  37. Lizama Calvo M, Cerda Lorca J, Monge Iriarte M, Carrillo Mayanquer I, Clavería Rodríguez C, Castillo Moya A. Hospital morbidity and mortality in children with Down's syndrome: Experience in a university hospital in Chile. *Rev Chil Pediatr* 2015; 87 (2):102-9.
  38. Donoso E, Vera C. Rising infant mortality in down syndrome in Chile from 1997 to 2013. *Rev Med Chile* 2016; 144: 1432-1439.
  39. Satgé D, Seidel MG. The Pattern of Malignancies in Down Syndrome and Its Potential Context With the Immune System. *Front Immunol*. 2018 Dec 19;9:3058.
  40. Morgan J. Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome? *Spec Care Dentist*. Sep-Oct 2007;27(5):196-201.
  41. Yavuzylimaz E, Ersoy F, Sanal O, Tezcan I, Ercal D. Neutrophil chemotaxis and periodontal status in Down's syndrome patients. *J Nihon Univ Sch Dent* 1993;35:91-5.
  42. Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clinical & Experimental Immunology*. 2009; 156 (2): 189-193.
  43. Dixon N, Kishnani PS, Zimmerman S. Clinical manifestations of hematologic and oncologic disorders in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 Aug 15;142 C(3):149-57.
  44. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:442-449.
  45. Alpera R, Morata J, López MJ. Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* 2012; 68(6): 440-444.

- 
46. Arumugam A, Raja K, Venugopalan M, Chandrasekaran B, Kovanur Sampath K, Muthusamy H. Down syndrome-A narrative review with a focus on anatomical features. *Clin Anat*. 2016 Jul;29(5):568-77.
47. Limbrock GJ, Hoyer H, Scheying H. Regulation therapy by Castillo-Morales in children with Down syndrome: Primary and secondary orofacial pathology. *Journal of dentistry for children*. 1990 Nov-Dec;57(6):437-41.
48. Areias C, Sampaio–Maia B, Macho V, Norton A, Macedo P y de Andrade DC. Oral Health in Down Syndrome. Research Gate. September 2015. Chapter 3: 44-68.
49. Andrade C, Tavares P, Rebelo P, Palha M, Tavares M. Placa modificada para tratamento de hipotonia oro-muscular em crianças com idade compreendida entre os 2 meses e os 2 anos. *Ortodontia*. 1998;3(2):111–7.
50. Carfi A, Vetrano DL, Mascia D, Meloni E, Villani ER, Acampora N, Brandi V, Fries BE, Martin L, Bernabei R, Onder G. Adults with Down syndrome: a comprehensive approach to manage complexity. *J Intellect Disabil Res*. 2019 Jan:1-6.
51. Zigman WB, Schupf N, Devenny DA. Incidence and prevalence of dementia in elderly adults with mental retardation without Down syndrome. *Am J Ment Retard*. 2004;109(2):126-141.
52. Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ. Dementia and mortality in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2006;50(pt 10):768-777.
53. Cipriani G, Danti S, Carlesi C, Di Fiorino M. Aging With Down Syndrome: The Dual Diagnosis: Alzheimer's Disease and Down Syndrome. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2018 Jun;33(4):253-262.
54. Moran J. Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down. National Down Syndrome Society 2018. Disponible en: [https://www.ndss.org/wp-content/uploads/2018/10/NDSS\\_Guidebook\\_Final-Spanish.pdf](https://www.ndss.org/wp-content/uploads/2018/10/NDSS_Guidebook_Final-Spanish.pdf)
55. Kamer AR, Fortea JO, Videla S, Mayoral A, Janal M, Carmona-Iragui M, Benejam B, Craig RG, Saxena D, Corby P, Glodzik L, Annam KR, Robbins M, de Leon MJ. Periodontal disease's contribution to Alzheimer's disease progression in Down síndrome. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016 Feb 4;2: 49-57.
56. Shaik MM, Ahmad S, Gan SH, Abuzenadah AM, Ahmad E, Tabrez S, Ahmed F, Kamal MA. How Do Periodontal Infections Affect the Onset and Progression of Alzheimer's Disease? *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2014;13: 460-466.
57. Ghaith B, Al Halabi M, and Kowash M. Dental Implications of Down Syndrome (DS): Review of the Oral and Dental Characteristics. *JSM Dent*. 2017;5(2):1087
58. Shukla D, Bablani D, Chowdhry A, Thapar R, Gupta P, Mishra S. Dentofacial and cranial changes in down syndrome. *Osong Public Health Res Perspect*. 2014;5(6):339-344.

- 
59. Doriguêto PVT, Carrada CF, Scalioni FAR, et al. Malocclusion in children and adolescents with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Paediatr Dent*. 2019;29(4):524-541. doi:10.1111/ipd.12491.
60. University of Washington and Washington State Oral Health Program. Oral Health Fact Sheet for Dental Professionals: Children with Down Syndrome (Trisomy 21). Oral Health Fact Sheets for Patients with Special Needs. 2010
61. Amano A, Murakami J, Akiyama S, Morisaki I. Etiologic factors of early-onset periodontal disease in Down syndrome. *Japanese Dental Science Review*. 2008; 44: 118 - 127.
62. Rao D, Hegde S, Naik S, Shetty P. Malocclusion in Down syndrome – a review. *SADJ*. 2015 February, Vol 70 (1)12-17.
63. Bauer D, Evans CA, Begole EA, Salzman L. Severity of occlusal disharmonies in Down syndrome. *Int J Dent*. 2012; Article ID 872367.
64. Nirmala SVSG, Saikrishna D. Dental Concerns of Children with Down's Syndrome - An Overview. *J Pediatr Neonatal Care*. 2017; 6(3): 00248.
65. Nair V, Pada Das K, Das S. Dental considerations in patients with Down syndrome. *Journal of Medicine and Health Research*. 2017; 2(2): 42-50.
66. Klingel D, Hohoff A, Kwiecien R, Wiechmann D, Stamm T. Growth of the hard palate in infants with Down syndrome compared with healthy infants—A retrospective case control study. *PLoS ONE*. 2017; 12(8): e0182728.
67. Fernández, P. Síndrome de Down. Alteraciones anatómicas y fisiológicas que repercuten en la comunicación, lenguaje y el habla. *Revista Digital "Innovación y Experiencias Educativa*. 2011, Jun (43).
68. Scalioni F, Carrada CF, Abreu L, Ribeiro RA, Paiva SM. Perception of parents/caregivers on the oral health of children/adolescents with Down syndrome. *Spec Care Dentist*. 2018 Sep 5.
69. Al-Maweri SA, Tarakji B, Al-Sufyani GA, Al-Shamiri HM, Gazal G. Lip and oral lesions in children with Down syndrome. A controlled study. *JClin Exp Dent*. 2015; 7(2): e284-8.
70. Logemann, JA. Evaluation and treatment of swallowing disorders. Second Edition. Austin, Texas: Pro-Ed;1998. Capítulo 4: Disorders of Deglutition; p. 71-91.
71. Caravaca Perez M, Santos Moreno M. Terapia orofacial en el síndrome de Down y otras cromosopatías. *Revista Síndrome de Down* 23: 114-119, 2006.
72. González LM, Rey D. Tratamiento de ortodoncia en paciente con síndrome de down. *Rev. CES Odont*. 2013; 26(2) 136-143.
73. Russell B. Tooth agenesis in Down syndrome. *Am J Med Center*. 1995; 55: 466-471.
74. Deps TD, Angelo GL, Martins CC, Paiva SM, Pordeus IA, Borges-Oliveira AC. Association between Dental Caries and Down syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Jun 18;10(6): e0127484.

- 
75. Caton J, Armitage G, Berglundh T. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S1–S8.
76. Jepsen S, Caton JG. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S237–S248.
77. Papapanou PN, Sanz M. Periodontitis: Consensus report of Workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(Suppl 1):S173–S182.
78. Cochran DL. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8 Suppl):1569-76.
79. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol.* 2008 Aug;79(8 Suppl):1560-8.
80. Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, Chambrone LA. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *J Clin Periodontol.* 2010 Jul;37(7):675-84.
81. Morgan J. Periodontal disease in patients with Down syndrome. *Spec Care Dentist.* 2007; 27(5): 196-201.
82. Preshaw PM, Seymour RA, Heasman PA. Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent Update* 2004; 31:570-8.
83. Albandar JM, Susin C, Hughes FJ. Manifestations of systemic diseases and conditions that affect the periodontal attachment apparatus: case definitions and diagnostic considerations. *J Clin Periodontol.* 2018;45 (Suppl. 20):S171–S189.
84. Reuland-Bosma W, van der Reijden WA, van Winkelhoff AJ. Absence of a specific subgingival microflora in adults with Down's syndrome. *Journal of Clinical Periodontology.* 2001 Nov;28(11):1004-1009.
85. Barr Agholme M, Dahllöf G, Modéer, T. Changes of periodontal status in patients with Down syndrome during a 7-year period. *European Journal of Oral Sciences.* 1999; 107: 82-88.
86. Amaral Loureiro AC, Oliveira Costa F, Eustaquio da Costa J. The impact of periodontal disease on the quality of life of individuals with Down syndrome. *Down Syndrome: Research & Practice.* 2007 Jul;12 (1): 50-54.
87. Sakellari D, Arapostathis KN, Konstantinidis. A Periodontal conditions and subgingival microflora in Down syndrome patients. A case-control study. *Journal of Clinical Periodontology.* 2005 Jun; 32(6):684-690.
88. Khocht A, Janal M, Turner B. Periodontal health in Down syndrome: contributions of mental disability, personal, and professional dental care. *Special Care in Dentistry.* 2010; 30(3):118-123.

- 
89. Akinci O, Mihci E, Tacoy S, Kardelen F, Keser I, Aslan M. Neutrophil oxidative metabolism in Down syndrome patients with congenital heart defects. *Environmental & Molecular Mutagenesis*. 2010; 51(1): 57-63.
90. Strydom A, Dickinson MJ, Shende S, Pratico D, Walker Z. Oxidative stress and cognitive ability in adults with Down syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2009;33(1): 76-80.
91. Mrak RE, Griffin WST. Trisomy 21 and the brain. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2004; 63(7): 679-685.
92. Duff K, Williamson R, Richards SJ. Expression of genes encoding two chains of the collagen type VI molecule during human fetal heart development. *International Journal of Cardiology*, 21 (1990) 128-129.
93. Khocht A. Down Syndrome and Periodontal Disease. En: Dey S. *Genetics and Etiology of Down Syndrome*. 1<sup>st</sup> Edition. London: IntechOpen; 2011; 209 – 230.
94. Amano A, Kishima T, Kimura S, Takiguchi M, Ooshima T, Hamada S. Periodontopathic bacteria in children with Down syndrome. *Journal of Periodontology*. 2000; 71 (2): 249-255.
95. Amano A, Kishima T, Akiyama S, Nakagawa I, Hamada S, Morisaki I. Relationship of periodontopathic bacteria with early-onset periodontitis in Down's syndrome. *Journal of Periodontology*. 2001; 72 (3): 368-373.
96. Sakellari D, Belibasakis G, Chadjipadelis T, Arapostathis K, Konstantinidis A. Supragingival and subgingival microbiota of adult patients with Down's syndrome. Changes after periodontal treatment. *Oral Microbiology & Immunology*. 2001; 16 (6): 376-382.
97. Martinez-Martinez RE, Loyola-Rodriguez JP, Bonilla-Garro SE, Patiño-Marin N, Haubek D, Amano A. Characterization of periodontal biofilm in Down syndrome patients: a comparative study. *J Clin Pediatr Dent*. 2013 Spring;37(3):289-95.
98. Tanaka MH, Rodrigues TO, Finoti LS, Teixeira SR, Mayer MP, Scarel-Caminaga RM. The effect of conventional mechanical periodontal treatment on red complex microorganisms and clinical parameters in Down syndrome periodontitis patients: a pilot study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015 Mar;34(3):601-8.
99. Scalioni FA, Faria Carrada C, Castro Martins C, Almeida Ribeiro R, Martins Paiva S. Periodontal disease in patients with Down syndrome. A systematic review. *J Am Dent Assoc*. 2018 Jul;149(7):628-639.
100. Zaldivar-Chiapa RM, Arce-Mendoza AY, De La Rosa-Ramirez M, Caffesse RG, Solis-Soto JM. Evaluation of surgical and non-surgical periodontal therapies, and

---

immunological status, of young Down's syndrome patients. *Journal of Periodontology*. 2005; 76 (7): 1061-1065.

101. Garlet TR, Parisotto EB, Medeiros GS, Pereira LCR, Moreira EAM, Dalmarco EM. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci*. 2013; 93:558-63.

102. Lott IT. Antioxidants in Down syndrome. *Bioch Biophys Acta*. 2012; 1822:657-663.

103. Campos C, Casado A. Estrés oxidativo, ejercicio y síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down*. 2015;19(1):9-13.

104. Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJ, van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect*. 2010 Oct;12(11):799-808.

105. Murakami J, Kato T, Kawai S, Akiyama S, Amano A, Morisaki I. Cellular motility of Down syndrome gingival fibroblasts susceptible to impairment by *Porphyromonas gingivalis* invasion. *J Periodontol*. 2008; 79:721-7.

106. Barr-Agholme M, Dahllof G, Modeer T, Engstrom PE, Engstrom GN. Periodontal conditions and salivary immunoglobulins in individuals with Down syndrome. *Journal of Periodontology*. 1998; 69(10): 1119-1123.

107. Chaushu S, Chaushu G, Zigmond M, Yefenof E, Stabholz A, Shapira J, Merrick J, Bachrach G. Age-dependent deficiency in saliva and salivary antibodies secretion in Down's syndrome. *Archives of Oral Biology*. 2007; 52 (11): 1088-1096.

108. Siqueira WL, Siqueira MF, Mustacchi Z, de Oliveira E, Nicolau J. Salivary parameters in infants aged 12 to 60 months with Down syndrome. *Spec Care Dent* 2007; 27:202-5.

109. Siqueira WL, de Oliveira E, Mustacchi Z, Nicolau J. Electrolyte concentrations in saliva of children aged 6-10 years with Down syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2004; 98:76-9.

110. Cogulu D, Sabah E, Kutukculer N, Ozkinay F. Evaluation of the relationship between caries indices and salivary secretory IgA, salivary pH, buffering capacity and flow rate in children with Down's syndrome. *Arch Oral Biol*. 2006; 51: 23-28.

111. Bachrach G, Chaushu G, Zigmond M, Yefenof E, Stabholz A, Shapira J. Salivary LL-37 secretion in individuals with Down syndrome is normal. *J Dent Res*. 2006; 85: 933-936.

112. Tsilingaridis G, Yucel-Lindberg T, Modeer T. Enhanced levels of prostaglandin E2, leukotriene B4, and matrix metalloproteinase-9 in gingival crevicular fluid from

---

patients with Down syndrome. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2003; 61 (3): 154-158.

113. Byrd G, Quinonez RB, Offenbacher S, Keels MA, Guthmiller JM. Coordinated Pediatric and Periodontal Dental Care of a Child with Down syndrome. *Pediatr Dent*. 2015 Jul-Aug;37(4):381-5.

114. Zigmond M, Stabholz A, Shapira J, Bachrach G, Chaushu G, Becker A, Yefenof E, Merrick J, Chaushu S. The outcome of a preventive dental care programme on the prevalence of localized aggressive periodontitis in Down's syndrome individuals. *J Intellecto Disabil Res*. Julio de 2006; 50 (Pt 7): 492-500.

115. Yoshihara T, Morinushi T, Kinjyo S, Yamasaki Y. Effect of periodic preventive care on the progression of periodontal disease in young adults with Down's syndrome. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 556–560.

116. Nualart-Grollmus ZC, Morales-Chávez MC, Silvestre-Donat FJ. Periodontal disease associated to systemic genetic disorders. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12: E211-5.

117. Aspiazu I, Palau I, Fernández A, Estefanía R, Aguirre LA, Estefanía E. La enfermedad periodontal en los pacientes con síndrome de Down: revisión de la literatura. *Periodoncia y Oseointegración*. 2013; 23 (4): 235-250.

118. Shyama M, Al-Mutawa SA, Honkala S, Honkala E. Supervised toothbrushing and oral health education program in Kuwait for children and young adults with Down syndrome. *Spec Care Dent*. 2003; 23: 94–99.

119. Teitelbaum AP, Pochapski MT, Jansen JL, Sabbagh-Haddad A, Santos FA, Czlusniak GD. Evaluation of the mechanical and chemical control of dental biofilm in patients with Down syndrome. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2009; 37: 463–467.

120. Anders PL, Davis EL. Oral health of patients with intellectual disabilities: A systematic review. *Spec Care Dentist*. 2010; 30: 110–117

121. Jones D, Morrison J. Preventative therapies and periodontal interventions for Down syndrome patients. *Evid Based Dent*. 2016 Dec;17(4):101-102.

122. Flórez, J. Anestesia y cuidados en las intervenciones quirúrgicas de las personas con síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*. 2012 Sept; 29: 122-127.

123. Yoshikawa F, Tamaki Y, Okumura H, Miwa Z, Ishikawa M, Shimoyama K, Nakamura Z, Kunimori H, Jinno S, Kohase H, Fukayama H. Risk factors with intravenous sedation for patients with disabilities. *Anesthesia progress*. 2013. 60(4), 153–161.

124. Kelsen AE, Love RM, Kieser JA, Herbison P. Root canal anatomy of anterior and premolar teeth in Down's syndrome. *Int Endod J*. 1999 May;32(3):211-6.

125. Ribeiro CG, Siqueira AF, Bez L, Cardoso AC, Ferreira CF. Dental implant rehabilitation of a patient with down syndrome: a case report. *J Oral Implantol*. 2011 Aug;37(4):481-7.

- 
126. Limeres Posse J, López Jiménez J, Ruiz Villandiego JC, Cutando Soriano A, Fernández Feijoo J, Linazasoro Elorza M. Survival of dental implants in patients with Down syndrome: A case series. *J Prosthet Dent*. 2016 Dec;116(6):880-884.
127. Zilberman U. The effect of Down Syndrome on teeth and jaws development-The first case report on dental implants with 15 years follow-up. *Harefuah*. 2016 Aug;155(8):463-465.
128. Corcuera-Flores JR, López-Giménez J, López-Jiménez J, López-Giménez A, Silvestre-Rangil J, Machuca-Portillo G. Four years survival and marginal bone loss of implants in patients with Down syndrome and cerebral palsy. *Clin Oral Investig*. 2017 Jun;21(5):1667-1674.
129. Najeeb S, Khurshid Z, Siddiqui F, Zohaib S, Zafar MS. Outcomes of dental implant therapy in patients with Down syndrome: A systematic review. *J Evid Based Dent Pract*. 2017 Dec;17(4):317-323.
130. De Bruyn H, Glibert M, Matthijs L, Filip M, Christiaens V, Marks L. Clinical Guidelines for Implant Treatment in Patients with Down Syndrome. *Int J Periodontics Restorative Dent*. 2018 Mar 28.
131. McKelvey KD, Fowler TW, Akel NS, Kelsay JA, Gaddy D, Wenger GR, Suva LJ. Low bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome. *Osteoporos Int*. 2013 Apr;24(4):1333-8.
132. Ekfeldt A, Zellmer M, Carlsson GE. Treatment with implant-supported fixed dental prostheses in patients with congenital and acquired neurologic disabilities: a prospective study. *Int J Prosthodont* Nov-Dec 2013;26(6):517-24.
133. Van de Velde T, Collaert B, De Bruyn H. Immediate loading in the completely edentulous mandible: technical procedure and clinical results up to 3 years of functional loading. *Clin. Oral Impl. Res.* 18, 2007; 295–303.
134. Mas, MJ. “El cerebro en el Síndrome de Down”. 2014. Disponible en: <https://neuropediatra.org/2014/03/21/el-cerebro-en-el-sindrome-de-down/>.
135. Perera J, Rondal J. ¿Hándicap mental, intelectual o cognitivo? Hacia una terminología y una evaluación funcional en sintonía con las ciencias cognitivas. *Revista Síndrome de Down*. 2014 Sept; 31:142-154.
136. Arregi Martínez A. “Síndrome de Down: Necesidades educativas y desarrollo del lenguaje”. 1<sup>st</sup> ed. Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia / Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 1997. Disponible en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/documentacion/inn\\_doc\\_esc\\_inclusiva/es\\_def/adjuntos/especiales/110012c\\_Doc\\_EJ\\_sindrome\\_down\\_c.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/documentacion/inn_doc_esc_inclusiva/es_def/adjuntos/especiales/110012c_Doc_EJ_sindrome_down_c.pdf)
137. Wester Oxelgren U, Åberg M, Myrelid Å, Annerén G, Westerlund J, Gustafsson J, Fernell E. Autism needs to be considered in children with Down Syndrome. *Acta Paediatr*. 2019 Nov;108(11):2019-2026.
138. Cárdenas A, Paul MA, Correa C, Valderrama S, Cerda J, Lizama M. Perfil de morbilidad en adolescentes chilenos con síndrome de Down. *Rev Med Chile* 2016; 144: 998-1005.

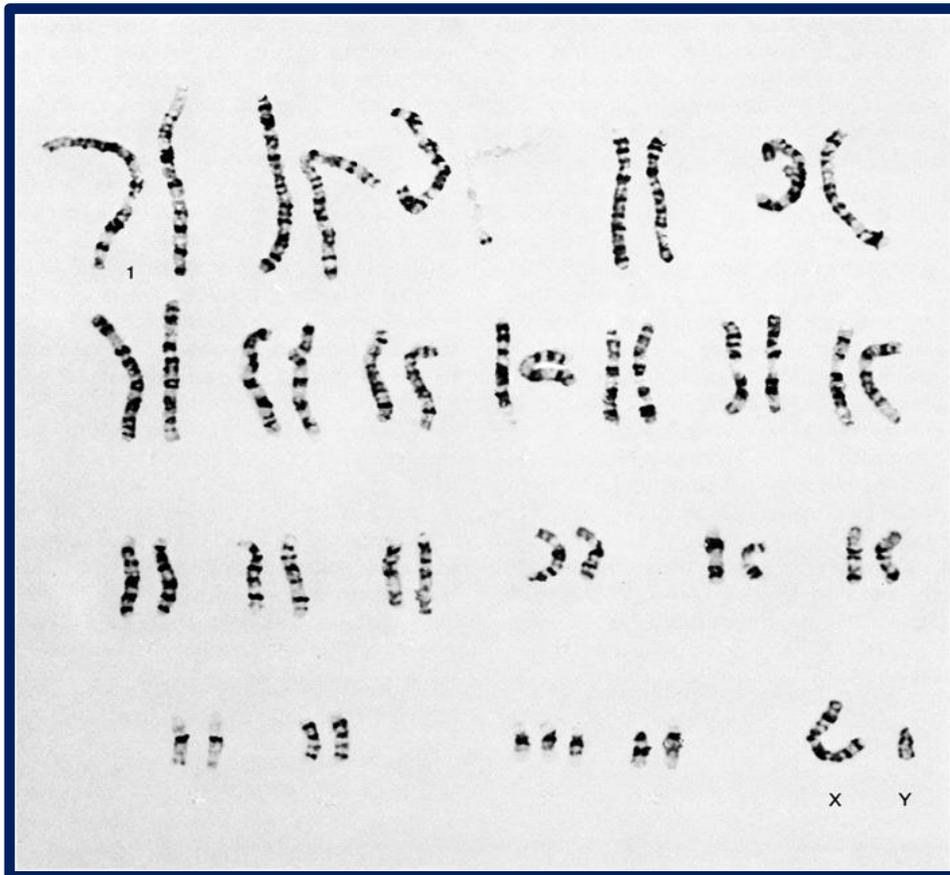
---

139. Abeleira M, Limeres J, Outumuro M. Ortodoncia y Ortopedia Dentofacial en el Síndrome de Down. Revista Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, 2017.

140. Gabre P, Martinsson T, Gahnberg L. Longitudinal study of dental caries, tooth mortality and interproximal bone loss in adults with intellectual disability. Eur J Oral Sci 2001; 109: 20-26.

141. Khocht A, Malvin J, Turner, B. Periodontal health in Down syndrome: Contributions of mental disability, personal, and professional dental care. Spec Care Dentist. 2010; 30(3): 118-123.

## ANEXO FIGURAS



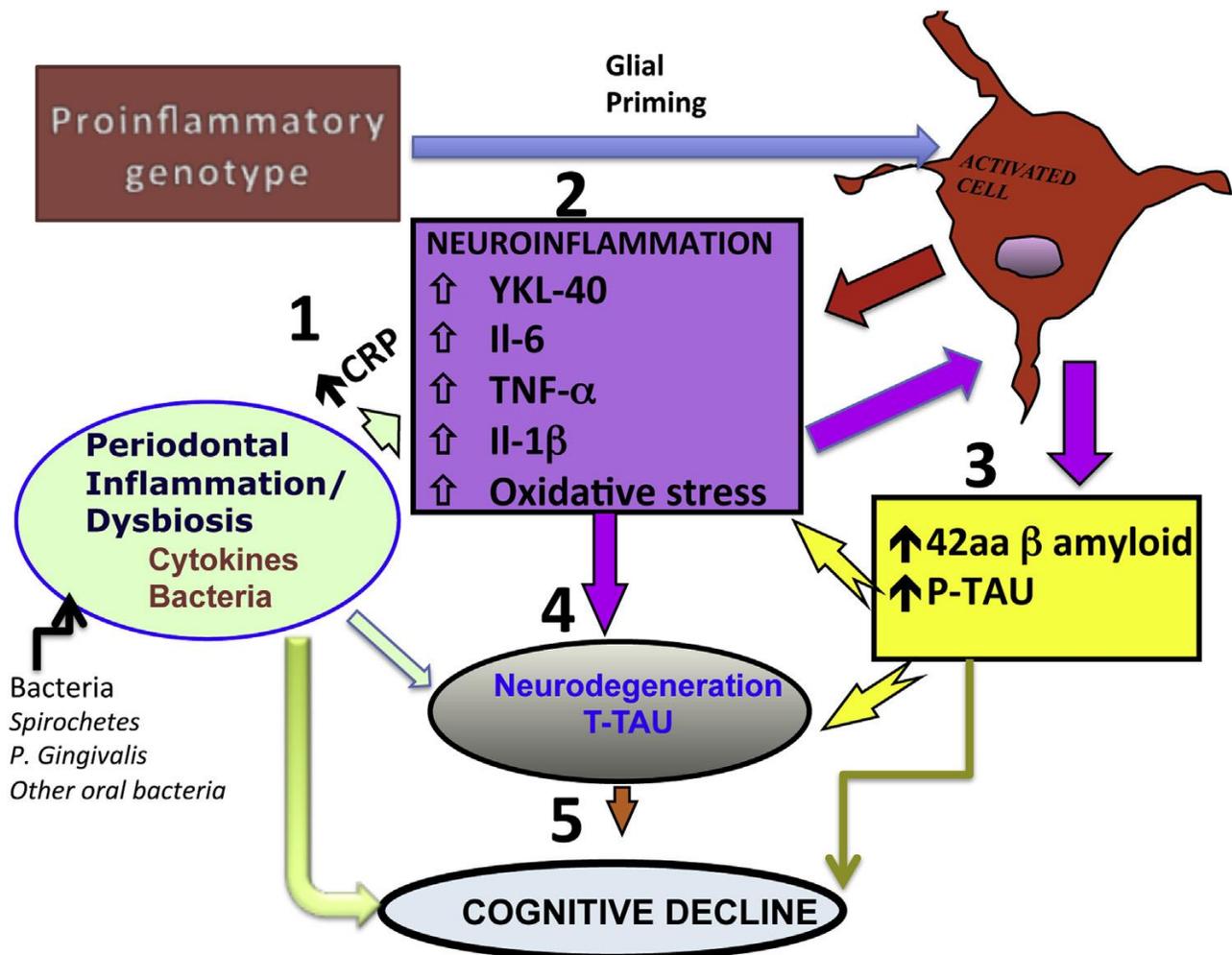
**Figura 1: CARIOTIPO**, exposición del complemento cromosómico de un organismo. Los cromosomas se recortan de una microfotografía aumentada obtenida durante la metafase; se agrupan y se alinean en parejas de homólogos. La técnica permite el recuento exacto de los cromosomas, así como detectar defectos de gran magnitud. En condiciones normales, los seres humanos portan 46 cromosomas (23 pares), aunque ese número puede variar por efecto de una no disyunción. En esta imagen, la presencia de tres copias del cromosoma 21 indica que el poseedor del cariotipo padece Síndrome de Down. Imagen del Hospital Infantil de Denver (19).



**Figura 2:** Ejemplos de Placas Palatinas tradicionales con estimulador de lengua (a) o (en rosa o azul) y estimulador de labios (b) (47).



**Figura 3:** Dispositivo con forma de chupete; los resultados de su uso muestran una mejora en la estética con menor protrusión lingual y mayor tiempo de boca cerrada en comparación con la placa tradicional Castillo-Morales (47).



**Figura 4: Modelo para la contribución de la enfermedad periodontal para la progresión de la enfermedad de Alzheimer (EA) en el síndrome de Down (SD).** El tema central de la patogénesis de la EA en SD es la presencia de la inflamación cerebral como se ilustra por el aumento de citoquinas pro-inflamatorias, proteínas C-reactiva, y estrés oxidativo (fuente inflamatoria cerebral). Las moléculas pro-inflamatoria derivadas de la enfermedad periodontal y los productos bacterianos pueden alcanzar el cerebro a través de la vía 1. Circulación sistémica y/o vías neurales, contribuyen a 2. Inflamación cerebral y a un círculo vicioso inflamatorio. Esto aumentaría 3. patología ED-específica, la 4. neurodegeneración y 5. el consecutivo deterioro cognitivo posterior. Un genotipo pro-inflamatorio característico en el SD amplificaría aún más estos efectos a través de la activación de las células gliales (54).

---

## Manifestations

### Clinical

- Increased risk of abnormalities in almost every organ system:
  - \* Intellectual disability and delayed growth
  - \* Vision and hearing problems
  - \* Cardiac defects (VSD, ASD, PDA, Tetralogy of Fallot)
  - \* Characteristic physical features: brachycephalic skull, prominent epicanthic skin folds, small low-set ears, reduced muscle tone, pelvic dysplasia, transverse palmar crease, broad hands and feet, short fingers, and lenticular opacities

### Oral

- Early onset severe periodontal disease (most significant oral health problem)
- Lower prevalence of dental caries
- Delayed eruption of permanent teeth, malocclusion
- Congenitally missing and malformed teeth are common
- Hypoplasia of mid-facial region
- Hypodontia, microdontia
- Macroglossia, fissured and protruding tongue
- Tongue thrust, bruxism, clenching, mouth breathing

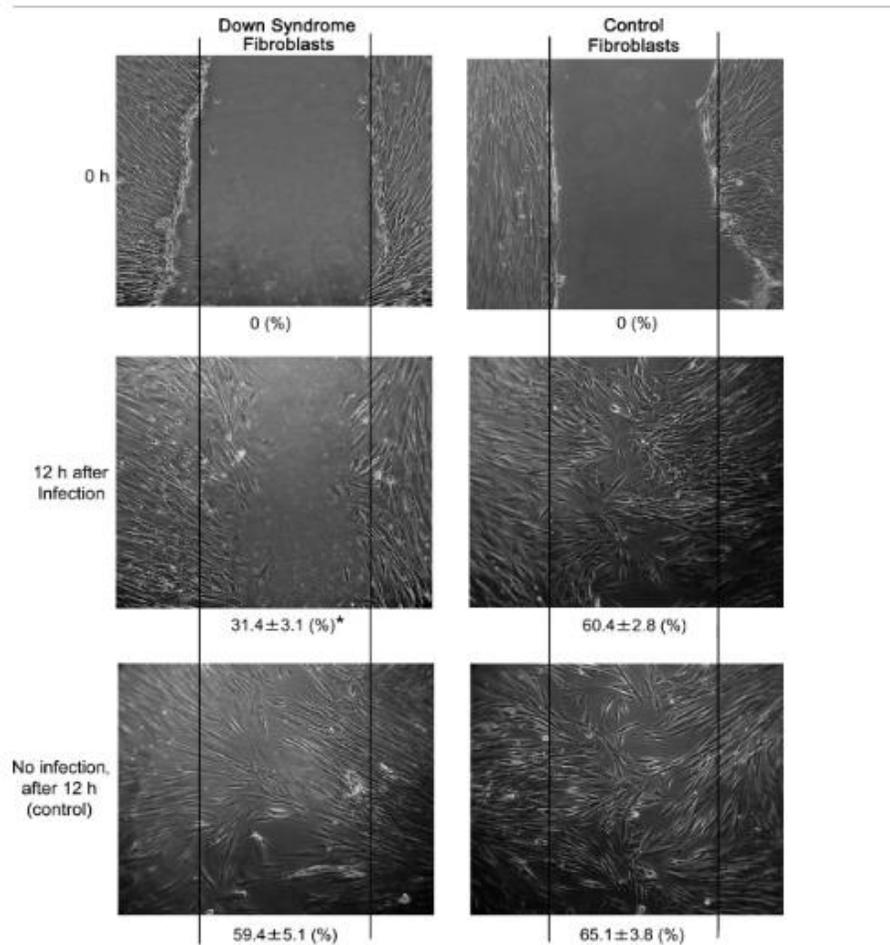
### Other Potential Disorders/Concerns

- Epilepsy
- Cardiac defects
- Atlantoaxial instability (fragility of cervical vertebrae/spinal cord)
- Compromised immune system
- Sleep apnea
- Increased risk of leukemia
- Hearing loss
- Vision problems
- Hypothyroidism

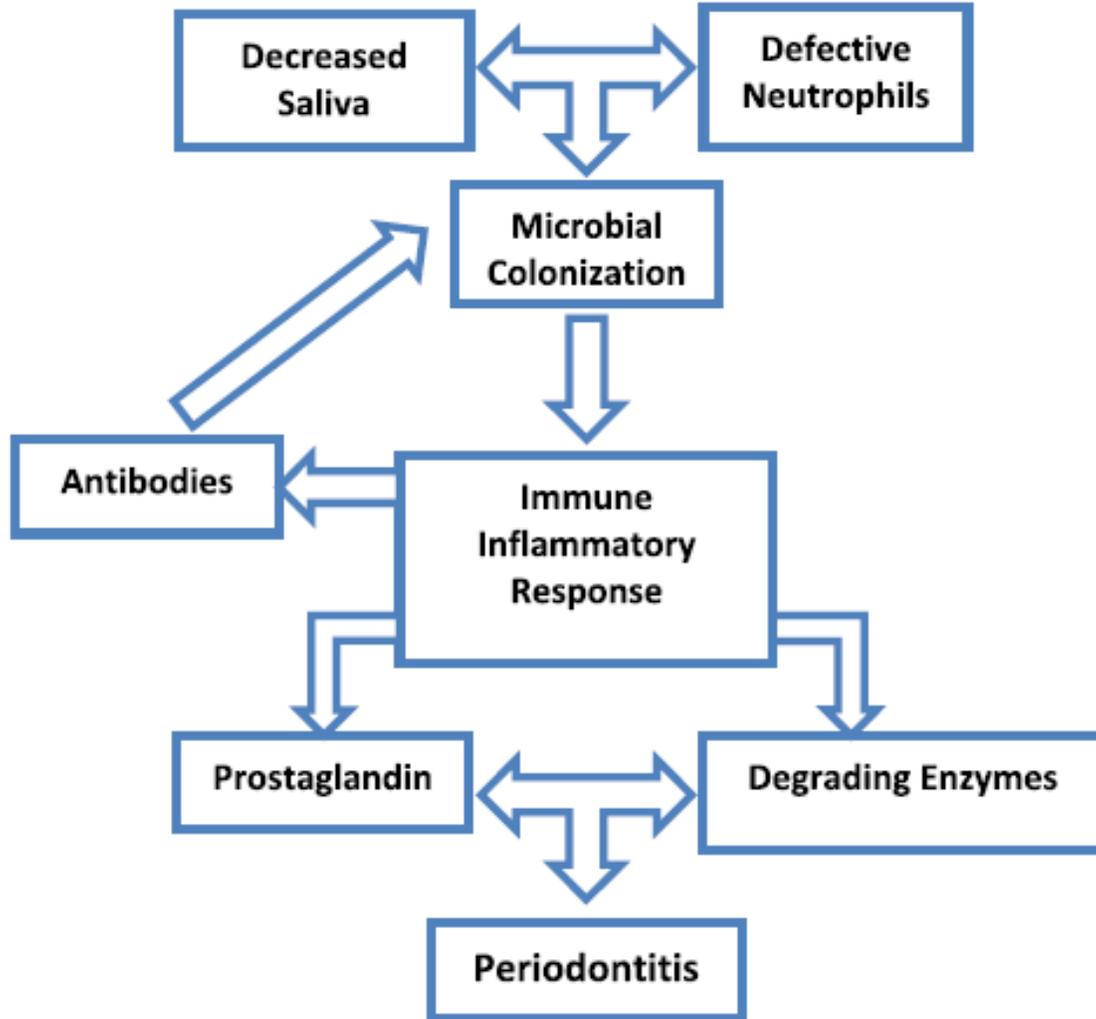
**Figura 5:** Manifestaciones clínicas, orales u otros (60).



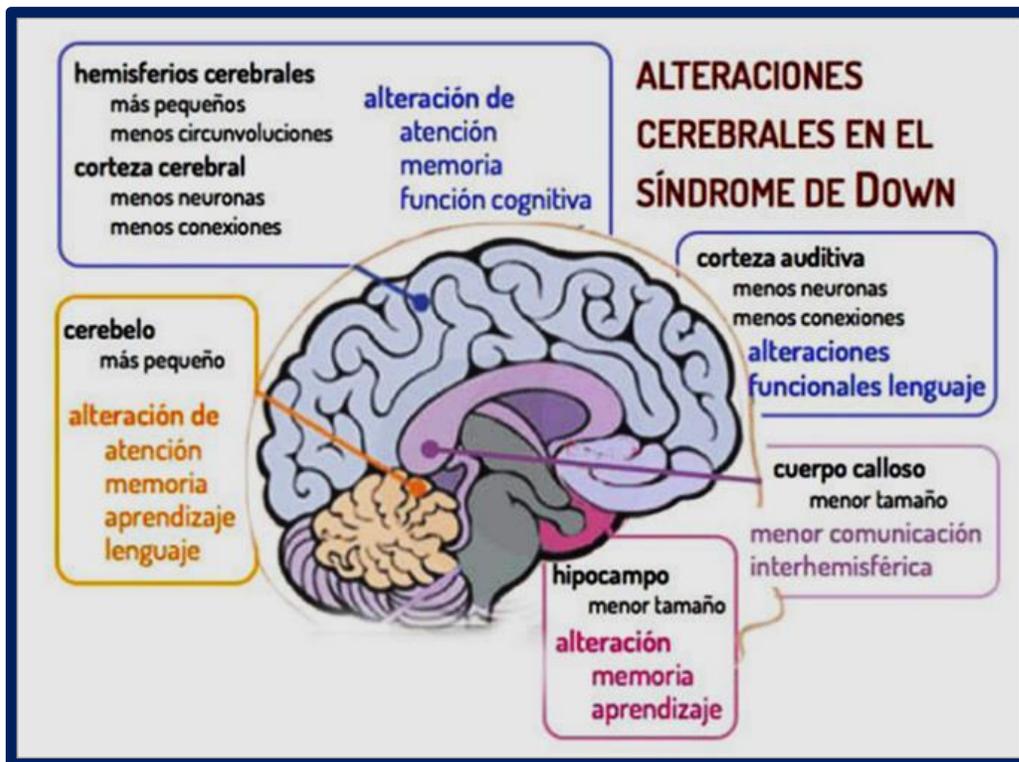
**Figura 6:** Lengua fisurada y Signo de Gorlin (57).



**Figura 7.** Inhibición de la migración de fibroblastos gingivales por *P. gingivalis* en el síndrome de Down (105).



**Figura 8:** Modelo hipotético de la patogénesis de la periodontitis en el síndrome de Down (93).



**Figura 9:** Alteraciones cerebrales en el Síndrome de Down (134).

## ANEXO TABLAS

<b>GEN</b>	<b>Anomalía Asociada</b>
CAF1A (OMIM 601245)	Anomalías en Síntesis y Reparación de ADN
CBS (OMIM 236200)	Anomalías en Síntesis y Reparación de ADN
GART (OMIM 120220)	Anomalías en Síntesis y Reparación de ADN
COL6A1 (OMIM120220)	Cardiopatías
CRYA1 (OMIM 123580)	Desarrollo de Cataratas
DYRK1A (OMIM 600855)	Retraso Mental
<i>ETS2</i> (OMIM 164740)	Leucemia, Anomalías Esqueléticas, Apoptosis
IFNAR (OMIM 107540)	Anomalías Sistema Inmune
SOD1 (OMIM 147450).	Anomalías Sistema Inmune, Envejecimiento Prematuro

**Tabla I:** Genes que pudiesen estar involucrados en la patogenia del SD (28).

<b>Condition</b>	<b>%</b>
Hearing problems	75
Vision problems	60
Cataracts	15
Refractive errors	50
Obstructive sleep apnea	50–75
Otitis media	50–70
Congenital heart disease	40–50
Hypodontia and delayed dental eruption	23
Gastrointestinal atresias	12
Thyroid disease	4–18
Seizures	1–13
<b>Hematologic problems</b>	
Anemia	3
Iron deficiency	10
Transient myeloproliferative disorder	10
Leukemia	1
Celiac disease	5
Atlantoaxial instability	1–2
Autism	1
Hirschsprung disease	<1

**Tabla II:** Condiciones médicas comunes en SD (31).

<b>Medical conditions commonly seen in DS</b>	<b>Estimated frequency</b>	<b>Dental implications</b>
<b>Immunologic abnormalities</b>	<b>90%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Periodontitis</li> </ul>
<b>Hematologic</b>	<b>12- to 40-fold increased risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased risk of leukemia</li> </ul>
<b>Esophageal</b>	<b>13.8% to 59%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tooth wear</li> <li>• Hypersensitivity</li> </ul>
<b>Respiratory infection</b>	<b>40% to 60%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlling oral hygiene because of the aspiration of oral secretions</li> </ul>
<b>Cardiovascular</b>	<b>40%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk of infective endocarditis</li> </ul>
<b>Atlantoaxial instability</b>	<b>10% to 30%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risk of medullary injury during manipulation of the patient's neck</li> </ul>
<b>Muscle hypotonia</b>	<b>100%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotonicity of the perioral muscles, lips, and chewing muscle</li> <li>• Protruding tongue</li> </ul>
<b>Alzheimer's disease</b>	<b>45%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mild to moderate anxiety to phobia, or complete lack of cooperation.</li> </ul>
<b>Seizures</b>	<b>5% to 7%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interruption of the dental appointment</li> </ul>
<b>Diabetes</b>	<b>1.4% to 10.6%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Xerostomia, burning mouth/tongue, candidal infection, progressive periodontitis, parotid enlargement, sialosis, and delayed wound healing</li> </ul>
<b>Sleep apnea</b>	<b>57%</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Check high blood pressure</li> <li>• Consider oral appliances</li> </ul>

**Tabla III:** Problemas médicos comunes en SD, su frecuencia estimada y su implicación dental (5).

### **CÉLULAS T**

Números de células T normales o levemente moderados  
Proporción reducida de células T vírgenes  
Mayor proporción de células T del receptor de células T  $\gamma\delta$  +  
Deterioro de la maduración de las células T y el desarrollo de la memoria  
Respuesta de estimulación mitógena normal o disminuida (SEB, PHA)  
Actividad funcional alterada de las células T reguladoras

### **CÉLULAS B E INMUNIDAD HUMORAL**

Disminución leve a moderada en el número de células B  
Células B de transición normales, pero reducidas, vírgenes, efectoras y de memoria  
Defecto de activación y adherencia  
Niveles séricos más bajos de IgM, niveles séricos más altos de IgA e IgG; reducción inconsistente de IgG2, reducción de IgA en saliva  
Maduración molecular alterada de IgA e IgM  
Producción alterada de anticuerpos específicos contra antígenos proteicos  
Deterioro de la producción de anticuerpos específicos contra los antígenos polisacáridos

### **CÉLULAS NK E INMUNIDAD INNATA**

Funcionalidad reducida de las células NK

### **NÚMERO Y / O FUNCIÓN DE FAGOCITO**

Deterioro de la quimiotaxis de neutrófilos y, de manera inconsistente, de fagocitosis

### **Factores no inmunológicos**

Anatómico: laringo y / o traqueomalacia, macroglosia, oído  
anormalidades; Apnea obstructiva del sueño  
Reflujo gastroesofágico y aspiración

**Tabla IV:** Defectos inmunes en el síndrome de Down, y otros factores que potencialmente pueden contribuir a un mayor riesgo de infecciones (39).

Classification	Disorders
1.	<b>Systemic disorders that have a major impact on the loss of periodontal tissues by influencing periodontal inflammation</b>
1.1.	<b>Genetic disorders</b>
1.1.1.	<b>Diseases associated with immunologic disorders</b>
	Down syndrome
	Leukocyte adhesion deficiency syndromes
	Papillon-Lefèvre syndrome
	Haim-Munk syndrome
	Chediak-Higashi syndrome
	Severe neutropenia
	– Congenital neutropenia (Kostmann syndrome)
	– Cyclic neutropenia
	Primary immunodeficiency diseases
	– Chronic granulomatous disease
	– Hyperimmunoglobulin E syndromes
	Cohen syndrome
1.1.2.	<b>Diseases affecting the oral mucosa and gingival tissue</b>
	Epidermolysis bullosa
	– Dystrophic epidermolysis bullosa
	– Kindler syndrome
	Plasminogen deficiency
1.1.3.	<b>Diseases affecting the connective tissues</b>
	Ehlers-Danlos syndromes (types IV, VIII)
	Angioedema (C1-inhibitor deficiency)
	Systemic lupus erythematosus
1.1.4.	<b>Metabolic and endocrine disorders</b>
	Glycogen storage disease
	Gaucher disease
	Hypophosphatasia
	Hypophosphatemic rickets
	Hajdu-Cheney syndrome

1.2.	<b>Acquired immunodeficiency diseases</b>
	Acquired neutropenia
	HIV infection
1.3.	<b>Inflammatory diseases</b>
	Epidermolysis bullosa acquisita
	Inflammatory bowel disease
2.	<b>Other systemic disorders that influence the pathogenesis of periodontal diseases</b>
	Diabetes mellitus
	Obesity
	Osteoporosis
	Arthritis (rheumatoid arthritis, osteoarthritis)
	Emotional stress and depression
	Smoking (nicotine dependence)
	Medications
3.	<b>Systemic disorders that can result in loss of periodontal tissues independent of periodontitis</b>
3.1.	<b>Neoplasms</b>
	Primary neoplastic diseases of the periodontal tissues
	– Oral squamous cell carcinoma
	– Odontogenic tumors
	– Other primary neoplasms of the periodontal tissues
	Secondary metastatic neoplasms of the periodontal tissues
3.2.	<b>Other disorders that may affect the periodontal tissues</b>
	Granulomatosis with polyangiitis
	Langerhans cell histiocytosis
	Giant cell granulomas
	Hyperparathyroidism
	Systemic sclerosis (scleroderma)
	Vanishing bone disease (Gorham-Stout syndrome)

**TABLA V:** Clasificación de enfermedades sistémicas y condiciones que afectan los tejidos de soporte periodontal (76).

<b>Selección del Paciente</b>
Pacientes y cuidadores altamente motivados
Debe ser posible realizar tratamientos no invasivos en sillón dental
<b>Selección del sitio quirúrgico y protocolo:</b>
Instalar implante en tejido óseo con suficiente volumen
Contraindicado en dehiscencias vestibulares
<b>Seleccionar un implante de pequeño diámetro y que quede totalmente sumergido donde se pueda contar con volumen de tejido óseo cresta</b>
Evitar implantes inmediatos
Evitar procedimientos de regeneración ósea
Instalar un número suficiente de implantes en rehabilitaciones extensas para contrarrestar los posibles fracasos iniciales
Protocolo Protésico
Evitar carga inmediata
Preferir rehabilitaciones atornilladas para facilitar su reparación y mantención

**TABLA VI:** Guía clínica para tratamiento con Implantes en Pacientes SD (130).