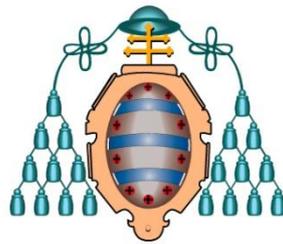


UNIVERSIDAD DE OVIEDO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA



Máster de Psicología General Sanitaria

2015/2016

Síndrome de Down y Enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo, evaluación e intervención

(Trabajo teórico de revisión, actualización y análisis)

ELVIRA DÍAZ PÉREZ

Oviedo, enero de 2016

AUTORIZACIÓN

Dña. María Ángeles Alcedo Rodríguez y Laura E. Gómez Sánchez, tutoras de Dña. Elvira Díaz Pérez, autorizan la presentación del Trabajo Fin de Máster titulado *“Síndrome de Down y Enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo, evaluación e intervención”*.

Oviedo, 12 de enero de 2015

Fdo.: M^a Ángeles Alcedo Rodríguez
Tutora del Trabajo Fin de Máster

Fdo.: Laura E. Gómez Sánchez
Tutora del Trabajo Fin de Máster

Resumen

Antecedentes. Existe una estrecha relación entre el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer. Diversos factores de riesgo influyen en esta relación, en la que la evaluación de la demencia es difícil debido a la falta de instrumentos y tratamientos específicos, así como a las características de las personas afectadas. En este trabajo se identifican posibles factores de riesgo y los métodos de evaluación e intervención existentes. **Método.** Se realizó una búsqueda de los últimos diez años (2005-2015) en diferentes bases de datos (Pubmed, Dialnet, Scopus, Google Scholar) analizándose 132 referencias. **Resultados.** Se identificaron diversos factores de riesgo (genéticos, ambientales, cognitivos) y se encontraron varios instrumentos de evaluación, poco adecuados y/o con debilidades psicométricas. Los tratamientos existentes son escasos y, casi exclusivamente, farmacológicos. **Conclusiones.** Se discute acerca de la importancia de llevar a cabo estudios sistemáticos sobre los factores de riesgo para la prevención de la enfermedad de Alzheimer en personas con Síndrome de Down, así como la necesidad de un protocolo de evaluación específico y adaptado a sus necesidades a partir de los 30 años que permita implementar tratamientos más específicos y efectivos, sin reducirse exclusivamente a los farmacológicos.

Palabras clave. Síndrome de Down, Alzheimer, demencia, evaluación, tratamiento.

Abstract

Background. The Down syndrome is closely related to the Alzheimer's disease. There are several risk factors that influence this relation, where the dementia assessment is hard to do due to the lack of tools and specific treatments as well as to the characteristics of those affected people. In this work, possible risk factors and existing assessment and intervention methods may be identified. **Method.** A search in different databases (Pubmed, Dialnet, Scopus, Google scholar) has been conducted for the last ten years (2005-2015), having analysed 132 references. **Results.** Different risk factors were identified (genetic, environmental, cognitive) and several assessment tools were found that are unsuitable and/or psychometric weakness. The existing treatments are scarce and almost entirely pharmacological. **Conclusions.** It is being debated the importance of carrying out systematic studies about risk factors to prevent the Alzheimer's disease in people affected by Down Syndrome as well as the need of some specific evaluation protocol adapted to their needs starting when they are 30 years old, which allow us to implement more specific and effective treatments without being reduced to exclusively pharmacological ones.

Keywords. Down syndrome, Alzheimer's disease, dementia, assessment, treatment.

Precisiones en torno al lenguaje

Uso genérico del masculino: con el objetivo de evitar la tediosa lectura que supondría el uso reiterado de términos y expresiones que incluyan ambos géneros (p. ej., los/las cuidadores/as), se ha optado por la utilización del masculino. No obstante, siendo conscientes de las recomendaciones del “uso no sexista del lenguaje”, siempre que ha sido posible, se han utilizado términos y expresiones comunes (p. ej., personas adultas).

Evitar sustantivar: a fin de contribuir al avance hacia denominaciones menos peyorativas y más aceptadas, que no sustantiven las características de las personas, y evitar que se olvide que las personas son siempre y, ante todo, personas, se ha utilizado en este trabajo, con carácter genérico, la expresión ‘personas con’ (p. ej., personas con discapacidad intelectual, personas con síndrome de Down, etc.).

Terminología en inglés: se ha optado por utilizar términos en inglés en los casos en que su uso está generalizado (p. ej., “screening”).

Síndrome de Down y Enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo, evaluación e intervención

El síndrome de Down (SD) es una alteración genética producida por la presencia de un cromosoma extra (o una parte de él) en la pareja cromosómica 21, de tal manera que las células de estas personas tienen tres cromosomas en esta pareja (por eso se llama trisomía 21), cuando lo habitual es que solamente existan dos (Carmona-Romero, 2012). Las genopatías (p. ej., dotaciones genéticas anormales) pueden producir anomalías estructurales y funcionales del Sistema Nervioso (SN), dando como resultados diversos tipos y grados de disfunción cognitiva y neurológica en el individuo que las presenta. Se desconocen las claves neurobiológicas exactas que dan lugar a la disfunción cerebral en el SD, pero sí sabemos que se deben a alteraciones del desarrollo del cerebro y a degeneración neuronal que ocurren en la segunda mitad del desarrollo fetal (Malea-Fernández et al., 2014).

Existe un consenso generalizado acerca de que las personas de edad con síndrome de Down en particular y con discapacidad intelectual (DI) en general experimentan el mismo rango de necesidades para el cuidado de la salud que las personas de la población general, sin embargo, la frecuencia de tales problemas se incrementa en las primeras (Evenhuis, Henderson, Beange, Lennox, y Chicoine, 2000). Así, diversos autores (Glasson, Dye y Bittles, 2014; Hermans y Evenhuis, 2014) señalan que las personas con SD son más propensas a desarrollar la demencia tipo Alzheimer, especialmente a partir de los 35 años, siendo el foco principal en este campo de la investigación la asociación entre los determinantes genéticos, los marcadores biológicos y las limitaciones en el funcionamiento de dominios cognitivos específicos (Tyrrell et al., 2001).

En la patogenia de la enfermedad de Alzheimer (EA) en personas con SD destaca la aparición temprana de alteraciones neuropatológicas, consistentes en la formación de placas amiloides formadas por los depósitos de una sustancia denominada proteína beta amiloide (β A) y de ovillos neurofibrilares que se deben a la acumulación intraneuronal de una proteína asociada a los microtúbulos conocida como proteína tau (MAPT) (Flórez, 2010). La proteína β A está formada por péptidos creados a partir de la proteína precursora de amiloide (APP), cuyo gen se encuentra en el cromosoma 21, de ahí su interés en el SD (Parajuá-Pozo y Casis-Arguea, 2000). Además, el fenotipo de la

alipoproteína E (APOE) está asociado con un alto riesgo de EA y un inicio temprano de demencia, tanto en las personas con SD como en población general (Zigman y Lott, 2007). No obstante, la presencia de estas lesiones neuropatológicas no conlleva necesariamente que la demencia aparezca de forma inevitable, ni siquiera en edades avanzadas, ya que el riesgo de padecer EA puede deberse a muchos factores (Jones et al., 2013; Zigman y Lott, 2007).

El riesgo de padecer EA en las personas con SD se ha convertido en una preocupación importante debido a que su esperanza de vida se ha más que duplicado en las últimas tres décadas (Hartley et al., 2015). Las mejoras en la atención médica a personas con SD han dado lugar no sólo a un incremento en la esperanza de vida sino también en la calidad de vida, si bien los adultos con SD están todavía en desventaja en comparación con aquellos que padecen otro tipo de DI en términos de mortalidad y comorbilidad (Head, Silverman, Patterson y Lott, 2012; Stancliffe et al., 2012). Por consiguiente, con una esperanza de vida media de 60 años (Bittles y Glasson, 2004), el SD se relaciona con envejecimiento prematuro, volviéndose aparente alrededor de los 40 años; es decir, 20 años antes que en la población general (Nakamura y Tanaka, 1998; Presson et al., 2013).

En Estados Unidos, las estimaciones indican que son entre 250.000 y 400.000 los individuos con SD (Hartley et al., 2015), siendo la incidencia estimada de nacimientos de uno de cada 700. En Europa, la prevalencia oscila entre uno de cada 650 a uno de cada 1.000 nacimientos, habiendo permanecido estable desde 1990, pese a la práctica cada vez más extendida de la detección e interrupción del embarazo prenatal. Uno de los principales motivos para este fenómeno parece ser la edad avanzada de la madre, que conlleva un aumento del número de embarazos afectados por las trisomías 21, 18 y 13 (Loane et al., 2013).

Por lo que respecta a la prevalencia de la demencia tipo Alzheimer en el SD, la tasa media de prevalencia de la EA se sitúa alrededor del 15%, aunque aumenta con la edad (Flórez, 2010) y depende considerablemente de los instrumentos y criterios empleados (Moran, Rafii, Keller, Singh y Janicki, 2013). Así, puede aumentar de un 8,9% entre los 45-49 años a un 32,1% entre los 55-59 años (Coppus et al., 2006). Curiosamente, a diferencia de lo que ocurre en la población general, no se han

encontrado diferencias de género en la tasa de incidencia (Strydom, Chan, King, Hassiotis y Livingston, 2013; Van der Flier, 2005). Según un estudio de Strydom et al. (2010) entre un 50 y un 70% de las personas con síndrome de Down desarrollarán la EA al superar los 60 años.

Los síntomas iniciales de la demencia de Alzheimer en personas con síndrome de Down pueden diferir de los observados en la población general (Florez, 2010). Aunque no existe un amplio consenso, los problemas en la memoria episódica podrían no ser los primeros síntomas (Nieuwenhuis-Mark, 2009) sino que suelen ser más comunes otros síntomas más relacionados con limitaciones en el funcionamiento del lóbulo frontal, tales como indiferencia, falta de cooperación, apatía, depresión, comunicación social deficiente o dificultades en conducta adaptativa (Ball et al., 2006; Key y Dykens, 2014).

El diagnóstico de demencia tipo Alzheimer en personas con síndrome de Down resulta harto difícil por diversos motivos. En primer lugar porque la DI conlleva ya un funcionamiento intelectual significativamente por debajo de la media poblacional incluso antes de desarrollar una demencia (Benejam, 2009), lo que conduce a una gran variabilidad intraindividual en la realización de las tareas cognitivas (Krinsky-McHale, Devenny, Kittler y Silverman, 2008). De hecho, en una investigación reciente (Tsao, Kindelberger, Fréminville, Touraine y Bussy, 2015) se observa que la complejidad y la variabilidad de las interacciones genético-ambientales juegan un papel decisivo en tales cambios cognitivos. Para Smith (2001), además de los cambios cognitivos, resulta esencial tener en cuenta también los cambios en la personalidad, el comportamiento y las actividades de la vida diaria (AVD).

Con relación a las fases de la enfermedad, las pérdidas son graduales. La fase inicial afecta a la memoria a corto plazo, produce desinterés o pérdida de habilidades, incluida la comunicación, de sociabilidad, de interés por las aficiones favoritas, retraimiento, pérdida del sentido de la orientación y confusión, pérdida de comprensión y deambulación creciente. En el síndrome de Down estos cambios no se suelen advertir al principio e, incluso, pueden confundirse con un síndrome depresivo. En esta fase es muy importante conservar el máximo de hábitos y potenciar mucho el contacto y las relaciones sociales. En las fases intermedia y avanzadas se producen cambios más intensos: pérdida de movilidad, depresión, alucinaciones, delirios, miedos, incontinencia

y agresiones, entre otros. Se continúan perdiendo habilidades y se generan cambios importantes de personalidad. En la última fase se produce un deterioro intelectual grave, unido a cambios de personalidad y del humor muy pronunciados, pérdida del control de esfínteres, episodios de crisis y pérdida de habilidades de cuidado personal, deambulaciones, pérdida de identidad, etc. En esta etapa se pierden habilidades tan básicas como comer (Garvía, 2014).

En segundo lugar, son especialmente comunes en las personas con SD una amplia variedad de enfermedades físicas y dificultades sensoriales que debe considerarse a la hora de evaluar el cambio cognitivo y conductual, del mismo modo que debe tenerse en cuenta la tendencia a obtener peores resultados cuando las personas con SD están institucionalizadas, en comparación con aquellas que viven en la comunidad (Farriols, 2012; Nieuwenhuis-Mark, 2009).

Otra dificultad en el diagnóstico de la EA en personas con SD es que los clínicos pueden depender en gran medida de los informes de las personas próximas (p. ej., cuidadores, familiares o profesionales), ya que a veces resulta muy difícil para las personas con SD valorar y comunicar sus propios estados emocionales (Finlay y Lyons, 2001). Los informantes pueden suponer una dificultad y proporcionar información sesgada, ya que tienden a evaluar los síntomas de una forma más exagerada y centran su atención en aquellos comportamientos de la persona que impactan de manera directa en sus vidas (Ball et al., 2004).

Actualmente, no existen criterios específicos ni apropiados dentro de las clasificaciones del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM por sus siglas en inglés) o de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) para el diagnóstico de la demencia asociada con SD o cualquier otra DI (O’Caoimh, Clune y Molloy, 2013). Tanto es así que no existe consenso entre los autores acerca de los criterios diagnósticos (Benejam, 2009; Burg et al., 2005; Strydom, Livingston, King y Hassiotis, 2007) y se observa que el DSM parece ser más inclusivo que la CIE-10, pero que ésta enfatiza más la importancia del funcionamiento emocional/motivacional diario (Strydom et al., 2007). Por otro lado, los criterios del DC-LD (“Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation”) son considerados un subgrupo de los criterios del DSM-IV. El DC-LD fue

desarrollado para mejorar los sistemas diagnósticos de clasificación existentes para adultos con DI y difiere de otros sistemas de clasificación teniendo en cuenta los problemas de conducta, sin ejes específicos para los factores biológicos y psicosociales y con una aproximación jerárquica para el diagnóstico (Felstrom, Mulryan, Reidy, Staines y Hillery, 2005). En los Apéndices A, B y C se presentan los diferentes criterios establecidos en las distintas clasificaciones DSM-5 (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013), CIE-10 (Organización Mundial de la Salud, 1992) y DC-LD (Royal College of Psychiatrists, 2001).

Por otro lado, en comparación con la población general, la variedad y el número de instrumentos utilizados para la evaluación de la demencia tipo Alzheimer en DI pueden parecer elevados a priori. No obstante, la mayoría no son lo suficientemente específicos para la detección de la demencia de forma fiable y no han sido desarrollados específicamente para las personas con DI ni para la evaluación de la demencia, tal es el caso de las pruebas de inteligencia o las pruebas de habilidad desarrolladas para los niños (Zeilinger, Stiehl y Weber, 2013). Según Burt y Aylward (2000), un modelo de buenas prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la demencia en personas con DI (incluyendo SD) contaría con el establecimiento de una línea base de funcionamiento premórbido a los 35 años y evaluaciones anuales a partir de esa edad. Si el deterioro es evidente, debe realizarse una diagnosis detallada proporcionar atención adecuada, tanto para el paciente como para sus cuidadores. Además, debe prestarse especial atención a las posibles comorbilidades, pues también juegan un papel muy significativo en la EA y sus fases (McCarron, Gill, McCallion y Begley, 2005).

Objetivos

Todas estas dificultades planteadas, patentes en la revisión bibliográfica y demandada por los profesionales que trabajan en el ámbito de la discapacidad intelectual que se enfrentan al envejecimiento de las personas con Síndrome de Down (p. ej., M. De Diego [Psicóloga CAI Naranco, Oviedo] y C. Rodríguez [Psicóloga Down Asturias], comunicación personal, 24 de septiembre de 2015) y de las principales organizaciones proveedoras de apoyos y servicios (Down España, 2010), nos llevaron a plantear en este trabajo las siguientes preguntas de investigación:

- a) ¿Qué variables podrían estar asociadas con un mayor riesgo de sufrir EA en las personas con SD?
- b) ¿Qué instrumentos de evaluación específicos existen para diagnosticar EA en personas con SD?
- c) ¿Qué intervenciones específicas existen para el tratamiento de la EA en las personas con SD?

Método

Materiales

Se han analizado un total de 132 referencias, concentrándose el mayor número de éstas en los años 2013 ($n= 16$ referencias), 2012 ($n= 13$), 2014, 2009 y 2001 ($n= 10$) y 2015 ($n= 8$). Por lo que respecta al idioma, predominaron los artículos en inglés ya que sólo 11 eran en lengua española. Por otra parte, destacaron autores como A. Strydom ($n= 6$), H. M. Evenhuis ($n= 5$), A. Hassiotis ($n= 5$) y V. Prasher ($n= 4$).

Tipo de estudio

Se realizó un estudio de revisión agregativo sobre el SD y la EA con el fin de unificar los estudios más recientes y relevantes, así como identificar las posibles lagunas sobre el tema (Fernández-Ríos y Buela-Casal, 2009).

Procedimiento

Para la realización de este se trabajo llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos de Medline (Pubmed), Scopus, Psycinfo y Dialnet, a través del acceso remoto del portal web de la Universidad de Oviedo. También se ha utilizado la base de datos de Google Scholar. Las palabras clave para realizar la búsqueda fueron: “Down syndrome”, “Alzheimer’s disease”, “dementia” , “assessment” y “treatment” (síndrome de Down, Alzheimer, demencia, evaluación y tratamiento, en español). La búsqueda se limitó a artículos en inglés y español comprendidos entre los años 2005-2015. Asimismo, también fue necesario buscar algunas referencias de artículos de años anteriores obtenidos en estas bases de datos, por considerarlos de especial interés.

Análisis de la información

El material encontrado se organizó en torno a las tres preguntas de investigación planteadas y, para cada pregunta, se analizó en función de las temáticas abordadas. Tras una lectura exhaustiva de los diferentes artículos, se procedió a conjugar una síntesis de los aspectos más relevantes relacionados con el tema de la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down.

Resultados

Variables asociadas con mayor riesgo de sufrir EA en personas con SD

El riesgo de padecer EA puede deberse a muchos factores y, aunque éste es alto en las personas con SD, la demencia no siempre aparece de forma inevitable, ni siquiera en edades avanzadas (Zigman y Lott, 2007). La mayoría de las personas con SD empiezan a desarrollar síntomas neuropatológicos de la EA a la edad de 30 años (Holland, 1995). La demencia tipo Alzheimer se asocia con el SD en un 20% de casos en torno a los 40 años, superando el 45% a partir de los 50 (Borrel, 2012).

La edad de inicio de la EA en mujeres con SD es anterior en aquellas con un inicio temprano de la menopausia (Schupf et al., 2003) y también en postmenopáusicas con niveles bajos de estradiol biodisponible. Esto sugiere que la reducción de estrógenos que se produce con la menopausia puede contribuir a la cascada de procesos patológicos que conducen a la EA (Schupf et al., 2006).

Genéticamente, parece que habría una mayor presencia del alelo $\epsilon 4$ de la APOE en las personas con SD y demencia (Sekijima et al., 1998), lo que se asociaría a un inicio más precoz de la demencia (Schupf et al., 1998). Algunos autores (Hoshino, Kamino y Matsumoto, 2002; Isbir et al., 2001) sugieren que existe una relación entre el colesterol, el APOE y el riesgo de padecer EA, probablemente debido al hecho de que el colesterol es transportado por lipoproteínas de alta densidad como el APOE (Launer, White, Petrovitch, Ross y Curb, 2001). Los datos siguen apoyando el papel del amiloide y el estrés oxidativo en la neurobiología del Alzheimer y la importancia de contar con biomarcadores sensibles y específicos de la progresión clínica y patológica de esta enfermedad en adultos con SD (Zigman y Lott, 2007). Jones et al. (2013) exponen que

aún no se han estudiado ampliamente los factores de riesgo genéticos asociados a la temprana aparición de este tipo de demencia. Investigaron la relación entre determinadas proteínas genéticas (PICALM y APOE) en una pequeña muestra de 67 adultos con SD y encontraron asociaciones significativas entre éstas y la edad de inicio de los síntomas de Alzheimer.

En las personas con SD, un nivel alto de funcionamiento cognitivo se asocia con un menor número de casos de demencia, por lo que se espera que personas con niveles cognitivos más bajos experimenten síntomas de forma temprana y un declive más rápido (Temple, Jozsval, Konstantareas, y Hweitt, 2001). Además, pueden desarrollar EA más pronto que otras personas debido a su producción aumentada de β A y a su menor reserva cognitiva, pudiendo ésta ser el resultado de la combinación de la discapacidad intelectual pre-existente y de factores genéticos tales como la concentración de β A y myo-inositol (mI) en el cerebro (Mullins et al., 2013). En este sentido, el nivel de funcionamiento cognitivo parece estar asociado con factores ambientales tales como el nivel de educación, años en una institución y el tipo de empleo (Temple, Jozsval, Konstantareas y Hweitt, 2001).

Las características de los padres también podrían ser un factor predictor de la demencia tipo Alzheimer en personas con SD según un estudio longitudinal de Esbensen, Mailick y Silverman (2013) en el que encuentran que adultos con SD tenían menor probabilidad de ser diagnosticados de demencia si sus padres inicialmente tenían niveles más bajos de síntomas depresivos, si su madre tenía tendencia a niveles más altos de bienestar psicológico positivo y si la calidad de la relación con su padre en el momento de la recogida de información era buena.

Por último, ya que un entorno enriquecido por un ambiente familiar saludable se ha relacionado con una reducción del riesgo de demencia de inicio tardío en adultos (Jankowsky et al., 2005), el status socio-económico (Moceri et al., 2001) parece que también podría funcionar como un factor de riesgo para el desarrollo de la EA.

En la Tabla 1 se resumen los principales factores de riesgo y protección para la EA en personas con SD.

Tabla 1. Factores de riesgo y protección para la EA en SD

Factores de riesgo para la EA en SD	Factores de protección para la EA en SD
Edad – factor concluyente. A partir de los 30 años.	Alto nivel de funcionamiento cognitivo asociado a factores ambientales.
Inicio temprano de la menopausia por los niveles bajos de estrógenos.	Características de los padres – bienestar familiar (ausencia de depresión) y la calidad de la relación.
Mayor presencia alelo ε4 de la APOE asociado a inicio precoz de la EA.	Entorno enriquecido por ambiente familiar saludable.
Colesterol por ser transportado por lipoproteínas de alta densidad.	Estatus socioeconómico, a menor estatus mayor riesgo.
Estrés oxidativo.	Dieta sana.

Instrumentos de evaluación para el diagnóstico de EA en personas con SD

Para el diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer en adultos con DI lo más importante a tener en cuenta es que el diagnóstico requiere un cambio en el estado: un buen diagnóstico de demencia requiere una evaluación longitudinal que informe tanto del funcionamiento cognitivo en su línea base como en el presente, así como del funcionamiento conductual durante un período de al menos seis meses (Burt y Aylward, 1998).

Por su parte, el “National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices” (NTG) recomienda un enfoque de nueve pasos en el proceso de evaluación: 1) reunir información médica e historial psiquiátrico relevante; 2) obtener una descripción histórica del funcionamiento basal; 3) obtener una descripción del funcionamiento actual y compararlo con la línea base; 4) realizar una revisión focalizada en las áreas destacadas a tratar; 5) revisar minuciosamente la medicación; 6) obtener una relevante historia familiar; 7) evaluar otras cuestiones o cambios psicológicos; 8) revisar la historia social, entorno social y nivel de apoyos; 9) sintetizar la información (Moran et al., 2013).

Con el fin de evaluar el funcionamiento cognitivo en las personas con SD se han utilizado una amplia variedad de tests, entre ellos el CAMDEX-R (“Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly-Revised”) y el CAMCOG-R (“Cambridge Cognitive Examination-Revised”), si bien el CAMDEX-DS (“Cambridge

Examination for Mental Disorders of older people with Down Syndrome and Others with Intellectual Disabilities”) es la versión creada para las personas con SD y otras DI. Otras pruebas destacables para el diagnóstico de la demencia en personas con SD serían el DSMSE (“Down Syndrome Mental Status Examination”), el TSI (“Test for severe impairment”), el SIB (“Severe impairment Battery”) y el ABDQ (“Adaptive Behavior Dementia Questionnaire”).

Uno de los instrumentos más utilizados para el diagnóstico de la demencia en personas con DI es el “Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons” (DMR), renombrado como “Dementia Questionnaire for People with Intellectual Disabilities” (Evenhuis, Kengen y Eurlings, 1990) y ahora nuevamente renombrado como “Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities” (DLD). El DLD es aplicable a personas con DI leve, moderada o severa, pero no profunda o severa combinada con otras discapacidades. El cuestionario es cubierto por un familiar o cuidador.

En personas con SD, el “Dementia Scale for Down Syndrome” (DSDS) tiene buena especificidad pero mediocre sensibilidad (Jozsvai, Kartakis y Gedye, 2009). Es un instrumento que fue diseñado principalmente para la evaluación de la demencia en adultos con DI severa o profunda, pero también ha resultado útil para evaluar DI leve o moderada. El cuestionario es igualmente cubierto por un familiar o cuidador de la persona con SD y puede distinguir el deterioro funcional de otras condiciones que imitarían los síntomas clínicos de la demencia.

El “Test for Severe Impairment” (TSI) y el “Severe Impairment Battery” (SIB) son dos herramientas directas de evaluación que parecen prometedoras como instrumentos de *screening* pero que necesitan una mayor evaluación (Strydom y Hassiotis, 2003). El uso longitudinal del TSI y el seguimiento de los cambios confirman su utilidad y promueven el establecimiento de una temprana línea base para cada individuo que puede servir como un marcador para una futura comparación (Mulryan et al., 2009).

El “Down Syndrome Mental Status Examination” (DSMSE) es una batería neuropsicológica que se utiliza para medir el recuerdo de la información personal, la orientación en la estación del año y día de la semana, la memoria a corto plazo, el

lenguaje y la construcción viso-espacial. Las personas con DI severa frecuentemente puntúan 0 (Tyrrell, Cosgrave, McLaughlin y Lawlor, 1996).

El “Cambridge Examination for Mental Disorders of older people with Down Syndrome and Others with Intellectual Disabilities” (CAMDEX-DS) ha sido diseñado para ser administrado en entornos comunitarios por profesionales de la salud mental, como parte del proceso de diagnóstico, o en el contexto de una investigación, con la intención de proporcionar la estructura y el apoyo para la buena práctica clínica y la investigación (Holland y Ball, 2009). Tiene buena fiabilidad y validez predictiva cuando el informante que realiza el cuestionario conoce a la persona desde hace seis meses o más (recoge información también de la propia persona evaluada). Evalúa la memoria, la función intelectual general, el juicio, el rendimiento general, la función cortical superior y la personalidad (O’Caoimh, Clune y Molloy, 2013).

“The dyspraxia Scale” es un instrumento que proporciona una herramienta para la evaluación de secuencias simples de movimientos que no requiere de un nivel normal de comprensión verbal o de habilidades comunicativas. No es un test de habilidades cognitivas *per se*, ya que no intenta evaluar el lenguaje o la comprensión, sino que evalúa la habilidad de una persona para realizar secuencias cortas de movimientos voluntarios como caminar o aplaudir (Hanney, Tyrer y Moore, 2009).

El “Adaptative Behavior Dementia Questionnaire” (ABDQ) es un cuestionario de *screening* para la EA en adultos con SD. Tiene buena validez y fiabilidad específica para la EA, no para la demencia *per se* (Hanney, Tyrer y Moore, 2009). Los 15 ítems del ABDQ comprenden la detección del cambio en muchas áreas diferentes de las habilidades que están afectadas por la EA, como por ejemplo la orientación en el tiempo, la atención, las habilidades para el propio cuidado, las habilidades sociales y ocupacionales, etc. El deterioro en la conducta adaptativa puede, por consiguiente, reflejar deterioro en aspectos emocionales, intelectuales, sociales y actividades personales de la EA (Prasher, 2009).

El “Dementia Screening Questionnaire for Individuals with Intellectual Disabilities” (DSQIID) es un cuestionario de *screening* para adultos con DI fácil de usar, que es cubierto por un cuidador o familiar (Deb, Hare, Prior y Bhaumik, 2007).

Por lo que respecta a los instrumentos en lengua española, existe un vacío significativo en la generación y validación de instrumentos que tengan en cuenta las características intrínsecas de este colectivo y que cuenten con propiedades psicométricas adecuadas (Esteba-Castillo et al., 2013). En los entornos clínicos habituales se están utilizando tests cognitivos, como el Minimental State Examination (MMSE) o la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), que no sólo presentan unas características psicométricas poco sensibles e inespecíficas para este colectivo, sino que además están muy sesgadas por el lenguaje (Haxby, 1989).

Esteba-Castillo et al. (2013) llevaron a cabo una adaptación y validación del CAMDEX-DS a la población española con DI, que resultó ser una herramienta fiable para la evaluación del deterioro cognitivo en personas con DI con y sin SD, y con niveles de DI leves y moderados, dando un coeficiente kappa de ,91 y un α de Cronbach de ,93.

Por otra parte, Benejam, Fortea, Molina-López y Videla (2015) realizaron un estudio, con el fin de proporcionar datos normativos sobre los patrones de rendimiento de personas sanas con SD, en una versión española del modified Cued Recall Test (mCRT). Además, realizaron una comparación de esos datos con los obtenidos en un grupo de personas con SD y EA.

Por último, pero no menos importante, el diagnóstico de la demencia tipo Alzheimer en el SD y su confirmación por técnicas de neuroimagen permiten vincular la neuropatología y los signos clínicos, que determinarán qué formas de la patología son significativas para la demencia (Lott y Head, 2001). Además, Zigman y Lott (2007) proponen también la utilización de biomarcadores que puedan ayudar a confirmar el diagnóstico, a monitorizar la progresión de la enfermedad y a vigilar los efectos del tratamiento, aunque, lo más importante, es que se pueden producir cambios en sus niveles antes de que se inicien los signos o síntomas clínicos de la enfermedad, lo que facilita una oportunidad para la intervención y el retraso del proceso de la enfermedad. Los biomarcadores son indicadores del aumento o disminución del riesgo para una enfermedad, y pueden ser signos físicos o medidas de laboratorio asociadas a una enfermedad específica, teniendo una utilidad diagnóstica o pronóstica (Lesko y Atkinson, 2001).

En la Tabla 2 se resumen de los principales instrumentos de evaluación descritos, así como sus ventajas e inconvenientes.

Tabla 2. Instrumentos de evaluación de la demencia tipo Alzheimer en personas con SD

Acrónimo	Nombre	Autor/año	Evalúa	Ventajas	Inconvenientes	Sens.	Esp.
ABDQ	Adaptive Behavior Dementia Questionnaire	Prasher et al., 2004	- Comportamiento - Actividades vida diaria (AVD)	- Precisión excelente (92%) - Administración breve (10 min) - Diseñado para EA	- Efecto no determinado de variables (años, raza) - No evalúa nivel cognitivo - No mide discapacidad general	89%	94%
CAMDEX-DS	Cambridge Examination for Mental Disorders of older people with DS	Ball et al., 2004	- Nivel cognitivo - Comportamiento - AVD	- Incluye medida de discapacidad general - Fuerte énfasis en los cambios - Predictor déficit cognitivo	- Herramienta de diagnóstico - Efecto suelo - Administración larga (40 min.)	88%	94%
CAMDEX-DS (español)	Cambridge Examination for Mental Disorders of older people with DS	Esteban-Castillo et al., 2013	- Nivel cognitivo - Comportamiento - AVD	- 2 puntos de corte para DI leve y moderada - Prueba en español	- Aplicable en DI leve y moderada - Variabilidad perfiles (etiología desconocida) cognitivos no permite punto corte	+80%	+80%
DLD	Dementia Questionnaire for People with Learning Disabilities	Evenhuis et al., 2007	- Nivel cognitivo - Comportamiento - AVD	- Incluye medida de discapacidad general - Énfasis en la memoria - Evalúa la orientación - Administración breve (15-20 min.)	- Requiere medidas repetidas a lo largo del tiempo - Escasa fiabilidad ítems de alteraciones de conducta - Baja especificidad en DI baja-moderada - Baja sensibilidad demencia avanzada (efecto suelo) - Instrumento <i>screening</i>	92%	92%
DS	The dyspraxia Scale	Dalton y Fedor, 1998	- Secuencias sencillas de movimientos voluntarios	- Fácil administración - No requiere lenguaje	- Administración larga (1 hora) - Redundancia algunos ítems - No evalúa nivel cognitivo	Sin datos	Sin datos

Nota. Sens= sensibilidad; Esp= especificidad.

Tabla 2. Instrumentos de evaluación de la demencia tipo Alzheimer en personas con SD (continuación)

Acrónimo	Nombre	Autor/año	Evalúa	Ventajas	Inconvenientes	Sens.	Esp.
DSDS	Dementia scale for Down Syndrome	Gedye, 1995	- Nivel cognitivo - Comportamiento - AVD	- Detallado - Mide desde fases iniciales a avanzadas - Incluye diagnóstico diferencial - Puntúa nuevas conductas - Efecto suelo no significativo	- No mide discapacidad general - Corte evaluación varía dando variaciones en la sensibilidad - Poco énfasis en el cambio - Redundancia algunos ítems - Administración larga (+30 min.)	89%	85%
DSMSE	DS Mental Status Examination	Haxby, 1989	- Nivel cognitivo	- Fácil administración	- Limitado nº de dominios - Sobre énfasis en HHSS verbales - Efecto suelo	88%	94%
DSQIID	Dementia Screening Questionnaire for Individuals with ID	Deb et al, 2007	- Nivel cognitivo - Comportamiento - AVD	- Validado en muestra amplia - Administración breve (10-15 min.)	- Limitación demencia avanzada y diferentes discapacidades por corte fijo único.	92%	97%
mCRT (español)	Modified Cued Recall Test	Benejam et al., 2015	- Memoria	- Evaluación de la memoria en SD sin demencia	- Aplicable solo en fases iniciales de demencia	Sin datos	Sin datos
SIB	Severe Impairment Battery	Saxton et al., 1990	- Nivel cognitivo - Comportamiento	- Administración breve (15-30 min) - No requiere lenguaje ni evaluador experimentado	- Diseñado para la población adulta general - No útil para demencia profunda o severa	Sin datos	Sin datos
TSI	Test for Severe Impairment	Albert y Cohen, 1992	- Nivel cognitivo	- Amplio rango de puntuaciones - Requiere poco lenguaje (sólo 8 ítems) - Efecto suelo o techo no significativos - Administración breve (10 min.)	- No mide discapacidad general - Diseñado para la población adulta general	Sin datos	Sin datos

Nota. Sens= sensibilidad; Esp= especificidad.

Intervenciones existen para el tratamiento de la EA en personas con SD

Por lo que respecta al tratamiento, aunque la EA puede ser tratada de forma farmacológica y no farmacológica, una combinación de ambas intervenciones aumenta su eficacia y, dado que la enfermedad es progresiva e irreversible, el tratamiento de las personas con demencia tipo Alzheimer está dirigido al enlentecimiento o prevención del deterioro cognitivo (Mascarenhas-Fonseca, Rufino-Navatta, Bottino y Correa-Miotto, 2015).

Existen sólo cinco fármacos aprobados por la FDA (U.S. Food and Drug Administration) para el tratamiento de la EA en la población general (López-Locanto, 2015): Donepecilo, Rivastigmina, Galantamina, Memantina y una combinación de Donepecilo y Memantina. Sin embargo, los resultados obtenidos en personas con SD han sido moderados o poco favorables (Hanney et al., 2012; Mohan, Bennett y Carpenter, 2009a; Mohan, Bennett y Carpenter, 2009b; Prasher, Adams y Holder, 2003).

Según Weksler et al. (2013), la dificultad para eliminar el β A del Sistema Nervioso Central (SNC) parece un factor importante en la demencia de inicio tardío asociado con la EA, por lo que investigaciones recientes (Mawuenyega et al., 2010; Cramer et al., 2012) sugieren que el Bexaroteno, que es un fármaco que favorece la eliminación del β A del SNC, podría beneficiar a los pacientes con inicio tardío de la EA. Por otra parte, añaden estos autores que las personas con SD con sobreproducción de β A se podrían beneficiar de drogas que redujeran su producción, tales como el Imatinib (He et al., 2010; Isobe, Sugimoto, Masuda, Hamano y Oshimi, 2009).

Una dieta sana que reduzca el nivel de colesterol y un control de los niveles de estrógenos en las mujeres con SD son áreas importantes a tener en cuenta que podrían ayudar a reducir el riesgo de desarrollar EA (Head et al., 2012).

Por otra parte, el estrés oxidativo está implicado en la fisiopatología del SD, y aunque la defensa que ejerce el organismo en contra de su toxicidad es increíble, un suplemento controlado con antioxidantes, la actividad física y el ejercicio regular podrían ser utilizados para mejorar la función cognitiva y beneficiar de forma exhaustiva a las personas con SD (Muchova, Zitnanova y Durackova, 2014).

En la investigación llevada a cabo por De la Torre et al. (2013) se apunta que una sustancia natural del té verde, el flavonol epigallocatequina-galato (EGCG), posee efectos positivos para los déficits de memoria y aprendizaje propios de las personas con SD, por lo que proponen el uso de esta sustancia como un agente terapéutico potencial para mejorar el déficit cognitivo en adultos jóvenes con SD.

Por lo que respecta a la rehabilitación cognitiva, algunas investigaciones han demostrado los beneficios de ésta, además de que el aprendizaje es posible para las personas con demencia tipo Alzheimer en la población general (Avila, Carvalho, bottino y Miotto, 2007; Small, 2012). Sin embargo, dada la escasez de estudios que examinen la eficacia de las intervenciones no farmacológicas en personas con SD y demencia, no está demostrado el beneficio de la rehabilitación cognitiva en estas personas (Mascarenhas-Fonseca et al., 2015).

Según Kalsy-Lillico (2014), las intervenciones psicológicas descritas en la literatura para la población general pueden ser adaptadas para las personas con DI con el fin de facilitarles, así como a sus cuidadores, el apoyo necesario para el entendimiento, afrontamiento y manejo del malestar conductual y emocional. La rehabilitación cognitiva tiene como objetivo optimizar el funcionamiento general de la persona, mejorar el bienestar, minimizar las pérdidas, desarrollar estrategias de afrontamiento y evitar procesos psicosociales perjudiciales (Clare, 2008). Según Bahar-Fuchs, Clare y Woods (2013), el objetivo de la rehabilitación cognitiva es afrontar directamente las dificultades cognitivas más relevantes para la persona y sus familiares (o cuidadores), así como el conocimiento y orientación de los desafíos cotidianos de su vida.

Dichos objetivos se pueden lograr a través de distintas técnicas y/o terapias, algunas de las cuales son la terapia de orientación a la realidad, la terapia de reminiscencia y la terapia de validación (Subirana-Mirete, Crusat-Basté, Cullell-Gómez, Cuevas-Pérez y Signo-Miguel, 2011). Normalmente, la terapia de orientación a la realidad se utiliza en personas con demencia moderada o grave y se realiza en sesiones grupales (Subirana-Mirete et al., 2011). Su objetivo es mejorar la orientación temporal, espacial, biográfica y social, así como trabajar las habilidades comunicativas mediante actividades cognitivas de interacción social y debate, combinadas con el uso de pautas y pistas para ayudar a la memoria (Woods, 1999). Según Woods (2002) esta terapia no

tiene en cuenta las necesidades emocionales de las personas, mientras que otros autores (Spector, Orrell, Davies y Woods, 2000) describen cierta mejoría en las medidas de cognición pero un efecto mínimo sobre las variables de comportamiento.

La terapia de reminiscencia implica el trabajo con actividades o hechos pasados con otra persona o grupos de personas, normalmente con la ayuda de materiales tangibles como fotografías o manualidades y puede ser grupal o individual (Subirana-Mirete et al., 2011). Los resultados de un estudio de Woods, Spector, Jones, Orrell y Davies (2005) demostraron mejoría en las funciones cognitivas, estado de ánimo y bienestar general de los participantes.

La terapia de validación se basa en el principio general de la validación, la aceptación de la realidad y la verdad personal de la experiencia ajena, incorporando distintas técnicas específicas (Neil y Briggs, 2008). Aunque la técnica parece reportar algún beneficio conductual, no se pueden establecer conclusiones sobre la fiabilidad de esta técnica para personas con demencia o deterioro cognitivo (Neal y Barton-Wright, 2003).

Clare, Woods, Moniz-Cook, Spector y Orrell (2003) hacen hincapié en la necesidad de identificar y distinguir tres grandes tendencias en la aproximación cognitiva: la estimulación cognitiva, el entrenamiento cognitivo y la rehabilitación cognitiva. La estimulación cognitiva implica la participación en una serie de actividades y discusiones grupales encaminadas a mejorar el funcionamiento cognitivo y social. El entrenamiento cognitivo implica la práctica guiada en un conjunto de tareas estandarizadas que tienen como objetivo abordar aspectos específicos de la cognición, como la memoria, el lenguaje, la atención o la función ejecutiva. La rehabilitación cognitiva consiste en intervenciones destinadas a abordar las dificultades prácticas específicas identificadas en la persona con demencia o el cuidador o familiar que son relevantes para la vida cotidiana y se relacionan, de alguna manera, con el deterioro cognitivo.

En la Tabla 3 se presenta un resumen de los principales tratamientos existentes.

Tabla 3. Resumen de los tratamientos para la EA en SD.

Tratamiento farmacológico (FDA) de la EA		Tratamiento no farmacológico de la EA	
Donepecilo	Elevan niveles de acetilcolina	Dieta sana y control del colesterol	
Rivastigmina		Control niveles de estrógenos en mujeres	
Galantamina		Suplemento controlado con antioxidantes	
Memantina	Bloquea actividad glutamato	Actividad física y ejercicio regular	
Donepecilo y Memantina	Combina ambos	EGCG (epigallocatequina-galato)	
Bexaroteno	Elimina β A del SNC	Rehabilitación cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> - Orientación a la realidad <ul style="list-style-type: none"> - Objetivo: mejorar la orientación temporal, espacial, biográfica y social, así como trabajar habilidades comunicativas - Demencia moderada o grave - Sesiones grupales - Mejoras en cognición - No tiene en cuenta comportamiento, ni emociones - Terapia de reminiscencia <ul style="list-style-type: none"> - Objetivo: explorar experiencias personales de forma cronológica con actividades o hechos pasados - Individual o grupal - Mejoras en cognición, estado de ánimo y bienestar general, aunque los estudios son escasos - Terapia de validación <ul style="list-style-type: none"> - Objetivo: validación, aceptación de la realidad y la verdad personal de la experiencia ajena, incorporando técnicas específicas - Beneficios conductuales, aunque No existen pruebas suficientes de ensayos aleatorios para establecer conclusiones fiables
Imanitib	Reduce producción β A		

Es necesaria, por lo tanto, una intervención adaptada a la persona, que tenga en cuenta especialmente sus condiciones de salud y circunstancias sociales que le rodean, y que esté orientada al análisis de la conducta, la emoción, la cognición y la estimulación. (Kalsy-Lillico, Adams y Oliver, 2012).

Discusión

El hecho de que conocer los factores de riesgo pueda ayudar a determinar la probabilidad de las personas o la población de desarrollar la enfermedad no significa que todas las personas con esos factores necesariamente desarrollen la enfermedad, ni tampoco que personas sin los citados factores no puedan desarrollar la enfermedad (Mausner y Kramer, 1985). Según la revisión realizada, la edad avanzada es el único factor que se relaciona de forma concluyente con un aumento en el riesgo de padecer EA (Bush y Beail, 2004).

La triplicación del gen APP en el cromosoma 21 parece ser un factor necesario pero no suficiente para explicar el inicio de la EA y su progresión (Zigman y Lott, 2007). El alelo $\epsilon 4$ de la APOE es posiblemente el factor de riesgo genético más robusto para la EA, estando presente en, aproximadamente, un 50% de las personas con un inicio tardío de la enfermedad (Ringman et al., 2014). Así, tener una copia del alelo reduce la edad en la que se manifiestan los síntomas de la EA, y tener dos copias la reduce todavía más. Pero el APOE también juega un papel importante en el transporte de lípidos, en la inflamación y en otros procesos psicológicos, por lo que no está claro el mecanismo más crítico atribuido a la EA (Ringman et al., 2012).

Aunque no todos los investigadores coinciden en la importancia del estrés oxidativo como factor de riesgo (Hayn et al., 1996), el gen para la superóxido dismutasa, una enzima involucrada en la reducción del daño oxidativo en el cerebro, también se encuentra en el cromosoma 21, lo que sugiere la implicación de la disfunción de los mecanismos de reparación del daño oxidativo en el desarrollo de la patología (Lott y Head, 2001).

La noción de que la actividad cognitiva influye en el desarrollo de la patología de la EA es apoyada por los recientes hallazgos (Landau et al., 2012), donde personas mayores cognitivamente normales con mayor participación en actividades mentales

complejas mostraron menos atrofia del hipocampo, que es un biomarcador de la patología de la EA. Estos autores sugieren que el estilo de vida que se encuentra en las personas con alta participación cognitiva puede prevenir o enlentecer la deposición del β A 1-42 implicado en la EA.

Los mecanismos por los que un mejor funcionamiento psicológico de los padres y una relación más estrecha entre padres e hijos se traducen en un período de décadas en la mejora de la salud y la capacidad funcional, la disminución de los problemas de conducta y una menor probabilidad de demencia también merecen estudios futuros. Hipótesis plausibles deberían incluir más educación, más vigilancia sobre los problemas de salud y mayores niveles de apoyo de los padres a favor de los adultos con síndrome de Down, todo ello potenciado por relaciones familiares más cercanas y un mejor funcionamiento psicológico (Esbensen et al., 2013).

Existen pruebas sustanciales en los modelos para las enfermedades neurodegenerativas de que la combinación de ejercicio físico y cognitivo puede mejorar la función de la memoria y aminorar, al menos en parte, los principales fenotipos de la enfermedad asociados con la EA. Esto es importante ya que estas enfermedades son multifactoriales y, por tanto, una estrategia de tratamiento pleiotrópico, que puede afectar potencialmente a múltiples fenotipos por diversas vías celulares y moleculares, podría ser más adecuada (Fischer, 2015).

Los resultados en una investigación de Phillips, Baktir, Das, Lin y Salehi (2015) sugieren que el ejercicio físico moderado, dentro de los límites de la persona, bien tolerado y que favorezca la adhesión, puede usarse para mejorar la función cognitiva y reducir la pendiente del deterioro cognitivo en las personas con demencia de EA.

Por lo que respecta a la evaluación, en la actualidad, no hay una batería de tests neuropsicológicos considerados como la mejor opción para su utilización con adultos con SD (Cooper et al., 2014). El acuerdo en la utilización de un instrumento merece la pena, no sólo para la investigación y la evaluación de la demencia, sino también para otros temas relacionados con la demencia en la discapacidad intelectual, como por ejemplo contribuir a clarificar la estimación de la prevalencia de la demencia en la DI (Zeilinger et al., 2013).

En los artículos de revisión, los instrumentos se recomiendan, de forma repetitiva, basándose en la cantidad de evaluaciones disponibles y en la frecuencia del uso de esos instrumentos en la investigación (McGuire, White y Hardardottir, 2006; Strydom y Hassiotis, 2003). Aunque es innegable que la evaluación es crucial para el uso adecuado de un instrumento, ésta puede conducir a engaño (Zeilinger et al., 2013). Por ejemplo, cuando se recomienda un instrumento por su fiabilidad es importante considerar qué tipo de evidencias de fiabilidad están disponibles. Una alta consistencia interna sólo indica que todos los ítems tienen una alta correlación dentro del instrumento y que, por lo tanto, evalúan el mismo concepto. Esta dimensión de fiabilidad no es necesariamente un criterio de calidad a la hora de determinar aspectos multidimensionales. Es importante prestar especial atención a las propiedades psicométricas descritas y si éstas son suficientes y adecuadas cuando los diferentes instrumentos son evaluados y recomendados (Zeilinger, Nader, Brehmer-Rinderer, Koller y Weber, 2013).

No existe un MMSE o un instrumento equivalente ampliamente utilizado para la evaluación de las personas con SD (Nieuwenhuis-Mark, 2009), por lo que en el futuro sería aconsejable abandonar el uso de un solo instrumento para diagnosticar la EA en esta población, así como aceptar que necesitamos utilizar una serie de evaluaciones para comprender completamente la naturaleza del proceso que está afectando a la persona (Hanney et al., 2009).

Una evaluación precisa y temprana de la demencia tiene un impacto positivo no sólo en la persona afectada, sino también en su entorno y en su calidad de vida, algo que sólo es posible si se utilizan los instrumentos adecuados (Zeilinger et al., 2013). Por ello, diferentes autores (Burt y Aylward, 2000; Nieuwenhuis-Mark, 2009) recomiendan un *screening* anual para las personas con SD a partir de los 35 años, con posibilidad de hacerlo más extensivo si fuera necesario.

Como en la población general, los resultados de cualquier test no tienen significado si se consideran de forma aislada, sin tener en cuenta el contexto. En personas con DI severa y profunda, que normalmente quedan fuera del rango de puntuaciones en la mayoría de las pruebas, la evaluación de las habilidades cognitivas y conductuales puede no ser posible, siendo necesaria la utilización de otros aspectos de la historia y presentación de la persona, tales como el desarrollo de los síntomas

neurológicos (Hanney et al., 2009). Muchos investigadores utilizan el diagnóstico basado en el propio juicio clínico como el “estándar de oro”, lo que da como resultado más diagnósticos positivos en adultos con SD que a través de instrumentos de evaluación (Burt et al., 2005).

Teniendo en cuenta la gran variabilidad clínica, las alarmas más evidentes detectadas por los familiares o cuidadores son, principalmente, el aislamiento social, la pérdida de interés y la fatiga, a la vez que un déficit creciente en el propio cuidado y en la habilidad para comprender las reglas sociales de la actividad diaria (Ghezzi et al., 2014).

Con relación a los criterios diagnósticos, en el estudio de Strydom et al. (2013), sobre la validez y fiabilidad del diagnóstico de la demencia en adultos con DI, hallaron que los criterios del ICD-10, DSM-IV y DC-LD mostraban una considerable fiabilidad inter-observadores, especificidad y validez predictiva.

Aunque hay poca evidencia en la literatura actual sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad de las intervenciones farmacológicas para la demencia en adultos con DI, el tratamiento de la demencia debería implicar un abordaje tanto farmacológico como no farmacológico (Moran et al., 2013), debiendo incluir el farmacológico medicamentos que reduzcan la progresión del deterioro cognitivo, métodos de neuroprotección y la curación de la enfermedad, así como fármacos que sirvan de ayuda para las conductas anómalas afectivas y/o psicóticas, como por ejemplo, la Risperidona, un fármaco antipsicótico, que ha demostrado reducir significativamente la agitación, agresión y los síntomas asociados a la psicosis en personas de la población general con EA (De Deyn et al., 2005; Rabinowitz, Katz, De Deyn, Greenspan y Broday, 2007).

Los fármacos aprobados por la FDA elevan los niveles de acetilcolina (el Donepecilo, Rivastigmina y Galantamina) o bloquean la actividad del neurotransmisor del glutamato (la Memantina), y los datos obtenidos con ellos son limitados y sesgados por ser estudios con muestras pequeñas, por la no utilización del doble ciego y por los criterios de inclusión utilizados (Moran et al., 2013).

Los efectos positivos demostrados de la EGCG sobre los déficits de memoria y aprendizaje dan lugar a especulaciones sobre lo beneficioso que podría llegar a ser si se

emparejara con intervenciones que además incrementaran la plasticidad, como por ejemplo la estimulación cognitiva (De la Torre et al., 2013).

Existe una necesidad urgente de que se identifique el modo, la intensidad y la duración óptima del ejercicio físico que podría producir cambios en la patología relacionada con la EA (Phillips et al., 2015), ya que varios estudios han sugerido que actividades que combinen varias modalidades son más efectivas para la mejora cognitiva en las personas que intervenciones que enfatizan sólo una modalidad (Colcombe y Kramer, 2003; Smith et al., 2010).

Debido a la alta probabilidad de la EA en personas con SD y a la incertidumbre respecto a la eficacia de los tratamientos farmacológicos, resulta de gran importancia la rehabilitación cognitiva centrada en la prevención y atenuación del desarrollo de la EA, llevada a cabo desde los primeros signos clínicos de la enfermedad e, incluso, antes de la confirmación de la neurodegeneración (Mascarenhas-Fonseca et al., 2015). Para ello, es muy importante el reconocimiento de los primeros signos de la EA en la persona con SD que, en muchas ocasiones, pueden traducirse como cambios en la personalidad y en el comportamiento, ya que pueden ser la clave para una intervención temprana y un mejor pronóstico de la enfermedad (Ball et al., 2006).

En la demencia, aunque por definición ya están presentes niveles significativos de deterioro cognitivo y funcional, existe una sólida justificación para los enfoques de rehabilitación dirigidos a mantener el bienestar y reducir la discapacidad funcional. La intervención centrada en la cognición ha sido durante mucho tiempo una característica importante en la atención a la demencia y es preciso continuar investigando para incrementar nuestra comprensión de los factores neurobiológicos y psicosociales que interactúan en el deterioro cognitivo y en la discapacidad funcional, y aplicar dicho conocimiento al desarrollo de intervenciones más eficaces dirigidas a la prevención y a la rehabilitación (Clare, 2011).

Inicialmente, las intervenciones no farmacológicas deberían ir dirigidas siempre hacia el tratamiento de los síntomas conductuales y psicológicos que surgen en la fase media de la demencia, y pueden incluir el uso de actividades conocidas y preferidas por la persona con DI, además de confort, actividades musicales, prácticas espirituales o religiosas, aromaterapia, masajes, etc. (De Vreese et al., 2012). Aunque, por otra parte,

los enfoques conductuales, para tratar algunos de los síntomas de la demencia, también han sido objeto de muchos estudios en las últimas décadas y se han encontrado pocas evidencias de la efectividad de este tipo de tratamientos o, como mínimo, de que sus resultados se mantengan mientras los efectos degenerativos de la enfermedad siguen avanzando (Subirana-Mirete et al., 2011).

Conclusiones

No está claro si los factores de riesgo para la EA en personas con SD son los mismos que para la EA en la población general. En general, los factores de protección están comprometidos en las personas con DI, bien debido a las características clínicas de la enfermedad subyacente, o bien debido a factores ambientales (incluyendo deprivación social y escasa estimulación). Por lo tanto, son necesarios futuros estudios que investiguen los factores de riesgo para la EA en personas con SD, ya que podrían indicarnos tratamientos preventivos más efectivos (Mascarenhas-Fonseca et al., 2015).

Como la atención a las personas con SD ha mejorado significativamente, incluyendo los tratamientos médicos, políticas educativas, actitudes sociales, mejores apoyos y servicios avanzados, también lo ha hecho su esperanza de vida que, desafortunadamente, les ha puesto en un alto riesgo de desarrollar EA. Aunque ese riesgo ha sido reconocido, la conciencia es todavía baja, y solo unos pocos modelos de SD+EA han sido explorados y adecuadamente probados. Estudios prospectivos más amplios en la población con SD son necesarios para entender los procesos biológicos que controlan la enfermedad (Hartley et al., 2015).

En conjunto, es evidente la necesidad de una escala de evaluación validada y completa para los síntomas conductuales y psicológicos de la demencia tipo Alzheimer en el SD. La limitada comprensión actual y la gran cantidad de informes inconsistentes ilustran la vital importancia de una escala de evaluación de “todo incluido”, que no omita ítems específicos de estos síntomas de antemano, y que se centre en los cambios individuales producidos a lo largo del tiempo, diferenciando esos cambios del comportamiento típico de la persona (Dekker et al., 2015).

La NTG insta a los profesionales de la salud a realizar un diagnóstico de la demencia de forma sistemática y concienzuda, a fin de no cerrar prematuramente una

ventana a la oportunidad de descubrir condiciones potencialmente modificables y tratables (Moran et al., 2013).

Es necesaria una mayor investigación para determinar si programas de *screening* a largo plazo para la EA, u otras formas de demencia, en adultos con SD serían clínicamente efectivos o económicamente rentables. Actualmente, no se ha validado ninguna prueba de *screening* rápida en esta población, ni a qué edad debería aplicarse. Parece que una única prueba unidimensional no sería suficiente, por lo que sería necesaria la combinación de una evaluación clínica detallada, la información facilitada por los informantes y una evaluación neuropsicológica estandarizada, para mejorar la precisión diagnóstica (O’Caoimh et al., 2013).

En la actualidad, no hay intervenciones que hayan demostrado su efectividad, tanto en la prevención de la demencia tipo Alzheimer en personas con SD como en su tratamiento (Cooper et al., 2014). Por lo cual, y en ausencia de estrategias formales implementadas para el cuidado de los adultos, es probable que: a) muchas personas con SD no sean regularmente evaluadas; b) las intervenciones sólo se introduzcan cuando los problemas ya sean clínicamente aparentes, retrasando así el inicio de los tratamientos; c) las diferentes condiciones se traten de forma aislada; y d) los problemas de salud no tratados puedan resultar complicaciones adicionales (Glasson et al., 2014). La prevención puede ser el enfoque más prometedor para el envejecimiento de las personas con SD, y debería incluir intervenciones farmacológicas y no farmacológicas (Head et al., 2012).

Los factores de estilo de vida pueden ayudar a prevenir o retrasar el deterioro cognitivo en la vejez (Clare, 2011), lo cual favorece la identificación y evaluación de las intervenciones que pueden prevenir dicho deterioro, tanto para las personas mayores como para aquellas con deterioro cognitivo leve (DCL). Necesitamos, por lo tanto, encontrar maneras de asegurarnos que esas intervenciones se trasladen a sus vidas, siendo una opción el trabajo en la propia casa de la persona, pudiendo, de esta forma, controlar tareas, asuntos o comportamientos que forman parte de su vida. Actuando así, sería de gran ayuda adoptar un abordaje flexible que identificara y construyera las estrategias de afrontamiento que la persona utiliza, a la vez que adoptase los métodos más útiles para la persona.

La NTG propone que la mayor parte del tratamiento debería ser no farmacológico, mediante estrategias de comunicación, medioambientales y de comportamiento (Moran et al., 2013). Es sumamente importante explorar nuevas intervenciones, así como posibles enfoques profilácticos que faciliten a la persona con SD la mejor oportunidad probable para envejecer con dignidad. Tales intervenciones, junto con un mayor estudio del envejecimiento, la demencia y la EA en el SD, es posible que sean de vital importancia para la comprensión de la enfermedad (Head et al., 2012).

En resumen, consideramos conveniente destacar:

1. Respecto a las variables asociadas con un mayor riesgo de sufrir EA en personas con SD, existe toda una combinación de factores que pueden contribuir a la EA (Lott y Head, 2001), y un mejor conocimiento de los más relevantes pueden jugar un papel importante en la prevención primaria (previniendo la enfermedad), en la prevención secundaria (previniendo secuelas predecibles de la enfermedad) y en la prevención terciaria (previniendo complicaciones predecibles de las últimas fases de la enfermedad) (Zigman y Lott, 2007).
2. En cuanto a los instrumentos de evaluación para el diagnóstico de la EA en personas con SD, el diagnóstico sería más fácil si se utilizara una batería de tests estandarizados, con suficientes evidencias de fiabilidad y validez (Nieuwenhuis-Mark, 2009). El diagnóstico de la EA nunca debe realizarse de forma prematura, sin un exhaustivo análisis de otros posibles factores que podrían estar contribuyendo a la enfermedad y que son, potencialmente, corregibles (Moran et al., 2013).
3. Por lo que respecta a las intervenciones que existen para el tratamiento, no queda claro que las personas con SD y EA se beneficien de la rehabilitación cognitiva u otras intervenciones, ya que los estudios son escasos y presentan limitaciones y, además, ninguno se centra en la rehabilitación cognitiva en personas con SD. Futuros estudios deberían explorar la rehabilitación cognitiva, centrándose en la eficacia de estrategias compensatorias y restauradoras, aprendizaje sin error, recuperación espaciada, asociaciones nombre-cara, formación de imágenes visuales, uso de señales, categorización,

organización jerárquica, estrategias internas y externas, entrenamiento computerizado, imágenes funcionales de resonancias magnéticas, rehabilitación combinada con psicoterapia, rehabilitación incluyendo a los miembros de la familia, psico-educación, generalización a la vida cotidiana y el mantenimiento de los beneficios a largo plazo. Existe una necesidad urgente de este tipo de estudios que apoyen y justifiquen las actuales prácticas terapéuticas en este área (Mascarenhas-Fonseca et al., 2015).

La principal fortaleza de este trabajo radica en que responde a la frecuente demanda de los profesionales de la salud por disponer de información precisa y rigurosa acerca de los instrumentos disponibles para la evaluación de la EA en personas con SD. Con tal fin, este trabajo pretende asesorar a estos profesionales haciendo una valoración de las propiedades psicométricas de los diferentes instrumentos existentes, además de otras consideraciones que se han de tener en cuenta en el diagnóstico de la EA en personas con SD. El trabajo también ofrece información relativa a los tratamientos que se están utilizando en el abordaje de esta enfermedad en este colectivo y de su eficacia.

Por lo que respecta a las limitaciones, entre ellas cabe señalar que el acceso a las bases de datos, realizado desde el portal de la Universidad de Oviedo, no siempre ha posibilitado la descarga de algunos artículos de interés, al estar restringido su acceso a pago previo. Además, no todos los autores a los que se solicitó acceso a sus artículos respondieron a las solicitudes remitidas. De este modo, somos conscientes de que se ha producido una pérdida de información que, posiblemente, hubiera resultado de interés para su inclusión en este trabajo (por ejemplo, la tabla de los criterios para el diagnóstico de la demencia según el DC-LD, que ha sido imposible localizar).

En cuanto a las líneas futuras de investigación, consideramos necesario profundizar en el conocimiento de los posibles factores de riesgo y protección frente a la EA en las personas con SD. Además, se constata la necesidad de realizar estudios que demuestren la validez de los instrumentos de evaluación de la demencia tipo Alzheimer en personas con SD, a fin de disponer de una evaluación rigurosa y sistemática, así como la validación de instrumentos adaptados a población española. Ítem más, urgen investigaciones que corroboren la efectividad de los diferentes tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos, para la EA en las personas con SD.

Referencias

- Albert, M. y Cohen, C. (1992). The test for severe impairment: An instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40, 449-453.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5ª ed.). Arlington VA: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). DSM-IV-TR: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Masson.
- Avila, R., Carvalho, I.A., Bottino, C.M. y Miotto, E.C. (2007). Neuropsychological rehabilitation in mild and moderate Alzheimer's disease patients. *Behavioural Neurology*, 18(4), 225-233.
- Bahar-Fuchs, A., Clare, L. y Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 5(6), CD003260.
- Ball, S.L., Holland, J., Huppert, F.A., Treppner, P., Watson, P.C. y Hon, J. (2004). The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 611-620.
- Ball, S.L., Holland, A.J., Hon, J., Huppert, F.A., Treppner, P. y Watson, P.C. (2006). Personality and behavior changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: Findings from a prospective population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 21, 661-673.
- Benejam, B. (2009). Síntomas de demencia en el síndrome de Down. *Revista Médica Internacional sobre el síndrome de Down*, 13(2), 18-21.
- Benejam, B., Fortea, J., Molina-López, R. y Videla, S. (2015). Patterns of performance on the Modified Cued Recall Test in Spanish adults with Down syndrome with and without dementia. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 120(6), 481-489.
- Bittles, A.H. y Glasson, E.J. (2004). Clinical, social and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46, 282-286.

- Borrel, J.M. (2012). Cuidados de salud en el adulto con síndrome de Down. *Revista Española de Pediatría Clínica e Investigación*, 68(6), 448-485.
- Burt, D.B. y Aylward, E.H. (1998). *Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability*. Washington, D.C.: American Association of Mental Retardation.
- Burt, D.B. y Aylward, E.H. (2000). Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. Working Group for the Establishment of Criteria for the Diagnosis of Dementia in Individuals with Intellectual Disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 44, 175-180.
- Burt, D.B., Primeaux-Hart, S., Loveland, K.A., Cleveland, L.A., Lewis, K.R., Lesser, J., ... Pearson, P.L. (2005). Comparing dementia diagnostic methods used with people with intellectual disabilities. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities*, 2, 94-115.
- Bush, A. y Beail, N. (2004). Risk factors for dementia in people with Down syndrome: issues in assessment and diagnosis. *American Journal on Mental Retardation*, 109, 83-97.
- Buschke, H. (1984). Cued recall in amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433-440.
- Carmona-Romero, N. (2012). Envejecimiento y demencia en el Síndrome de Down. *Informaciones psiquiátricas*, 208(2), 215-237.
- Clare, L. (2008). *Neuropsychological rehabilitation and people with dementia*. New York: Psychology Press.
- Clare, L. (2011). Intervención de la memoria en el envejecimiento y las demencias. En O. Bruna, T. Roig, M. Puyuelo, C. Junqué y A. Ruano (Eds.), *Rehabilitación Neuropsicológica: intervención y práctica clínica*. Barcelona: Elsevier Masson.
- Clare, L., Woods, B., Moniz-Cook, E., Spector, A. y Orrell, M. (2003). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *The Cochrane Library*, 4. Chichester: John Wiley and Sons Ltd.
- Colcombe, S., Kramer, A.F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychological Science*, 14(2), 125-130.

- Cooper, S.A., Caslake, M., Evans, J., Hassiotis, A., Jahoda, A., McConnachie, A., ... Sullivan, F. (2014). Toward onset prevention of cognitive decline in adults with Down syndrome (the TOP-COG study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, *15*(202), 1-14.
- Coppus, A., Evenhuis, H., Verberne, G.J., Visser, F., van Gool, P., Eikelenboom, P. y van Duijn, C. (2006). Dementia and mortality in person with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *50*(10), 768-777.
- Cramer, P.E., Cirrito, J.R., Wesson, D.W., Lee, C.Y., Karlo, J.C., Zinn, A.E., ... Landreth, G.E. (2012). ApoE-directed therapeutics rapidly clear β -amyloid and reverse deficits in AD mouse models. *Science*, *335*(6075), 1503-1506.
- Dalton, A. y Fedor, B. (1998). Onset of dyspraxia in aging persons with Down syndrome: Longitudinal studies. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, *23*(1), 13-24.
- Deb, S., Hare, M., Prior, L. y Bhaumik, S. (2007). The dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities. *British Journal of Psychiatry*, *190*, 440-444.
- Dekker, A.D., Strydom, A., Coppus, A.M.W., Nizetic, D., Vermeiren, Y., Naudé, P.J.W., ... De Deyn, P.P. (2015). Behavioural and psychological symptoms of dementia in Down syndrome: Early indicators of clinical Alzheimer's disease? *Cortex*, *73*, 36-61.
- De Deyn, P.P., Katz, I., Brodaty, H., Lyons, B., Greenspan, A. y Burns, A. (2005). Management of agitation, aggression, and psychosis associated with dementia: a pooled analysis including three randomized, placebo-controlled double-blind trials ins nursing home residents treated with risperidone. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *107*(6), 497-508.
- De la Torre, R., De Sola, S., Pons, M., Duchon, A., Martínez de Lagran, M., Farré, M., ... Dierssen, M. (2013). Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Molecular Nutrition and Food Research*, *58*(2), 278-288.
- De Vreese, L.P., Mantesso, U., De Bastiani, E., Weger, E., Marangoni, A.C. y Gomiero, T. (2012). Impact of dementia-derived nonpharmacological intervention procedures on cognition and behavior in older adults with intellectual disabilities:

- a 3-year follow-up study. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities*, 9(2), 92-102.
- Down España. (2010). *Con motivo del Día Mundial del Alzheimer*. Recuperado de [sindromedown.net](http://www.sindromedown.net): http://www.sindromedown.net/wp-content/uploads/2015/01/621_1_down.pdf
- Esbensen, A.J., Mailick, M.R. y Silverman, W. (2013). Long-term impact of parental well-being on adult outcomes and dementia status in individuals with Down syndrome. *American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*, 118(4), 294-309.
- Esteba-Castillo, S., Dalmau-Bueno, A., Ribas-Vidal, Vilà-Alsina, M., Novell-Alsina, R. y García-Alba, J.(2013). Adaptación y validación del Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS) en población española con discapacidad intelectual. *Revista de Neurología*, 57(8), 337-346.
- Evenhuis, H.M., Henderson, C.M., Beange, H., Lennox, N. y Chicoine, B. (2000). *Healthy ageing- Adults with Intellectual Disabilities: Physical Health Issues*. World Health Health Organization, Ginebra, Suiza.
- Evenhuis, H.M., Kengen, M.M.F. y Eurlings, H.A.L. (1990). *Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons*. Zwammerdam, The Thetherlands: Hooge Burch.
- Evenhuis, H.M., Kengen, M.M.F. y Eurlings, H.A.L. (2007). *Dementia Questionnaire for people with learning disabilities (DLD). Uk adaptation*. Antonio, TX: Harcourt Assessment.
- Farriols, C. (2012). Aspectos específicos del envejecimiento en el síndrome de Down. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down*, 16(1), 3-10.
- Felstrom, A., Mulryan, N., Reidy, J., Staines, M. y Hillery, J. (2005). Refining diagnoses: applying the DC-LD to an Irish population with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(11), 813-819.
- Fernández-Ríos, L. y Buela-Casal, G. (2009). Standards for the preparation and writing of Psychology review articles. *International Journal of Clinical and Health Psychology*, 9(2), 329-344.

- Finlay, W.M. y Lyons, E. (2001). Methodological issues in interviewing and using self-report questionnaires with people with mental retardation. *Psychological Assessment, 13*, 319-335.
- Fischer, A. (en prensa). Environmental enrichment as a method to improve cognitive function. What can we learn from animal models? *Neuroimage*. Recuperado de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811915010617>
- Flórez, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revista síndrome de Down, 27*, 63-76.
- Garvía, B. (2014). Trastornos mentales en el síndrome de Down. *Revista síndrome de Down vida adulta, 17*. Recuperado de <http://www.sindromedownvidaadulto.org/revista-de-adultos-n-17-junio-2014/>
- Gedye, A. (1995). *Dementia Scale for Down Syndrome*. Vancouver, BC: Gedye Research and Consulting.
- Ghezzo, A., Salvioli, S., Solimando, M.C., Palmieri, A., Chiostergi, C., Scurti, M., ... Franceschi, C. (2014). Age-related changes of adaptive and neuropsychological features in persons with Down syndrome. *Plos One, 9*(11), 1-21.
- Glasson, E.J., Dye, D.E. y Bittles, A.H. (2014). The triple challenges associated with age-related comorbidities in Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research, 58*, 393-398.
- Hanney, M.L., Tyrer, S.P. y Moore, P.B. (2009). Overview of the Neuropsychological assessment of dementia and intellectual disability. En V.P. Prasher (Ed.), *Neuropsychological assessments of dementia in Down syndrome and intellectual disabilities*. London: Springer-Verlag.
- Hanney, M., Prasher, V., Williams, N., Jones, E.L., Aarsland, D., Corbett, A., ... Ballard, C. (2012). Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet, 379*(9815), 528-536.
- Hartley, D., Blumenthal, T., Carrillo, M., DiPaolo, G., Esralew, L., Gardiner, K., ... Wisniewski, T. (2015). Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimer and Dementia, 11*, 700-709.

- Haxby, J.V. (1989). Neuropsychological evaluation of adults with Down syndrome: Patterns of selective impairment in adults non-demented old adults. *Journal of Mental Deficiency Research*, 33, 193-210.
- Hayn, M., Dremser, K., Singewald, N., Cairns, N., Nemethova, M., Lubec, B. y Lubec, G. (1996). Evidence against the involvement of reactive oxygen species in the pathogenesis of neuronal death in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Life Science*, 59, 537-544.
- He, G., Luo, W., Li, P. Remmers, C., Netzer, W.J., Hendrick, J., ... Greengard, P. (2010). Gamma-secretase activating protein is a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Nature*, 467(7311), 95-98.
- Head, E., Silverman, W., Patterson, D. y Lott, I.T. (2012). Aging and Down syndrome. *Current gerontology and Geriatrics Research*, 2012, 1-6.
- Hermans, H. y Evenhuis, H.M. (2014). Multimorbidity in older adults with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 35, 776-783.
- Holland, A.J. (1995). Down's syndrome and the links with Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 59, 111-114.
- Holland, A.J. y Ball, S.L. (2009). The Cambridge Examination for Mental Disorders of older people with Down Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS). En V.P. Prasher (Ed.), *Neuropsychological assessments of dementia in Down syndrome and intellectual disabilities* (pp. 107-127). Londres: Springer-Verlag.
- Hoshino, T., Kamino, K. y Matsumoto, M. (2002). Gene dose effect of the APOE-epsilon4 allele on plasma HDL cholesterol level in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, 23(1), 41-45.
- Isbir, T., Agachan, B., Yilmaz, H., Aydin, M., Kara, I., Eker, E. y Eker, D. (2001). Apolipoprotein-E gene polymorphism and lipid profiles in Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*, 16(2), 77-81.
- Isobe, Y., Sugimoto, K. Masuda, A. Hamano, Y. y Oshimi, K. (2009). Central nervous system is a sanctuary site for chronic myelogenous leukaemia treated with imatinib mesylate. *Internal Medicine Journal*, 39(6), 408-411.
- Jankowsky, J.L., Melnikova, T., Fadale, D.J., Xu, G.M., Slunt, H.H., Gonzales, V., ... Savonenko, A.V. (2005). Environmental enrichment mitigates cognitive deficits

in a mouse model of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 25, 5217-5224.

- Jones, E.L., Mok, K., Hanney, M., Harold, D., Sims, R., Williams, J. y Ballard, C. (2013). Evidence that PICALM affects age at onset of Alzheimer's dementia in Down syndrome. *Neurobiology of Aging*, 34(10), 2441.e1-2441e5.
- Jozsvai, E., Kartakis, P. y Gedye, A. (2009). Dementia Scale for Down Syndrome. En V.P. Prasher (Ed.), *Neuropsychological assessments of dementia in Down syndrome and intellectual disabilities* (pp. 53-66). Londres: Springer-Verlag.
- Kalsy-Lillico, S., Adams, D. y Oliver, C. (2012). Older adults with intellectual disability: Issues in ageing and dementia. En E. Emerson, C. Hatton, J. Bromley, A. Craine, R. Gone y K. Dickinson (Eds.), *Clinical Psychology and People with Intellectual Disabilities* (pp. 359-391). Chichester, Reino Unido: Wiley.
- Kalsy-Lillico, S. (2014). Living life with dementia: Enhancing Psychological wellbeing. En Karen Watchman (Ed.), *Intellectual Disability and Dementia: Research into Practice* (pp. 94-112). Londres: Jessica Kingsley Publishers.
- Key, A.P. y Dykens, E.M. (2014). Event-related potential index of age-related differences in memory processes in adults with Down syndrome. *Neurobiology of Aging*, 35(1), 247-253.
- Krinsky-McHale, S.J., Devenny, D.A., Kittler, P. y Silverman, W. (2008). Selective attention deficits associated with mild cognitive impairment and early stage Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 113, 369-386.
- Landau, S.M., Marks, S.M., Mormino, E.C., Rabinovici, G.D., Ph, H., O'Neil, J.P.... Jagust, W.J. (2012). Association of lifetime cognitive engagement and low β -amyloid deposition. *Archives of Neurology*, 69(5), 623-629.
- Launer, L.J., White, L.R., Petrovitch, H., Ross, G.W. y Curb, J.D. (2001). Cholesterol and neuropathologic markers of AD: a population-based autopsy study. *Neurology*, 57(8), 1447-1452.
- Loane, M., Morris, K., Addor, M.C., Arriola, L., Budd, J. y Doray, B. (2013). Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *European Journal of Human Genetics*, 21, 27-33.

- López-Locanto, Ó. (2015). Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. *Archivos de Medicina Interna*, 37(1), 61-67.
- Lesko, L.J. y Atkinson, A.J. (2001). Use of biomarkers and surrogate endpoints in drug development and regulatory decision making: criteria, validation, strategies. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 41, 347-366.
- Lott, I.T. y Head, E. (2001). Down syndrome and Alzheimer's disease: a link between development and aging. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 7, 172-178.
- Malea-Fernández, I., García-Ramos, R., Corbí-Caro, P., Alemany-Peñarrubia, C., Fernández-O'Donnell, C. y Castelló-Pomares, M.L. (2014). Neurología y Síndrome de Down. Desarrollo y atención temprana. *Revista Española de Pediatría*, 68(6), 409-414.
- Mascarenhas-Fonseca, L., Rufino-Navatta, A.C., Bottino, C.M.C. y Correa-Miotto, E. (2015). Cognitive rehabilitation of dementia in adults with Down syndrome: a review of non-pharmacological interventions. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 5, 330-340.
- Mausner, J.S. y Kramer, S. (1985). Mausner and Bahn epidemiology: an introductory text. Philadelphia, PA: W.B. Saunders.
- Mawuenyega, K.G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J.C., ... Bateman, R.J. (2010). Decreased clearance of CNS beta-amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, 330(6012), 1774-1776.
- McCarron, M., Gill, M., McCallion, P. y Begley, C. (2005). Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(7), 560-566.
- McGuire, B.E., Whyte, N. y Hardardottir, D. (2006). Alzheimer's disease in Down syndrome and intellectual disability: A review. *Irish Journal of Psychology*, 27(3-4), 114-129.
- Mocerri, V.M., Kukull, W.A., Emanuel, I. van Belle, G., Starr, J.R., Schellenberg, G.D., ... Larson, E.B. (2001). Using census data and birth certificates to reconstruct the early-life socioeconomic environment and the relation to the development of Alzheimer's disease. *Epidemiology*, 12, 383-389.

- Mohan, M., Bennet, C. y Carpenter, P.K. (2009a). Rivastigmine for dementia in people with Down syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21(1), CD007658.
- Mohan, M., Bennet, C. y Carpenter, P.K. (2009b). Galantamine for dementia in people with Down syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 21(1), CD007656.
- Moran, J.A., Rafii, M.S., Keller, S.M., Singh, B.K. y Janicki, M.P. (2013). The National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices consensus recommendations for the evaluation and management of dementia in adults with intellectual disabilities. *Mayo Clinic Proceedings*, 88(8), 831-840.
- Muchova, J., Zitnanova, I. y Durackova, Z. (2014). Oxidative stress and Down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy? *Physiological Research*, 63, 535-542.
- Mullins, D., Daly, E., Simmons, A., Beacher, F., Foy, C.M.L., Lovestone, S., ... Murphy, D.G. (2013). Dementia in Down's syndrome: an MRI comparison with Alzheimer's disease in the general population. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5(19), 1-13.
- Mulryan, N.M., Tyrrell, J.F., Cosgrove, M., Reilly, E.M., McCallion, P. y McCarron, M. (2009). The test for Severe Impairment. En V.P. Prasher (Ed.), *Neuropsychological assessments of dementia in Down syndrome and intellectual disabilities* (pp. 129-142). Londres: Springer-Verlag.
- Nakamura, E. y Tanaka, S. (1998). Biological ages of adult men and women with Down's syndrome and its changes with aging. *Mechanisms of Ageing and Development*, 105, 89-103.
- Neal, M. y Barton-Wright, P. (2003). Validation therapy for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD001394.
- Neal, M. y Briggs, M. (2000). Validation therapy for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD001394.
- Ness, S., Rafii, M., Aisen, P., Krams, M., Silverman, W. y Manji, H. (2012). Down's syndrome and Alzheimer disease: towards secondary prevention. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11, 655-656.

- Nieuwenhuis-Mark, R.E. (2009). Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: Problems and possible solutions. *Research in Developmental Disabilities, 30*, 827-838.
- O'Caoimh, R., Clune, Y. y Molloy, D.W. (2013). Screening for Alzheimer's Disease in Down's syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease and Parkinsonism, S7(001)*, 1-6.
- Organización Mundial de la Salud. (1992). *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*. Ginebra: World Health Organization.
- Parajua-Pozo, J.L. y Casis-Arguea, S. (2000). Síndrome de Down y demencia. *Revista de Neurología, 31(2)*, 126-128.
- Phillips, C., Baktir, M.A., Das, D., Lin, B. y Salehi, A. (2015). The link between physical activity and cognitive dysfunction in Alzheimer disease. *Physical Therapy, 95(7)*, 1046-1060.
- Prasher, V.P. (2009). The Adaptive Behavior Dementia Questionnaire (ABDQ). En V.P. Prasher (Ed.), *Neuropsychological assessments of dementia in Down syndrome and intellectual disabilities* (pp. 163-176). Londres: Springer-Verlag.
- Prasher, V.P., Adams, C. y Holder, R. (2003). Long term safety and efficacy of donepezil in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: open label study. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 18(6)*, 549-551.
- Prasher V.P., Farooq, A. y Holder, R. (2004). The adaptive Behaviour Dementia Questionnaire (ABDQ): Screening Questionnaire for dementia of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities, 25*, 385-397.
- Presson, A.P., Partyka, G., Jensen, K.M., Devine, O.J., Rasmussen, S.A., McCabe, L.L. y McCabe, E.R. (2013). Current estimate of Down syndrome population prevalence in the United States. *The journal of Pediatrics, 163(4)*, 1163-1168.
- Rabinowitz, J., Katz, I., De Deyn, P.P., Greenspan, A. y Brodaty, H. (2007). Treating behavioral and psychological symptoms in patients with psychosis of Alzheimer's disease using risperidone. *International Psychogeriatrics/IPA, 19(2)*, 227-240.

- Ringman, J.M., Goate, A., Masters, C.L., Cairns, N.J., Danek, A., Graff-Radford, N., ... Morris, J.C. (2014). Genetic heterogeneity in Alzheimer disease and implications for treatment strategies. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(499), 1-9.
- Ringman, J.M., Elashoff, D., Geschwind, D.H., Welsh, B.T., Gulys, K.H., Lee, C., ... Cole, G.M. (2012). Plasma signaling proteins in persons at genetic risk for Alzheimer disease: influence of APOE genotype. *Archives of Neurology*, 69(6) 757-764.
- Roth, M., Tym, E. y Mountjoy, C.Q. (1986). CAMDEX-A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. *The British Journal of Psychiatry*, 149, 698-709.
- Roth, M., Huppert, F.A., Mountjoy, C.Q. y Tym, E. (1999). *CAMDEX-R: The Revised Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly* (2^a ed.). Cambridge: University Press.
- Royal College of Psychiatrists (2001). DC-LD (Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation). Londres: Gaskell Press.
- Saxton, J., McGonigle-Gibson, K., Swihart, A., Miller, V. y Boller, F. (1990). Assessment of the severely impaired patient: Description and validation of a new neuropsychological test battery psychological assessment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 2, 298-303.
- Schupf, N., Kapell, D., Nightingale, B., Rodríguez, A., Tycko, B. y Mayeux, R. (1998). Earlier onset of Alzheimer's disease in men with Down syndrome. *Neurology*, 50, 991-995
- Schupf, N., Pang, D., Patel B.N., Silverman, W., Schubert, R., Lai, F., ... Mayeux, R. (2003). Onset of dementia is associated with age at menopause in women with Down's syndrome. *Annals of Neurology*, 54, 433-438.
- Schupf, N., Winsten, S., Patel, B., Pang, D., Ferin, M., Zigman, W.B., ... Mayeux, R. (2006). Bioavailable estradiol and age at onset of Alzheimer's disease in postmenopausal women with Down syndrome. *Neuroscience Letters*, 406, 298-302.

- Sekijima, Y., Ikeda, S., Tokuda, T., Satoh, S., Hidaka, H., Hidaka, E., ... Yanagisawa, N. (1998). Prevalence of dementia of Alzheimer type and apolipoprotein E phenotypes in aged patients with Down's syndrome. *European Neurology*, *39*(4), 234-237.
- Small, J.A. (2012). A new frontier in spaced retrieval memory training for persons with Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, *22*(3), 329-361.
- Smith, D.S. (2001). Health care management of adults with Down syndrome. *American Family Physician*, *64*, 1031-1038.
- Smith, P.J., Blumenthal, J.A., Hoffman, B.M., Cooper, H., Strauman, T.A., Wlsh-Bohmer, K., ... Sherwood, A. (2010). Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychomatic Medicine*, *72*(3), 239-252.
- Spector, A., Orrell, M., Davies, S. y Woods, R.T. (2000). Reality orientation for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *4*, CD001119.
- Stancliffe, R., Lakin, J., Larson, K.C., Engler, S.A., Taub, J., Fortune, S. y Bershadsky, J. (2012). Demographic Characteristics, Health Conditions, and Residential Service Use in Adults with Down Syndrome in 25 US States. *Intellectual and Developmental Disabilities*, *50*(2), 92-108.
- Strydom, A. y Hassiotis, A. (2003). Diagnostic instruments for dementia in older people with intellectual disability in clinical practice. *Aging and Mental Health*, *6*, 431-437.
- Strydom, A., Chan, T., Fenton, C., Jamieson-Craig, R., Livingston, G. y Hassiotis, A. (2013). Validity of criteria for dementia in older people with intellectual disability. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*(3), 279-288.
- Strydom, A., Chan, T., King, M., Hassiotis, A. y Livingston, G. (2013). Incidence of dementia in older adults with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, *34*, 1881-1885.
- Strydom, A., Livingston, G., King, M. y Hassiotis, A. (2007). Prevalence of dementia in intellectual disability using different diagnostic criteria. *The British Journal of Psychiatry*, *191*, 150-157.
- Strydom, A., Shooshtari, S., Lee, L., Raykar, V., Torr, J., Tsiouris, J., ... Maaskant, M. (2010). Dementia in older adults with intellectual disabilities – Epidemiology,

presentation, and diagnosis. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities*, 7, 96-110.

- Subirana-Mirete, J., Crusat-Basté, Mònica, Cullell-Gómez, N., Cuevas-Pérez, R. y Signo-Miguel, S. (2011). Demencias y enfermedad de Alzheimer. En O. Bruna, T. Roig, M. Puyuelo, C. Junqué, y A. Ruano (Eds.), *Rehabilitación neuropsicológica: intervención y práctica clínica* (pp. 289-317). Barcelona: Masson.
- Temple, V., Jozsval, E., Konstantareas, M.M. y Hweitt, T.A. (2001). Alzheimer's dementia in Down's syndrome: the relevance of cognitive ability. *Journal of Intellectual Disability Research*, 45, 47-55.
- Tsao, R., Kindelberger, C., Fréminville, B., Touraine, R. y Bussy, G. (2015). Variability of the Aging Process in Dementia-Free Adults with Down syndrome. *American Journal of Intellectual and developmental disabilities*, 120(1), 3-15.
- Tyrrell, J., Cosgrave, M., McCarron, M., McPherson, J., Calvert, J., Kelly, A., ... Lawlor, B.A. (2001). Dementia in people with Down's syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 1168-1174.
- Tyrrell, J., Cosgrave, M., McLaughlin, M. y Lawlor, B. (1996). Dementia in an Irish population of Down syndrome people. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 13(2), 51-54.
- Van der Flier, W.M. (2005). Epidemiology and risk factors of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(5), 2-7.
- Weksler, M.E., Szabo P., Relkin, N.R., Reidenberg, M.M., Weksler, B.B. y Coppus, A.M.W. (2013). Alzheimer's disease and Down's syndrome: treating two paths to dementia. *Autoimmunity Reviews*, 12, 670-673.
- Woods, R.T. (1999). Psychological therapies in dementia. En R.T. Woods (Ed.), *Psychological problems of aging: assessment, treatment and care* (pp. 575-600). Chichester: John Wiley and sons Ltd.
- Woods, R.T. (2002). Reality orientation: a welcome return? *Age and ageing*, 31(3), 155-156.
- Woods, B., Spector, A., Jones, C., Orrell, M. y Davies, S. (2005). Reminiscence therapy for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 18(2), CD001120

- Zeilinger, E.L., Nader, I.W., Brehmer-Rinderer, B., Koller, I. y Weber, G. (2013). CAPs-IDD: Characteristics of assessment instruments for psychiatric disorders in persons with intellectual developmental disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*, 57(8), 737-746.
- Zeilinger, E.L., Stiehl, K.A.M. y Weber, G. (2013). A systematic review on assessment instruments for dementia in persons with intellectual disabilities. *Research in developmental disabilities*, 34(11), 3962-3977.
- Zigman, W.B. y Lott, I.T. (2007). Alzheimer's Disease in Down Syndrome: Neurobiology and Risk. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13, 237-246.

Apéndice A.

Crterios DSM-5 para el diagnóstico de Trastorno neurocognitivo mayor o leve debido a la enfermedad de Alzheimer

A.- Se cumplen los criterios de un trastorno neurocognitivo mayor o leve.

B.- Presenta un inicio insidioso y una progresión gradual del trastorno en uno o más dominios cognitivos (en el trastorno neurocognitivo mayor tienen que estar afectados por lo menos dos dominios).

C.- Se cumplen los criterios de la enfermedad de Alzheimer probable o posible, como sigue:

Para el trastorno neurocognitivo mayor:

Se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer probable** si aparece algo de lo siguiente; en caso contrario, debe diagnosticarse la **enfermedad de Alzheimer posible**.

1. Evidencias de una mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer en los antecedentes familiares o en pruebas genéticas.
2. Aparecen los tres siguientes:
 - a. Evidencias claras de un declive de la memoria y del aprendizaje, y por lo menos de otro dominio cognitivo (basada en una anamnesis detallada o en pruebas neuropsicológicas seriadas).
 - b. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
 - c. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

Para un trastorno neurocognitivo leve:

Se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer probable** si se detecta una evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares.

Se diagnostica la **enfermedad de Alzheimer posible** si no se detecta ninguna evidencia de mutación genética causante de la enfermedad de Alzheimer mediante una prueba genética o en los antecedentes familiares.

1. Evidencias claras de declive de la memoria y aprendizaje.
2. Declive progresivo, gradual y constante de la capacidad cognitiva sin mesetas prolongadas.
3. Sin evidencias de una etiología mixta (es decir, ausencia de cualquier otra enfermedad neurodegenerativa o cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, mental o sistémica, o cualquier otra afección con probabilidades de contribuir al declive cognitivo).

D.- La alteración no se explica mejor por una enfermedad cerebro-vascular, otra enfermedad neurodegenerativa, los efectos de una sustancia o algún otro trastorno mental, neurológico o sistémico.

Apéndice B.
Criterios CIE-10 para el diagnóstico de la demencia

G1. Presencia de los dos siguientes:

- (1) Deterioro de la memoria
- (2) Deterioro en otras capacidades cognitivas respecto al nivel de función previo: razonamiento, planificación, organización y procesamiento general de la información

G2. Nivel de conciencia del entorno preservada durante suficiente tiempo como para demostrar claramente G1. Si existen episodios superimpuestos de delirium, debe diferirse el diagnóstico de demencia.

G3. Deterioro en el control emocional o la motivación, o cambio en el comportamiento social, manifestado al menos por uno de los siguientes hallazgos:

- (1) Labilidad emocional
- (2) Irritabilidad
- (3) Apatía
- (4) Vulgarización del comportamiento social

G4. Para un diagnóstico más seguro, G1 debe haber estado presente al menos durante 6 meses.

Apéndice C.
Criterios DC-LD para el diagnóstico de la demencia

Eje I: Nivel de discapacidad de aprendizaje

Eje II: Causa de la discapacidad de aprendizaje

Eje III: Trastornos psiquiátricos:

- ✓ Nivel A: Trastorno del desarrollo
- ✓ Nivel B: Enfermedad psiquiátrica
- ✓ Nivel C: Trastorno de la personalidad
- ✓ Nivel D: Problemas de conducta
- ✓ Nivel E: Otros trastornos

