

MÁSTER EN AVANCES EN
RADIOLOGÍA DIAGNÓSTICA Y
TERAPÉUTICA Y MEDICINA
FÍSICA, IX EDICIÓN
UNIVERSIDAD DE GRANADA

**Deterioro
cognitivo y
Enfermedad
de Alzheimer
en pacientes con
Síndrome de
Down**

ALUMNA: Rocío Torres Quintana

TUTOR: Manuel Gómez Río

Índice

1. Introducción.....	1
2. Predemencia, Demencia y Enfermedad de Alzheimer.....	5
3. Neuropatogenia.....	9
4. Factores de riesgo.....	16
5. Evaluación y Métodos Diagnósticos.....	20
6. Tratamientos y Futuras propuestas.....	32
7. Consideraciones.....	35
8. Bibliografía.....	37
9. Figuras y Tablas.....	39

1. Introducción

La *Demencia* ha sido y es, un problema social importante que genera un alto coste económico (30, 33). Se estima que en 2040 unos 81.1 millones de personas padecerán demencia (29) FIGURA 1, por lo que es claramente una de las enfermedades más preocupantes del siglo XXI que provoca anualmente miles de investigaciones en este campo.

Antiguamente antes del reconocimiento de los trastornos mentales, en el siglo XV y XVI, las personas dementes vivían en casas de beneficencia o en la calle, ya que sus familias no podían hacerse cargo de ellas. En el siglo XVIII y finales del XIX pasaron a los hospitales psiquiátricos dirigidos por el gobierno, como asilos y casas de refugio, donde eran acogidos y protegidos del resto de la sociedad. La mejora en la medicina y la sanidad a lo largo de la historia provocaron un aumento significativo en la esperanza de vida, causando un incremento importante de pacientes en instituciones públicas, y más aún pacientes con demencia, ya que suponían una carga familiar cada vez mayor y requerían unos cuidados específicos (29).

El aumento en la esperanza de vida es uno de los principales motivos por los que el estudio del deterioro cognitivo y la demencia ha sufrido un auge, ya que esta enfermedad se encuentra ligada al incremento de la edad, y nuestra población continúa envejeciendo por momentos. Actualmente la esperanza de vida se sitúa en población general, según el informe anual de la OMS, en una media por encima de los 85 años en las mujeres y los 80 años en los varones en países más desarrollados.

Por otra parte, el *Síndrome de Down*, fue descrito por primera vez en 1866 por John Langdon Down, suponiendo un avance significativo en la historia de la genética humana (13,18). Se trata de la anomalía cromosómica más frecuente causante de discapacidad intelectual, se debe a una trisomía de la región distal del cromosoma 21 (1,3,10,27,33), cuya secuencia se identificó completamente en el año 2000 (18). Supone una incidencia en los Estado Unidos de 1/700 nacidos vivos y de 1.1/1000 en Países Nórdicos (1, 13, 27, 28, 30). La prevalencia depende de variables socioculturales, en países donde el aborto es ilegal como Irlanda o Emiratos Árabes esta es mayor, sin embargo en Francia la prevalencia de síndrome de Down es baja debido a esta causa (28).

El fenotipo particular que presentan las personas con este síndrome es el resultado de 3 genotipos diferentes, el primero y más común (95% de casos) es la trisomía del 21, donde se producen tres copias completas de este cromosoma en todas las células del cuerpo (1), el segundo se trata de un mosaicismo donde sólo algunas células poseen la trisomía (1% de casos), y el tercero se trata de una traslocación donde la región crítica del cromosoma 21 (*bandas 21q22.2 y 21q22.3 situadas en el brazo largo del cromosoma 21*) se intercambia con los cromosomas 14, 21 o 22 (4% de casos)(33). La presencia de más cantidad de trisomía se relaciona directamente con más características neuropatológicas y clínicas de este síndrome, según se ha podido comprobar en estudios con modelos de ratón (33).

Este síndrome no sólo se asocia a discapacidad intelectual, sino a unos 80 signos clínicos entre los que se incluyen: defectos congénitos cardiacos (80% septo auriculoventricular y ventricular), problemas gastrointestinales (70% como disfagia, achalasia, diarrea, etc), hipotonía muscular, fenotipo típico con cuello corto, macroglosia, dimorfismo craneal, así como una alta incidencia de otros desórdenes clínicos como Diabetes Mellitus tipo 1, hipotiroidismo o epilepsia, etc (1, 18, 20, 27, 28) TABLA 1. Está asociado a un mayor riesgo de mortalidad, en comparación con otros síndromes causantes de déficit intelectual (28,33), por lo que requiere una atención médica y seguimiento más tempranos, incluso desde el nacimiento (1,28) TABLA 2. A pesar de la cantidad de síntomas que se asocian al Down, la mejora sanitaria sobre todo en cirugía cardiovascular y en oncoterapia, ha supuesto que en el último siglo la esperanza de vida de la población Down pase de 35 años a 60 (1,33).

La asociación entre síndrome de Down y demencia, sobre todo tipo Alzheimer, fue descrita por primera vez hace 130 años (33), desde entonces se han realizado múltiples estudios sobre la fisiopatología de esta enfermedad en esta población, y aunque parece estar ampliamente reconocida la relación entre estas dos entidades, aún queda un amplio camino por recorrer. Lo que conocemos actualmente parece indicar que la enfermedad de Alzheimer está relacionada con tres hechos fisiopatológicos fundamentales que contribuyen a la pérdida de sinapsis neuronales: a) el depósito extracelular de placas fibrilares de β -amiloide que provocan degeneración de las terminaciones nerviosas; b) las neurofibrillas intraneuronales compuestas por proteína Tau hiperfosforilada y c) el depósito β -amiloide en las

paredes del vaso, generando una amiloidosis vascular (33). La mayoría de los estudios recientes van dirigidos hacia la búsqueda de asociación entre determinantes genéticos, marcadores biológicos y la disminución de dominios cognitivos específicos que ayuden a prevenir la aparición de esta enfermedad o a crear nuevas estrategias terapéuticas diana, sobre todo en fases iniciales como el deterioro cognitivo leve (21).

En la década de los 80, se llevaron a cabo numerosos estudios sobre el desarrollo intelectual que tenían los niños con síndrome de Down, algunos de estos estudios refieren que las personas con síndrome de Down tienen una discapacidad intelectual, en promedio, de ligero a moderado, equivalente a una edad mental de 8-9 años, aunque existen variaciones individuales (1). Típicamente estos estudios se hacían en la infancia con idea de generar un mapa intelectual, el seguimiento era escaso, por lo que la aparición de la demencia no se llegaba a producir, ya que como se conoce este deterioro cognitivo está ligado a la edad. Sin embargo estudios publicados recientemente, con un seguimiento mayor, han mostrado que la prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer en esta población se desarrolla entre un 50-70% (1), aunque varía según los métodos diagnósticos utilizados. De hecho, todas las personas con Down mayores de 35-40 años presentan algún signo de demencia, incrementándose con la edad (40-49 años: 11%, 50-59 años: 66%, 60-69 años: 77%, >70 años: 100%)(1, 21, 26, 27), aunque no todos terminan desarrollándola (13). Es por esto que se considera una de las causas más comunes de demencia por debajo de los 50 años de edad (33).

A pesar de lo que podríamos imaginar, el incremento del riesgo de aparición de demencia en esta población es independiente al grado de adaptación vital o el sexo, aunque se conoce que las mujeres Down poseen mayores habilidades cognitivas y que el deterioro es más lento en ellas que en los hombres (21). Sin embargo, se cree que el déficit intelectual pudiera ser un factor de riesgo debido a la teoría de la reserva cognitiva (33).

2. Predemencia, Demencia y Enfermedad de Alzheimer.

El Síndrome conocido hoy día como *demencia* es un diagnóstico basado en la observación que ha recibido a lo largo de la historia numerosos nombres, tales como paranoia, idiotismo, necedad, imbecilidad adquirida, psicosis presenil, etc. El término demencia deriva del latín de (fuera de)+ mens (mente)+ ia (estado de): significa literalmente fuera de la mente o privado de ella, es una forma de locura o insania (29).

Desde la antigüedad se había observado que el funcionamiento cognitivo se podía alterar tras una lesión craneal o enfermedad, pero que también en ciertos casos no se podía hallar causa aparente alguna, salvo la propia edad. Ya Hipócrates en el 400 a.C. definió enfermedades mentales entre las que incluyó la paranoia, a la que equivaldría el deterioro cognitivo tal y como lo conocemos actualmente (29). Desde entonces el estudio de esta enfermedad ha sufrido una larga evolución, definiéndose actualmente como un síndrome clínico basado en el progresivo deterioro de las capacidades cognitivas, incluyendo pérdida de memoria (amnesia), afasia (deterioro del lenguaje), apraxia (deterioro motor), agnosia (incapacidad de reconocer estímulos aprendidos o de aprender nuevos estímulos) y deterioro de funciones ejecutivas (capacidad para pensar en abstracto, planificar, iniciar, secuenciar y vigilar una conducta compleja) (33).

El primer requerimiento para diagnosticar demencia es la evidencia de alteración de la memoria y al menos otro de los cuatro aspectos de la cognición explicados anteriormente, en grado suficiente como para alterar las actividades básicas de la vida diaria con respecto al nivel previo, una vez descartado que no se trata de un cuadro confusional u otras causas tratables, como la pseudodemencia depresiva, y que sea evidenciada al menos durante 6 meses. En el síndrome Down este diagnóstico resulta más complicado pudiendo ser bastante impreciso debido a la discapacidad intelectual preexistente de severidad variada, que hace más difícil la entrevista clínica en estos sujetos que en población general (33).

La demencia puede clasificarse de varias formas, una de ellas topográficamente, dividiéndola en demencia cortical (como enfermedad de

Alzheimer), subcortical (como enfermedad de Parkinson) o *global*. O bien pueden dividirse en (29):

- 1) *Demencias Primarias o degenerativas* como son la enfermedad de Alzheimer, la demencia por cuerpos de Lewy, la demencia frontotemporal, demencia corticobasal, parálisis supranuclear progresiva y la demencia por enfermedad de Huntington.
- 2) *Demencias Secundarias* (debidas a otras patologías) como demencias vasculares (multiinfarto, por infarto estratégico o por enfermedad de pequeño vaso/enfermedad Biswanger), hidrocefalia crónica del adulto, tumores (primarios o secundarios), de origen infeccioso, metabólico, carencial, tóxico, vasculitis o traumático.
- 3) *Demencias mixtas*, aquellas con componente degenerativo primario y degenerativo secundario simultáneamente.

Dentro de los tipos de demencia, la *enfermedad de Alzheimer (EA)*, diagnosticada sola o en combinación con otras enfermedades, es responsable del 90% de los casos. Sin embargo hasta dos tercios de los casos tienen también otras patologías concomitantes, en especial lesiones cerebrovasculares y cuerpos de Lewy, que pueden contribuir a la expresión sintomática de demencia (29). Esto es lo que ocurre en la población Down, donde la segunda causa más frecuente de demencia es la enfermedad cerebrovascular, aunque debido a la existencia casi universal en estas personas de demencia tipo Alzheimer, es más correcto considerar una demencia de tipo mixta (33).

El origen de la enfermedad de Alzheimer comenzó hace 100 años cuando Alois Alzheimer describió placas amiloides extracelulares en el cerebro de una mujer con síntomas de deterioro de la memoria, consideró esta enfermedad como una forma rara de demencia presenil, a la que dio nombre. En aquella época la enfermedad de Alzheimer afectaba sólo a un 1% de la población (30), hoy día es una de las enfermedades más prevalentes del mundo, con una estimación en 2025 de 34 millones de personas afectadas por ésta (29). El avance en las técnicas moleculares y genéticas ha permitido conocer mejor esta enfermedad. Hoy día y según el patrón de herencia, podemos diferenciar la EA en dos tipos (29, 31):

1. *Alzheimer familiar*: Este tipo de Alzheimer (presenil o de inicio temprano) se caracteriza por su aparición entre los 35 y 40 años de edad, y es debido a una transmisión de carácter autosómico dominante, constituyendo >5 % de los casos de Alzheimer (9,29, 31). Existen múltiples genes susceptibles para la enfermedad, aunque sólo tres están directamente implicados (**PS1, PS2 y el APP**).
2. *Alzheimer Esporádico*. Este tipo de Alzheimer (senil o de inicio tardío), presenta una incidencia baja hasta los 60-65 años de edad, afectando a un 3 ó 4% de la población. A partir de esta edad, el porcentaje de incidencia se duplica cada 5 años, lo que supone que más de la mitad de la población de 80 años puede padecer esta enfermedad. En la forma esporádica de la enfermedad, el principal factor de riesgo no es el genético, ni los factores ambientales, ya que por sí solos no son suficientes para desencadenar la enfermedad. Por lo tanto, la aparición de la enfermedad puede estar determinada por el polimorfismo existente entre los individuos, que pueden ser más o menos resistentes al proceso neurodegenerativo. El gen de la apolipoproteína E o ApoE es un factor de riesgo en el desarrollo de esta forma esporádica.

Las características generales que definen a la EA, al igual que en otras demencias se basan en déficits progresivos de la memoria y otros aspectos de la cognición. Dichos déficits se deben a disfunción sináptica y pérdida neuronal en el cerebro, que en el Alzheimer tienen un patrón distinto al resto de demencias, afectándose hipocampo, corteza límbica y corteza de asociación polimodal. Se trata de una enfermedad de comienzo sutil, con progresión típicamente lenta y con una expresión conductual muy heterogénea que puede dificultar su detección temprana. En estadio temprano se caracteriza en un deterioro progresivo de la memoria de aprendizaje nuevo, con menor codificación, consolidación y almacenamiento de información nueva, así como un deterioro de la memoria reciente o episódica, con olvido rápido de material aprendido reciente (29) TABLA 3. Tras el comienzo de este deterioro aparecen declinaciones del funcionamiento ejecutivo y del lenguaje, sobre todo menor fluidez verbal y dificultades severas para hallar palabras.

Por otra parte, resulta importante definir el concepto de *deterioro cognitivo leve*, desarrollado por Petersen y sus colaboradores en 1999, para una detección temprana y un diagnóstico correcto de demencia. Este concepto se usa para referirse al estado intermedio entre el envejecimiento cognitivo normal y la demencia (2,5,25,29). Podríamos considerarlo actualmente como un estado de predemencia, cuyo estudio ha sido uno de los puntos clave en la investigación de ésta, sobre todo la búsqueda de biomarcadores de evolución de la enfermedad (2).

Su diagnóstico se basa en los siguientes criterios: la evidencia de pérdida de memoria mayor a la esperada para la edad del sujeto evaluado (preferiblemente corroborada por un informante); la normalidad en las capacidades cognitivas generales; la conservación de las habilidades funcionales de la vida diaria; y la ausencia del diagnóstico de demencia (5, 25, 29). Es decir, la principal característica diferencial entre el diagnóstico de demencia y deterioro cognitivo leve, es que este último no provoca una alteración lo suficientemente severa como para que altere las actividades básicas de la vida del sujeto, por ello es considerado una fase previa. No existen pruebas específicas para diagnosticar el deterioro cognitivo leve (2), se utilizan las mismas que para la demencia, que se explican más detalladamente en el apartado de “Evaluación y Métodos diagnósticos” de esta revisión.

Por otra parte, la aparición en el deterioro cognitivo leve de síntomas neuropsiquiátricos tales como depresión, ansiedad, apatía e irritabilidad, parece que se relaciona con un aumento del riesgo de evolución a demencia, por lo que tiene una potencial importancia el reconocimiento precoz de estos síntomas (25).

La prevalencia e incidencia del deterioro cognitivo leve es variable en función de los criterios diagnósticos empleados (5), en Europa y Norteamérica se estima entre un 2-11% con bastante variación de unos estudios a otros, en Asia, concretamente en la India un 6% y China 4.5%, mientras que en países como Malasia o Corea la prevalencia asciende hasta el 15% (25). De las personas que presentan deterioro cognitivo leve, se estima que entre un 10-15% terminaran evolucionando a demencia en unos 2.6 años (5). Pese a la variación de cifras de unos estudios a otros, todos ellos señalan que la tasa de presentación de demencia es más alta en pacientes con

deterioro cognitivo leve que en población general, por lo que representan un grupo de alto riesgo (29).

En población Down el deterioro cognitivo leve se inicia en adultos antes de los 18 años de edad, aunque las capacidades cognitivas varían tremendamente en adultos con discapacidad intelectual (33). Parece ser que en esta población se produce una afectación de la memoria precoz, con un deterioro severo con apraxia y agnosia en un 28% de casos a la edad de 30 años, y con una alta prevalencia de estos síntomas en los años siguientes (13), aunque el primer síntoma que suele presentarse es el cambio en el comportamiento (1,21,33).

3. Neuropatogenia

Los cambios neuropatológicos de la EA se manifiestan en determinadas áreas cerebrales vulnerables a esta patología, inicialmente en la corteza entorrinal y progresa hacia el hipocampo, implicándose finalmente las áreas neocorticales con el progreso de la enfermedad (9). Sin embargo, los cambios neocorticales son ya significativos cuando se diagnostica clínicamente la demencia, lo que supone un problema para la identificación de la EA en estadios tempranos, cuando los cambios neuropatológicos están limitados a las estructuras del lóbulo temporal medial.

Además de la afectación de la corteza entorrinal y el hipocampo, la EA cursa con pérdida neuronal en el locus cerúleo (pérdida de las conexiones noradrenérgicas con la corteza entorrinal y el hipocampo), el núcleo dorsal del rafe y el núcleo basal de Meynert (pérdida de conexiones colinérgicas), así como la amígdala (9,13). Las zonas afectadas por la EA están implicadas en los mecanismos de memoria y aprendizaje. Por el contrario, la corteza motora y sensorial no parecen estar alteradas, permaneciendo intactas las funciones en las que están implicadas incluso en los estadios más avanzados de la enfermedad (21).

A nivel microscópico, las principales lesiones que caracterizan la EA son (29,33):

- Depósitos extracelulares (placas seniles) formados, principalmente, por la proteína β -amiloide ($A\beta$), formado por 39-43 aminoácidos derivados de la

proteólisis de una proteína precursora (APP). Estos depósitos también se encuentran en vasos sanguíneos y meninges.

- Ovillos neurofibrilares intracelulares formados por la proteína tau hiperfosforilada.
- Numerosas neuritas distróficas, preferentemente alrededor de las placas, y una extensa pérdida neuronal y sináptica.
- Proceso inflamatorio con activación glial (astroglía y microglía).
- Presencia de cuerpos Hirano. Inclusiones citoplasmáticas caracterizadas por la presencia de filamentos de actina y otras proteínas asociadas, entre las que se encuentra la proteína tau.

Las personas con síndrome de Down poseen una neuroanatomía característica cuyo fenotipo es el producto de la expresión genética y el medio. Las anomalías anatómicas que muestran estos sujetos se producen en el estado fetal y en el postnatal inmediato (8). Según los estudios morfométricos del córtex cerebral en síndrome Down, existe un menor número de neuronas, distribuidas de forma anormal y con menos conexiones sinápticas entre ellas. La consecuencia funcional de esto, se traduce en cambios morfogenéticos que provocan una conectividad anormal y un procesamiento limitado de información (3,20, 33).

En adultos con síndrome de Down, la patología está superpuesta a un substrato neuronal afectado por una anomalía preexistente, por lo que enfermedades como la demencia dependerá del fenotipo mental que el individuo haya desarrollado a lo largo de su vida (13, 33). Los signos clínicos de demencia se presentan en los individuos con Down sobre los 50 años de edad, como explicamos en el apartado anterior de esta revisión, sin embargo los cambios neuropatológicos que el cerebro experimenta en estos sujetos aparecen prácticamente en la mayoría sobre los 40 años de edad, es decir, en población general el grado de pérdida sináptica de la corteza frontal se correlaciona bien con el deterioro cognitivo que presenta el paciente (29), pero en el Down los cambios típicos neuronales de la demencia tales como placas seniles u ovillos neurofibrilares aparecen antes que la clínica (13,26,33). Pero ¿por qué se producen estos depósitos en el cerebro?, ¿hay algo en las personas

con Down que los haga más predisponentes a estos cambios? o ¿algún factor que retrase la expresión clínica de tales cambios neuronales?

Para responder a estas cuestiones se han postulado a lo largo de la historia diferentes teorías sobre el origen de esta enfermedad, y a día de hoy se desconoce una causa concreta, si conocemos que se trata de una enfermedad multifactorial en el que parece influir tanto la genética como diversos factores de riesgo.

En cuanto al papel de la genética, conocemos tres genes implicados directamente con la EA, que pueden ser agentes causales de la misma y estar implicados en las etapas iniciales, principalmente, de los casos de Alzheimer familiar, o ser susceptibles de desencadenar la enfermedad, estando más asociados a estadios tardíos y a la forma esporádica. Estos genes han sido muy estudiados, y como nombramos en el apartado anterior son (29,33) TABLA 4:

- Presenilina-1 (PS1). La mutación en este gen es la causa más común de las formas familiares de Alzheimer, conociéndose más de 50 mutaciones distintas. La mutación de este gen se encuentra en el 30-50% de los casos de EA que poseen una aparición temprana y es la principal causa de EA a partir de los 55 años. El gen de la PS1 se localiza en el cromosoma 14q24.3. Es una proteína integral de membrana.
- Presenilina-2 (PS2). Posee una alta homología con la PS1. Se encuentra codificada en el cromosoma humano 1. Para la PS2, solo se conocen un par de mutaciones de pérdida de sentido responsables de provocar la enfermedad.
- Proteína precursora β -amiloide (APP). La mutación en este gen se hereda de forma autosómica dominante. Fue la primera mutación descrita relacionada con la EA, pero afecta a un bajo porcentaje de personas. En el *brazo q* del cromosoma 21 se encuentra esta proteína, cuyo procesamiento es la clave para la secuencia beta y gamma de amiloide (20,33).

Según los estudios, parece que las mutaciones en el gen de la **APP**, así como los genes de la **PS1** y **la PS2**, dan lugar a una sobreexpresión anómala, afectando al procesamiento y causando la autoagregación de los péptidos 40 y 42 del aminoácido

β -amiloide. Estos agregados, bajo la influencia de la **APOE**, forman placas amiloides difusas que se transforman en placas neuríticas, con un centro de β -amiloide rodeado por neuritas en proceso de degeneración y células inflamatorias (29).

La acumulación extraneuronal de β -amiloide provoca una cascada de neurodegeneración, bien por el daño directo de las placas (sinaptotóxicos directos) o bien por la producción de enzimas proinflamatorias, $\text{TNF-}\alpha$ e $\text{IL1-}\beta$, que generan radicales libres dañando las membranas neuronales.

El descubrimiento de la APP hizo pensar que se había descubierto el agente causal de la EA, pero estudios posteriores mostraron que esta proteína se sintetiza de manera fisiológica por neuronas y otras células en cantidades muy pequeñas y que aparece muy temprano en la escala evolutiva de los seres vivos (33).

Posteriormente se descubrieron otras enzimas implicadas en la producción del β -amiloide, en concreto tres secretasas que hidrolizan la APP en la membrana neuronal, en puntos distintos pero muy próximos (6,24,27,29) FIGURA 2:

- La **secretasa α** , que rompe la molécula y libera una proteína soluble que regula la secreción de citoquinas y factores de crecimiento, la adhesión de las células, la proliferación celular, y la concentración de calcio intra-extracelular, protegiendo así a las neuronas contra la necrosis y ayudando al crecimiento de las dendritas.
- La **secretasa β** , también llamada **enzima de escisión β -amiloide o BACE1**, que produce una proteína anómala de vida corta y un residuo insoluble, el β -amiloide, que se acumula sobre las membranas neuronales y provoca alteraciones del Ca^{2+} , inhibe la producción de factores de crecimiento y provoca una alta vulnerabilidad neuronal.
- La **secretasa γ** , provoca una nueva escisión de los productos de las otras dos secretasas dando lugar a un fragmento soluble y otro insoluble con capacidad de autoagregarse ($\text{A}\beta_{40}$ y $\text{A}\beta_{42}$).

Por este motivo se puede considerar al β -amiloide como un factor de envejecimiento o de necrosis neuronal, cuya acumulación puede considerarse típica del metabolismo normal, según se ha podido comprobar en estudios de córtex

cerebral tanto de adolescentes como de adultos de población general, en las que se observaban placas β -amiloide con una distribución estable a lo largo del tiempo (26,33).

La acumulación de esta sustancia junto con el predominio de la secretasas β y γ , o el exceso de formación y/o la modificación de un aminoácido en la región de acción de las secretasas serían las principales hipótesis causales de la EA (29).

Se ha visto que la acumulación de β -amiloide se produce lentamente y que depende de muchos factores como el estrés oxidativo y de muchas sustancias endógenas como estrógenos, retinol y neurotransmisores (32,33). Sin embargo parece que en las personas con Down, este proceso se acelera (20). La existencia de una repetición del cromosoma 21, activa la microglia provocando una sobreexpresión de citoquinas inflamatorias, especialmente IL-1 β . Estas inducen un incremento de la APP, creando conformaciones anómalas de esta proteína que favorecen los agregados de β -amiloide con más frecuencia y con una distribución aberrante (20,29). Además se activan la proteína MAPK-p38 fosforilada y la fosforilación de proteína tau, aumentando la formación de ovillos neurofibrilares (27) FIGURA 3.

Todos estos acontecimientos provocan cambios en la respuesta neuroinflamatoria y en consecuencia cambios neuropatológicos, que parece son más intensos en los primeros 8 años de edad en estudios comparados con sujetos sanos (20,26,33). Sin embargo a pesar de este proceso de inicio temprano, parece existir algún otro factor relacionado con el estrés oxidativo, que retrasa la aparición de la enfermedad en estos sujetos. Se cree pudiera ser una mutación en el ADN mitocondrial (20), creando menos radicales libres y por tanto menos estrés oxidativo que pudiera dañar la célula, de esta forma se crearía una respuesta adaptativa ante la neuroinflamación producida por las placas β -amiloides (13).

Otro posible factor compensador que se ha estudiado parece estar relacionado con la secretasa β o **BACE1**, cuyo gen se encuentra también en el cromosoma 21. Este gen posee un homólogo en los sujetos Down que da lugar a una enzima similar llamada **BACE2** (13,27). Se ha visto en varios estudios, que a pesar de que los individuos Down posean BACE2 incrementada, el nivel de proteínas es similar a personas de población general, es más se cree incluso podría producir una disminución del β -amiloide (13), ya que induce la activación de receptores 2 para la

IL-1, haciendo de señuelo para captar ésta en el cerebro (27). Los niveles de IL-1 reducen la respuesta neuroinflamatoria (27), por lo que podría explicar las discrepancias entre daño neuronal y clínica antes comentadas.

Además de las enzimas de escisión, se conocen en el cromosoma 21 más de 10 genes productores de proteínas relacionadas con el daño oxidativo neuronal, como son la SOD1 (superóxido dismutasa), factores de transcripción Ets-2, S100 β y la fosforilación de la quinasa 1A (DYRK1A) (13,20,27) TABLA 5.

Particularmente **DYRK1A**, cuya sobreexpresión en sujetos Down contribuye a la degeneración neurofibrilar temprana, en parte a su implicación con la hiperfosforilación de la proteína tau (20,24) FIGURA 4.

Otro factor genético a tener en cuenta es el gen de la **ApoE** sobre todo en la EA esporádica. La ApoE es una proteína del plasma que posee tres isoformas distintas denominadas ϵ 2, ϵ 3 (la más común) y ϵ 4, que interviene en el transporte de colesterol. Es sintetizada por los astrocitos y otras neuronas implicadas en el mantenimiento y remodelado neuronal. Su síntesis se incrementa durante el desarrollo normal del cerebro y tras un daño cerebral, por lo que sus niveles plasmáticos están elevados en enfermedades neurodegenerativas severas, como en la EA (29).

Esta proteína parece estar implicada en la formación de placas amiloides y agregados neurofibrilares, al interactuar tanto con el péptido A β como con la proteína tau. Además, ApoE4 puede actuar de forma independiente al péptido amiloideo, ya que es escindida por proteasas en el interior celular, generándose fragmentos tóxicos que afectan al funcionamiento mitocondrial. Se ha descrito recientemente que la ApoE4 es capaz de estimular la producción de PGE2 o prostaglandina E2, que es un factor inflamatorio producido por la microglía, lo que también contribuye a la patogénesis de la EA (33).

Por último, hay que hacer referencia al proceso de fosforilación de la **proteína tau**, implicada en la formación de los ovillos neurofibrilares. Estos ovillos son el segundo hallazgo clásico en la EA, se trata de colecciones anómalas intracelulares de filamentos, y aunque están presentes en otras enfermedades degenerativas como la

parálisis supranuclear, la estructura helicoidal apareada es única de la EA. Se observan en toda la neocorteza y los núcleos límbicos (29).

La proteína tau se une a la proteína microtubular que forma el citoesqueleto de los axones y la estabiliza. Cuando esta proteína se disocia de sus dominios de unión microtubular, se fosforila y no puede volver a unirse a éstos (6,29).

A pesar de que tanto las placas seniles como los ovillos neurofibrilares están presentes en las dos formas de EA, confirmadas en estudios postmortem, sólo el número y la localización de los ovillos neurofibrilares ha sido correlacionado con el grado de deterioro cognitivo (6,29). Aunque no se haya relacionado mutaciones en el gen de la proteína tau con la EA, si se ha observado en estudios con ratones transgénicos que existe una relación entre el depósito de $A\beta$ y la formación de ovillos neurofibrilares (29). Se han usado ratones con mutaciones en el gen APP, PS1 y PS2, revelando que el depósito de β -amiloide es el primer evento responsable para la progresión y formación de los ovillos neurofibrilares (6).

La causa parece estar en que los $A\beta$ provocan una inactivación de las fosfatasas y una activación de las tau-quinatas, promocionando la hiperfosforilación de la proteína tau (6,24,33). Además se ha observado que cuando estas dos proteínas disminuyen, se produce una recuperación en las habilidades cognitivas, lo que sugiere que la hiperfosforilación de la proteína tau juega un papel en el daño sináptico y cognitivo temprano observado en la EA (6). De hecho estudios de ratones transgénicos con un cromosoma 21 extra, como en el Down, sugieren un aumento de dichas quinatas cerebrales, pudiendo contribuir a la aparición tan inicial de los daños neurológicos asociados a estos sujetos (24,33), por lo que podría ser una diana importante para futuras propuestas terapéuticas.

En resumen, podríamos decir que existen varios factores en el síndrome de Down que conducen a la hiperfosforilación de la proteína tau, y por tanto a la formación de ovillos. Estos son la sobreexpresión de APP, de DYRK1A y de RCAN1 (6) FIGURA 5. Esta última se trata de la proteína reguladora de la calcineurina 1, **RCAN1**, la cual tiene un papel en la adaptación al estrés oxidativo celular. Se encuentra en el cerebro, corazón y musculo esquelético y se ha visto sobreproducida en sujetos

Down, pudiendo generar una disminución en la actividad de la calcineurina fosfatasa que contribuya a la hiperfosforilación de la proteína tau (6).

4. Factores de riesgo

La heterogenicidad en la expresión clínica de la EA observada en la población Down puede deberse a la adicción y/o interacción de los factores de riesgo. Los principales factores de riesgo de la enfermedad de Alzheimer, además de los factores genéticos ya explicados en el apartado anterior, son (33):

I. Edad o envejecimiento

Es el principal factor de riesgo (30). Se cree que es debido al daño producido por los radicales libres del metabolismo celular, que generan un estrés oxidativo en los lípidos y proteínas de membrana (33).

La enfermedad se puede desarrollar cuando las células no pueden responder a los aumentos de estrés oxidativo, metabólico y/o iónico que se acumulan durante la vida de la célula, produciéndose la aglomeración de proteínas dañadas. Los determinantes de la vulnerabilidad neuronal pueden incluir el tamaño y localización celular, su metabolismo proteico y las vías de transducción de señales implicadas (8).

Los estudios han demostrado que el riesgo de padecer EA en sujetos Down se incrementa sustancialmente al llegar a los 40-50 años de edad, 20 años antes que la población general. Una pequeña minoría de adultos con Down comienzan a experimentar disminución cognitiva sustancial antes de los 50 años (33).

II. Estrés oxidativo

Es un factor de riesgo relacionado con el anterior, el cual se conoce que está incrementado en las personas con Down de forma natural, debido a una alteración en la función del sistema autofágico de los lisosomas, provocando un envejecimiento prematuro en las células de estos sujetos (10).

El estrés oxidativo es un proceso que se ve incrementado durante el envejecimiento normal (29) y posee implicaciones importantes en el inicio, progresión y patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, de tal forma que puede contribuir a

daños en la membrana, citoesqueleto y la muerte celular (33). Las fuentes de especies de oxígeno reactivo que provocan daño celular son muy variadas en la enfermedad de Alzheimer. El A β provoca incremento del estrés oxidativo y éste, a su vez, incrementa la producción de A β , ya que aumenta la actividad de la γ -secretasa. Se cree que la agregación del A β y tau es una respuesta compensatoria al proceso oxidativo (6,10).

Existen estudios en los que el empleo de estrategias antioxidantes previene la enfermedad de Alzheimer (19), como son la restricción calórica, el ejercicio y la actividad intelectual.

III. Género

La mujer tiene un riesgo mayor que el hombre de padecer la EA, independientemente de su mayor longevidad (28). Se han propuesto factores hormonales, ya que los estrógenos disminuyen la producción de A β en cultivos celulares, incrementan la actividad colinérgica y la actividad antioxidante (32). Por ello podríamos decir que los estrógenos poseen un papel neuroprotector, por lo que su pérdida con la menopausia en la mujer podría incrementar las probabilidades de desarrollar la enfermedad (32,33).

Las mujeres con síndrome de Down desarrollan demencia 10-20 años antes que las mujeres de la población general (13,32), se cree que puede explicarse por la existencia de un polimorfismo en el gen de la 17-hidroxicolesterol deshidrogenasa, responsable de la conversión de estrona en estradiol. Parece que este polimorfismo provoca cambios en la actividad enzimática y modifican sus niveles sanguíneos, disminuyendo la neuroprotección que ofrecen los estrógenos (13). Además también se postula que existe una variante genética de los receptores estrogénicos cerebrales (ESR1 y ESR2) en las mujeres de esta población que provocan una disminución de los niveles de estradiol, aumentando 2-3 veces el riesgo de padecer EA (32).

IV. Reserva cognitiva

La teoría de la reserva cognitiva explica que un mayor grado de supervivencia en la capacidad intelectual ayuda a compensar los daños cognitivos que se dan en la EA, por ello las personas con Down, con su discapacidad, parten de base con una menor reserva cognitiva que la población general, por lo que poseen menor

plasticidad neuronal con la que enfrentarse a los cambios neurológicos que se producen en esta enfermedad (33). Se cree además, que un bajo nivel educacional, tanto en población Down como normal, favorece la EA, pues la educación aumenta la plasticidad neuronal, necesaria para compensar los daños cognitivos que se dan en estadios leves de la enfermedad (29).

V. Enfermedades cardiovasculares

Se sabe que los problemas cardiovasculares como la hipertensión, la aterosclerosis, el infarto o la isquemia cerebral incrementan la probabilidad de desarrollar la EA. Las enfermedades cardiovasculares pueden desencadenar, además, demencia vascular, que es la segunda causa de demencia tras la EA tanto en pacientes de población general como en Down (29,33).

Recientemente, se ha descrito que las enfermedades cardíacas y los infartos aumentan el deterioro de las personas que padecen EA y pueden contribuir al inicio de la enfermedad (29), más aun en las personas Down, cuyas malformaciones cardíacas se dan en un alto porcentaje de casos como explicamos al inicio de esta revisión.

Además se conoce que las placas amiloides se presentan habitualmente en zonas cercanas a los vasos sanguíneos, proceso que se denomina angiopatía amiloide cerebral (AAC) (33). La AAC, la disrupción de la barrera hemato-encefálica y la disfunción endotelial se dan en la mayoría de casos de Alzheimer severo (29).

VI. Otras enfermedades

Existen multitud de enfermedades, además de las cardiovasculares, que están relacionadas con la probabilidad de desarrollar la EA, como la diabetes mellitus tipo II, en la que se produce una resistencia a la insulina. La insulina modula directamente la plasticidad sináptica, la memoria y el aprendizaje, además de regular el metabolismo del A β y de tau, por lo que la resistencia a esta favorece la EA (29). La diabetes es una de las enfermedades que se conoce como típicas de las personas con Down (1,18,20,27,28).

Otras enfermedades relacionadas con la EA, son procesos inflamatorios como la artritis reumatoide y la hipercolesterolemia (29,33). Los altos niveles de colesterol en sangre, no solo favorecen el riesgo cardiovascular, considerado en sí como factor para

EA, sino también aumenta la interacción de ésta con la enzima APOE, favoreciendo la creación de placas β -amiloides (33). Se ha podido comprobar en un estudio reciente en personas Down, sobre el nivel de colesterol total y el uso de estatinas, donde se vio que niveles elevados de colesterol (>200 mg/dL) se asociaban a un mayor riesgo de padecer EA (33), aunque a día de hoy no hay evidencias consistentes de esta relación.

VII. Condiciones perinatales

La malnutrición o el padecimiento de otras enfermedades durante los periodos de desarrollo intrauterino y/o durante la infancia pueden incrementar los riesgos de padecer la EA, independientemente de los factores genéticos o medioambientales, ya que la desnutrición en estos periodos puede afectar a la tasa de proliferación neuronal y disminuir, de forma permanente, la población neuronal del individuo (29).

Se ha descrito en un estudio de mujeres con hijos nacidos con la anomalía Down, la posibilidad de una transferencia materno-fetal y viceversa de células, material cromosómico extracelular y algunas proteínas del cromosoma 21 que pudieran estar relacionadas con un incremento del riesgo de padecer EA. La elevación en la sangre y orina materna de péptidos β -amiloides durante etapas iniciales de gestación podría ser un potencial marcador bioquímico no invasivo prenatal de síndrome de Down (18).

IX. Estilo de vida

Las actividades que son estimulantes, tanto a nivel físico como cognitivo, ayudan a prevenir el déficit de memoria y aprendizaje que se dan durante la EA y disminuyen las probabilidades de padecerla (33). La vida sedentaria provoca obesidad, hipertensión y el síndrome de resistencia a la insulina, lo que conlleva a la aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares y diabetes, factores de riesgo de la EA. Además se piensa que la exposición a la contaminación ambiental y a pesticidas, al igual que a metales, puede acrecentar la posibilidad de desarrollar la EA (29).

Por otro lado se ha estudiado el posible efecto beneficioso de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), inhibidores de la ciclooxigenasa o COX, al evitar los procesos inflamatorios asociados a esta enfermedad, así como para prevenirla (29).

Se ha demostrado que la ingesta de frutas y vegetales ayuda a retrasar o prevenir la aparición de la EA, sobre todo en aquellos pacientes con un alto riesgo de contraer la enfermedad, debido a la presencia en estos productos de vitaminas antioxidantes y polifenoles, lo que favorece la disminución de estrés oxidativo, por lo que podrían tener un papel protector en relación con la EA (19). También, la ingesta de pescado, por su gran contenido en ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que intervienen en múltiples vías como la disminución de colesterol, podría disminuir las probabilidades de desarrollar la enfermedad. Además, el sobrepeso, la desnutrición también afectan al índice de incidencia de la enfermedad (33).

5. Evaluación y Métodos Diagnósticos

Debido al aumento progresivo de la esperanza de vida tanto en población general como en Down, y consecuentemente, de personas que padecen Alzheimer, es cada vez más prioritario disponer de una prueba diagnóstica de forma sensible, específica, no invasiva y estándar, que ayude a los profesionales sanitarios al manejo de esta enfermedad.

La evaluación de los individuos que consultan por alteraciones o síntomas cognitivos implica una revisión completa de las posibles causas médicas, neurológicas y psiquiátricas de disfunción cognitiva (29). En concreto en personas con síndrome Down, requieren una consideración de una amplia gama de factores que no son pertinentes a la población en general, ya que partimos de unos déficits intelectuales y sociales muy variables, pudiendo resultar imposible la distinción clínica entre discapacidad intelectual y demencia (21).

En estos casos resulta muy importante la colaboración del informante (29), ya que el método óptimo de diagnóstico de EA, es documentar la disminución sustancial del estado premórbido (33). La obtención de un nivel premórbido de actividad no es una tarea fácil, por ello algunos autores han recomendado un cribado anual para las personas con síndrome de Down mayores de 35 años, donde una corta evaluación cognitiva puede ser suficiente, dejando la opción de realizar pruebas neuropsicológicas más extensas si fuera necesario (21).

No debe asumirse que todo empeoramiento funcional en estos pacientes se debe a EA, es necesario al igual que en el resto de la población, descartar causas potencialmente tratables como pueden ser el déficit de vitamina B12, problemas tiroideos, infección VIH, neurotoxinas, infección cerebral, traumatismo craneal, alteraciones del sueño con efecto adverso en la cognición, etc (2,33).

Por ejemplo, uno de los problemas diagnósticos que podemos encontrar, es la comorbilidad que presenta esta población (por ejemplo depresión o hipotiroidismo). Ambos pueden hacer difícil la evaluación, especialmente si se utilizan pruebas que no fueron diseñados para estos pacientes. Especialmente los signos depresivos como menor verbalización, tendencia al llanto, apariencia depresiva, insomnio, etc., pueden influir de manera muy potente en el resultado de los test neuropsicológicos realizados, incluso imposibilitando el diagnóstico de demencia (21).

La batería de pruebas de las que hoy día disponemos parte desde la evaluación neuropsicológica con una exploración neurológica exhaustiva y el uso de test específicos, pruebas de imagen, así como análisis clínicos con la detección de biomarcadores (29).

1. EVALUACIÓN NEUROPSICOLOGICA

A pesar de que los criterios de diagnóstico de la EA se encuentran estandarizados siguiendo directrices internacionales, las más utilizadas son las de CIE-10, DSM-IV-TR y NINCDS-ADRDA (29) TABLA 6, la presentación de síntomas iniciales de EA es diferente en sujetos con Down. Mientras que en la población general los problemas de memoria y orientación son generalmente los primeros síntomas en aparecer, en el Down predominan los síntomas del lóbulo frontal como indiferencia, falta de cooperación, apatía, depresión y deficiencia en comunicación que provocan una mayor disfunción adaptativa social (21). Es sólo en los estadios más avanzados cuando estos pacientes presentan déficits de memoria (33), por lo que el uso de estos criterios no puede ser tan relevante cuando se trata de diagnosticar a las personas con Síndrome de Down (33).

Aunque el deterioro de las habilidades ejecutivas precoz en el Down se conoce desde hace tiempo, hoy en día siguen haciendo falta pruebas más sensibles y

específicas a esta población, capaces de detectar el deterioro cognitivo (33). Según diversos autores, estas pruebas deberían incluir una evaluación de la función ejecutiva, con aspectos como la planificación, la articulación y la atención, además de la evaluación de síntomas conductuales y emocionales (21).

Fue Mattews en los años 80, uno de los primeros investigadores que diseñó una batería de tests neuropsicológicos que pudieran usarse en personas con discapacidad intelectual, usando para ello la combinación de *test de Halsdtead-Reitan* (21). Un conjunto de 8 tests que evalúan una amplia gama de dominios y funciones cerebrales compuestas, incluyendo: capacidad visual, auditiva y táctil; comunicación verbal; percepción espacial y secuencial; la capacidad de analizar información, formar conceptos mentales y hacer juicios; capacidad motora; la atención, concentración y memoria (21).

Desde entonces muchos autores han intentado buscar cómo diagnosticar la demencia en pacientes con síndrome Down, sobre todo en sus etapas iniciales, proponiendo un gran número de tests diagnósticos para ello. Pero la cuestión es; ¿pueden aplicarse los instrumentos diagnósticos usados en población normal, a pacientes con Down?

Algunos de los tests usados para el diagnóstico de EA requieren una buena habilidad verbal, cumplimiento, destreza y atención adecuada, entre otras capacidades que están mermadas en los sujetos Down (21,33). De hecho muchos de estos tests están diseñados para un coeficiente intelectual de al menos 100 puntos, cifra a la que por supuesto quedan por debajo la mayoría de personas con Down, incluso las mujeres de esta población, cuyas habilidades cognitivas superan al género masculino (21).

Es por esto que no se pueden emplear algunas de las pruebas aplicadas a la población general, tales como el *MMSE* o *mini examen del estado mental* (el conocido "*minimental*"). Este test es un breve cuestionario muy difundido clínicamente, empleado para determinar la existencia de fallos cognitivos. Fue desarrollado en 1970 por un grupo de psiquiatras y ha llegado a ser el test cognitivo más ampliamente usado para determinar la existencia y el rango de las enfermedades neurológicas, aunque tiene ciertas limitaciones como la preferencia de la función cognitiva verbal a

expensas de funciones ejecutivas (5, 29). Su aplicación resulta muy complicada en la población Down, ya que la función verbal de estos sujetos está mermada en muchos casos, además hace poco hincapié en las funciones ejecutivas, las cuales se afectan precozmente en estos individuos, por lo que no resulta el test más apropiado en estos casos. Se ha intentado aplicar en algunos estudios, pero los resultados han demostrado no ser una medida fiable de EA en Down, al no poder utilizarse en el 45% de la población estudiada (21).

Para la evaluación del cambio cognitivo se han probado una amplia variedad de pruebas, algunas de las cuales incluyen *los test cognitivos de Cambridge, CAMDEX-DS y CAMCOG-R* (modificadas para su uso en Down). Según los resultados, los autores afirman que ambas pruebas pueden ser útiles en el diagnóstico de estadios iniciales de la EA en personas Down con discapacidad mental de leve a moderada, no así para discapacidad mental severa, y en ningún caso usadas de manera aislada o fuera del contexto de demencia (21). La escala CAMCOG se trata de una escala que contiene 60 elementos asociados a las áreas neuropsicológicas más importantes (orientación, lenguaje, memoria, atención/concentración, comprensión lectora, praxis, percepción táctil y visual, cálculo, pensamiento abstracto y curso del tiempo), así como criterios para el diagnóstico diferencial, permitiendo incluso clasificar el grado de severidad del deterioro. Es una prueba sensible a la detección de grados leves de demencia y especialmente útil para evaluar a los pacientes con disfunciones del lenguaje o de las capacidades visuoespaciales (33).

Por otra parte se han usado también en población Down adulta, la *escala de demencia para el síndrome de Down (DSDS)* y el *cuestionario de demencia para personas con retraso mental (DMR)* (21,23,33). Esta última desarrollada por Evenhuis, está basada en la medida del estado de demencia por parte del informante, y consiste en la suma de puntuaciones cognitivas (que refleja capacidades) y la suma de las puntuaciones sociales (refleja habilidades sociales)(33). Según los estudios, ambas escalas poseen características similares para el diagnóstico de demencia en población Down, sin embargo parece que se diagnosticaron más casos con la escala DMR que con DSDS, lo que hizo pensar que esta escala sobrediagnostica al incluir la discapacidad en general, mientras que DSDS es más específica en los síntomas de EA (21).

Otra escala usada es la *IBREMS*, una evaluación directa de estado cognitivo basado en el Mini Examen del Estado Mental de Folstein que fue modificada para ser utilizada con los adultos que tienen discapacidad intelectual (33). Aunque los estudios indican que esta escala es una buena opción para Down, realmente su uso en la práctica está limitado por haber encontrado un algunos falsos positivos (33).

Otro aspecto crucial para el diagnóstico de EA es la evaluación de los cambios en el estado de ánimo y el funcionamiento diario (29). Para evaluar estos aspectos en la población Down, por lo general, se han utilizado entrevistas directas con el paciente, con el informante (normalmente un familiar) y cuestionarios para las actividades básicas de la vida diaria, tanto generales como instrumentales como *cuestionario de Barthel*. Los cambios de comportamiento (incluidos los cambios en las habilidades de socialización, la cual suele ser más fuerte en los jóvenes Down) suelen ser en exceso, especialmente la agresión, la ansiedad y los trastornos del sueño, y pueden venir primero acompañados de disfunción ejecutiva (21) TABLA 7.

Estos comportamientos son difíciles de desarrollar frente a los cuidadores, especialmente si se producen tales excesos diariamente. Un problema al evaluar el funcionamiento diario en esta población es que muchas personas con síndrome de Down viven en alojamientos protegidos. Estos centros suelen ser poco estimulantes intelectualmente, con escasas oportunidades para hacer tareas diarias, como cocinar, etc. Por ello las personas Down institucionalizadas tienden a rendir a un nivel inferior en pruebas neuropsicológicas que aquellos que viven en la comunidad (21). Además algunas familias acuden a la ayuda de cuidadores por motivos de trabajo entre otros, lo que podría dificultar la evaluación del comportamiento, al recibir el médico falta de información de éstos.

Por último en algunos estudios se recomienda el uso de cuestionarios que evalúan otros aspectos como la depresión (por ejemplo, *escala de depresión geriátrica de Yesavage*), el delirio (por ejemplo, *DOS* o *escala de observación de delirio*) y otros cambios en estado de ánimo (por ejemplo, *STAI* o *inventario de ansiedad estado-rasgo*), cumplimentados por cuidadores o familiares que conozcan bien al paciente (al menos 6 meses) (21).

Estas escalas descritas son sólo unas de las muchas posibles herramientas con las que se han descrito resultados alentadores para diagnosticar el posible deterioro cognitivo en adultos con discapacidad intelectual. Pese a ello en la actualidad no existe una prueba que pueda considerarse como “gold estándar” establecido frente a la que contrastar los resultados de los diferentes test. Aunque no existe consenso, la mayoría de estudios aconsejan la utilización de una combinación con pruebas calificadas y modificadas para Down (21), así como su utilización por personal experimentado en evaluar a personas con discapacidad intelectual, formando equipos multidisciplinarios de profesionales. Sin embargo, aún se requieren estudios longitudinales de seguimiento con un volumen de pacientes mayor donde evaluar la fiabilidad y validez de las diferentes pruebas. Lo que sí parece estar claro es que los profesionales no deben dudar en usar estos métodos cuando se requiera, pues aunque se trata de adultos con discapacidad intelectual, éstos se encuentran en la misma posición que cualquier otro individuo con demencia real o sospechada (33).

En relación a esto, los estudios indican que una evaluación puntual en el tiempo con una combinación de evaluaciones directas, entrevistas con informantes, y un examen de expedientes médicos, pueden proporcionar una base válida para la clasificación de demencia siempre y cuando se referencie el coeficiente intelectual de un individuo, (medido por la *escala FISQ*) (21). Sin embargo, debido a la naturaleza de la demencia, que implica la disminución de la cognición y la función, la recomendación general a los profesionales sanitarios que usen estas herramientas de evaluación, es que basen los diagnósticos finales en *observaciones con un seguimiento en el tiempo* (33). Un posible esquema de recomendaciones diagnósticas a seguir se muestra en la FIGURA 8.

Por último, se recomienda encarecidamente en la mayoría de estudios, la detección de los estadios precoces de EA en el síndrome de Down, para lo que es necesario entrenar a familiares y cuidadores. El énfasis debe estar en los síntomas frontales y las señales de aviso de cambios repentinos en su comportamiento (21). Aunque muchas personas con Down no se pueden diagnosticar de manera precoz, simplemente porque el sistema actual de clasificación hace hincapié en las dificultades de memoria observados en la población general. Para subsanar esta situación será necesario realizar modificaciones en estos sistemas actuales (DSM-IV-

TR, CIE-10, etc) que incluyan la sintomatología típica de los pacientes Down, y poder así aportar una base de apoyo a los profesionales en el manejo precoz de éstos pacientes.

2. PRUEBAS DE IMAGEN

Hasta hace unos años, el papel de la **neuroimagen** en el diagnóstico y tratamiento de la EA se reducía a descartar causas reversibles o tratables, debido a que no se observaba un patrón específico de alteración. Sin embargo, actualmente se está empleando para la evaluación de los cambios neurológicos (21), sobre todo para el diagnóstico presintomático y fases iniciales de la EA (17,28,29).

Con estas técnicas es posible observar las alteraciones que se producen en distintas regiones del cerebro y el desarrollo secuencial de síntomas en enfermedades neurodegenerativas, examinando el papel específico de determinadas estructuras cerebrales implicadas en la memoria.

Las técnicas de neuroimagen pueden dividirse en *técnicas estructurales*, como la tomografía computerizada (TC) y resonancia magnética (RM), y *técnicas funcionales*, como la tomografía por emisión de fotón único (SPECT), tomografía por emisión de positrones (PET) y RM funcional (29).

En población general, la Asociación Americana de Neurología recomienda iniciar la evaluación de la EA con técnicas estructurales, (una TC sin contraste o una RM), ya que la alta prevalencia de anormalidades estructurales justifican su uso (29). Por el contrario, las técnicas funcionales se usan cuando hay dudas diagnósticas (9, 29), ya que su papel aún no está claramente determinado y precisan datos bioquímicos para inferir la información neuroanatomía que aportan.

Con respecto a la población Down, parece no haber consenso en el empleo de estas técnicas, ya que a pesar de los prometedores avances, aún no han proporcionado hallazgos específicos en amplias series de pacientes Down que establezcan con claridad su papel en el diagnóstico (21), por lo que la mayoría de los estudios recomienda individualizar los casos en los que se requiera el uso, sobre todo de las técnicas funcionales.

Los hallazgos característicos de EA no son fácilmente apreciables en estadios iniciales, en los que hay una pérdida generalizada de volumen cortical (9,29). En población general, según progresa la enfermedad, se produce una rápida atrofia con pérdida de volumen en los lóbulos temporales mediales de patrón difuso, incluyendo una dilatación del asta temporal y de las cisternas y cisuras mediales del hipocampo, circunvolución parahipocampal, corteza entorrinal y amígdala (9) FIGURA 6.

Sin embargo la atrofia del lóbulo temporal no es específica de la EA, se ve en otras demencias, por lo que su utilidad para el diagnóstico diferencial es limitado (9,29). Este diagnóstico diferencial se complica aún más en la población Down, ya que en comparación con población general, el cerebro en el síndrome de Down posee un peso más reducido y una disminución en los volúmenes de los lóbulos temporales y frontal de manera fisiológica (3,20). Es decir partimos de una atrofia de base, cuya variabilidad depende de la vida del sujeto, por lo que resulta complicado establecer parámetros generales de medición en esta población.

Además la falta de estudios en estos pacientes, sobre todo en fases iniciales de la enfermedad, hace que desconozcamos los cambios en dicha neuroanatomía, incluso desconocemos si el origen y secuencia son los mismos que en la población general (11), por lo que diagnosticar EA en etapas iniciales en un Down se hace muy complicado, al no poder aplicar los mismo criterios que en población general. Es por ello que no existe consenso en el uso de éstas en Down.

En cuanto a las técnicas estructurales, la *TC craneal* es una técnica muy válida para la detección de atrofia. Suele ser la primera utilizada por su bajo coste, rapidez técnica, disponibilidad y buena visualización del calcio y la grasa. Sin embargo, la visualización del lóbulo temporal y la fosa posterior es limitada, por lo que se suele utilizar cortes de 2-3 mm orientados a éstos (9). En relación con la EA, se utilizan en la TC como predictores radiológicos varias medidas pero la más adecuada, siguiendo el plano orbitomeatal, es la *anchura del asta temporal del ventrículo lateral* (9) FIGURA 7. Durante el curso de la enfermedad, se deben realizar TC seriadas con una medición siempre al mismo nivel, para registrar el grado degeneración cerebral en el tiempo (9).

La *RM craneal*, por su parte, ofrece muchas ventajas en la evaluación de la EA, ya que tiene mayor resolución y contraste, delineando la sustancia gris con más precisión (29), permitiendo ver el lóbulo temporal, fosa posterior y unión cervicomedular mejor que con la TC. Tiene capacidades tridimensionales superiores que le permiten obtener imágenes de alta resolución de pequeñas áreas importantes para la cognición (3), como corteza entorrinal e hipocampo, evaluando la existencia de atrofia incluso en estadios tempranos de la EA (29). Además esta técnica se puede repetir sin los riesgos de radiación que presenta la TC, aunque es más lenta, no está tan disponible y está contraindicada en pacientes con marcapasos (9,29) y dificultada en casos de claustrofobia y poca colaboración, como en pacientes Down, en los que es necesaria en muchas ocasiones la sedación.

En cuanto a la elección entre TC o RM, no existen evidencias de que una sea mejor técnica que otra (9), cada una tiene sus ventajas e inconvenientes. Aunque por sus ventajas la RM suele ser la técnica más empleada. Lo que sí se conoce es que se deben tomar medidas de volúmenes en cualquiera de ellas, más que la evaluación visual (9). De hecho se ha demostrado que la tasa de variación de *volúmenes del hipocampo* en estudios consecutivos de RM, es el *marcador volumétrico más específico para la identificación de una EA precoz, incluso una EA familiar presintomática* (9), comportándose como un *marcador precoz*.

La medición de volúmenes como marcador se ha comprobado en pacientes Down, en varios estudios comparativos de pacientes con EA y sanos, midiendo los volúmenes mediante RM. En estos estudios se vio que los Down con EA tenían volúmenes significativamente menores (un 17% de volumen menos para hipocampo y 12% para caudado) en lóbulos temporales mediales y cuerpo estriado que los Down sanos, y que por tanto la medición de estos podría ser un marcador fiable de EA en estos pacientes (4), incluso en fases precoces de EA (16).

Además en cuanto al uso de la RM, tanto en población general como en Down, hay que tener en cuenta que las hiperseñales visualizadas en pacientes con EA, se pueden correlacionar con enfermedades vasculares (9,29). El factor edad puede hacer coexistir cambios propios de la EA con los cambios vasculares propios del envejecimiento como la leucoaraiosis. A este respecto, salvo que haya una angiopatía

amiloide grave, la tendencia es a pensar que *ambas entidades pueden actuar de forma sinérgica, como casos mixtos* (9).

Por otra parte, las técnicas funcionales como la PET, SPECT y la RM funcional, se basan en la bioquímica cerebral al revelar la distribución de cantidades vestigio de fármacos radiactivos (29). Estas técnicas no suelen estar disponible debido a su complejidad y a que no son coste-efectivas para el diagnóstico de la EA. Si se presentara un fármaco que cambiara el curso de la enfermedad, el coste-efectividad de las pruebas diagnósticas variaría (9).

La *PET* consiste en la introducción de radioisótopos emisores de positrones, creados en un ciclotrón o en un acelerador lineal, incorporándolos en sustancias biológicamente activas. El tomógrafo registra estas señales y produce imágenes que representan la distribución de los compuestos radiomarcados. Permite medir el FSC, consumo cerebral de oxígeno y glucosa. Es una técnica con un 95% de sensibilidad (29). A pesar de que se han desarrollado más de 500 compuestos marcados con estos isótopos, los más utilizados para el estudio del sistema nervioso son fluorine-18 unida a fluoro-2- deoxi-D-glucosa (18 FDG) para la medida del consumo de glucosa cerebral y el (PiB) para detectar depósitos β -amiloide (14).

Los primeros estudios donde se aplicó la PET, mostraron que en la EA existía una disminución del consumo de oxígeno en las regiones temporoparietales, afectándose los lóbulos frontales en casos avanzados (14,29). El hipometabolismo suele ser asimétrico, se correlaciona con la gravedad del déficit cognitivo, y con la duración de la enfermedad, y puede detectarse en fases precoces (14).

Desde entonces varios estudios han mostrado una reducción del consumo de glucosa y oxígeno en el córtex temporal, parietal y frontal lateral en pacientes con EA (23,28,29). Sin embargo se ha visto en algunos estudios la existencia de hipermetabolismo en corteza temporal y entorrinal, que se cree reflejan una respuesta compensatoria en fases precoces de EA (11). Según los autores, esta respuesta compensatoria puede posteriormente fallar, dando lugar a procesos neurodegenerativos que serían detectables in vivo como una disminución del metabolismo acompañado de signos clínicos de la demencia, por lo que este

hipermetabolismo detectado podría servir como posible marcador de predemencia y evolución de enfermedad (11).

Un ejemplo del empleo de esta técnica en Down se vio en un estudio en adultos sobre la detección de placas seniles y ovillos neurofibrilares, mediante compuestos específicos para β -amiloide, que cuantifican los depósitos de éste en la EA, empleando una combinación de flobetapir F18 y PET. Los resultados obtenidos en el análisis postmortem abren la posibilidad de monitorizar posibles dianas terapéuticas futuras frente al desarrollo de la placa de amiloide (23).

El *SPECT* utiliza isótopos radiactivos que se distribuyen en el cerebro de acuerdo con el flujo sanguíneo cerebral. La reconstrucción de la imagen se realiza a partir de los fotones emitidos por el radio isótopo, introducido mediante un trazador en el organismo por inyección o por inhalación. Los más utilizados en el estudio de la demencia son la ^{123}I -isopropil-p-yodo-anfetamina (^{123}I IMP), el $^{99\text{Tc}}$ -hexametilpropileneamina-oxina ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO) y xenón 133 (29).

Los estudios mediante *SPECT* en pacientes Down con EA han mostrado una reducción del flujo cerebral, predominantemente en la corteza parietotemporal, el hipocampo y el giro cingulado (33).

En cuanto a la *RM funcional*, utiliza contraste dependiente del nivel de oxígeno de la sangre, para evaluar el flujo sanguíneo local, refleja la sangre microvascular y venosa. Permite conocer las zonas de activación neuronal relacionadas con las funciones cognitivas y esto se puede relacionar con las zonas cerebrales que sufren atrofia en los pacientes de la EA (29), de hecho en sujetos Down se ha empleado tanto en aquellos con demencia como en sanos mediante la estimación del índice de mioinositol, un metabolito vinculado a la osmolaridad cerebral, implicado en los cambios en la transducción de señal y la supervivencia celular, relacionados a su vez con los efectos de la cascada del amiloide y con la aparición de demencia (17). El empleo de estas sustancias supone un avance tanto diagnóstico como en la creación de terapias individualizadas en un futuro próximo.

Otras técnicas complementarias como el electroencefalograma (EEG) han sido estudiadas, observándose tanto en población general como en Down, que el deterioro

mental debido a EA se acompaña de una ralentización del ritmo alfa en la corteza occipital (3,21). Sin embargo, el uso de esta técnica no se ha recomendado aún como herramienta sistemática en el diagnóstico de la EA.

3. BIOMARCADORES

Los biomarcadores son señales físicas o mediciones de laboratorio que se producen en asociación con el desarrollo de un proceso de enfermedad o enfermedad específica (29,33). El uso de éstos puede ayudar a confirmar los diagnósticos, especialmente en EA donde el diagnóstico certero sólo puede hallarse con el examen directo del tejido cerebral (33).

Un biomarcador válido y fiable sería extremadamente útil, para el diagnóstico de esta enfermedad, aún más difícil en sujetos Down, así como para planificar el tratamiento y controlar la progresión de la enfermedad, cuantificando los efectos de éste. Hasta la fecha no hay descubiertos biomarcadores validados para la EA en Down (33), aunque se han investigado unos pocos, como la cantidad y tipo de proteína β -amiloide que se encuentra en el plasma sanguíneo (7,20,33) y el tamaño de los telómeros en las preparaciones en metafase e interfase así como en cromosomas individuales (33).

En cuanto al estudio de la proteína β -amiloide como biomarcador para sujetos Down, se vio en una serie de estudios, que productos de la escisión de la APP, como son A β 40 y A β 42 se encuentran elevados en plasma, orina y LCR en Down con demencia en mayor rango que en Down no dementes (7,33).

Los telómeros son secuencias de ADN que se acortan con cada división celular, por lo que sirven de marcadores de historia replicativa de una célula y por tanto indicador de envejecimiento celular. Es por esto que los telómeros se han relacionado con la enfermedad de Alzheimer en la población general, y se cree podría existir una asociación similar en los adultos con síndrome de Down (33), ya que mediante el uso de la proteína fluorescente y la técnica de hibridación in situ (FISH) se ha podido cuantificar la cantidad de telómero en metafase e interfase tanto en

sujetos Down con y sin demencia, viéndose un acortamiento de los telómeros mayor en dementes (15,33).

4. Tratamientos y futuras propuestas

Hace unos años se creía que el deterioro cognitivo para los adultos con Down era inevitable, ahora la perspectiva es más positiva gracias a un envejecimiento cada vez más exitoso de esta población.

Hoy en día no existe tratamiento farmacológico eficaz para corregir la sintomatología propia de la enfermedad de Alzheimer y, aún menos, ningún tratamiento o terapia que evite o retrase su aparición o su desarrollo.

Actualmente, la terapia más comúnmente administrada para la EA es sintomática y se centra básicamente en el uso de (29):

- *Moduladores de los receptores glutamatérgicos ácido N-metil-D-aspartico (NMDA)*, el más conocido es el **clorhidrato de memantina**, que parece retrasa la aparición de síntomas cognitivos y funcionales al bloquear la acción del glutamato y mejorar la transmisión sináptica (29). A pesar de las indicaciones prometedoras de este fármaco, algunos estudios refieren que no es efectivo en el tratamiento con pacientes Down, por lo que no se apoya su uso (30).
- *Inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la rivastigmina* que mejoran la transmisión colinérgica, y por tanto síntomas de la EA como el funcionamiento ejecutivo y la memoria (29). Es un fármaco dosis-dependiente y se ha visto que sus efectos duran un periodo de tiempo limitado, ya que en fases avanzadas de la EA no tienen efectos sobre los síntomas. Parece ser que es mejor tolerado en parches y ha sido probado en pacientes Down con buenos resultados (22).

Aparte del uso de estos fármacos, las estrategias de tratamiento se han centrado en la prevención de la producción de A β , su agregación, su toxicidad o su degradación, o bien, una combinación de éstas (30). Se ha comprobado en pacientes Down, cuyos niveles de A β en plasma son mayores que en población general, reducir

estos niveles disminuye el riesgo de EA en estos pacientes, por lo que parece que las terapias en estos pacientes deben ir enfocadas al aclaramiento de A β (30).

Algunas de las terapias empleadas para ello, incluyen inhibidores de la γ -*secretasa* y *AINES*, que parece reducen la producción de A β (31); la *neprilisina*, para promover la degradación del A β y *quelantes de metales* para bloquear la agregación del A β , además de agentes que promuevan su eliminación (30). Sin embargo, existen estudios contrarios a la eficacia del empleo de algunas de estas terapias, como el empleo de los AINES en la prevención del desarrollo de la EA (30), ya que otras drogas anti-inflamatorias, como la hidroxiclороquina o la prednisona no poseen efectos protectores, por lo que la supresión del proceso inflamatorio no es la única cuestión implicada.

Por el momento, la eliminación de A β a través de estrategias de inmunización activa y pasiva en modelos animales permite disminuir sus niveles y mejorar las pruebas de comportamiento. En humanos se realizaron estudios con una *vacuna con A β 42*, que se suspendieron en fase II por la aparición de meningoencefalitis en los pacientes. Sin embargo, el examen postmortem del cerebro de los sujetos inmunizados, que murieron posteriormente por otras causas no relacionadas a la terapia, mostró una disminución marcada de las placas de β -amiloide. A pesar de este descubrimiento, durante el estudio no se había evidenciado una mejora en la cognición en dichos pacientes tras la inmunización, a lo que los investigadores asumieron que el inicio de estas terapias debía iniciarse en fases tempranas de la EA, antes de que la pérdida neuronal fuese irrecuperable (30).

Otras estrategias como el uso de *anticuerpos anti-A β* , como el *Babinezumab*, han sido estudiadas en EA esporádica en población general (cuyos niveles de anticuerpos endógenos son bajos), mostrando un descenso significativo de los niveles de A β en el plasma y LCR en la fase III del estudio (30). Sin embargo, estas terapias no parecen tener tal beneficio en pacientes Down, pues parece ser que el nivel de anticuerpos endógenos es 4 veces superior. Por esta razón algunos estudios refieren que la terapia en pacientes con Down debería estar dirigida hacia el descenso de sobreproducción de A β más que al aumento en su aclaramiento (30).

Una posible diana terapéutica podría ser el bloqueo de las quinasas cerebrales, implicadas en la fosforilación de proteína tau (33). Estudios recientes sobre los *inhibidores de la DYRK1A*, han mostrado en éstos una terapia potencial, aunque su uso debe ser limitado por su amplia especificidad, así como los efectos secundarios indeseables que presenta (24).

Otro *inhibidor de la tirosinquinasa* que se han probado, es el *imatinib*, usado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. A pesar de que este fármaco posee una capacidad limitada para cruzar la barrera hematoencefálica, parece ser que en estudios recientes con ratones sanos se ha visto que el imatinib disminuye los niveles de A β en plasma, sin embargo actualmente no hay evidencias de ello en humanos (30).

Por otro lado parece que el riesgo de la EA puede está influido por muchos factores, algunos de ellos modificables, por lo que la intervención en éstos es uno de los puntos en la estrategia terapéutica para prevenir la enfermedad, como por ejemplo, el uso de *estatinas* para la hipercolesterolemia (33). Aunque existen estudios a favor del empleo de estatinas, otros refieren la necesidad de hacer estudios más exhaustivos en el que se establezcan rangos terapéuticos y cifras de colesterol aconsejables para disminuir el riesgo de EA (33).

Con respecto a la prevención de factores de riesgo, otra terapia estudiada es la suplementación *con antioxidantes* a pacientes Down con EA. Los estudios muestran que la terapia con estos suplementos en pacientes Down es segura, aunque inefectiva para el tratamiento de la EA (19,30), resultados similares a los obtenidos en otros estudios de población general.

Los avances en la biología molecular y neurogenética pueden proporcionar el panorama más positivo para las personas con síndrome de Down. Si la investigación aclara el papel de genes específicos en la regulación, desarrollo neurobiológico y la función cerebral podría desarrollarse terapias específicas que evitar o minimizar la EA (33). Por ejemplo las mutaciones encontradas en el ADN mitocondrial de los pacientes con Down podría ser una diana terapéutica futura (13). Estos son objetivos a largo plazo que, hoy en día, son más sueños que expectativas. Sin embargo, no fue hace mucho que la supervivencia de las personas Down hasta la edad adulta era sólo

un sueño, y los avances en prevención y tratamiento parecen indicar que estamos en el camino.

A pesar de todos los esfuerzos por desarrollar terapias farmacológicas para las discapacidades cognitivas asociadas con el Down, parece obvio pero hay que remarcar la idea de que debe considerarse siempre como un tratamiento adyuvante, y nunca como un reemplazo, a formas de intervenciones más tradicionales y probadas, tales como estrategias innovadoras en capacidades del habla, físicas, terapias ocupacionales y educación especial (8).

5. Consideraciones

Tras la revisión de la literatura desarrollada y su exposición de modo sintético en la presente memoria, cabe realizar algunas consideraciones que a juicio de la aspirante son de interés inmediato en términos de investigación.

Cuando se aborda la enfermedad de Alzheimer o el síndrome de Down por separado desde el punto de vista bibliométrico, las palabras que pueden resumir el resultado son: profusa, inmensa... y probablemente inabarcable. Sin embargo cuando ambas entidades se vinculan se pone de manifiesto que existen considerables lagunas de información que tienen repercusiones en un problema asistencial creciente. Y esta falta de información se hace aún más crítica cuando se intentan realizar un análisis o una extrapolación de lo descrito por otros autores en nuestro contexto asistencial inmediato.

A continuación me permito exponer cuáles son los aspectos de importancia en los que he detectado esta falta de información y algunas propuestas metodológicas que pueden ayudar a su solución:

1. Ausencia de estimadores fiables de frecuencia.

No se conoce con fiabilidad la magnitud clínica de la presencia de la enfermedad de Alzheimer en la población Down en nuestro entorno, ni en valores de incidencia ni de prevalencia de la misma.

Una posible vía para conocer la frecuencia de este problema parte de un registro sistemático de la población sobre el que poder realizar “a posteriori” un muestreo aleatorizado (a su vez estratificado por los principales factores de riesgo: sexo, edad, comorbilidad de factores de riesgo, etc.) que permita obtener una “serie de casos” sobre la que focalizar los esfuerzos, principalmente con el empleo de herramientas diagnósticas adecuadas y un control evolutivo estrecho.

Un punto de partida puede ser establecer una colaboración estrecha con las asociaciones de pacientes Down (como ASPROGRADES en Granada), residencias para discapacitados psíquicos donde residen muchos de estos sujetos, así como los registros existentes a nivel poblacional y hospitalario.

2. Ausencia de procedimientos diagnósticos específicos.

En la clínica habitual el primer paso para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer es la propia historia clínica del paciente y de sus familiares inmediatos y la narración de una sintomatología que hace pensar al médico la posible existencia de un deterioro cognitivo (o demencia, o en el caso que nos atañe una enfermedad de Alzheimer). En el caso de un paciente Down, la narración semiológica ya es de por sí dificultosa y precisaría de la elaboración de una hoja de anamnesis específica.

El segundo paso suele ser la administración de una batería neuropsicológica en orden creciente de sensibilidad y especificidad (y habitualmente también de complejidad) que oriente el o los dominios de deterioro más afectados. Como se ha expuesto en esta memoria, en la población Down las baterías neuropsicológicas al uso tienen una aplicabilidad limitada y a su vez están condicionadas por el déficit intelectual que estos pacientes pueden presentar.

Una posible alternativa a esta falta de información puede ser establecer relaciones con equipos de Neuropsicología Clínica específicos para la adecuación o confección de una batería neuropsicológica que pueda aplicarse con facilidad a la población Down y que permita no sólo su diagnóstico inmediato sino también un control evolutivo de la posible progresión de la sintomatología.

3. Desconocimiento del posible efecto terapéutico del tratamiento actual de la enfermedad de Alzheimer en pacientes Down.

Evidentemente aportar información sobre este problema sólo podría realizarse en los términos de un análisis de eficacia terapéutica mediante la metodología adecuada, es decir, definición de una población precisa y desarrollo de un ensayo clínico aleatorizado de manera reglada (enmascaramiento, subgrupos de pacientes tratados con tratamiento real *vs* placebo, etc.)

En opinión de la alumna estos serían los aspectos más importantes sobre los que incidir inicialmente. A modo de comentario final cabe decir que si el desarrollo de esta memoria me ha puesto en evidencia todo lo que “hay hecho”, aún me ha sido más revelador todo “lo que hay por hacer”.

6. Bibliografía

1. Albertsen E, Dahl R. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidssky Nor Lægeforen* 3, 2013; 133: 290-4.
2. Anderson H. Mild Cognitive Impairment. Menscape. September 2013.
3. Anderson J, Nielsen J, et al. Abnormal brain in Down syndrome. *Neuroimage Clinical* 2013; 703-715.
4. Beacher F, Daly E et al. Alzheimer's disease and Down's syndrome: an in vivo MRI study. *Psychol Med.* 2009 Apr; 39 (4)
5. Busse A, Bischkope J. Mild Cognitive Impairment: Prevalence and Incidence Criteria. Result of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA 75+). *British Journal of Psychiatry.* 2003. 182, 449-454.
6. Cardenas A, Ardiles A. Role of Tau Protein in Neuronal Damage in Alzheimer's disease and Down Syndrome. *Archives of Medical Research* 43 (2012) 645-654.
7. Coppus A, Schuur M. Plasma beta amyloid and the risk of Alzheimer's disease in Down Syndrome. *Neurobiology of Aging.* 33 (2012) 1988-1994.
8. Costa A. On the promise of Pharmacotherapies targeted at cognitive and neurodegenerative components of Down Syndrome. *Dev Neurosci* 2011;33.414-427.
9. Del Cura JL, et al. Radiología esencial: Sección VI Neurorradiología. *Ed Panamericana.* 2011; 1216-20.
10. Di Domenico F, Coccia R. Impairment of proteostasis network in Down syndrome prior to the development of Alzheimer's disease neuropathology: redox proteomics analysis of human brain. *Biochimica et Biophysica Acta* (2013) 1249-1259.
11. Haier RJ, et al. Temporal cortex hypermetabolism in Down syndrome prior to the onset of dementia. *Neurology.* 2003 Dec 23; 61 (12): 1673-9.
12. Hanney M, Prasher V. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down Syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet* February 2011; 379.
13. Head E, Silverman W, et al. Aging and Down Syndrome. *Current Gerontology and Geriatrics Research*, volumen 2012, article 412536, 6 pag.
14. Ishii K. PET Approaches for diagnosis of Dementia. *Am J Neuroradiol.* August 2014.

15. Jenkins E, Ye L. 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.* July 2012; 159B (5): 598-604.
16. Krasuske Js, et al. Relation of medial temporal lobe volumes to age and memory function in nondemented adults with Down's syndrome: implications for the prodromal phase of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 2002 Ja; 159 (1): 74-81.
17. Lamar M, Foy C. Down syndrome with and without dementia: an in vivo proton Magnetic Resonance Spectroscopy study with implications for Alzheimer's disease. *Neuroimage* 57 (2011) 63-68.
18. Lopez H. Transfer of the Amyloid beta and/or of beta-Amyloid precursor protein of the fetus with trisomy 21 to the maternal blood stream and its possible contribution to the pathogenesis of the maternal Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses* 77 (2011) 1058-1061.
19. Lott I, Doran E. Down Syndrome and Dementia: A randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *Am J Med Genet.* August; 2011; 155 A (8): 1939-1948.
20. Lott I. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res* 2012; 197: 101-121.
21. Nieuwenhuis-Mark R. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Research in Developmental Disabilities* 30 (2009) 827-838
22. Prasher V, Sachdeva N. Rivastigmine transdermal patches in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome-pilot study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013, 28: 219-220.
23. Sabbagh M, Fleisher A. Positron Emission Tomography and Neuropathologic estimates of Fibrillar Amyloid-beta in a patient with Down Syndrome and Alzheimerdisease. *Arch Neurol.* November 2011; 68 (11): 1461-1466.
24. Smith B, Medda F. Recent Advances in the Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Selective DYR-11 Inhibitors: A new avenue for a disease modifying treatment of Alzheimer's. *ACS Chem Neurosci* 2012; 3, 857-872.
25. Sosa A, Albanese E, et al. Prevalence, distribution and impact of mild cognitive impairment in latin america, china, and india: a 10/66 population-based study. *Plos medicine* february 2012, vol 9, issue 2.
26. Sparks L, Keyscio R. Early age-related progression of AD-like neuropathology in Down's syndrome. *Am J Neurodegener Dis* 2013; 2 (2): 121-128.
27. Wilcock, Griffin. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *Journal of Neuroinflammation* 2013, 10: 84.
28. Weijerman M, Peter J. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr* (2010)169: 1445-1452.
29. Weiner M, Lipton A. Manual de Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias. Ed Panamericana, 2010.
30. Weksler M, Szabo P. Alzheimer's disease and Down's Syndrome: Treating two paths to dementia. *Autoimmunity Reviews* 12(2013) 670-673.
31. Young J, Goldstein L. Alzheimer's disease in a dish: promises and challenges of human stem cells models. *Human Molecular Genetics* 2012; 21, review issue 1.
32. Zhao Q, Lee J. Estrogen receptor-beta variants are associated with increased risk of Alzheimer's disease in women with Down Syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011; 32: 241-249.
33. Zigman W, Devenny D. Alzheimer's Disease in Adults with Down Syndrome. *Int Rev Res Ment Retard* 2008 January 1; 36: 103-145.

7. Figuras y Tablas

FIGURA 1. Prevalencia de demencia en 2001, con proyecciones para 2020 y 2040 (33).

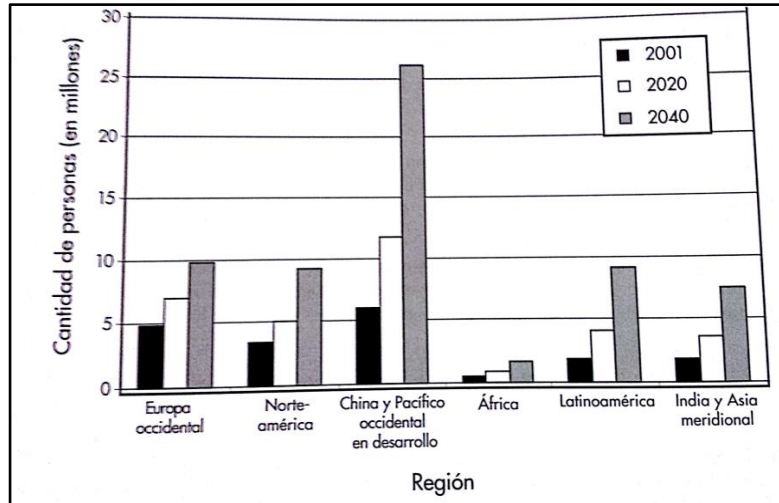


FIGURA 2. Formación de amiloide (33).

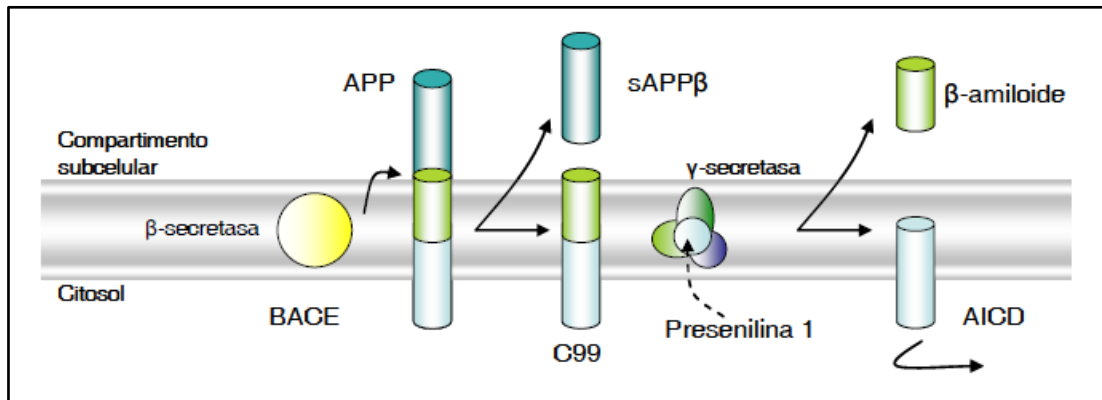


FIGURA 3. Implicación de los genes y la neuroinflamación (27).

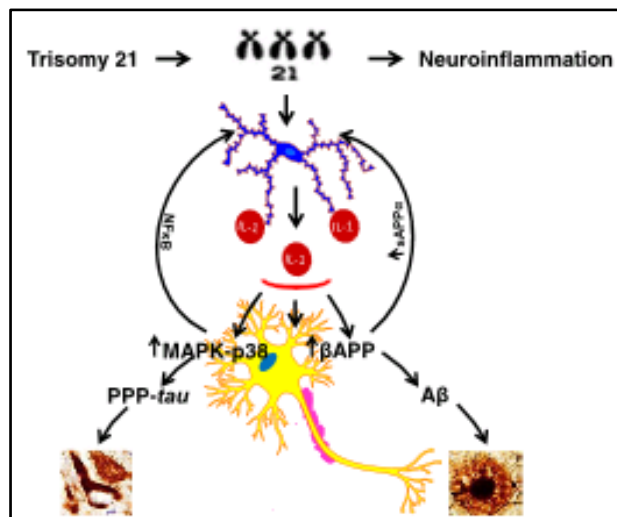


FIGURA 4. Vías de implicación de la DYRK1A con la formación de A β y ovillos neurofibrilares (24).

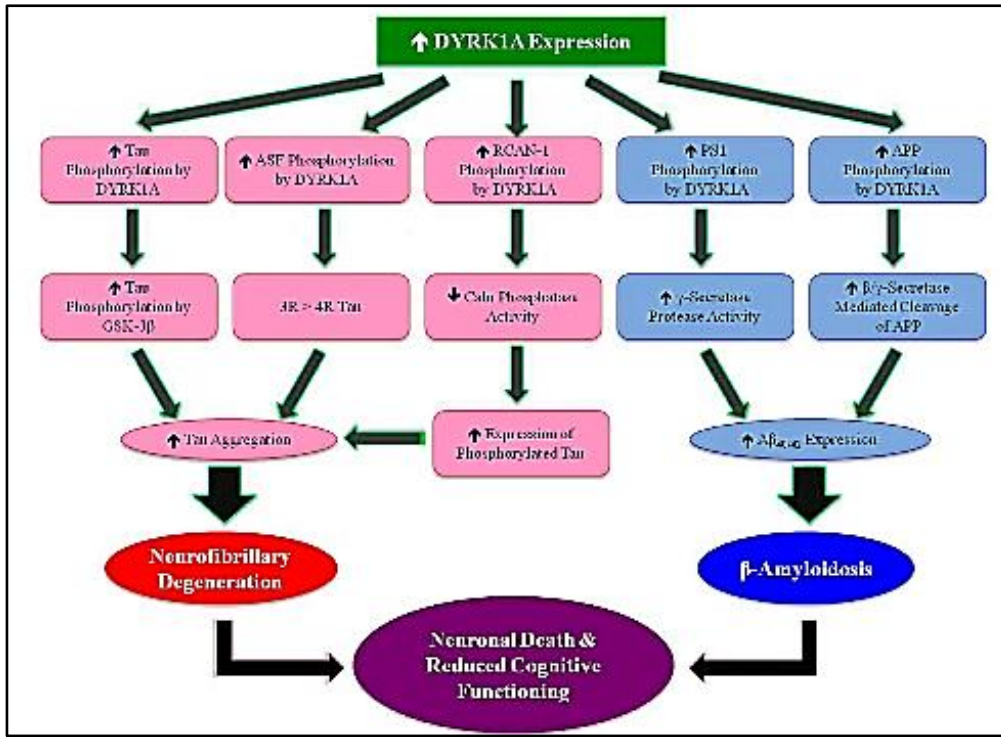


FIGURA 5. Vías de implicación del síndrome de Down en la formación de agregados de proteína tau (28)

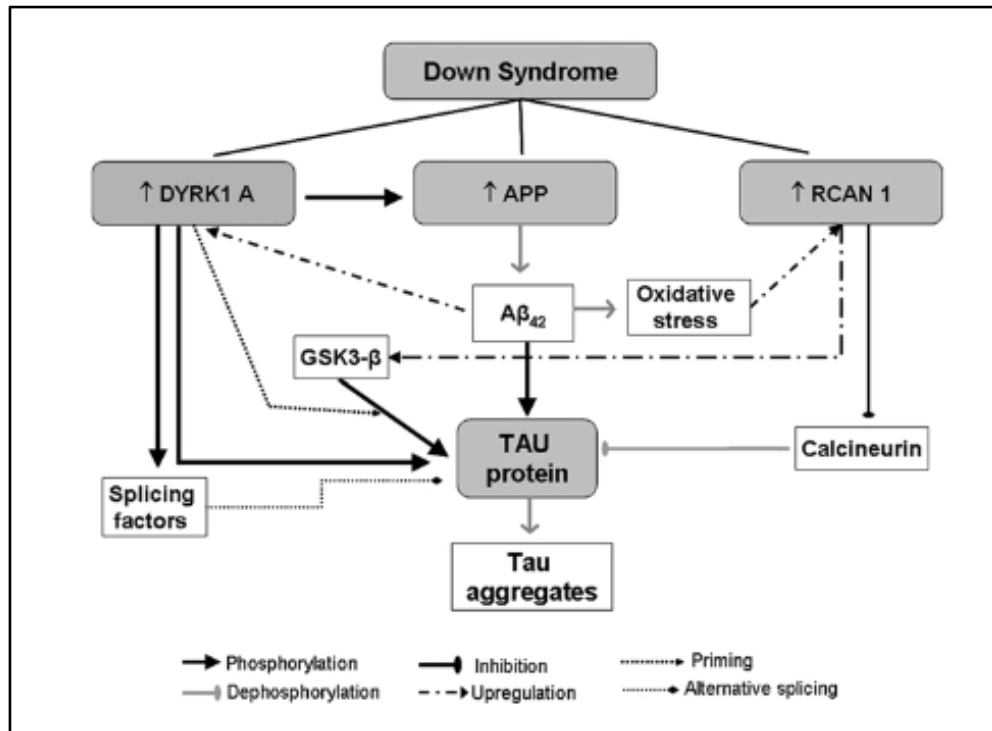


FIGURA 6. Imágenes coronales en RM potenciada en FLAIR que muestran la evolución de la pérdida de volumen cortical temporal desde un estadio normal (A), deterioro cognitivo ligero (B), demencia leve (C), y grave (D) en un sujeto normal. (9).

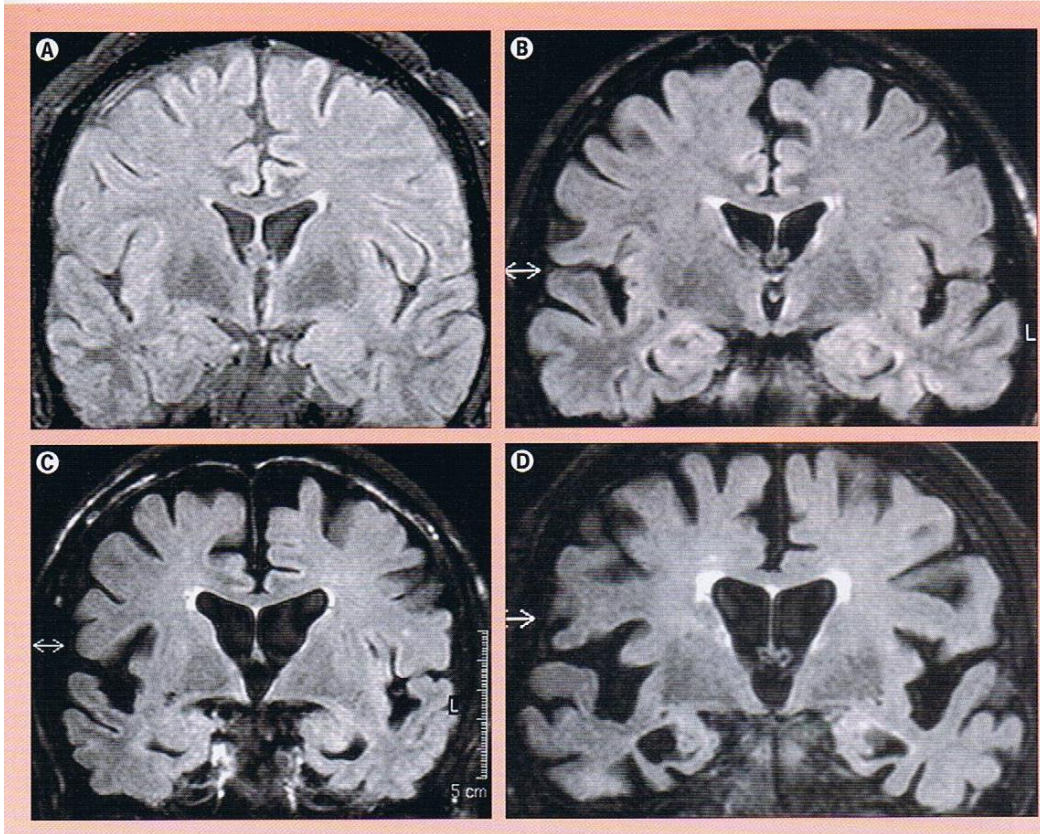


FIGURA 7. Medición de la atrofia del lóbulo temporal en TC. A) Imagen axial en plano orbital medio y B) con la orientación del lóbulo temporal (9).

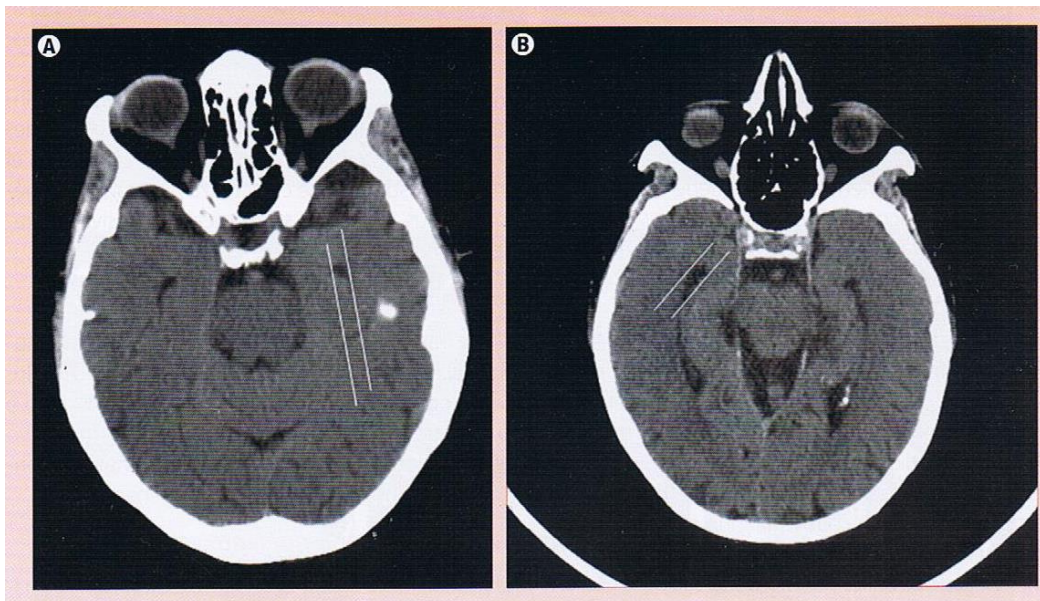


TABLA 1. Prevalencia de enfermedad en síndrome de Down (1).

Medical condition	Estimated prevalence (%)	Reference
Higher infection tendency	100	[6, 7]
Gastrointestinal disorders	> 70	[8]
Mitral valve prolapse	57	[9, 10]
Alzheimer's disease	50-70 [at age 60]	[5, 9, 11]
Obstructive sleep apnoea syndrome	30-50	[9, 12]
Cataract	17-29	[13]
Mitral valve regurgitation	17	[9, 10]
Atlantoaxial instability	14	[9]
Hearing loss	12-72	[14, 15]
Epilepsy	12-46	[14, 16]
Mental disorders	11-30	[17, 18]
Keratoconus	8-10	[19]
Hypothyroidism	7-50	[10]
Coeliac disease	2-18	[20, 21]
Type 1 diabetes	4	[22, 23]
Hyperthyroidism	1-3	[24]
Atlantoaxial subluxation	1-2	[9]

TABLA 2. Recomendaciones de frecuencia en el seguimiento médico de personas con Down (28).

Timeline for medical assessment of children with Down syndrome				
	0-3 months	4-12 months	Every year	Note
Genetic counselling	+			Once, after birth
Cardiac Ultrasound	+	+		Follow-up depends on the heart defect
Vision ^a	+	+		Every 3 years
Hearing	+	+	+	
OSAS			+	Polysomnography at 3-4 years
Periodontal			+	Dental agenesis
Constipation	+	+	+	
Coeliac disease	+			Every 3years TGA, once HLA-DQ2 and 8 ^b
Growth/Overweight			+	Specific Downcurves- length/weight
Haematology	+		+	TMD at first, leukaemia mainly first 5 years
Thyroid function		+	+	
Hips/Patellae	+	+	+	
AAI			+	neurologic screening, care during intubation
Physiotherapy	+	+	+	Most impact in first 4 years
Skin			+	
(Pre)Logopaedic	+	+	+	Until speech is well established

OSAS Obstructive sleep apnoea syndrome

^a Initial check for congenital cataract and later for visual assessment

^b HLA-DQ 2and 8 when negative, stop when one or both is positive, anti-tissue transglutaminase antibodies (anti-tTGA) every 3 years

TABLA 3. Aprendizaje verbal y características de la memoria en los síndromes demenciales (33).

Síndrome de demencia	Alteración de la codificación	Recuerdo deficiente	Errores de intrusión	Errores de perseveración	Alteración del reconocimiento
Alzheimer	++	++	++	-	++
Vascular	++	+	-	+/-	-
Frontotemporal	+	+	-	+	+/-
Subcortical	+/-	-	-	-	-
Depresión	+/-	+/-	-	-	-

Nota. Presencia (+) o ausencia (-) de características cualitativas de la memoria en tareas estandarizadas de aprendizaje de listas de palabras. ++ = particularmente característica; +/- = presente en ocasiones.

TABLA 4. Factores genéticos en la enfermedad de Alzheimer (33).

Localización cromosómica	Anomalia génica	Efecto sobre la función
1 (autosómica dominante) comienzo temprano	Mutaciones de aminoácidos del gen de la presenilina 2	Aumento de la síntesis y la secreción de A β_{40} , A β_{42}
14 (autosómica dominante) comienzo temprano	Mutaciones de aminoácidos del gen de la presenilina 1	Aumento de la síntesis y la secreción de A β_{40} , A β_{42}
19 (factor de riesgo) comienzo tardío	Herencia del alelo $\epsilon 4$ de la APOE	Aumento de la agregación de A β ; desestabiliza los microtúbulos
21 (síndrome de Down)	Reduplicación del gen de la APP	Sobrecarga del procesamiento de APP; placas y ovillos a la edad de 40 años
21 (autosómica dominante) comienzo temprano	Mutaciones de aminoácidos del gen de la APP	Aumento de la síntesis y liberación de A β_{40} y A β_{42}

Nota. A β = amiloide beta; A β_{40} = proteína amiloide beta de 40 aminoácidos; A β_{42} = proteína amiloide beta de 42 aminoácidos; APOE = apolipoproteína E; APP = proteína precursora del amiloide.
Fuente. Modificado de Rosenberg RN: "Advances in the Molecular and Genetic Basis of Alzheimer's Disease", en *The Dementias: Diagnosis, Treatment, and Research*, 3rd Edition. Washington, DC, American Psychiatric Publishing, 2003. Usado con autorización.

TABLA 5. Genes del cromosoma 21 relacionados con la neuroinflamación (27).

Gene	Protein	Function	Reference
β APP	Amyloid beta precursor protein >5 fold overexpression in DS	Neuronal acute phase protein precursor of fragments A β in Alzheimer plaques and sAPP for induction of IL-1 β	[16,20,63]
BACE2	β -site APP-cleaving enzymes-2	Cleaves APP for less A β and increases IL-1R2, a decoy protein for excess IL-1 capture	[79]
S100B	S100 calcium binding protein astrocyte-derived cytokine	Upregulates IL-1 β and β APP expression, released in response to TNF α	[22,27,82]
CXADR	Coxsackie virus and adenovirus receptor	Activation of JNK and p38-MAPK pathways leading to production of M1 cytokines.	[101]
ADAMTS1	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 1	Secreted protease known to be induced by IL-1 β	[102]
ADAMTS5	ADAM metalloproteinase with thrombospondin type 1 motif, 5	Secreted protease known to be induced by IL-1 β and TGF β .	[103]
TAM1	T-cell lymphoma invasion and metastasis 1	Necessary for cytokine-mediated generation of oxidative species through NADPH oxidase.	[104]
SOD1	Superoxide dismutase 1	Scavenges superoxide radicals producing H $_2$ O $_2$ and O $_2$.	[105]
IFNAR2	Interferon α , β , and ω receptor 2	Activates JAK/STAT mediated anti-inflammatory pathway	[106,107]
IFNAR1	Interferon α , β , and ω receptor 1	Activates JAK/STAT mediated anti-inflammatory pathway	[106]
IFNGR2	Interferon γ receptor 2	Activates JAK/STAT mediated anti-inflammatory pathway	[107]
RIPK4	Receptor-interacting serine-threonine kinase 4	Necessary for signaling through TNFR1	[108]
CBS	Cystathione- β -synthase	Catalyzes production of hydrogen sulfide (H $_2$ S) bimodal regulation of inflammation	[109]
PRMT2	Protein arginine methyltransferase 2	Blocks the actions of NF κ B in the nucleus	[110]

A β β -amyloid, APP precursor protein for β -amyloid, IL interleukin, MAPK mitogen-activated protein kinase, TNF tumor necrosis factor, TGF transforming growth factor, JAK/STAT Janus kinase signal transducer and activator of transcription, TNFR tumor necrosis factor receptor, NF κ B Nuclear factor-kappa B.

TABLA 6. Criterios diagnósticos de la demencia tipo Alzheimer según DSMIV-TR (33).

<p>A. Aparición de múltiples déficits cognitivos manifestados por</p> <p>(1) deterioro de la memoria (alteración de la capacidad para aprender información nueva o para recordar información previamente aprendida)</p> <p>(2) una (o más) de las siguientes alteraciones cognitivas:</p> <p>(a) afasia (alteración del lenguaje)</p> <p>(b) apraxia (alteración de la capacidad para efectuar actividades motoras, pese a una función motora indemne)</p> <p>(c) agnosia (ausencia de reconocimiento o identificación de objetos, pese a una función sensorial indemne)</p> <p>(d) alteración del funcionamiento ejecutivo (es decir, planificar, organizar, establecer una secuencia, abstraer)</p> <p>B. Los déficits cognitivos de los criterios A1 y A2 pueden causar deterioro significativo del funcionamiento social u ocupacional e indican una declinación significativa respecto de un nivel de funcionamiento previo.</p> <p>C. La evolución se caracteriza por comienzo gradual y declinación cognitiva continua.</p> <p>D. Los déficits cognitivos de los criterios A1 y A2 no se deben a ninguna de las siguientes causas:</p> <p>(1) otras afecciones del sistema nervioso central que provocan déficits progresivos de memoria y cognición (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia con presión normal, tumor cerebral)</p> <p>(2) enfermedades sistémicas que se sabe que causan demencia (p. ej., hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B₁₂ o de ácido fólico, deficiencia de niacina, hipercalcemia, neurosífilis, infección por HIV)</p> <p>(3) entidades inducidas por sustancias</p> <p>E. Los déficits no se producen exclusivamente durante el curso de un delirium.</p> <p>F. La alteración no es mejor explicada por otro trastorno del eje I (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia).</p>
--

TABLA 7. Cambios en el comportamiento diagnosticados en pacientes Down con EA (21).

Behavioral changes	
Apathy	
"Episodic noisy excitement"	
Irritability	
Wandering & confusion	
Destructive, aggressive or difficult behavior	
Lethargy, withdrawal, loss of interest	
"Silliness"	Incontinence
Limited response to people	Excessively uncooperative
Social inadequacy, isolation	Anxiety & fearfulness
Extreme changes in appetite (typically weight loss)	Sadness
Restlessness	Stealing & general regressive behavior
Sleep disturbance	Personality changes
	Increased dependence

TABLA 8. Recomendaciones para el diagnóstico de EA en población Down (21).

1. Clinical interviews	With patient, close family and carers
Establish premorbid level of functioning, possible comorbidities, intellectual abilities, any signs of "change"	
2. Standard laboratory tests and neuroimaging	Blood work-ups and neuroimaging
Including serum B12 levels and test for thyroid stimulating hormone, genetic testing, structural (and/or) functional neuroimaging (fMRI, PET, EEG) if there is a good reason to do it	
3. Cognitive testing	Short screen and when decline is indicated a more comprehensive neuropsychological assessment using for example the CAMDEX-DS (Ball et al., 2006)
Repeated testing using parallel versions	
4. Activities in daily living	Measure both ADL and IADL (see text)
5. Mood/emotion	Measure depression, anxiety, delirium (see text)
6. General measurements	Both informant and objective measures
Informant must know the person well – for at least 6 months With objective measures – focus on change (slopes) rather than raw scores. Consensus among specialists w.r.t which tests to use is highly desirable	