



SÍNDROME DE DOWN :VIDA ADULTA

Revista digital de la Fundación Iberoamericana Down 21



NUM/12 OCTUBRE 2012

ARTÍCULOS

Perfiles neuropsicológicos: guía para la evaluación e intervención del deterioro cognitivo en las personas con síndrome de down

Susanna Esteba-Castillo

Neuropsicóloga. Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual. Parc Hospitalari Martí i Julià, Institut Assistència Sanitària (IAS). Girona. susanna.esteba@ias.scs.es

Javier García Alba

Profesor del Dpto. de Psicología Evolutiva y de la Educación. Facultad de Educación. Universidad Complutense de Madrid. jgalba@edu.ucm.es

Ramon Novell Alsina

Psiquiatra. Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual. Parc Hospitalari Martí i Julià, Institut Assistència Sanitària (IAS). Girona. ramon.novell@ias.scs.es

[Volver al sumario](#)

INTRODUCCIÓN

Se entiende por demencia un síndrome caracterizado por un deterioro intelectual global de curso progresivo debido a un proceso patológico crónico del cerebro y que implica una pérdida de las habilidades adaptativas. Atendiendo a la etiología, se divide entre demencias primarias (no reversibles) y secundarias (reversibles). El primer grupo, el de las demencias neurodegenerativas, es el que presenta mayor prevalencia, mayor problema clínico y social dado su escaso tratamiento, especialmente la enfermedad de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer en la población general presenta una incidencia que incrementa exponencialmente desde los 2,8/1000 personas al año (entre 65 y 69 años) para alcanzar las 56,1/1000 personas al año (en la población mayor de 90 años). En el ámbito de la discapacidad intelectual, el término de enfermedad de Alzheimer se asocia inequívocamente al fenotipo síndrome de Down. Uno de los primeros factores a tener en cuenta cuando se habla de las personas con síndrome de Down, especialmente si es en relación a la vida adulta, es el importante aumento de la esperanza de vida, que se ha prolongado hasta alcanzar una media en torno a los sesenta años. Este significativo aumento, unido al conocido envejecimiento precoz de tales personas, lleva asociado también cambios conductuales, de personalidad y cognitivos que pueden atribuirse a una enfermedad de Alzheimer a edades tempranas.

Discernir lo que desde una perspectiva neuropsicológica es propio del envejecimiento prematuro, atribuible a la enfermedad de Alzheimer o al deterioro cognitivo leve precoz, es el principal objetivo de este artículo.

PREVALENCIA

No existe un acuerdo claro en relación a los datos de prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down. Diversas publicaciones señalan tasas bajas entre los 30 y 40 años, que aumentan progresivamente a un 10-25% en edades comprendidas entre 40-49 años, y a un 20-50% en la década de los 50 y, por último, encontramos tasas entre un 30-75% a partir de los 60 años (Holland et al., 1998).

Estudios aún más recientes proponen que es posible realizar un diagnóstico clínico en un 9% de los adultos entre los 45-49 años y en un 32% aproximadamente entre los 55-59 años (Benejam, 2009). A pesar de estas evidencias, no todas estas personas van a desarrollar la enfermedad de Alzheimer, por lo que se pueden encontrar personas sin síntomas de esta enfermedad a los 50 o 60 años (Boada et al., 2005).

Parece haber un consenso en el sentido de que, si bien la tasa de prevalencia en su conjunto puede ser algo superior a la que se observa en la población general, la media de edad a la que se inicia en la población con síndrome de Down es considerablemente más baja: unos 20 años antes que en la población general (Niewenhuis-Mark, 2009).

ASPECTOS NEUROBIOLÓGICOS

Cuando se habla de funcionamiento intelectual debemos destacar dos aspectos íntimamente relacionados. En primer lugar, la enorme variabilidad a nivel cognitivo que presentan las personas con síndrome de Down, independientemente de la edad. Aunque ha sido poco estudiada, algunas investigaciones han mostrado que tanto en la segunda infancia como en la edad adulta la variabilidad es superior a la de la población general (García et al., 2011a). El segundo factor a tener en cuenta es la misma presencia del deterioro cognitivo. Los últimos estudios que han valorado el rendimiento neuropsicológico de personas adultas con síndrome de Down muestran que, al menos hasta el principio de la tercera década de vida, no se dispone de suficientes datos que puedan confirmar un deterioro cognitivo por efecto de la edad (García et al., 2011b).

Unida a la compleja relación que existe entre los efectos de la alteración genética propia y los mecanismos patogénicos que subyacen a los déficits cognitivos, se encuentran las modificaciones que puede producir el ambiente sobre determinados factores genéticos. El fenómeno conocido como "epigenética" nos sugiere que, más allá del determinismo genético, el entorno también va a condicionar los perfiles cognitivos de las personas con síndrome de Down. Estas circunstancias obligan a que no se pueda hablar de un único perfil cognitivo, sino de múltiples en términos de severidad y tipo de funciones cognitivas afectadas.

Los cambios relacionados con la edad en personas con síndrome de Down están siendo motivo de creciente interés, especialmente por la observación de que estas personas desarrollan las lesiones neuropatológicas propias de la enfermedad de Alzheimer en edades precoces, de forma que, al déficit intelectual causado por la sobreexpresión de los genes del cromosoma 21, se une una neurodegeneración de tipo Alzheimer que es edad-dependiente (Flórez, 2010). Estudios neuropatológicos han demostrado que a la edad de 30 años pueden estar presentes deposición amiloidea, placas seniles y ovillos neurofibrilares, predominantemente en determinadas estructuras cerebrales como la amígdala, el hipocampo y áreas de asociación cortical del lóbulo frontal, temporal y parietal características de la enfermedad de Alzheimer (Head et al., 2001). Sin embargo, esto no es exclusivo de las personas con síndrome de Down. En las últimas décadas se han acumulado suficientes datos que indican que los pacientes que desarrollan enfermedad de Alzheimer presentan alteraciones neuropatológicas y cognitivas años antes del diagnóstico clínico de demencia. Los datos neuropatológicos y neuropsicológicos indican que los cambios histológicos y cognitivos preceden, incluso en décadas, a la expresión clínica de la enfermedad (Salmon y Bondi, 2009). Igualmente, se han observado placas de beta-amiloide (βA) en la corteza cerebral en más de una cuarta parte de personas mayores de 75 años no dementes, equivalente a la prevalencia de demencia a los 85 años (Ferri et al., 2005). De la misma manera, algunos autores (Head et al., 2007) refieren presencia de placas de βA en la corteza cerebral en las personas con síndrome de Down décadas antes del inicio de la demencia tipo Alzheimer. Atendiendo a estos resultados surge una cuestión sumamente importante: ¿cómo es posible que la gran mayoría de estas personas, a partir de la tercera década, presenten a nivel neuropatológico las características propias de la enfermedad de Alzheimer y sólo un pequeño porcentaje de éstas presenten las características clínicas (cognitivas y conductuales) propias de dicha enfermedad? De tal forma, descubrir las variables que puedan estar interfiriendo en dicho proceso parece convertirse en uno de los objetivos de las futuras líneas de investigación.

Todo profesional en la práctica clínica debe considerar, cuando se plantea explorar la posible presencia de demencia, una serie de aspectos. En primer lugar, nos encontramos ante un grupo que puede presentar un tipo de demencia con manifestaciones semiológicamente distintas a las típicas observadas en la enfermedad de Alzheimer en la población general, con cambios tempranos en la personalidad y en la conducta más que en la memoria. En un principio, se pensó que este hecho se debía a la presencia de una distribución distinta de placas seniles (alteración neuropatológica de la enfermedad de Alzheimer) entre la población general y la población con síndrome de Down. Sin embargo, al igual que en la población general, las áreas cerebrales más afectadas en pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer son la amígdala, el hipocampo y las áreas de asociación del lóbulo frontal, temporal y parietal. Como ya hemos mencionado, la deposición de la β A representa el cambio patológico más temprano que acontece entre la segunda y la tercera década (Mann et al., 1990). Tras este cambio, hacia la cuarta o quinta década, aparecen ovillos neurofibrilares que conducen a la muerte neuronal y a la atrofia cerebral. Si bien la distribución neuropatológica es la misma, se ha sugerido que la deposición de β A se concentraría de forma temprana en el lóbulo frontal, lo que explicaría una presentación clínica distinta en esta población. Otra explicación más convincente, y que no estaría en discordancia con la propuesta por Mann et al. (1990), la encontramos en el desarrollo cerebral de personas con síndrome de Down. Esta población presenta un lóbulo frontal menos desarrollado por lo que es plausible pensar que la capacidad de reserva en esta área en concreto sea menor y, en consecuencia, la primera en presentar déficits ante la pérdida neuronal típica de una enfermedad neurodegenerativa.

Aportes desde la neuroimagen

Los últimos estudios realizados con técnicas neuroimagen, como la Resonancia Magnética Funcional, nos ayudan a conocer la estructura y función del cerebro. Los resultados muestran perfiles atípicos en los patrones de funcionamiento cerebral en personas con síndrome de Down (Jacola et al., 2011). Al igual que la histopatología, la neuroimagen nos indica que los signos cerebrales de demencia pueden aparecer antes que los síntomas clínicos sean evidentes. Así, analizando estadios previos a la demencia, se han observado altas tasas de metabolismo de glucosa cerebral y disminución del volumen de sustancia gris (corteza cerebral) en zonas de la corteza cerebral temporal, incluyendo el parahipocampo/hipocampo, el tálamo, el núcleo caudado y el lóbulo frontal. Estos datos, según los autores, podrían indicar una respuesta del cerebro de tipo compensatorio en estadios tempranos de la enfermedad. Otros estudios realizados mediante diferentes técnicas de neuroimagen, como la Resonancia Magnética Estructural, proponen una disminución del volumen parenquimatoso cerebral (Prasher et al., 2003). Esta técnica puede detectar cambios asociados a la demencia tipo Alzheimer, si bien su valor está limitado como única medida ante-mortem (Prasher et al., 2003). Por ello, hoy en día se considera fundamental combinar una técnica estructural con otras que puedan precisar los cambios morfológicos y estudiar la conectividad cerebral. La Magnetoencefalografía (MEG) es una técnica completamente no invasiva que permite combinar las dimensiones espacio-tiempo-frecuencia para establecer mapas de conectividad función, que nos puede ser de gran ayuda para el estudio de la progresión del deterioro cognitivo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las primeras manifestaciones neuropsicológicas de la enfermedad en la población general implican un déficit en la consolidación de la información, de predominio verbal, seguido de alteraciones lingüísticas (básicamente en tareas de denominación en forma de la llamada "one way anomia" o "fenómeno punta de la lengua"), y la presencia de un síndrome disejecutivo: problemas de organización, resolución de problemas, rigidez mental y abstracción. Este cuadro evoluciona hacia una demencia con síndrome afásico-aprático-agnóstico de acuerdo con la evolución de la cascada de lesiones neuronales en las tres etapas ya bien conocidas: fase entorrinal, límbica y neocortical.

Los primeros síntomas de la enfermedad de Alzheimer en los adultos con síndrome de Down continúan siendo, hoy en día, los grandes desconocidos. No obstante, parece cada vez más claro que las manifestaciones iniciales de la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down no son problemas amnésicos ni de desorientación, sino aparición de cambios conductuales y de personalidad que suelen confundirse con trastornos de conducta y atribuirse a muy diversas causas. Los cambios de personalidad como primera señal de alarma suelen manifestarse como alteraciones conductuales de tipo no disocial (abarcando desde apatía, anhedonia y abulia – semiológicamente difícil de diferenciar de un trastorno del estado de ánimo y con escasa respuesta

al tratamiento farmacológico—) o bien con conductas disociales como desinhibición conductual (Niewenhuis-Mark, 2009).

Así, diferentes estudios longitudinales han mostrado una disminución en determinadas funciones cognitivas de predominio ejecutivo como la memoria operativa, similar a la observada en el deterioro cognitivo leve en la población general, considerándose como uno de los primeros indicadores de demencia en personas con síndrome de Down. En estos estudios se pone en evidencia que quienes presentan un deterioro cognitivo temprano de predominio disejecutivo, muestran un significativo aumento de las alteraciones conductuales que no eran imputables exclusivamente a la disminución de la memoria (Adams y Oliver, 2012). Esta observación está en consonancia con lo descrito en otros trabajos, que sugieren un determinado deterioro en el funcionamiento del lóbulo frontal en fases preclínicas de la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down, que se caracteriza, también, por cambios importantes en la personalidad o comportamiento.

DIAGNÓSTICO

Las lesiones neuropatológicas descritas conllevan en su evolución una pérdida de la capacidad de aprendizaje, aparición del deterioro cognitivo, cambio de personalidad así como alteraciones conductuales.

Reconocer a las personas que van a desarrollar la enfermedad e identificar la fase prodrómica debe ser un objetivo prioritario. Como también lo es discriminar entre el envejecimiento normal y la demencia para conocer cómo evoluciona la enfermedad de Alzheimer, abriendo la puerta a la posibilidad de tratamientos paliativos que consigan enlentecer el progreso de la sintomatología.

De todas formas, tenemos que aceptar que diagnosticar demencia en personas con síndrome de Down no es una tarea fácil, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad (Benejam, 2009). Dicho diagnóstico requiere de una gran precisión, ya que a menudo se da el conocido fenómeno “eclipse”, por el que se atribuye cualquier cambio conductual o cognitivo a la condición de persona con discapacidad intelectual y no a un proceso patológico comórbido. Sin embargo, también puede darse otro “efecto eclipsador”, que sugiere que en la medida en que cada vez es más conocida por el clínico la relación entre enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, se atribuye directamente a esta enfermedad cualquier cambio conductual que la persona presente. El clínico tiene que ser no sólo sensible hacia esta población, sino también conocedor de las herramientas que le permitan realizar un certero diagnóstico diferencial entre todas aquellas circunstancias que pueden presentarse inicialmente en forma de cambios conductuales. Nos referimos por ejemplo a los trastornos mentales como la depresión o la patología obsesiva, a enfermedades endocrinológicas como el hipotiroidismo, o al impacto que los acontecimientos vitales y el entorno tiene sobre estas personas en esta fase de sus vidas. Nuestra experiencia nos indica que el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down o no se realiza o se realiza en fases muy avanzadas de la enfermedad, donde las posibilidades de intervención son reducidas.

En una fase previa a la demencia, las personas afectadas únicamente presentan cambios neuropsicológicos muy leves; este cambio gradual progresa desde los cambios sutiles al deterioro cognitivo leve (DCL), conocido también como Mild Cognitive Impairment (MCI), y de éste a formas más severas que clínicamente constituyen la enfermedad de Alzheimer. La persona con DCL se caracteriza por presentar déficits en una o más funciones cognitivas superiores, manteniendo la independencia de las habilidades funcionales, acompañado de quejas subjetivas de pérdida cognitiva y preocupación referidas por el propio paciente o familiar. El DCL es una categoría clínica que de momento no se incluye en los diagnósticos de demencia en síndrome de Down. Si ya en la población general puede ser difícil detectar los signos neuropsicológicos del DCL, que pasan totalmente inadvertidos, pensemos en lo que acontece en las personas con síndrome de Down. La importancia de los cambios neuropsicológicos precoces reside en que representan un estadio prodrómico en la transición entre el deterioro asociado al envejecimiento y el desarrollo de síndromes demenciales. La tasa anual de progresión a demencia tipo Alzheimer en la población general es del 1 al 2%; en los pacientes con DCL ésta se encuentra entre el 10 al 15 % al año.

En personas con síndrome de Down, se ha podido observar cómo pequeños cambios en el rendimiento neuropsicológico expresado en forma de alteraciones de la memoria episódica dos años antes del diagnóstico médico de enfermedad de Alzheimer podían ser interpretadas como DCL. Recientes estudios utilizando biomarcadores han podido observar diferencias entre personas adultas con síndrome de Down con y sin DCL (Jenkins et al., 2012). Así pues, es absolutamente necesario disponer de métodos eficaces para poder determinar con precisión si en estas personas

se da el DCL, y al igual que en la población general, éste nos indique que estamos frente a estadios precoces que pueden acabar en demencia.

EVALUACIÓN

Como ya hemos mencionado, no disponer de los instrumentos de evaluación adecuados para la identificación de signos precoces en personas que ya presentan déficit intelectuales previos puede dificultar enormemente al clínico y conducir a errores de precisión diagnóstica, y consecuentemente de tratamiento.

La funcionalidad cognitiva de las personas con síndrome de Down antes de desarrollar una demencia está por debajo de la media poblacional (Benejam, 2009). Al hecho de que la mayoría de las pruebas cognitivas que se utilizan en la práctica clínica general mide valores de inteligencia general –sin aportar un perfil que describa las distintas funciones cognitivas– se une el hecho de que se están utilizando tests cognitivos como el MMSE (Mini Mental State Examination) o el WAIS (Wechsler Adults Intelligence Scales) que no sólo presentan unas características psicométricas poco sensibles e inespecíficas para este colectivo, sino que además están muy sesgados por el lenguaje. Por otra parte, escalas que se utilizan en el campo de la discapacidad intelectual para la valoración de la demencia, como el DMR -Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons - han resultado ser escalas poco sensibles y poco específicas para la población con síndrome de Down (Esteba-Castillo, en prensa).

Todo ello dificulta no sólo un diagnóstico correcto, sino que también puede limitar el beneficio que una intervención temprana adecuada podría significar para una población cuya esperanza de vida es cada vez mayor.

Disciplinas como la neuropsicología clínica se acercan cada día más al estudio, diagnóstico e intervención de las personas con discapacidad intelectual. El estudio de los déficits cognitivos que existen en la población con síndrome de Down puede ayudar a entender qué es lo que está determinado por el propio síndrome y qué por la manifestación del inicio de una enfermedad neurodegenerativa como la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, se están realizando considerables esfuerzos para disponer de instrumentos precisos que permitan definir los patrones cognitivos evolutivos de la demencia en las personas con síndrome de Down en función de su nivel de inteligencia previo. Aquellas personas que presenten perfiles cognitivos más altos es predecible que muestren una mayor pérdida de su función cognitiva, y a la inversa.

Una de las escalas más utilizadas a nivel internacional es el CAMDEX-DS, del que ya se dispone de una adaptación a la cultura y lengua española (Esteba-Castillo, en prensa), y que ha sido diseñada para determinar el perfil cognitivo propio de las personas adultas con síndrome de Down, diferenciándolo de la semiología propia de la demencia tipo Alzheimer en esta población. Se trata de una batería neuropsicológica que se puede administrar a personas con grados de discapacidad intelectual leve y moderada con cierto nivel de lenguaje. La primera parte de esta prueba está formada por una entrevista al informador (entrevista CAMDEX-DS) que incluye distintos apartados donde se valora el nivel más alto de funcionamiento que ha adquirido la persona, el deterioro observado de acuerdo con las distintas áreas cognitivas y la presencia de problemas de salud mental y/o física para la realización del diagnóstico diferencial. La segunda parte constituye un examen cognitivo (CAMCOG-DS) que permite realizar una exploración de la orientación, lenguaje, memoria, atención, praxis, gnosia y abstracción. En la tercera parte se aplican los criterios clínicos para la demencia tipo Alzheimer según criterios CAMDEX, DSM-IV (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales IV) y CIE-10 (Clasificación Internacional de Enfermedades). Por último, incluye una guía para establecer estrategias de intervención post-diagnóstico. Los resultados del estudio de adaptación transcultural y validación muestran una alta aplicabilidad (95% en personas con discapacidad intelectual moderada y un 97% en personas con DI moderada) así como muy buenas propiedades psicométricas respecto a su fiabilidad (inter-examinador, test-retest) y su validez (convergente y de constructo). Se han establecido puntos de corte para sospecha de deterioro cognitivo en función del nivel de DI.

Un nuevo instrumento creado y diseñado de forma específica para la población con DI es el PIEN-DI (Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica para Personas con Discapacidad Intelectual) o TB-DI (Test Barcelona para Personas con Discapacidad Intelectual). El PIEN-DI es un test formado por 56 subtests que valoran de forma sistemática un amplio abanico de funciones cognitivas. Es un instrumento basado en las exigencias metodológicas de una actividad clínica objetiva y que cumple con los requisitos de la psicometría y de la medicina basada en la evidencia. Permite comparar el perfil cognitivo de la persona con discapacidad intelectual con su grupo normativo (en función del CI y la edad). Es aplicable a personas con niveles de discapacidad

intelectual leve y moderada, y permite establecer perfiles cognitivos en función del fenotipo. Hasta este momento, y referente al fenotipo de personas con síndrome de Down, se han obtenido resultados muy interesantes. A continuación incluimos algunos datos del estudio de validación del TB en las personas con síndrome de Down. En él se compararon los perfiles cognitivos de tres grupos de estudio:

- Grupo 1: 30 personas con síndrome de Down jóvenes (< 39 años) con DI moderada.
- Grupo 2: 30 personas con síndrome de Down adultas (>39 años) con DI moderada no deterioradas.
- Grupo 3: 30 personas con diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer en el contexto de DI moderada.

Los datos obtenidos arrojan tres perfiles cognitivos claramente diferenciados. Para el grupo 1, se obtiene un perfil cognitivo con un patrón bastante homogéneo (comparado con otros fenotipos como por ejemplo Frágil-X o síndrome de Prader-Willi), sin ser marcadamente ni disejecutivo ni amnésico.

A medida que envejecen se observa un cambio en su patrón cognitivo: el perfil deja de ser homogéneo y empieza a aparecer un compromiso en las funciones ejecutivas (especialmente memoria de trabajo, planificación y resistencia a la interferencia) manteniéndose todas las memorias en el mismo percentil que el grupo anterior.

Una de las preguntas que plantean estos resultados es si la caída observada en este grupo de funciones ejecutivas y que parece responder un perfil cognitivo de las personas con síndrome de Down envejecidas, podría corresponder a un DCL de predominio disejecutivo.

El grupo de personas con deterioro no sólo continúa perdiendo funciones ejecutivas sino que se da una importante caída amnésica, que afectará a memorias dependientes de hipocampo (curva de aprendizaje verbal, memoria verbal de textos) así como también las de tipo más ecológico como por ejemplo la memoria prospectiva "*capacidad que poseo para acordarme que debo...*" y retrospectiva "*capacidad que tengo para acordarme de lo hecho*".

En aquellas personas que, por las características de su perfil cognitivo, no se les pueda administrar ni el CAMDEX-DS ni el TB-DI, se dispone de otras herramientas de evaluación. En los casos de personas con síndrome de Down con un nivel de discapacidad intelectual moderado-bajo (necesidades de apoyo extenso) y discapacidad intelectual grave (necesidades de apoyo generalizado), recomendamos realizar la evaluación cognitiva mediante el SIB -Severe Impairment Battery- o con el M-OSPD Modified Ordinal Scales of Psychological Development-. Ambas pruebas se encuentran en estos momentos en proceso de adaptación y validación para personas con discapacidad intelectual. El SIB es una escala compuesta por instrucciones verbales muy simples que deben ser presentadas conjuntamente con gestos apropiados, incremento del contacto ocular y táctil si es preciso, con la finalidad de valorar aspectos como la interacción social, capacidad constructiva, orientación, praxis y memoria. El M-OSPD está formado por un total de cinco subescalas. Se basa en los modelos de Piaget para niños de corta edad (0-2 años). Permite evaluar las capacidades cognitivas que conserva la persona con DI para relacionarse con otras personas y objetos de su entorno. Es un test que no necesita que la persona con DI presente capacidad de lenguaje. Formada por 5 subescalas: permanencia de los objetos y seguimiento visual, medios y fines, causalidad operacional, construcción de relaciones espaciales y esquemas para relacionarse con las personas y objetos de su entorno.

TRATAMIENTO

1. Farmacológico

Si bien disponemos de un amplio grupo de fármacos (donepezilo, galantamina, rivastigmina, memantina) para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en la población general, los resultados en relación a la eficacia del tratamiento en personas con síndrome de Down son contradictorios.

a) Inhibidores de la acetilcolinesterasa. El **donepezilo** fue aprobado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer leve y moderada. En contraste con los numerosos estudios publicados en la población general, sólo existe un número muy reducido de estudios (Kishnani et al., 1999; Lott et al., 2003; Prasher et al. 2003; Kondoh et al., 2005; Boada et al., 2005) sobre el donepezilo en la demencia de personas con síndrome de Down. Kishnani et al. (1999) publicaron los resultados del tratamiento con 10 mg/día de donepezilo en cuatro sujetos durante 26-68 semanas. Sólo dos de ellos cumplían criterios DSM-IV para la demencia. Los

resultados no evidenciaron cambios significativos sobre la conducta adaptativa en los sujetos afectados.

Prasher et al. (2003) publicaron los resultados de su estudio doble ciego controlado con placebo realizado sobre 30 pacientes durante 24 semanas. La medida de la eficacia fue valorada mediante la DMR. El grupo tratado con 10 mg/día de donepezilo no mostró una reducción estadísticamente significativa del deterioro en el funcionamiento diario, de las áreas cognitivas evaluadas y sobre la conducta adaptativa. No obstante, observaron que el 50% de la muestra en tratamiento activo mejoró en las puntuaciones, en comparación con los resultados basales y el grupo placebo. Los autores concluyeron en que el tamaño de la muestra no era estadísticamente significativa, pero que los resultados sugerían que el tratamiento con donepezilo debería considerarse en los sujetos con síndrome de Down y deterioro cognitivo. Posteriormente estos mismos autores realizaron un estudio abierto para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo (104 semanas) en personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer. Los 25 sujetos incluidos habían participado en el estudio controlado previo. Al finalizar el periodo de evaluación, el deterioro sobre el funcionamiento global y sobre la conducta adaptativa fue estadísticamente menor para los sujetos tratados con donepezilo frente a los no-tratados. Este estudio pretendió demostrar cómo el tratamiento a largo plazo con donepezilo puede resultar beneficioso en sujetos con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.

En otro estudio abierto, Lott et al. (2003) incluyeron nueve sujetos tratados con donepezilo y seis sujetos no tratados. El objetivo fue observar la eficacia a corto plazo (cinco meses) del tratamiento con donepezilo sobre los síntomas de demencia en el síndrome de Down, utilizando para ello la escala DSDS (Down Syndrome Dementia Scale). Los autores observaron una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones cognitivas en el grupo tratado.

Kondoh et al. (2005) refieren una notable mejoría sobre la calidad de vida en dos sujetos con síndrome de Down y DI grave que presentaban síntomas de enfermedad de Alzheimer. Se utilizó como medida de la eficacia, tras 6 meses de tratamiento con 5 mg/día de donepezilo, la escala de conducta adaptativa ABS-RC:2.

En un estudio abierto sobre 14 sujetos realizado en nuestro medio (Boada et al., 2005) con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del donepezilo sobre los trastornos cognitivos y conductuales en población con síndrome de Down mayor de 40 años, tras 12 meses de tratamiento, se observó una mejora tanto en las escalas cognitivas como de actividades sociales (DMR), sobre todo en los primeros meses de tratamiento, comportándose de forma similar al estudio de Prasher et al. en los que la máxima respuesta se observa hacia la duodécima semana de tratamiento, para luego decrecer lentamente hasta la línea de placebo. A pesar de no obtenerse significación estadística, cuando se analizaron los resultados parcialmente, se observó una mejoría significativa en los ítems que valoran aspectos de lenguaje ($p=0.05$), mostrándose, en general, más receptivos y comunicadores respecto al control basal. No se observó respuesta al tratamiento en el control de los síntomas conductuales evaluados mediante la escala Aberrant Behaviour Checklist (ABC-ECA) en la que se valoran agitación, letargia, estereotipias, hiperactividad y locuacidad excesiva.

Sobre el posible valor de la **rivastigmina** sólo hay un estudio abierto de Prasher y col. (2005), que la aplicaron a 17 pacientes con demencia de enfermedad de Alzheimer y SD durante 24 semanas. Se inició con una dosis de 1,5 mg que aumentó gradualmente hasta 12 mg. Compararon los efectos obtenidos con los de un grupo control ($n=13$) previamente estudiado con placebo. En ambos grupos hubo deterioro, pero la tasa de cambio del funcionamiento global y de la conducta adaptativa fue algo menor en el grupo tratado con rivastigmina.

b) Memantina. Diferentes datos implican al receptor glutamatérgico NMDA en la patofisiología de diversos trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo la esquizofrenia, alteraciones del estado de ánimo, trastorno obsesivo-compulsivo y autismo. La memantina es un fármaco catalogado como agonista parcial o antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA. Como tal, parece restaurar la actividad del transmisor glutamato en situaciones en que dicha actividad está alterada y puede resultar lesiva. Esa es la razón por la que se emplea la memantina en el tratamiento de las fases precoces de la enfermedad de Alzheimer en donde se cree que el exceso de glutamato está contribuyendo a lesionar y dañar neuronas en el hipocampo.

En relación con el síndrome de Down, la acción de la memantina se ha estudiado en varios laboratorios en el ratón Ts65Dn, un modelo de síndrome de Down ampliamente utilizado en experimentación animal (Rueda et al., 2012). El objetivo de estos estudios ha sido el de intentar normalizar la función de la transmisión glutamatérgica en el hipocampo, habiéndose observado una mejoría en los déficit de memoria y aprendizaje de estos ratones, y más concretamente los

que dependen de la función del hipocampo. Incluso ha llegado a normalizar los niveles de sinapsis excitadoras (glutamatérgicas) en el hipocampo (Rueda et al., 2010).

La utilización de memantina, un antagonista de los receptores NMDA, en personas con DI se ciñe a la observación de una cierta mejora de las alteraciones de la conducta en personas con Trastorno del Espectro Autista (Ericsson et al., 2006) y, recientemente a la publicación de dos estudios controlados con resultados contradictorios, si bien con objetivos diferentes. En el estudio MEADOWS –Memantine for Dementia in Adults Older than 40 years with Down's Syndrome– (Hanney et al., 2012) se postula la ineficacia de la memantina para el tratamiento del declive cognitivo en personas con SD con demencia. En nuestra opinión este estudio muestra diversos errores metodológicos, no sólo en cuanto a la dosis farmacológica pautada, sino sobre todo en el tipo de instrumentos cognitivos escogidos para la evaluación neuropsicológica (entre ellos, la no utilización de ningún test para la valoración de funciones hipocampo-dependientes). Por otra parte, en un reciente estudio de Boada et al. (2012) sobre la mejora cognitiva en jóvenes con síndrome de Down sin signos de demencia –con la elección de pruebas cognitivas más precisas, pero no validadas en la población con DI–, se observa una mejora en aprendizaje de palabras (tarea mnésica hipocampo-dependiente) y repetición de dígitos (tarea atencional) a las 16 semanas del tratamiento a dosis plenas con memantina.

En un estudio (Novell et al., 2007) donde se utilizaba la denominada terapia dual (donepezilo + memantina), aunque con una muestra muy reducida de sólo 6 pacientes y a pesar de no obtener significación estadística, se observó una mejoría en las puntuaciones de la función cognitiva (DMR), del funcionamiento global (ABS-RC: 2) y sobre todo en la conducta (ABC-ECA), especialmente tras la introducción de memantina. Actualmente seguimos evaluando la eficacia a largo plazo del tratamiento con antagonistas del NMDA del deterioro cognitivo en personas con síndrome de Down. Por ello, será necesario seguir estudiando estos efectos y aumentar el número de sujetos para determinar si estos resultados, que de momento no son significativos, puedan considerarse importantes.

En estudios con modelos murinos de síndrome de Down, como es el ratón Ts65Dn, anteriormente citado, se ha descrito una inhibición excesiva de tipo GABA en el giro dentado del hipocampo, condición que podría comprometer la plasticidad de las sinapsis neuronales y el procesamiento mnésico. Se ha observado que el tratamiento crónico de estos ratones con antagonistas GABAA causa una recuperación persistente de la cognición y potenciación a largo plazo (Fernández et al., 2007; Rueda et al., 2008). Estos resultados sugieren que esta sobreinhibición contribuye a la DI asociada al SD y que el antagonismo de la acción GABA mediante fármacos que no produzcan ansiedad ni convulsiones podría ser beneficioso. Los moduladores alostéricos negativos (agonistas inversos) del receptor GABAA selectivos para el receptor GABAA- $\alpha 5$ cumplen estas condiciones. La aplicación crónica de uno de estos compuestos, el RO4938581, en el ratón Ts65Dn adulto consiguió mejorar la cognición dependiente de hipocampo y la potenciación a largo plazo, sin producir ansiedad ni convulsiones (Martínez Fernández et al., 2012). Se han iniciado ensayos clínicos en humanos que puedan probar la posible eficacia de estos productos en el síndrome de Down.

Se ha analizado también la acción de la epigalocatequina galato, un compuesto presente en el té verde con propiedades antioxidantes que parece normalizar el exceso de función del gen Dyrk1A, un gen que participa en el desarrollo de diversos aspectos estructurales y funcionales del sistema nervioso central, y que se encuentra sobreexpresado en el síndrome de Down (Guedj et al., 2009). Se ha iniciado igualmente un estudio clínico para comprobar si la normalización de este gen tiene efectos beneficiosos sobre la capacidad de memoria y aprendizaje de las personas con síndrome de Down.

En la actualidad disponemos de varios modelos animales de síndrome de Down y son ya muy numerosos los fármacos que se están probando en dichos modelos, antes de su eventual utilización clínica (V. revisión exhaustiva sobre fármacos ensayados hasta ahora en: Rueda et al., 2012). Este hecho ha de facilitar la disponibilidad de nuevos productos con la esperanza de mejorar aspectos concretos de la discapacidad y la demencia en el síndrome de Down.

2. No farmacológico

Hasta hace pocos años, el interés por la salud y la adecuación de las intervenciones frente a las necesidades cambiantes de las personas con síndrome de Down que estaban envejeciendo era muy bajo. La heterogeneidad de los procesos evolutivos que cursan con demencia, y la ausencia de una visión globalizadora y ecológica de la persona, así como la infravaloración de sus capacidades residuales, fueron algunas de las causas principales de la reducción de los tratamientos no farmacológicos, pasando a practicarse tan sólo una atención social a estas

personas. Poco a poco fueron apareciendo programas centrados en estrategias de Apoyo Conductual Positivo y la Planificación Centrada en la Persona, cuyo objetivo era mejorar las intervenciones y los apoyos necesarios para favorecer las habilidades adaptativas para afrontar el envejecimiento asociado al síndrome de Down.

Sin embargo, desde nuestro punto de vista, sigue sorprendiendo el hecho de que hasta el momento actual y para la aplicación de tales planes de apoyo, no se tengan tan en cuenta los aspectos cognitivos de la persona. Contrariamente a lo observado en la población general en el caso de los trastornos degenerativos (demencias) o adquiridos (accidente vascular cerebral o traumatismo craneoencefálico), en donde la intervención rehabilitadora se basa en una evaluación previa de los déficits cognitivos secundarios al proceso, en el caso de las personas con síndrome de Down envejecidas o deterioradas cognitivamente, los programas de intervención-apoyos no incluyen de forma protocolaria la evaluación cognitiva.

A lo largo de este artículo se ha reflejado cómo los perfiles cognitivos y los déficits neuropsicológicos difieren de forma considerable entre sujetos. Esta heterogeneidad en los perfiles cognitivos implica que las intervenciones deben ser individualizadas, personalizadas y prolongadas en el tiempo, pero ello obliga a que los programas de intervención cognitiva acaben siendo costosos y poco generalizables. Tales programas permiten estimular el desarrollo de los procesos cognitivos alterados, la adquisición de nuevas habilidades y el aprendizaje de estrategias compensadoras para minimizar los déficits asociados.

A diferencia de otros ámbitos, los modelos de intervención/habilitación en personas con discapacidad intelectual se encuentran en una clara situación de desventaja. En este ámbito son muy pocos los programas de intervención que estén diseñados de forma cuidadosa y que tengan en cuenta los perfiles neuropsicológicos como herramienta básica para la planificación terapéutica, con el objetivo de mantener la autonomía y minimizar al máximo el grado de discapacidad. Este hecho se hace patente, tanto si hablamos desde el punto de vista de tratamientos convencionales como respecto a la aplicación de nuevas tecnologías. La aparición de éstas, ha permitido proporcionar un tratamiento/intervención individualizado y personalizado de rápida aplicación y que se puede adaptar a la práctica diaria en los diferentes entornos de las personas con discapacidad intelectual, bien sean Centros Especiales de Empleo, Servicios de Inserción Ocupacional, Servicios de Terapia Ocupacional o incluso en el propio hogar.

La plataforma de telerrehabilitación cognitiva NeuroPersonal Trainer (NPT), liderado por el Instituto Universitario de Neurorehabilitación Guttmann-UAB, nace en el año 2004. Es una plataforma que permite desarrollar planes terapéuticos personalizados estructurados a partir de la semiología cognitiva observada, monitorizar posteriormente las tareas y ajustarlas de acuerdo a los resultados obtenidos. Así pues, la plataforma integra una arquitectura cliente-servidor que permite a la propia persona/familiar/monitor acceder a los contenidos, y al terapeuta a conocer los resultados y poder pautar las sesiones de ejercicios oportunas

Se crea un árbol de decisiones terapéuticas que forma el plan personalizado de acuerdo a un grupo concreto de funciones cognitivas: atención, memoria, funciones ejecutivas y lenguaje. Cada una de ellas se divide en subfunciones necesarias para la realización de las habilidades diarias. Esta plataforma, así como todos los contenidos, han sido pensados y diseñados para personas con daño cerebral traumático adquirido.

Viendo esta plataforma como una oportunidad para la intervención cognitiva en personas con discapacidad intelectual de grado leve y moderado, desde AMPANS (entidad con larga experiencia en la atención a personas con discapacidad intelectual, que lidera y participa en varios proyectos relacionados con las TIC's -Tecnologías de la Información y la Comunicación- y TAC's -Tecnologías del Aprendizaje y la Comunicación-) iniciamos un programa de investigación con varios objetivos:

1. Estudiar la utilidad del NPT en la población con discapacidad intelectual como herramienta terapéutica a través de la comparación de los perfiles cognitivos obtenidos;
2. Validar tecnológicamente la plataforma para personas con discapacidad intelectual.
3. Desarrollar nuevos contenidos.
4. Adaptar los contenidos ya previos.
5. Desarrollar la adaptación del diseño gráfico de los contenidos.
6. Desarrollar un sistema de minería de datos para el tratamiento de la información derivada de la ejecución de tareas junto con las variables conocidas de cada persona con el fin de guiar al terapeuta en la monitorización e individualización del tratamiento.

A modo de ejemplo, presentamos los resultados de una de las muestras con las que se realizó el estudio sobre la eficacia del NPT. Se trata de una muestra formada por 20 personas adultas con síndrome de Down (media de edad de 37 años y nivel de discapacidad intelectual moderada). Se realizó una exploración psicopatológica y neuropsicológica previa y se programaron sesiones diarias de estimulación cognitiva informatizada entre 30 y 56 minutos/día. Las sesiones se aplicaron durante 3 meses (media de 35 sesiones/usuario). Después de cada sesión, las personas responsables de la programación observaban los resultados obtenidos en las tareas programadas. En función de si éstos se situaban en rangos infra-terapéuticos, terapéuticos o supra-terapéuticos, se programaba la sesión para el día siguiente. Pasados los tres meses de intervención se realizó nueva valoración cognitiva y se compararon los resultados. Se analizaron 51 variables de la evaluación cognitiva a través de las medias contrastadas a partir de T de Wilcoxon, que es una prueba estadística para comparar las medianas de dos muestras relacionadas, con ella podemos determinar si existen diferencias entre esas muestras.

Es importante señalar que de las 51 variables estudiadas, 34 (67%) mostraron diferencias estadísticamente significativas. De las 17 restantes, 11 variables (21%) que forman parte de la evaluación cognitiva, no son trabajadas en el programa NPT. A pesar de la significación estadística de ese grupo de 34 variables, hay que matizar que las diferencias encontradas en las puntuaciones no fueron especialmente abultadas. Hizo falta analizar ítem por ítem para entender la importancia de los cambios detectados.

Por áreas cognitivas destacaríamos las mejorías obtenidas en:

1) Memoria (Listado de palabras): Se trata de una lista de 12 palabras que se van repitiendo a lo largo de 5 ensayos y que la persona debe ir aprendiendo poco a poco. Se puntúa el nombre final de palabras. Después de la aplicación del NPT la capacidad de aprendizaje de palabras se sitúa una media de 5 por encima de los resultados iniciales. En memoria verbal de textos (se trata de una historia que habla de la Sra. María, pastelera de una ciudad en la costa), son capaces de evocar 3 elementos más, tanto de forma inmediata como diferida.

2) Funciones Ejecutivas: Destacaríamos las mejoras observadas en tareas de inhibición tipo Stroop donde mejora la capacidad de inhibición (una media de 3.5 elementos más, sin error, en un total de 45 segundos).

3) Lenguaje: se observó una mejoría en el tiempo de reacción de tareas de denominación visual.

PROPUESTA DE ACTUACIÓN

Entendiendo la complejidad de los perfiles cognitivos de las personas con síndrome de Down y la importancia de una buena intervención inicial que minimice los efectos de la pérdida cognitiva, presentamos a continuación varios algoritmos de trabajo con la intención de mejorar y sistematizar la actuación de los profesionales, no sólo en la evaluación sino también en el tratamiento (farmacológico y no farmacológico).

Desde el Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SEMS-DI) hemos creado dos algoritmos de trabajo iniciales, cada uno de ellos en función del nivel de discapacidad intelectual.

A continuación (figuras 1 y 2) se detallan los planes de trabajo para los niveles de discapacidad intelectual leve-moderada y moderada-grave. En la figura 1, véase cómo la actuación varía en función de la edad, siguiendo la hipótesis de los cambios observados en los perfiles cognitivos en el TB-DI. En la figura 2, la actuación será en función de si el nivel de discapacidad intelectual es moderado-grave (en este caso se administraría el SIB) o grave (parte derecha de la figura, M-OSPD).

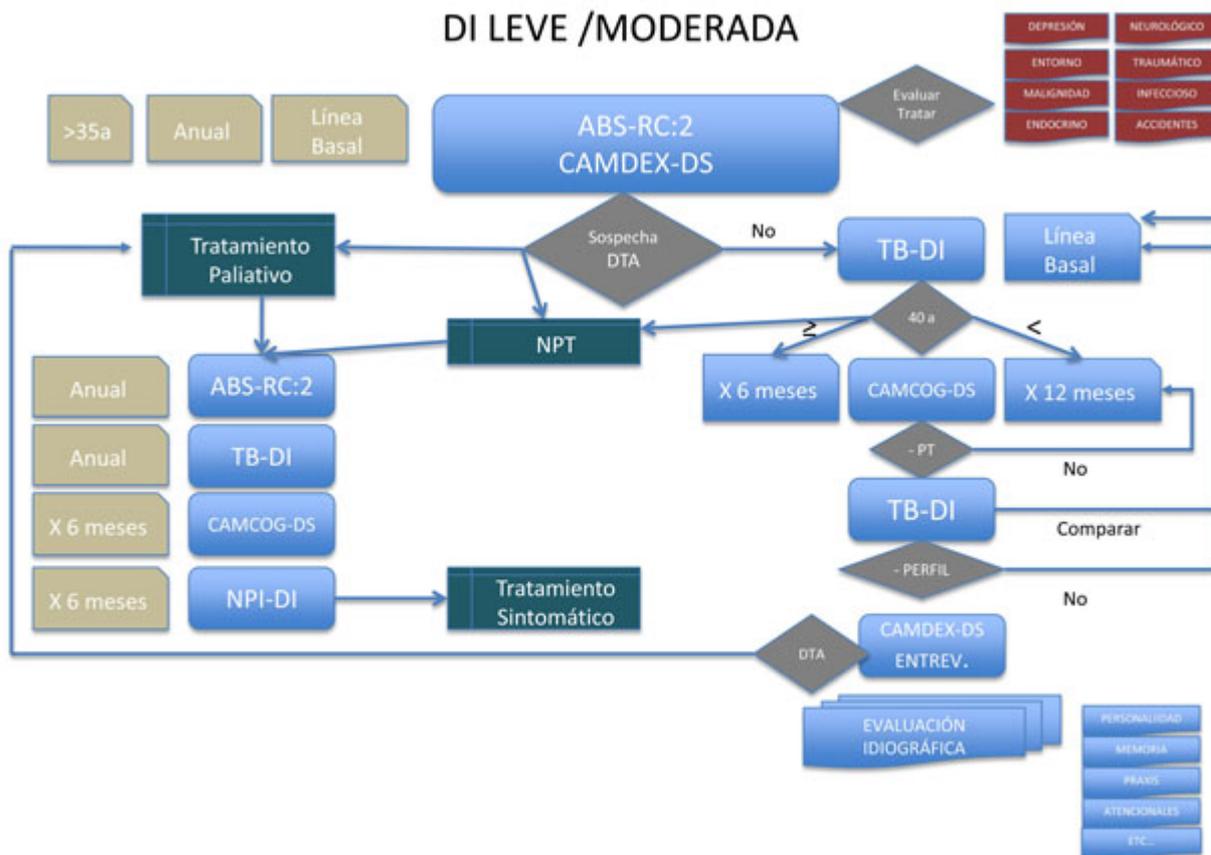


Figura 1. Esquema de trabajo para los niveles de DI leve-moderada.

A partir de los 35 años se realizan evaluaciones anuales para establecer la línea basal. Se administra ABS-RC2 y CAMDEX-DS, para realizar el diagnóstico diferencial.

a) En el caso de no cumplir los criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer (CAMDEX-DS negativo) -parte derecha de la figura- se realiza evaluación cognitiva completa con el TB-DI. En función de si la persona con síndrome de Down es mayor o menor de 40 años se administra al cabo de 6 o 12 meses el CAMCOG-DS comparando las puntuaciones con los de la línea basal. A los 6 meses siguientes, repetimos TB-DI comparando los perfiles cognitivos. Si hay diferencias entre estos perfiles, se administra CAMDEX-DS (sólo entrevista al informador) y se realiza evaluación idiográfica en función de la sospecha clínica.

b) Si hay sospecha de enfermedad de Alzheimer se inicia tratamiento paliativo (ver sección de tratamientos farmacológicos) así como tratamiento sintomático para la aparición de conductas reto. Se administra de forma anual ABS-RC 2 y cognitivamente se combinan TB-DI y CAMCOG-DS. Para el control conductual se utiliza el NPI-DI. En ambos casos se utiliza como programa de estimulación cognitiva el NPT.

ABS-RC:2: *Adaptative Behavior Scale-Residencial and comunity –Second edition*; CAMDEX-DS: *Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities* ; TB-DI : *Test Barcelona para personas con DI* ; NPI-DI : *Inventario Neuropsiquiátrico para personas con DI* ; NPT : *Neuro Personal Trainer*.

DI MODERADA / GRAVE

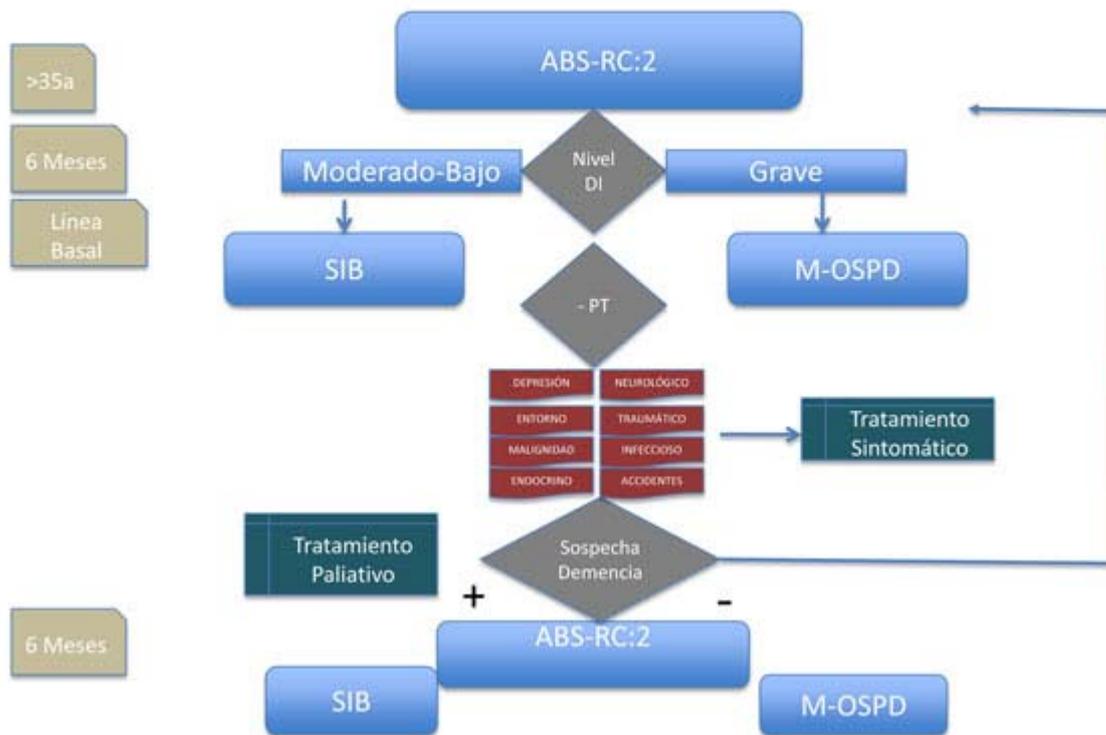


Figura 2. Esquema de trabajo para los niveles de DI moderada-grave.

A partir de los 35 años se realiza una evaluación para establecer línea basal. Dicha valoración se irá repitiendo de forma sistemática cada 6 meses. Se administra ABS-RC2 y en función del nivel cognitivo se debería escoger entre el SIB o el M-OSPD. Si la persona presenta un nivel de discapacidad intelectual moderado-bajo pero con cierta capacidad de lenguaje (niveles de soporte necesidades de apoyo extenso) se administra el SIB. En el caso de personas con discapacidad intelectual grave (necesidades de apoyo generalizado), con poca o nula capacidad de lenguaje se administra el M-OSPD. Se comparan las puntuaciones de los perfiles cognitivos.

ABS-RC:2: *Adaptative Behavior Scale-Residencial and community –Second edition*; SIB: *Severe Impairment Battery*; M-OSPD: *Modified Ordinal Scales of Psychological Development*.

CONCLUSIONES

Son muchos los factores que hacen que la clínica y la investigación deban trabajar de la mano para poder determinar claramente distintos aspectos en relación con la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. No obstante, hay que tener en cuenta la relevancia de los nuevos hallazgos en el campo de la investigación dirigida al diseño de nuevas y precisas herramientas diagnósticas (tests) creadas y validadas para este tipo de población.

Se necesita continuar realizando una observación no sólo de aquellos predictores cognitivos sino también conductuales, que actúan como marcadores y como señales de alarma para la detección de la enfermedad de Alzheimer. Estos aspectos se están fusionando con las investigaciones sobre el estudio de posibles marcadores neurobiológicos, tanto a nivel estructural como funcional, que puedan ayudar a los clínicos a determinar lo antes posible cuándo una persona con síndrome de Down puede estar en riesgo de padecer una demencia.

Consideramos que las próximas investigaciones se deberían centrar en estudios que requieran de la fusión de datos clínicos cognitivos y datos obtenidos con las últimas técnicas de neuroimagen. Estos estudios podrán aportar perfiles cognitivos diferenciados y datos sobre cómo es la conectividad cerebral entre diferentes regiones cerebrales entre las personas adultas con síndrome de Down que acaban desarrollando la enfermedad y las que no la desarrollan. Los algoritmos de trabajo presentados pueden ayudar a los clínicos a utilizar las herramientas más

acordes en función de la edad y del nivel previo de discapacidad intelectual, y a sistematizar así el trabajo diario.

Detectar las fases precoces de la enfermedad, independientemente del nivel cognitivo previo, se hace determinante para el proceso terapéutico. En este sentido, aunque los resultados sobre el tratamiento farmacológico en el deterioro cognitivo son todavía escasos y contradictorios, debemos continuar trabajando para estudiar su verdadera eficacia y no desestimar la posibilidad de la aparición de nuevas fórmulas terapéuticas (farmacológicas o génicas) que puedan mejorar la calidad de vida de las personas afectas por la enfermedad. No obstante, consideramos que es de suma importancia que el tratamiento farmacológico vaya acompañado de estrategias de tipo no farmacológico. Éstas deben incluir desde programas de intervención cognitiva facilitado por las TIC's (previo establecimiento de los perfiles cognitivos) hasta las modificaciones importantísimas del entorno humano y físico.

Todo ello es necesario para realizar una correcta propuesta de intervención global, y sólo así se podrá crear una intervención eficaz basada en un programa de planificación centrada en la persona con enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down.

BIBLIOGRAFÍA

Adams D, Oliver C. The relationship between acquired impairments of executive function and behaviour change in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2012; 54 (5): 393–405.

Benejam B. Síntomas de demencia en el SD. *SD-DS Rev Méd Intern SD* 2009; 13: 18-21.

Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, Weitzenkamp D, Benke TA, Goldson EJ, Costa ACS. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized controlled trial. *Transl Psychiatry* (2012); 2,e141.

Boada M, Novell R, Tárraga LI, Hernández I, Buendía M, Badenas S. Demencia en las personas con SD. *SD: Aspectos Médicos actuales; Fundació Catalana SD. Editorial Mason* 2005:343-63.

Ericsson CA, Chambers JE. Memantine for disruptive behavior in autistic disorder (setter). *J Clin Psychiatry* 2006;67:1000.

Fernandez F, Morishita W, Zúñiga E, Nguyen J, Blank M, Malenka R. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nature Neurosci* 2007; 10: 411–413-

Ferri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 17: 2112-2117.

Flórez J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2010; 27: 63-76.

García J, Portellano JA, Diaz F. (2011a).SD: Aspectos neuropsicológicos. U.K.: Editorial Académica Española (EAE), 2011.

García J, Portellano JA, Martín ME (2011b). Evolución de la función cognitiva en SD. *Siglo Cero* 2011; 42(4): 79-91.

Guedj F, Sébrie C, Rivals I, Ledru A, Paly E, et al. Green tea polyphenoles rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PlosOne*, vol 4, Issue 2, 1-8, Febrero 2009.

Hanney M, Prasher V, Williams N, Jones EL, Aarsland D, Corbett A, et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 11; 379(9815): 528-536.

Head E, Azizeh BY, Lott IT, Tenner AJ, Cotman CW, Cribbs DH. Complement association with neurons and beta-amyloid deposition in the brains of aged individuals with Down Syndrome. *Neurobiol Dis* 2001; 2: 252-265.

Head E, Lott IT, Patterson D, Doran E, Haier RJ. Possible compensatory events in adult Down syndrome brain prior to the development of Alzheimer disease neuropathology: targets for nonpharmacological intervention. *J Alzheimers Dis* 2007; 11(1): 61-76.

- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P. Population-based study of the prevalence and presentations of dementia in adults with Down's Syndrome. *Brit J Psychiat* 1998; 172: 493-498.
- Jacola LM, Byars AW, Chalfonte-Evans M, Schmithorst VJ, Hickey F, Patterson B, et al. Functional magnetic resonance imaging of cognitive processing in young adults with Down syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 2011; 116(5): 344-359.
- Jenkins EC, Ye L, Velinov M, Krinsky-McHale SJ, Zigman WB, Schupf N, et al. Mild cognitive impairment identified in older individuals with Down syndrome by reduced telomere signal numbers and shorter telomeres measured in microns. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2012; 159(5): 598-604.
- Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Krishnan KRR. Cholinergic therapy for Down syndrome. *Lancet* 1999;353:1064-764.
- Kondoh T, Amamoto N, Doi T, Hamada H, Ogawa Y, Nakashima M, Sasaki H, Aikawa K, Tanaka T, Aoki M, Harada J, Moriuchi H. Dramatic improvement in Down Syndrome-Associated Cognitive Impairment with Donepezil. *Ann of Pharmacother* 2005;39:563-6.
- Lott IT, Osan K, Doran E, Nelson L. Down syndrome and Alzheimer's disease: response to donepezil. *Arch Neurol* 2003;59:1133-1136.
- Martínez Fernández P, Rueda N, Vidal R, García S et al. RO4938581, a selective GABAA $\alpha 5$ negative allosteric modulator, rescues LTP and cognition deficits in a mouse model of Down syndrome. 8th FENS Forum of Neuroscience, Barcelona 2012, Abstract A-471-0088-04434.
- Mann D, Jones D. Deposition of amyloid (A4) protein within the brains of persons with dementing disorders other than Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Neurosci Lett* 1990; 109 (1-2): 68-75.
- Niewenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Res Develop Disabil* 2009; 30: 827-838.
- Novell R, Esteba-Castillo S, Ribas N, Chaler R, Baró M, Paniello N, Mariscot C. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con SD. *Alzheimer. Real. Invest.Demenc.* 2007;36:5-15.
- Prasher V, Cumella S, Natarajan K, Rolfe E, Shah S, Haque MS. Magnetic resonance imaging, Down's syndrome and Alzheimer's disease: research and clinical implications. *J Intellect Disabil Res* 2003; 47(2): 90-100.
- Prasher VP. Rivastigmine in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 496-497.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Chronic pentylentetrazol but not donepezil treatment rescues spatial cognition in Ts65Dn, a model of Down syndrome. *Neurosci Lett* 2008; 433: 22-27.
- Rueda N, Llorens-Martín M, Flórez J, Martínez-Cué C. Memantine normalizes several phenotypic features in the Ts65Dn model of Down syndrome. *J Alzheimer Dis* 2010; 21: 277-290.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Mouse models of Down syndrome as a tool to unravel the causes of mental disabilities. *Neural Plasticity* 2012. Doi: 10.1155/2012/584071.
- Salmon D, Bondi M. Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annu Rev Psychol* 2009; 60: 257-282.