

Farmacoterapia para niños con síndrome de Down

Por George Capone

INTRODUCCIÓN

El campo de la farmacología cognitiva para niños con discapacidad intelectual no existe realmente. Tal como se define por el nivel de apoyo para realizar ensayos clínicos, o por las indicaciones sancionadas por la FDA, la mayoría de los médicos vería muy difícil nombrar a un solo medicamento que hubiese de ser utilizado en niños con ese objetivo. Existen pocos paradigmas clínicos y poco consenso informado sobre cómo navegar por mares tan procelosos. Pese a nuestros avances en la era de la medicina basada en el genoma, los mecanismos que fundamentan la cognición y su organización neurobiológica en el cerebro se encuentran todavía en gran parte en fase de investigación. El actual reconocimiento de los mecanismos bioquímicos y fisiológicos de la disfunción sináptica en los trastornos neurogenéticos ofrece esperanzas para desarrollar nuevos abordajes terapéuticos en la discapacidad intelectual (Johnston, 2006). Avances recientes en los que se han utilizado modelos animales han conducido hacia la realización de ensayos clínicos para el síndrome X-frágil, y ello está liderando los esfuerzos para desarrollar terapias para la discapacidad intelectual basadas en principios mecanísticos (Hagerman et al., 2009).

Aunque los investigadores científicos puedan estar bien equipados para afrontar cuestiones sobre cómo conseguir un grado mensurable de incremento cognitivo en niños con síndrome de Down y discapacidad intelectual, quizá se sientan menos proclives a considerar sus propios motivos para hacerlo. Los problemas sobre tratamientos biológicamente informados para personas con síndrome de Down y discapacidad intelectual tienen una larga y caleidoscópica historia que no debería ser ignorada (Rynders, 1987). Por ello, conforme prosigue la búsqueda científica de cómo incrementar la función cognitiva y sus consecuencias, sigue siendo necesario que los médicos y las familias contemplan: ¿por qué hacerlo, con qué objetivo y en qué circunstancias? Es muy improbable que tratamientos con base biológica hagan inútiles las actuales intervenciones educativas y conductuales. Más bien, la tarea más apremiante será cómo priorizar y combinar las mejores soluciones a partir de otras terapias con base racional, de modo que se consiga el mayor beneficio para un niño concreto con síndrome de Down.

EN RESUMEN | El campo de la farmacología cognitiva para niños con discapacidad intelectual no existe todavía, pero el reciente desarrollo de la investigación que atiende a este objetivo parece prometedor. La investigación informada por la neurociencia, dirigida a conocer la base neurobiológica de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down y otras patologías neurogenéticas está empezando a acumular una masa crítica investigadora con la atracción necesaria para avanzar hacia adelante. Agentes farmacológicos que apuntan a receptores GABA y glutamato y transportadores de dopamina ofrecen perspectivas como para iniciar ensayos clínicos. Las terapias basadas en células e intervenciones biológicas relacionadas con ellas se encuentran todavía en etapas muy inmaduras o ensayo preclínico, pero la infraestructura y los recursos que se necesitan para apoyar estos esfuerzos investigadores están lejos de conseguirse, lo que dificulta el progreso en este campo. La capacidad para convertir hallazgos fundamentales conseguidos desde la neurofarmacología y la neurociencia cognitiva en terapias fundamentadas en dichos hallazgos que mejoren las vidas de los niños con trisomía 21 sigue siendo, pues, todo un reto digno de afrontar.

G. CAPONE

trabaja en el Kennedy Krieger Institute, John Hopkins University, Baltimore, USA

INTELIGENCIA: COGNICIÓN, MEMORIA, APRENDIZAJE

La inteligencia no es un fenotipo monolítico, sino que más bien es la consecuencia de una serie compleja de estrategias cerebrales que dotan de ventajas, desde el punto de vista del desarrollo y de la evolución, merced a la potenciación de la adaptación en diversas y rápidamente cambiantes situaciones ambientales. Mediante algún sorprendente milagro de la naturaleza y del ambiente, la inteligencia emerge durante la niñez en conjunción con la experiencia, el aprendizaje, los esquemas motores que se ensayan y las interacciones sociales, en paralelo con una progresiva maduración neuronal (Barsalou et al., 2007). La conducta inteligente puede incluir hasta 60 habilidades concretas (Carroll, 1993). No es de extrañar, por tanto, que los sistemas neurales que fundamentan la cognición no sean fácilmente localizables, sino que se encuentren ampliamente distribuidos a lo largo y ancho de regiones cerebrales frontales, parietales y temporolímbicas en los adultos normales (Jung y Haier, 2007). No sabemos cómo maduran las habilidades cognitivas desde una fase indiferenciada e imprecisa hasta convertirse en esos procesos específicos para cada dominio y bien modulados que después somos capaces de medir en el adulto (Karmiloff-Smith, 2006). El surgimiento de cualquier habilidad funcional específica está ligado sólo de forma tenue a particulares sucesos neurobiológicos que se van desarrollando durante la vida postnatal (Levitt, 2003), y los sucesos que subyacen a la adquisición cognitiva y la habilidad lingüística son los más elusivos de todos (Sheriff y Karmiloff-Smith, 2005). La discapacidad intelectual, tal como se ve en los complejos síndromes neurogenéticos, no es simplemente la ausencia de, o la disminución de la conducta inteligente tal como se define en los individuos normales. Es intrínsecamente diferente; y esa es la causa de por qué los intentos de medir la discapacidad intelectual como un fenotipo presenta tan importantes obstáculos, ya que los perfiles cognitivos difieren de formas inesperadas según sea la etiología y a lo largo de los trastornos genéticos (Vicari, 2004; Edgin et al., 2010).

Resulta claro para los investigadores que se esfuerzan por conseguir el incremento potencial de la función cognitiva por medios farmacológicos, que es necesario utilizar modelos informados por la neurociencia, con un poder explicativo y predictivo que se extiende mucho más allá de los temas del retraso del desarrollo y el coeficiente intelectual. Si el objetivo es comprender de forma informada, entonces los constructos fenomenológicos solos, en ausencia de mecanismos, resultan inadecuados para probar hipótesis sobre la cognición o la mejoría cognitiva. Los que están implicados en diseñar modelos más nuevos de evaluación e intervención necesitan mantenerse informados sobre los procesos biológicos y fisiológicos influenciados genéticamente y su manifestación funcional en trastornos específicos (Dykens y Hodapp, 2007; Beauchaine et al., 2008). Cómo se desarrollan estos procesos en los niños con síndrome de Down no deja de consternar a veces porque en un subgrupo de individuos vulnerables el crecimiento cognitivo puede sufrir una desaceleración o incluso interrumpirse (Castillo et al., 2008). En otros, la función cognitiva parece como que fluctúa a lo largo del tiempo y de las circunstancias, o incluso puede retrasarse durante la primera década (Carr, 1988; Sigman y Ruskin, 1999); sin embargo, ha de estudiarse mejor este fenómeno, en cohortes individuales a las que se sigan de un modo longitudinal. A pesar de estos problemas, la identificación del sustrato neurobiológico responsable de la regresión cognitiva o del enlentecimiento en los niños con síndrome de Down debería dotar a los investigadores científicos de una clara ventaja para determinar las mejores estrategias de investigación para seguir avanzando.

FARMACOLOGÍA MOLECULAR

Los temas neurobiológicos que se manejan habitualmente en el estudio de la cognición y el aprendizaje destacan a menudo la neurotransmisión sináptica, sus efectos sobre la plasticidad de las espinas, la expresión de los genes en el núcleo, y el modo en que todo esto cambia a lo largo del desarrollo y de toda la vida (Johnston, 2009, Johnston et al., 2009). Existe una red muy notable y conservada a lo largo de la evolución, aunque altamente diversificada, de neurotransmisores químicos, de moléculas presentes en las vías de señalización y de factores neuro-



Grupo de escalada

tróficos que llevan a cabo estas funciones en las diferentes regiones del cerebro de mamífero (Woo y Lu, 2006; Calabrese et al., 2009). Por ejemplo, una misma molécula neurotransmisora es capaz de ejercer múltiples efectos sobre sus neuronas diana según sea la expresión de sus receptores, su asociación a canales iónicos presentes en la membrana de la neurona o a sistemas de segundos mensajeros, y su capacidad para inducir síntesis de ADN, ARN o proteínas (Worley et al., 1987; Lauder, 1993; Heuss y Gerber, 2000). Las redes de señalización y sus nodulos de intersección permiten que existan entre ellas un auténtico lenguaje cruzado que permite a las neuronas codificar cambios a largo plazo mediante la inducción de la expresión de genes en el núcleo y de síntesis de proteínas en las sinapsis, en respuesta a señales previamente tipificadas (Johnston, 2009; Bito, 2010). Al fin y al cabo, el tiempo lo es todo. Un estímulo farmacológico administrado demasiado pronto o demasiado tarde durante la maduración puede no provocar una respuesta plena y adecuada; mientras que si se administra estratégicamente durante un período sensible en el desarrollo puede conseguir las mayores ventajas. Para intentar recurrir a nuevos o antiguos compuestos farmacológicos que sean terapéuticamente ventajosos para los niños con síndrome de Down, es imprescindible poseer una comprensión más detallada de los sistemas de señalización en la trisomía 21 (Ma'ayan et al., 2006; Gardiner, 2009; Wetmore y Garner, 2010).

NEUROBIOLOGÍA

Como estrategia farmacológica general se ha propuesto una estrategia que promueva el conocimiento mediante el aumento de señales sinápticas, al tiempo que reduzca simultáneamente el ruido de fondo. Las consecuencias neurológicas de la trisomía 21 consisten en la reducción de la densidad sináptica y de la plasticidad y en la disgenesia de las espinas dendríticas, determinantes críticas todas ellas del trastorno intelectual presente en el síndrome de Down (Wisniewski, 1999). Dado que los agentes farmacológicos tienen que unirse a sus receptores situados en la superficie de las células, y que como consecuencia de esa unión se activan las redes de los mecanismos de señalización para producir una determinada respuesta celular, resulta crítico determinar qué niños con síndrome de Down adquieren el nivel de maduración requerido, necesario para experimentar una respuesta farmacológica ante un tratamiento. Como dice el Merovingio: "Sólo hay una constante en el Universo. La única elección real que tenemos es la 'causalidad'. Acción, reacción, causa y efecto" (Merovingio, 2003). A lo que alguien argumentaría que "todo" comienza al elegir. "¡No, falso!", replica Merovingio. "La

elección es una ilusión, creada entre quienes disponen de poder y quienes no disponen de él. Todos somos víctimas de la causalidad”. Baste decir, entonces, que siempre nos esforzaremos en nuestro intento por entender la causalidad o por predecir la secuencia de reacción biológica en cualquier niño concreto con trisomía 21.

CONSIDERACIONES SOBRE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

ESTRATEGIAS PREVIAS

Hasta hace muy poco, ha habido muy poco interés en diseñar ensayos farmacológicos para las personas con síndrome de Down porque fármacos realmente eficaces para mejorar la eficacia cognitiva, simplemente, no existían y los investigadores biomédicos tenían pocos incentivos para llevar a cabo estudios clínicos fundados en informes anecdóticos sobre un posible beneficio. Si acaso, la motivación de muchos ensayos previos había sido la de discutir testimonios exagerados sobre el uso de ciertos suplementos nutritivos, que como era de suponer creaban no poca conmoción entre quienes deseaban creer. Muchos de estos compuestos son preparados vitamínicos, precursores metabólicos y hormonas, que han sido defendidos por padres, fabricantes y proveedores de atención sanitaria como sustancias que mejoran los efectos propios del desarrollo, incluida la inteligencia. Puesto que la mayoría de estos compuestos carecen de un mecanismo de acción conocido que los clasifique como procognitivos según los estándares de la moderna neurociencia, no serán incluidos en esta revisión. Estos estudios han sido revisados con detalle por otras personas (Salman, 2002; Roizen, 2005).

ESTRATEGIAS RECIENTES

En los últimos años, la motivación por hacer ensayos clínicos ha estribado en comprobar la eficacia y tolerabilidad de medicamentos con un presunto beneficio cognitivo o capacidad para mejorar la memoria en adultos con demencia o con síndromes orgánicos cerebrales. Lo que ha aparecido son pequeños ensayos clínicos de compuestos psicoactivos basados en la percepción de su perfil seguridad-beneficio, mecanismo de acción y en los datos de apoyo con respecto a una mejoría cognitiva que sea medible. Una reciente revisión analiza la amplia variedad de fármacos y de sus mecanismos diana que se han desarrollado para la demencia de Alzheimer, que podrían ser ventajosos para personas con síndrome de Down (Sabbagh, 2009). Los medicamentos con indicación aprobada por la FDA para la demencia de Alzheimer han sido los compuestos más activamente estudiados en personas con síndrome de Down durante la última década (Prasher et al., 2001; Prasher, 2004; Kishnani et al., 2009). Lo más frecuente es que se inicien los ensayos clínicos con sujetos adultos y pasen después al grupo de edad pediátrica, dependiendo el resultado de los datos de seguridad, tolerabilidad y eficacia. Heller et al., (2006a) han revisado recientemente las consideraciones esenciales para un diseño de ensayo clínico en niños con síndrome de Down /discapacidad intelectual, y ofrecen claves para entender muchas de las barreras conceptuales y prácticas que obstaculizan la investigación en este campo.

CÓMO SE DISEÑAN ACTUALMENTE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

El diseño experimental y la selección de los sujetos son elementos críticos en cualquier ensayo clínico. Se ha comprobado lo dificultoso que resulta seleccionar personas jóvenes, para las que se espera que se puedan beneficiar de una particular intervención farmacológica. El abordaje igualitario de mejoría-para-todos parece científicamente ingenuo. Un abordaje menos problemático y más factible ha sido descartar personas que muestren una probabilidad baja de conseguir una respuesta cognitiva mensurable, son los considerados candidatos de alto riesgo. Con el fin de obtener muestras homogéneas de estudio, resulta necesario excluir individuos en función de criterios preestablecidos de carácter cognitivo, lingüístico y neuroconductual. Es nece-

sario que exista un nivel mínimo de función cognitivo-lingüístico-conductual con el fin de ofrecer datos informativos de acuerdo con los protocolos de la prueba; lo irónico del caso es que muchos de los candidatos que se excluyen son los niños que más necesitan una mejoría cognitiva. De esta manera imperfecta, las habilidades funcionales que se hayan establecido sirven como aproximación para estimar si se han establecido los niveles requeridos de organización funcional y maduración en el cerebro.

MEDICIÓN DE LOS RESULTADOS

La selección de los sistemas de valoración de resultados, lo suficientemente sensibles como para detectar cambios sutiles en la señal cerebral contra el ruido de fondo de la variabilidad individual y el cambio que tiene lugar a lo largo del desarrollo, sigue siendo una de las principales dificultades para el diseño experimental. En los escasos estudios finalizados, el lenguaje o la función adaptativa son los principales objetivos para valorar los resultados. En contraste, ensayos de pruebas cognitivas que utilizan el ratón Ts65Dn como modelo de trisomía sólo pueden destacar resultados ligados a la memoria visual y espacial, dada la limitación de este modelo. En niños pequeños con síndrome de Down, los resultados que uno desearía no deberían competir simplemente por mejorar la memoria en el aprendizaje, sino más bien en fomentar el control del sistema ejecutivo central y la capacidad para autorregularse la conducta, bajo el control de la corteza prefrontal (Fuster, 2000; Bell y Deater-Deckard, 2007), como factores potenciales para sentar las bases de una mejoría en la función adaptativa procognitiva a lo largo de las fases tempranas del desarrollo. La organización jerárquica de la inteligencia implica la presencia refinada de las conexiones prefrontales sometidas a una amplia maduración y reorganización durante la niñez y la adolescencia, convirtiendo a estos circuitos en importantes dianas para la intervención farmacológica durante la primera década de la vida (Benes et al., 2000; Andersen, 2003).

Candidatos significativos para tomarlos como resultados evaluables, aplicables a niños con un desarrollo típico de síndrome de Down son: (1) la capacidad para mantener la atención, cambiar de tarea y planificar; (2) aumento de la capacidad de la memoria operacional auditiva (Vicari et al., 2004; Baddeley y Jarrod, 2007; Edgin et al., 2010); (3) mejoría en el procesamiento sensorio-motor para la producción del habla (Vicari et al., 2000; Fidler, 2005); y (4) cualquier marcador de neuroimagen o rasgo fisiológico característico que se correlacione con estas funciones. Además, serían valiosas las valoraciones que captasen cambios sutiles en la trayectoria del crecimiento cognitivo, durante la primera década de la vida. Dependiendo de las habilidades específicas que se midan, una mejoría del 10-15% sobre el estado basal de una determinada función podría redundar en una mejoría en la función adaptativa de los niños con síndrome de Down; o quizás, la mejoría del 10-15% en múltiples dominios ocasionaría un beneficio parecido. Estas conjeturas son especulativas pero no son irreales.

VARIABLES FISIOLÓGICAS QUE NO SE DEBEN DESCUIDAR

Cualquier ensayo terapéutico cuidadosamente diseñado requerirá que se tomen muy en cuenta los trastornos fisiológicos secundarios (p. ej., trastornos de la audición, hipotiroidismo, fragmentación del sueño, apnea del sueño), antes de llevar a cabo la aleatorización de las muestras de los sujetos, con el fin de asegurar la mejor interpretación de una respuesta terapéutica. Si no se toman en cuenta estos sabotadores potenciales de la función cerebral, se creará confusión en la recogida e interpretación de los datos o, peor incluso, enmascarará cualquier respuesta real al tratamiento. Hasta la fecha, en ningún ensayo clínico en el síndrome de Down se ha examinado a los participantes sobre el estado de estos trastornos secundarios. La función auditiva y el estado del tiroides son fáciles de reconocer, pero la naturaleza insidiosa del trastorno del sueño exige que se plantee con claridad y se considere de forma explícita.

ENSAYOS CON MEDICACIÓN COGNITIVA

El incremento de la cognición, tal como explica la neurociencia, implica generalmente la aplicación de paradigmas que enriquecen la información sensorial o el uso de agentes farmacológicos que tienen como objetivo los mecanismos sinápticos que intervienen en la codificación de la información que depende de la experiencia. La anatomía de la función de la memoria destaca las conexiones entre el tálamo, las cortezas cerebrales sensoriales y el complejo amígdala-hipocampo; estructuras que son críticas para la consolidación de la memoria, su almacenamiento y su evocación (Mishkin y Appenzeller, 1987; Wang et al., 2006; Deng et al., 2010).

ACETILCOLINA Y EL SISTEMA COLINÉRGICO

Las neuronas que sintetizan acetilcolina (AC) se encuentran localizadas en el complejo proencefálico basal, que proporciona información difusa a la corteza cerebral, hipocampo y sistema límbico. En los primates, la mayoría de las fibras AC que proyectan a la corteza nacen en el núcleo basal de Meynert y, en menor grado, en la banda diagonal de Broca (Foote y Morrison, 1987). Los axones que contienen AC inervan el hipocampo y la corteza en desarrollo en fases tempranas de la ontogenia y parecen modular la plasticidad sináptica tempranamente durante el desarrollo neocortical, alcanzando su madurez funcional en los primeros meses de la infancia (Yan, 2003). La organización anatómica del sistema colinérgico da fundamento a su papel en la activación cortical y a la situación de vigilia, y datos sólidos implican al sistema colinérgico en el aprendizaje, la memoria y el control de la atención y del estado de alerta (Richardson y DeLong, 1988; Perry et al., 1999). Grandes neuronas del núcleo de Meynert contienen colinoacetiltransferasa, que es la enzima sintetizadora de AC. Como consecuencia de la llegada de un impulso nervioso a la neurona presináptica, la AC es liberada en el espacio intersináptico, y es allí posteriormente destruida por acción de la enzima acetilcolinesterasa (ACE). Los fármacos inhibidores de la ACE (IACE) reducen esta degradación de la AC, con lo cual aumenta la presencia y disponibilidad de la AC y su capacidad para activar los receptores colinérgicos postsinápticos, aumentando de este modo la transmisión y señalización de carácter colinérgico. La integridad de la función colinérgica presente en las fases tempranas de la vida no ha sido determinada con certeza en las personas con síndrome de Down (Casanova et al., 1985; Kish et al., 1989;



Beatriz Álvarez: Las Fiestas de mi pueblo.
(Segundo premio al Concurso de Fotografía "Soy CAPAZitado").

Bar-Peled et al., 1991). Hacia la mitad de la vida, sin embargo, las neuronas colinérgicas en el núcleo de Meynert y otros núcleos del mesencéfalo muestran signos de atrofia (Mann et al., 1987), y en los adultos ancianos, los niveles de AC en declive se correlacionan con modificaciones de la corteza propias de la demencia tipo-Alzheimer (Yates et al., 1983).

MEDICAMENTOS COLINÉRGICOS

Se dispone de tres medicamentos IACE (donepezilo, rivastigmina, galantamina) para el tratamiento sintomático de los déficit cognitivos y funcionales en la enfermedad de Alzheimer (EA). El donepezilo es un IACE selectivo mientras que la rivastigmina muestra una función inhibidora dual debido a que su acción se ejerce también sobre la butirilcolinesterasa. Basados en estas propiedades farmacológicas, en el esperado deterioro de la función colinérgica en los adultos mayores, y en nuestro incompleto conocimiento sobre la integridad de esta función en los niños y jóvenes adultos con síndrome de Down, se han realizado con entusiasmo ensayos clínicos piloto de carácter exploratorio. Aunque los IACE se utilizan frecuentemente en la práctica médica para tratar síntomas de declive cognitivo propios de la edad en personas ancianas con SD, resulta difícil determinar el beneficio clínico en un determinado individuo.

DONEPEZILO EN ADULTOS

Hay dos estudios pequeños en relación con el uso del donepezilo en personas con SD y demencia tipo Alzheimer. Lott et al. (2002) informaron sobre el uso en estudio abierto en nueve personas con síndrome de Down (media de edad: 52,3 años) tratadas con 5-10 mg de donepezilo durante 3-5 meses. Comparadas con controles históricos con SD no tratados, el grupo tratado mostró una mejoría significativa de 6,1 puntos ($P = 0,03$) en la Down Syndrome Dementia Scale (DSDS). No se ofrecieron datos sobre tolerabilidad. Prasher et al. (2002) registraron resultados de un estudio doble ciego y controlado con placebo en 14 personas con síndrome de Down (media de edad: 54,6 años) que recibieron 5-10 mg de donepezilo durante 24 semanas. El 50 % de las personas tratadas mostraron menos deterioro a partir de la línea base en la Dementia Scale for Mentally Retarded (DSMR), frente al 31 % de las 13 personas tratadas con placebo. Hasta el 50 % de las personas tratadas experimentaron efectos secundarios de tipo colinérgico que fueron ligeros y pasajeros, comparados con el 20% de los que recibieron placebo. Estudios de este tipo tienen dificultades de interpretación dado el pequeño tamaño de la muestra.

En personas adultas con síndrome de Down sin demencia, Heller et al. (2006b) mostraron una serie de 6 casos en estudio abierto (entre 20 y 45 años) que recibieron 5-10 mg de donepezilo durante 24 semanas. A pesar de los efectos secundarios suaves y pasajeros (náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, hipotensión), todas ellas toleraron la dosis de 10 mg. Se apreció cierta mejoría en la función de lenguaje expresivo según el Test of Problem Solving (TOPS) a las 12 ($P = 0,01$) y 24 semanas ($P = 0,05$). Se vio a las 24 semanas una mínima tendencia hacia la mejoría en cuatro subtests del Clinical Evaluation of Language Function – Revised (CELF-R). Desde el punto de vista de la eficacia, estudios de este tipo son imposibles de interpretar debido al tamaño tan pequeño de la muestra, la frecuencia con que se repiten las comparaciones, y la falta de un grupo control apropiado.

En un estudio diseñado para medir la seguridad y eficacia del donepezilo en adultos (18-35 años) provenientes de 24 centros, para seguirlos durante 12 semanas en un ensayo doble ciego y controlado con placebo, 123 personas recibieron placebo o donepezilo 5 mg durante 6 semanas y 10 mg durante las otras 6 (Kishnani et al., 2009). Usando las escalas Severe Impairment Battery (SIB) como resultado principal, se apreció una mejoría importante en la puntuación SIB en ambos grupos al cabo de 12 semanas de la fase doble-cego. Durante ese período, las escalas Vineland Adaptive Behavior (VABS) captaron mejoría significativa sólo en el grupo tratado con donepezilo. Mediciones secundarias consistieron en el Rivermead Behavioral Memory Test for Children (RBMT-C) y Clinical evaluation of Language Fundamentals (CELF-P). En ambas mediciones, se apreció una tendencia positiva en el grupo tratado con donepezilo a las 12 semanas,

aunque no hubo diferencia significativa entre ambos grupos. De los 123 individuos, 87 continuaron su participación durante otras 12 semanas conformando así la ampliación del estudio en forma abierta. Los sujetos que previamente habían tomado placebo y después recibieron donepezilo mostraron mejoría en las puntuaciones SIB, mientras que los sujetos que previamente habían tomado donepezilo y siguieron tomándolo mantuvieron su puntuación SIB. Las reacciones adversas fueron más frecuentes en el grupo que tomó donepezilo, tanto en la fase de doble-ciego como en la abierta. En ninguno de los grupos se apreciaron muertes o situaciones peligrosas para la vida. Los pacientes tratados con donepezilo sufrieron dolor abdominal, náuseas, vómitos e insomnio con una frecuencia doble que en el grupo placebo. Pero la mayoría de estos procesos fueron suaves o moderados y pasajeros. Dos personas experimentaron hipertensión o labilidad emocional valorada como grave y fueron retiradas del estudio.

DONEPEZILO EN NIÑOS

Recientemente se ha publicado un estudio sobre eficacia y seguridad del donepezilo en niños mayores (10-17 años) provenientes de múltiples centros, en condiciones de doble ciego y controlado por placebo (Kishnani et al., 2010). En el ensayo más amplio y mejor diseñado, controlado y aleatorizado de este estilo en personas con SD, 129 individuos recibieron placebo o donepezilo, a la dosis inicial de 2,5 mg, con incrementos de 2,5 mg cada 14 días hasta llegar a los 10 mg. Usando como resultado primario las Vineland-II Adaptive Behavior Scales (VABS-II) Parent-Caregiver Rating Form (PCRF), se observó mejoría en ambos grupos, tratamiento y placebo. Dada la brevedad del ensayo y la necesidad de retest, es posible que el “efecto práctica” contribuyera a la mejoría conseguida. Las mediciones secundarias, como el Test of Verbal Expression and Reasoning (TOVER) mostraron también mejorías, sin que se apreciaran diferencias entre los grupos. La dosis diaria media fue de 5 mg en el grupo donepezilo y 5,6 mg en el placebo, apreciándose un cumplimiento superior al 90 % en ambos grupos. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo tratado fueron las propias de la hiperestimulación colinérgica: diarrea (12,5 %) y vómitos (6,3 %). La mayoría fueron ligeras o pasajeras sin que se observaran reacciones graves. Sólo un paciente interrumpió la medicación por causa de retención urinaria moderada. En este estudio se analizó también la farmacocinética de la inhibición de la AC, y se comprobó que los sujetos tratados recibían la dosis apropiada basándose en los ensayos de inhibición de AC en plasma. En ninguno de los individuos que respondieron al placebo en el grupo no tratado se apreció fármaco activo en el plasma, por lo que se descartó que hubiese habido error en la administración de la medicación.

RIVASTIGMINA EN ADULTOS

Existe un estudio sobre el uso de la rivastigmina, un inhibidor dual de la colinesterasa, en personas de edad con síndrome de Down y demencia de Alzheimer. Prasher et al. (2005) ofrecieron datos de un estudio abierto en 17 sujetos con síndrome de Down (media de edad: 53,2 años) tratados con 12 mg de rivastigmina durante 24 semanas. El grupo no tratado mostró un cambio de 10,7 % en la puntuación del DSMR, mientras que en el tratado el cambio fue 7,8%. Comparado con el 53% de los 13 controles no tratados (media de edad: 54,9 años), sólo el 35% de los tratados mostraron un descenso >5 puntos del DSMR en relación con la línea de base.

RIVASTIGMINA EN NIÑOS

Se ha estudiado también la rivastigmina en niños mayores con síndrome de Down. En un estudio reciente, abierto, Heller et al. (2006b) informaron sobre la seguridad y eficacia a corto plazo de una formulación líquida de rivastigmina en 11 personas con síndrome de Down de edades entre 10 y 17 años. Se observaron 16 reacciones adversas relacionadas con la medicación, pero fueron dos las personas que dieron cuenta de más de la mitad de los accidentes. Doce reacciones aparecieron en las primeras ocho semanas (siete a la dosis de 1,5 mg y cinco a la dosis de



3,0 mg), y cuatro en las segundas ocho semanas a la dosis de 4,5 mg. Todas las reacciones entraron dentro de lo previsto por hiperactividad colinérgica. En cuatro personas no se apreció reacción adversa alguna y en cinco aparecieron entre una y tres, ligeras y pasajeras: vómitos, diarrea, dolor de estómago, fatiga, insomnio, y un caso de lenguaje desafiante, insolente en la escuela. En ningún caso hubo problemas urinarios o incontinencia intestinal.

Se apreciaron mejorías significativas en la función adaptativa con la medicación, según la escala VABS y los dominios de Comunicación y de Habilidades de la vida diaria. Como media, hubo un aumento de 5,4 puntos (6 %) ($P = 0,03$) en el dominio de Habilidades de la vida diaria y un aumento de 5,6 puntos (6 %) ($P = 0,01$) en el dominio de la Comunicación, lo que corresponde a una ganancia en la habilidad comunicativa de siete meses. Al final del ensayo de 16 semanas, se apreciaron efectos significativos sobre el lenguaje tanto en el TOVER como en el CELF-P. La ejecución en el TOVER mostró un aumento de 5,2 puntos (30%) ($P = 0,02$) a partir de la línea de base. En el CELF-P, la actividad global del lenguaje aumentó en 7,1 puntos (9 %) ($P = 0,01$). Los individuos también mostraron mejoría en la atención en los tests A y B del Leiter-R Attention Sustained Test. La ejecución en el test A aumentó un 12% a partir de una media de 50,7 como línea de base a 56,6 en la semana 16 ($P = 0,01$), y en el test B en el que aumentó el 19 % desde una media de 42,5 como línea basal a 50,5 en la semana 16 ($P = 0,02$). Se apreciaron incrementos estadísticamente significativos en las dos mediciones de memoria en las que destaca el lenguaje: el NEPSY (Narrative Memory and Immediate Memory for Names). En la Memoria Narrativa se apreció un incremento del 63% ($P = 0,02$) en la ejecución, desde una media basal de 7,5 a 12,2 en la semana 16, y un aumento del 72 % desde 8,1 a 13,9 en la Immediate Memory for Names ($P = 0,01$). No se han publicado reacciones adversas en niños con síndrome de Down.

MICROCIRCUITOS Y NEURONAS PIRAMIDALES: ¿POR QUÉ TANTA EXCITACIÓN?

El aminoácido glutamato es el principal neurotransmisor de carácter excitador en el cerebro, localizado en las neuronas piramidales de las capas III-V del neocortex. Las neuronas pirami-

dales contribuyen con sus axones a las fibras de la comisura y de vías de asociación, y las grandes neuronas corticales que inervan el estriado y el tálamo (Fagg y Foster, 1983); Cotman et al., 1987). El glutamato es utilizado por más del 50% de las sinapsis cerebrales (McDonald y Johnston, 1990). El hipocampo recibe también abundantes aferencias glutamatérgicas desde la corteza entorrinal, la cual recibe aferencias de regiones funcionalmente diversas del neocórtex (Cotman et al., 1987). Los receptores glutamato de naturaleza ionotropa o asociados a canales iónicos se clasifican de acuerdo con sus agonistas preferidos: N-metil-D-aspartato (NMDA), ácido amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), y kainato (KA) (Greenmayre y Porter, 1994). El complejo receptor NMDA, que regula la entrada de calcio, es esencial para la codificación de la memoria, en colaboración con los receptores AMPA. Juntos codifican la información para crear la memoria, reforzar las sinapsis individuales, regular el desarrollo sináptico y la plasticidad (Johnston et al., 2009). Nuestro conocimiento sobre receptores glutamatérgicos metabotrópicos asociados a segundos mensajeros, y su papel en los mecanismos sinápticos del aprendizaje, está alcanzando también un umbral crítico (Niswender y Conn, 2010).

ESTRATEGIAS BASADAS EN EL GLUTAMATO

Las terapias que tienen en cuenta la neurotransmisión glutamatérgica han estado en la marcha durante casi dos décadas (Robbins y Murphy, 2006; Buchanan et al., 2007). Los fármacos que amplifican la señalización fisiológica glutamatérgica de una manera precisa y limitada en el tiempo, sin sobreestimar los canales NMDA sensibles a voltaje pueden resultar beneficiosos. Las estrategias para fomentar la neurotransmisión por glutamato se han centrado en disminuir la desensibilización de receptores AMPA (Francotte et al., 2006) y en modular el complejo del receptor NMDA mediante utilización de agonistas parciales (Francis, 2008). La potenciación de los efectos de la señalización endógena por glutamato, durante períodos de sensibilidad elevada, podría mejorar el crecimiento de dendritas y la función de las espinas postsinápticas (Kleinschmidt et al., 1987; Mattson, 1988), consiguiendo unas conexiones más fuertes y la estabilidad de la red neuronal. Sin embargo, los problemas relacionados con la sobreestimulación de los canales NMDA y la consiguiente excitotoxicidad secundaria a la entrada excesiva de calcio en las neuronas, pueden limitar este abordaje terapéutico (Choi, 1988; Hattori y Wasterlain, 1990; McDonald et al., 1991).

MEDICAMENTOS NOOTROPOS

Los fármacos nootropos toman su nombre de las palabras griegas *tropein* (hacia) y *noos* (mente) a causa de sus supuestas y únicas propiedades psicótropas (Poschel, 1988). A pesar de sustanciales estudios en animales y en la especie humana, los nootropos no han conseguido aceptación en Norteamérica para el tratamiento de trastornos cognitivos a causa de su aparente falta de eficacia y de su mecanismo de acción pobremente comprendido. Varios nootropos, incluido el piracetam, parecen tener una actividad ampakínica parcial debido a su acción sobre receptores glutamatérgicos AMPA (Francotte et al., 2006). Si bien su utilidad clínica para tratar trastornos cognitivos parece mínima en el mejor de los casos, estos compuestos sirven como prototipos para la investigación y el desarrollo de compuestos favorecedores de la memoria que sean más potentes y eficaces (Malykh y Sadaie, 2010).

PIRACETAM EN NIÑOS

El piracetam, prototipo de los nootropos, es quizá el mejor estudiado. Durante los 1970s y 1980s, ensayos clínicos realizados en niños con discapacidades de aprendizaje relacionadas con el lenguaje sugirieron cierto beneficio a dosis entre 80 y 120 mg/kg por día, sin importantes efectos secundarios (Capone, 1998). Esta bibliografía sobre el piracetam fue redescubierta a mediados de los 1990s, y alcanzó enorme visibilidad dentro de la comunidad de padres con

hijos con síndrome de Down. Puesto que se estaba utilizando en niños con síndrome de Down en edad preescolar y escolar, se hizo necesario estudiar sus efectos en esta población. En un estudio cruzado doble ciego y controlado con placebo que valoraba los efectos cognitivos y conductuales del piracetam a la dosis de 80-100 mg/kg por día en 18 niños con síndrome de Down de 7 a 13 años, no se pudo demostrar beneficio alguno sobre un conjunto de 30 tests que medían la atención, la memoria y el aprendizaje, además de valorar otras escalas de conducta relacionadas con padres y profesores (Lobaugh et al., 2001). Se observaron efectos secundarios relacionados con el tratamiento, como por ejemplo irritabilidad, agitación, agresividad, excitación sexual, problemas de sueño en 7 de los 18 sujetos (39%), sin que se llegara a suspender la medicación.

En un estudio doble-cego y controlado por placebo realizado entre 1997 y 1998, nuestro grupo de investigación estudió a 10 niños con síndrome de Down (6 a 10 años) que recibieron placebo o piracetam (100 mg/kg por día), dividido en dos dosis durante 48 semanas (Capone, no publicado). Al final del ensayo, ambos grupos mostraron una aparente mejoría en las secciones Total and Receptive de las Pre-School Language Scales-3 (PLS-3), sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos. No se observaron diferencias en la inteligencia general (puntuación compuesta) de las Stanford Binet Intelligence Scales-IV (SB-IV), así como tampoco en las secciones de memoria verbal (recuerdo de dígitos) o no verbal (tarea de movimiento manual) del Kaufman Assessment Battery for Children (KABC). Sólo en la memoria operativa espacial (tarea de cajas múltiples) se apreció una tendencia hacia la mejoría en los niños tratados después de 48 semanas. Se vieron efectos secundarios en un niño de los tratados con piracetam. Se apreció irritabilidad, labilidad emocional y problemas de sueño a la dosis de 100 mg/kg por día, que desaparecieron al bajar la dosis a 65 mg/kg por día y reaparecieron al aumentar de nuevo la dosis. Estos síntomas indican los efectos centrales del piracetam, que pueden deberse a la sobreestimulación de los receptores glutamato.

MICROCIRCUITOS E INTERNEURONAS: TENDENCIAS INHIBIDORAS

El ácido gamma-aminobutírico (GABA) funciona como el principal neurotransmisor inhibitorio en el hipocampo y en la corteza cerebral, y puede ser utilizado en hasta el 30-40 % de las sinapsis corticales (Krieger, 1983). El GABA se localiza en las interneuronas pequeñas, que se encuentran ampliamente distribuidas a lo largo de las capas de la corteza, especialmente las capas II a IV. Las neuronas GABAérgicas emiten estímulos inhibitorios a las neuronas piramidales que son la principal fuente de actividad excitadora desde la corteza y el hipocampo (Ben-Ari et al., 2004; Markram et al., 2004). Los microcircuitos formados por una neurona piramidal y una o más interneuronas modulan la



Gonzalo Pacheco: Paisaje japonés
(Segundo premio de Pintura, Concurso "soy CAPAZitado").

excitabilidad cortical y los procesos de rango superior. Se ha implicado a la disfunción de las neuronas GABAérgicas en diversos trastornos del neurodesarrollo asociados con desorganización o alteración cognitiva (Stafstrom, 1993; Levitt et al., 2004; Kato, 2006; Woo y Lu, 2006; González-Burgos et al., 2010). En la corteza prefrontal dorsolateral, las neuronas GABAérgicas modulan la actividad excitadora de las neuronas piramidales implicadas en funciones pro-cognitivas, como son la inhibición de la respuesta o la memoria operacional (Goldman-Rakic, 1995).

En el cerebro del síndrome de Down, es evidente la depleción congénita de neuronas y la disgenesia en todas las capas de la corteza, con una pobreza a veces intensa de las interneuronas de las capas II/III y IV, y de neuronas piramidales de las capas III y V (Ross et al., 1984;



José Miguel Arce: Noche de San Juan
(Tercer premio de Pintura, Concurso “soy CAPAZitado”).

Wisniewski et al., 1986). La relación entre interneuronas y neuronas piramidales difiere entre distintos individuos con trisomía 21, pero siempre resulta en un cierto grado de disfunción inhibitoria. Además, la reducción en el número o en la eficiencia de los microcircuitos por debajo de un umbral crítico trastorna el establecimiento de la sincronización que impulsa el desarrollo de circuitos corticales y la maduración durante el período prenatal y el postnatal temprano (Grillner et al., 2005; Hensch, 2005). Los módulos o unidades fisiológicas verticalmente organizados, que en su conjunto procesan las corrientes de datos en tiempo real, se encuentran disminuidos en el neocórtex del síndrome de Down (Buxhoeveden et al., 2002), o alterados en personas con autismo (Casanova et al., 2003). Una modulación inhibitoria que sea inconstante o demasiado pequeña sobre la función de las células piramidales puede estar en la base de la compleja evolución de la disfunción cognitiva y/o de la desorganización observada en los niños con síndrome de Down a

lo largo de su primera década. En ausencia de suficientes neuronas GABAérgicas, la modulación de receptores GABAA sobre neuronas postsinápticas piramidales se convierte en una estrategia valiosa para mejorar la capacidad cognitiva. En la actualidad, hay ya en la investigación farmacéutica un conjunto de fármacos diseñados para modular los receptores GABAA, lo que ofrece alguna esperanza para el tratamiento de trastornos cognitivos, la esquizofrenia (Vinkers et al., 2010) y otros trastornos del desarrollo caracterizados por esta patología inter-neuronal.

LA CORTEZA PREFRONTAL EN EL SÍNDROME DE DOWN COMO DIANA

Al menos cinco circuitos que conectan el tálamo y los ganglios basales con subdivisiones funcionalmente diferentes de la corteza frontal representan el sustrato anatómico para el control ejecutivo central, ideomotor y volitivo de la actividad motora y de la conducta (Cummings, 1993). La función cortical superior surge como resultado de la integración funcional entre circuitos subcorticales en coordinación con la actividad prefrontal, que es esencial para planificar, atender, cambiar, organizar, y mantener la memoria operacional (Barbas, 2000; Fuster, 2000). Neuronas sintetizadoras de dopamina (DA) localizadas en el área tegmental ventral del mesencéfalo, inervan la corteza límbica y frontal para constituir, respectivamente, los sistemas mesolímbico y mesocortical (Foote y Morrison, 1987). La corteza prefrontal, motora primaria y áreas de asociación sensorial reciben una contribución particularmente densa de fibras que contienen DA, que hacen sinapsis con neuronas piramidales (capa III) e interneuronas (capas II/IV) (Goldman-Rakic et al., 2000). La DA, actuando sobre receptores D₁, favorece la memoria operacional de manera dosis-dependiente y sigue una curva clásica en forma de U inverti-

da. Niveles moderados de DA aumentan la actividad glutamato sobre las células piramidales y eso incrementa la actividad de demora y mejora la memoria operacional. A mayores niveles de DA, aumenta la actividad glutamato sobre las neuronas piramidales y las interneuronas, lo que reduce la función de la memoria operacional. Las sinapsis dopaminérgicas sufren una compleja evolución y reorganización en el cerebro, y no alcanzan completa madurez funcional en la corteza prefrontal hasta la edad adulta (Spear, 2000), lo que presenta la intrigante posibilidad de que estos circuitos puedan ser modificados farmacológicamente hasta el tiempo de la pubertad (Benes et al., 2000). Las neuronas con proyección catecolaminérgica específica y/o sus receptores postsinápticos son ya dianas de numerosos agentes farmacológicos que tratan de aliviar síntomas incapacitantes, tanto psiquiátricos como cognitivos (Nieoullon, 2002; Del Arco y Mora, 2009; Robbins y Arnsten, 2009). Productos que incrementan la dopamina y la noradrenalina y que son capaces de mejorar la falta de atención, la impulsividad y la memoria operacional si se administran en el momento preciso durante el neurodesarrollo, podrían producir una acción duradera en los circuitos prefrontales, dirigiendo por tanto la posterior maduración prefrontal y la función del control ejecutivo (Andersen, 2003; Andersen y Navalta, 2004). No se ha explorado todavía en niños con síndrome de Down la consecuencia de este tratamiento.

MEDICACIÓN PSICOTROPA EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

Existen algunas series de pocos casos que informan sobre el éxito clínico de agentes psicótropos (litio, anticonvulsivantes estabilizadores del ánimo, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antipsicóticos de primera y segunda generación) aplicados en los tratamientos de trastornos de ánimo-ansiedad, trastornos obsesivo-compulsivos, agitación, declive funcional y psicosis en adultos con síndrome de Down (Duggirala et al., 1995; Myers y Pueschel, 1995; Geldmacher et al., 1997; Pary et al., 1999; Sutor et al., 2006). Prácticamente no existe bibliografía sobre el tratamiento farmacológico de los trastornos neuroconductuales que aparecen al comienzo en la niñez. Según nuestra observación, muchos niños con síndrome de Down y con síntomas de trastorno de hiperactividad con déficit de atención no toleran los medicamentos estimulantes a las dosis habitualmente prescritas, cuando están también presentes la ansiedad, y conductas de fijación o repetitivas. Se necesitan datos sobre la eficacia, incluidos los resultados que afectan tanto a la conducta como a la cognición; datos sobre la tolerabilidad, incluidas las reacciones adversas dependiente de la dosis; así como estudios en los que se utilice una polifarmacia racional que guíe a los médicos sobre el mejor uso de psicoestimulantes y agonistas adrenérgicos α_2A para la falta de atención, descontrol de impulsos, hiperactividad y problemas asociados con la regulación de la conducta en niños con síndrome de Down.



María Ángeles San Miguel: El mar
(Primer premio de Pintura, Concurso “soy CAPAZitado”).

SÍNTOMAS QUE ENTORPECEN FISIOLÓGICAMENTE

Tomar como objetivo la regulación fisiológica del ánimo, la emoción y el autocontrol de la conducta es la línea fundamental de la psiquiatría infantil. Si bien no están considerados típicamente bajo el dominio de la función cognitiva, los problemas de hiperactividad, impulsividad y control de la atención, humor irritable, actividad repetitiva, y estereotipia pueden ser prominentes en un grupo de niños con síndrome de Down (Capone et al., 2006). Estas conductas



Marta Carrera: Burbujas en Segovia. (Primer premio de Fotografía, Concurso “soy CAPAZitado”).

interfieren tanto el aprendizaje adquirido por la experiencia como la adquisición de habilidades adaptativas (Hagerman, 1999). Niveles altos de una conducta maladaptativa que se internaliza están inversamente asociados con la función cognitiva en los niños con síndrome de Down (Capone, 2009). Las estimaciones varían, pero se admite que un 5%-15% de niños prepúberes con síndrome de Down parecen reunir los criterios de un trastorno de espectro autista, de acuerdo con los actuales algoritmos diagnósticos (DiGuseppi et al., 2010). Los niños con síndrome de Down y fenotipo autista manifestarán con mayor probabilidad discapacidad intelectual grave y conducta altamente maladaptativa (Capone et al., 2005). ¿Podría la disminución de los síntomas neurofisiológicos asociados con la irritabilidad, la estereotipia y la actividad repetitiva, ejercer un efecto positivo tanto sobre la conducta como sobre las consecuencias del desarrollo a largo plazo en estos niños afectados? A efectos de la presente discusión, asumamos que la respuesta sea un “sí” cualificado. ¿Cuáles serían, entonces, las expectativas de esa intervención?

ESTRATEGIAS PARA REDUCIR LOS SÍNTOMAS QUE ENTORPECEN FISIOLÓGICAMENTE

En algunos niños, los síntomas que se internalizan en una etapa temprana parecen disminuir conforme madura el sistema nervioso, especialmente cuando se abordan de forma plena los trastornos médicos comórbidos, las variables ambientales y la interacciones padres-niño. Otras veces, las conductas de internalización parecen estar tan fisiológicamente dirigidas que se intensifican e interfieren con la adquisición de otras habilidades del desarrollo. Si pensamos en la clase de medicamentos conocida como antipsicóticos de segunda generación, actualmente aprobados para aliviar las conductas asociadas con el autismo en niños mayores (p. ej. risperidona, aripiprazol), ¿deberíamos considerar la aplicación de un choque inicial preventivo en niños pequeños que presentan una carga importante de síntomas en fases tempranas de su vida? Los efectos a corto y largo plazo producidos

por el tratamiento a niños con síndrome de Down en estas circunstancias están sin explorar en su mayor parte. En los niños siempre cabe esperar la aparición de efectos farmacológicos que no se hayan previsto, una vez que el fármaco gana su acceso al cerebro en desarrollo (Thompson y Stanwood, 2009); y no siempre para lo peor, esta espada corta en ambas direcciones. Al considerar el riesgo de que surjan efectos del tratamiento no deseables, es importante saber si beneficios medibles y de largo alcance podrían superar a los riesgos. Hay razones para creer que esto puede ocurrir en ciertas circunstancias.

Recientemente, hemos mostrado datos obtenidos en un estudio naturalístico, abierto, en el que hemos usado risperidona para tratar conductas disruptivas y autolesión en niños con síndrome de Down, grave discapacidad intelectual y fenotipo autista (Capone et al., 2008). Los individuos eran niños (media de edad $7,8 \pm 2,6$ años), 20 varones y 3 mujeres identificados en nuestra Clínica Síndrome de Down. Usando la Aberrant Behavior Check List (ABC) como sistema de principal medida de resultados, las cinco subescalas mostraron mejoría significativa tras el tratamiento. La duración media del tratamiento fue de $95,8 \pm 16,8$ días, y la dosis total diaria media fue de $0,66 \pm 0,28$ mg/día. La puntuación de las subescalas Hiperactividad, Estereotipia y Letargia fueron las que mostraron la reducción más significativa ($P < 0,001$), seguidas por la de Irritabilidad ($P < 0,02$), y Habla inapropiada ($P < 0,04$). Los niños con conducta disruptiva y autolesión fueron los que mostraron la mayor mejoría. La calidad del sueño también mejoró en el 88% de los niños que mostraban previamente problemas de sueño. En quienes se pudo hacer un seguimiento del peso mostraron un aumento medio de $2,8 \pm 1,5$ kg durante el período de tratamiento. La risperidona a dosis bajas fue bien tolerada, aunque los problemas sobre el aumento de peso y las alteraciones metabólicas pueden limitar su utilidad a largo plazo en algunos niños. Los hallazgos ABC respaldaron nuestras impresiones clínicas en relación con la mejoría de importantes conductas diana, como son la agresión, la autolesión, la estereotipia y el retraimiento social. Se desconoce si, en comparación con los sujetos que no responden o no son tratados, los sujetos con síndrome de Down y fenotipo autista que responden al tratamiento tendrían un resultado funcional diferente a lo largo de un periodo más prolongado de seguimiento.

LA URGENCIA DE REDUCIR LOS SÍNTOMAS QUE ENTORPECEN FISIOLÓGICAMENTE

Podría argüirse que la conducta de internalización como síntoma fisiológico está asociada a un ruido de fondo más alto que interfiere el curso claro del procesamiento de señales informativas. En este escenario, el patrón habitual de sobreproducción, selección y reforzamiento sinápticos, se ve afectado llegando a un empeoramiento de la organización neocortical. Dicho de otro modo, “la psicopatología misma puede ser neurotóxica, por lo que no debería ser abandonada sin tratarse” (Vitiello, 1998). La incapacidad para adquirir la atención conjunta, reciprocidad social y habilidades de comunicación requeridas, y la probabilidad de que aparezca una seria conducta maladaptativa parecen argumentar a favor de utilizar métodos extraordinarios de intervención. Cualquier intento por parte de los médicos de reconocer y tratar síntomas incapacitantes en niños de edad pre-escolar, en ausencia de un trastorno psiquiátrico formal ICD, DSM o DM-ID, podría aparecer como novedoso o demasiado avanzado. Quizá resulte incoherente con las actuales ideas clínicas sobre a quiénes, cuándo y en qué circunstancias ofrecemos intervenciones farmacológicas. Entre los médicos más conservadores, se requiere un patrón de síntomas familiar y reconocible, informado por una historia familiar positiva. Sin embargo, esperar a que aparezca ese nivel de sintomatología clínica puede significar el perder la oportunidad de esculpir el cerebro en desarrollo in situ (Johnston et al., 2001) en los niños con mayor riesgo.

PREOCUPACIONES SOBRE CÓMO SEGUIR AVANZANDO

Aceptadas las preocupaciones sobre la seguridad y los efectos residuales a largo plazo, se necesitaría un apoyo sustancial a la investigación clínica y un cambio de fondo en la opinión para sacar adelante esa práctica, especialmente en la mayoría de los centros médicos pediátri-

cos. Y sin embargo, esto es lo que parece ocurrir en algunos programas de psiquiatría pediátrica (DeBar et al., 2003; Zito et al., 2003; Luby, 2007), que siguen como modelo el enfoque de la psiquiatría del adulto para manejar los síntomas iniciales (Slaby y Tancredi, 2001). Prescribir para indicaciones que no están oficialmente aprobadas, avalados por estudios abiertos cumplen sólo parcialmente con el imperativo clínico de hacer algo en niños con una fisiología inusual o fenotipo de autismo en evolución *forme frusté*. El concepto con valor añadido de medicamento como elemento de prueba farmacológico también invita a seguir explorando síndromes neuroconductuales complejos, lo que esperanzadamente llevará a una investigación más rigurosa. Si los detalles de la química y de la organización del cerebro siguen siendo difíciles de conocer en un niño concreto, entonces deben prevalecer la experiencia clínica, el buen juicio y la decisión lúcida. Indicadores cognitivos, emocionales y conductuales se convierten en marcadores de proximidad para una previsible disfunción de circuitos, si somos lo suficientemente avisados para verlo y comprenderlo. Tal es el dilema actual en la práctica clínica. Afortunadamente, se han desarrollado guías prácticas para el uso correcto de medicamentos psicótropos en niños pequeños (Gleason et al., 2007).

Resulta esclarecedor encontrar una analogía en las actuales tendencias de la psiquiatría del adulto. Está en camino la intervención psiquiátrica temprana, a base de combinar estrategias cognitivo-conductuales y medicamentos psicótropos para retrasar o prevenir el comienzo de la esquizofrenia en pacientes con riesgo extraordinariamente elevado (Larson et al., 2010; Mittal et al., 2010). Modernos medicamentos antipsicóticos, que han demostrado ser tan versátiles en el tratamiento de la depresión y la esquizofrenia, están empezando a conseguir que la prevención de la expresión sintomática sea un objetivo realista. Ahora nos damos cuenta de que, además de su complejo perfil en su unión a receptores (Meltzer, 1991), los fármacos antipsicóticos atípicos y varios antidepresivos ejercen una influencia sostenida sobre la señalización en las células y la expresión de genes para funcionar como poderosos agentes pro-proliferativos y pro-plasticidad en el cerebro adulto (Dranovsky y Hen, 2006; Newton y Duman; 2007; Calabrese et al., 2009; Molteni et al., 2009). Estas observaciones pueden ser el presagio de nuevas estrategias terapéuticas que se ciernen ya sobre el horizonte.

NOCIONES FUTURÍSTICAS DE TERAPÉUTICA BIOLÓGICA

La facilitación de la transmisión en sinapsis funcionalmente maduras, aun siendo una estrategia importante para incrementar la cognición en la trisomía 21, no representa sino uno de los abordajes terapéuticos posibles. La alteración sináptica y la reducción de la densidad de sinapsis en el contexto de la disgenesia cortical puede ser también una consecuencia indirecta de la reducción del número de células a lo largo de la corteza fetal. Cuando la proliferación de células madre o de neuroblastos se ve restringida debido a la prolongación del ciclo celular tempranamente durante el desarrollo embrionario, la organización laminar en el hipocampo y en las estructuras corticales se ve comprometida (Contestabile et al., 2010). Con menos neuronas y elementos gliales de apoyo, la capacidad de la red cortical se ve disminuida, lo que conduce a una asincronía oscilatoria y posterior desorganización (Ben-Ari, 2004; Uhlhaas et al., 2009). Con el tiempo, estas conexiones imperfectas y débiles, que dependen del apoyo trófico para su mantenimiento, pueden perder su resiliencia y circuitos enteros pueden hacerse vulnerables hasta desaparecer (Geschwind y Levit, 2007). Si realmente son ciertos estos acontecimientos en el síndrome de Down, ello sugiere que lo más racional sería disponer de una estrategia diferente, más ambiciosa, basada en la elaboración de un cerebro mejor en fases tempranas del desarrollo. Esto requerirá probablemente alguna combinación de estrategias neurogeneradoras, neurotróficas y neuroprotectoras para potenciar la neurogénesis en el cerebro embrionario, y neutralizar las vías canalizadas del desarrollo que derivan de la multitud de consecuencias deletéreas propias de la trisomía 21. La neuromodulación biológicamente asistida podría representar el Santo Grial de una intervención basada-en-el-cerebro para niños con trisomía 21. Si llegáramos a saber cómo hacer esto, podríamos debatir si realmente deberíamos hacerlo, en qué circunstancias, y las razones para hacerlo o no hacerlo. Las terapias basadas en células contie-

nen la posibilidad de dirigir el neurodesarrollo a lo largo de una trayectoria pro-maduradora más sostenida, un intento para generar la complejidad de las redes, mejorar la ejecución y promover la estabilidad a largo plazo. No nos encontramos próximos a probar estas ideas en seres humanos.

EL SURGIMIENTO DE ESTRATEGIAS BIOLÓGICAS Y EDUCADORAS

Un programa completo de investigación cognitiva debería incluir el incremento y la conservación de la función neurobiológica durante períodos críticos o sensibles del desarrollo, sin perturbar la secuencia orquestada con toda precisión de sucesos que van apareciendo durante la ontogenia (Levitt, 2003; Capone y Kaufmann, 2007). La seguridad es una preocupación evidente. Para que cualquier intervención biológica pro-maduradora tenga éxito, sus beneficios deberían incluir la mejoría del aprendizaje dependiente de la experiencia y de la conducta adaptativa en tiempo real. Además, estas terapias han de ser compatibles con los programas ya existentes de educación y conducta basados en el desarrollo. Ciertamente, programaciones novedosas de educación y conducta, incluida la estimulación por ordenador, diseñadas para utilizar exactamente los mismos circuitos cerebrales que son alcanzados por la acción estimulante farmacológica, serían un componente importante de cualquier abordaje global contemplado en la intervención temprana específica para la trisomía 21 (Fiedler y Nadel, 2007).

EL MODELO DE RATÓN Ts65Dn DEL SÍNDROME DE DOWN

Disponemos de modelos animales de la trisomía que utilizan los ratones Ts65Dn para estudiar las consecuencias neurobiológicas y conductuales que derivan del desequilibrio de la dosis de genes relacionado con la trisomía 21 (Davisson et al., 1993; Reeves et al., 1995). Los ratones Ts65Dn son particularmente útiles para estudiar el desarrollo cerebral en la fase fetal y postnatal temprana, y para el rastreo preclínico de compuestos farmacológicos que modulan el aprendizaje y la memoria dependientes de hipocampo (Wang et al., 2006; Gardiner, 2009; Contestabile et al., 2010). Sin embargo, la trisomía 21 en los seres humanos es varios órdenes de magnitud más compleja que lo que sugeriría el modelo murino Ts65Dn, en especial en cuanto concierne a las funciones cognitivas que requieren un grado exquisito de control emocional y conductual para su ejecución. A pesar del alto grado de conservación molecular en la vías de señalización utilizadas en el desarrollo del cerebro de mamífero, el aprendizaje y la memoria, los atributos humanos considerados como función cortical superior, y su deficiencia en los niños con trisomía 21 difícilmente van a ser reconstruidos utilizando el *Mus musculus*. Por tanto, la investigación clínica y los ensayos farmacológicos humanos permanecen como elemento imprescindible del proceso mismo de investigación, los cuales junto con los estudios preclínicos serán quienes informen y guíen en la aventura del descubrimiento de nuevos fármacos o de nuevas aplicaciones. Los modelos Ts65Dn han sido utilizados con notable éxito durante la última década, y hay motivos para un moderado optimismo de que nuevas terapias surgirán próximamente. En recientes revisiones han aparecido resúmenes de este realmente excitante trabajo (Reeves y Garner, 2007; Gardiner, 2009; Contestabile et al., 2010)¹.

¹ N. del E. Además de los ratones Ts65Dn se han obtenido otros varios modelos murinos de síndrome de Down que se están utilizando también para evaluar posibles remedios farmacológicos (v. Das y Reeves, 2011).

Nota. Este artículo es traducción autorizada por Cambridge University Press del capítulo 7 del libro *Neurocognitive Rehabilitation of Down Syndrome: The Early Years*, J-A. Rondal, J. Perera, D. Spiker (Eds). Cambridge University Press, New York 2011.

BIBLIOGRAFÍA

- Andersen SL. Trajectories of brain development: point of vulnerability or window of opportunity? *Neurosci Biobehav Rev* 2003; 27: 3-18.
- Andersen SL, Navalta CP. Altering the course of neurodevelopment: a framework for understanding the enduring effects of psychotropic drugs. *Int J Develop Neurosci* 2004; 22: 423-440.
- Baddeley A, Jarrold C. Working memory and Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51: 925-931.
- Bar-Peled O, Israeli M, Ben-Hur H et al. Developmental pattern of muscarinic receptors in normal and Down's syndrome fetal brain - an autoradiographic study. *Neurosci Lett* 1991; 133: 154-158.
- Barbas H. Connections underlying the synthesis of cognition, memory, and emotion in primate prefrontal cortices. *Brain Res Bull* 2000; 53: 319-330.
- Barsalou L, Breazeal C, Smith L. Cognition as coordinated non-cognition. *Cognitive Process* 2007; 8: 79-91.
- Beauchaine TP, Neuhaus E, Brenner SL, Gatzke-Kopp L. Ten good reasons to consider biological processes in prevention and intervention research. *Develop Psychopathol* 2008; 20: 745-774.
- Bell MA, Deater-Deckard K. Biological systems and the development of self-regulation: integrating behavior, genetics, and psychophysiology. *J Develop Behav Pediat* 2007; 28: 409-420.
- Ben-Ari Y, Khalilov I, Repressa A, Gozlan H. Interneurons set the tune of developing networks. *Trends Neurosci* 2004; 27: 422-427.
- Benes FM, Taylor JB, Cunningham MC. Convergence and plasticity of monoaminergic systems in the medial prefrontal cortex during the postnatal period: implications for the development of psychopathology. *Cerebral Cortex* 2000; 10: 1014-1027.
- Bito H. The chemical biology of synapses and neuronal circuits. *Nature Chem Biol* 2010; 6: 560-563.
- Buchanan RW, Freedman R, Javitt DC, Abi-Dargham A, Lieberman JA. Recent advances in the development of novel pharmacological agents for the treatment of cognitive impairments in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 2007; 33: 1120-1130.
- Buxhoeveden D, Fobbs A, Roy E, Casanova M. Quantitative comparison of radial cell columns in children with Down syndrome and controls. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46: 76-81.
- Calabrese F, Molteni R, Racagni G, Riva MA. Neuronal plasticity: a link between stress and mood disorders. *Psychoneuroendocrinol* 2009; 34(Suppl 1): S208-S216.
- Capone G. Drugs that increase intelligence? Application for childhood cognitive impairment. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 1998; 4: 36-49.
- Capone GT. Behavioral phenotypes in Down syndrome: a probabilistic model. En BK Shapiro, PJ Accardo (eds.), *Neurobehavioral Disorders: Science and Practice*, pp. 53-69. Baltimore: Brookes 2009.
- Capone G, Goyal P, Ares W, Lannigan E. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet Part C* 2006; 142C: 158-172.
- Capone G, Grados M, Goyal P, Smith B, Kammann H. Risperidone use in children with Down syndrome, severe intellectual disability and co-morbid autistic spectrum disorder. *J Develop Behav Pediat* 2008; 29: 106-116.
- Capone GT, Grados MA, Kaufmann WE, Bernad-Ripoll S, Jewell A. Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: characterization using the aberrant behavior checklist. *Am J Med Genet Part A*, 2005; 134: 373-80.
- Capone G, Kaufmann WE. Human Brain Development. En PJ Accardo (ed.), *Neurodevelopmental Disabilities in Infancy and Childhood*, pp. 27-57. Baltimore: Brookes 2007.
- Carr J. Six weeks to twenty-one years old: A longitudinal study of children with Down's syndrome and their families. *J Child Psychol Psychiatr* 1988; 29: 407-431.
- Carroll JB. *Human Cognitive Abilities*. Cambridge: Cambridge University Press, 1993.
- Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist* 2003; 9: 496-507.
- Casanova M, Walker L, Whitehouse P, Price D. Abnormalities of the nucleus basalis in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1985; 18: 310-313.
- Castillo H, Patterson B, Hickey F, et al. Difference in age of regression in children with autism with and without Down Syndrome. *J Develop Behav Pediat* 2008; 29: 89-93.
- Choi D W. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988; 1: 623-634.
- Contestabile A, Benfenati F, Gasparini L. Communication breaks-Down: from neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome. *Progr Neurobiol* 2010; 91: 1-22.
- Cotman CW, Monaghan DT, Ottersen OP, Storm-Mathisen J. Anatomical organization of excitatory amino-acid receptors and their pathways. *Trends Neurosci* 1987; 10: 273-279.
- Cummings J. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993; 50: 873-880.
- Das I, Reeves RH. The use of mouse models to understand and improve cognitive deficits in Down syndrome. *Dis Models Mechanisms* 2011; 4: 596-606.
- Davison M, Schmidt C, Reeves R et al. Segmental trisomy as a mouse model for Down syndrome. En C. Epstein (ed.), *The Phenotypic Mapping of Down Syndrome and Other Aneuploid Conditions*, pp. 117-133. New York: Wiley-Liss 1993.
- DeBar L, Lynch F, Powell J, Gale J. Use of psychotropic agents in preschool children. *Arch Pediat Adolesc Med* 2003; 157: 150-157.
- Del Arco A, Mora F. Neurotransmitters and prefrontal cortex- limbic system interactions: implications for plasticity and psychiatric disorders. *J Neural Transm* 2009; 116: 941-952.
- Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nature Rev Neurosci* 2010; 11: 339-350.
- DiGuseppi C, Hepburn S, Davis JM et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Develop Behav Pediat* 2010; 31: 181-191.
- Dranovsky A, Hen R. Hippocampal neurogenesis: regulation by stress and antidepressants. *Biol Psychiat* 2006; 59: 1136-1143.
- Duggirala C, Cooper S, Collacott RA. Schizophrenia and Down's syndrome. *Irish J Psychol Med* 1995; 12(1): 30-33.
- Dykens E, Hodapp R. Three steps toward improving the measurement of behavior and behavioral phenotype research. *Child Adolesc Psychiat Clin North Am* 2007; 16: 617-630.
- Edgin, JO, Pennington BE, Mervis CB. Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 406-417.
- Fagg GE, Foster AC. Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system. *Neuroscience* 1983; 9: 701-719.
- Fidler DJ. The emerging Down Syndrome behavioral phenotype in early childhood. *Infants & Young Children* 2005; 18: 86-103.
- Fidler DJ, Nadel L. Education and children with Down syndrome: neuroscience, development, and intervention. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 2007; 13: 262-271.
- Footo SL, Morrison JH. Extrathalamic modulation of cortical

- function. *Annu Rev Neurosci* 1987; 10: 67-95.
- Francis PT. Glutamatergic approaches to the treatment of cognitive and behavioural symptoms of Alzheimer's disease. *Neurodegenerat Dis* 2008; 5: 241-243.
- Francotte P, de Tullio P, Fraikin P et al. In search of novel AMPA potentiators. *Recent Patents in CNS Drug Discovery* 2006; 1: 239-246.
- Fuster JM. Memory networks in the prefrontal cortex. *Progr Brain Res* 2000; 122: 309-316.
- Gardiner KJ. Molecular basis of pharmacotherapies for cognition in Down syndrome. *Trends Pharmacol Sci* 2009; 31: 66-73.
- Geldmacher D, Lemer A, Voci M et al. Treatment of functional decline in adults with Down syndrome using selective serotonin-reuptake inhibitor drugs. *J Geriatr Psychiat Neurol* 1997; 10: 99-104.
- Geschwind DH, Levitt P. Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17: 103-111.
- Gleason MM, Egger HL, Emslie GJ et al. Psychopharmacological treatment for very young children: contexts and guidelines. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 2007; 46: 1532-1572.
- Goldman-Rakic P. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 111-117.
- Goldman-Rakic PS, Muly III EC, Williams GV. D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev* 2000; 31: 295-301.
- Gonzalez-Burgos G, Hashimoto T, Lewis DA. Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Curr Psychiat Reports* 2010; 12: 335-344.
- Greenmayre J, Porter R. Anatomy and physiology of glutamate in the CNS. *Neurology* 1994; 44: S7-S13.
- Grillner S, Markram H, De Schutter E, Silberberg G, LeBeau EE. Microcircuits in action—from CPGs to neocortex. *Trends Neurosci* 2005; 28: 525-533.
- Hagerman R. Psychopharmacological interventions in Fragile X syndrome, Fetal alcohol syndrome, Prader-Willi syndrome, Angelman syndrome, Smith-Magenis syndrome and Velocardiofacial syndrome. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 1999; 5: 305-313.
- Hagerman RJ, Berry-Kravis E, Kaufmann WE et al. Advances in the treatment of fragile X syndrome. *Pediatrics* 2009; 123: 3783-390.
- Hattori H, Wasterlain CG. Excitatory amino acids in the developing brain: ontogeny, plasticity, and excitotoxicity. *Ped Neurol* 1990; 6: 219-228.
- Heller JH, Spiridigliozzi GA, Crissman BG et al. Clinical trials in children with Down syndrome: issues from a cognitive research perspective. *Am J Med Genet Part C* 2006a; 142C: 187-195. Heller JH, Spiridigliozzi GA, Crissman BG et al. Safety and efficacy of rivastigmine in adolescents with Down syndrome: a preliminary 20-week, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2006b; 16: 755-765.
- Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Rev Neurosci* 2005; 6: 877-888.
- Heuss C, Gerber U. G-protein independent signaling by G-protein-coupled receptors. *Trends Neurosci* 2000; 23: 469-475.
- Johnston MV. Fresh ideas for treating developmental cognitive disorders. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 115-118.
- Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Develop Disabil Res Rev* 2009; 15: 94-101.
- Johnston MV, Ishida A, Ishida WN et al. Plasticity and injury in the developing brain. *Brain Develop* 2009; 31:1-10.
- Johnston M, Nishimura A, Harum K, Pekar J, Blue M. Sculpting the developing brain. *Adv Pediat* 2001; 48: 1-38.
- Jung R, Haier R. The parieto-frontal integration theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci* 2007; 30:135-154.
- Karmiloff-Smith A. The tortuous route from genes to behavior: a neuroconstructivist approach. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2006; 6: 9-17.
- Kato M. A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology. *Epilepsy Res* 2006; 70 (Suppl 1): 587-595.
- Kish S, Karlinsky H, BeCker L et al. Down's syndrome individuals begin life with normal levels of brain cholinergic markers. *J Neurochem* 1989; 52: 1183-1187.
- Kishnani PS, Heller JH, Spiridigliozzi GA, et al. Donepezil for treatment of cognitive dysfunction in children with Down syndrome aged 10-17. *Am J Med Genet Part A* 2010; 152(12): 3028-3035.
- Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL et al. The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2009; 149: 1641-1654.
- Kleinschmidt A, Bear M, Singer W. Blockade of NMDA receptors disrupts experience-dependent plasticity of kitten striate cortex. *Science* 1987; 238: 355-358.
- Krieger DT. Brain peptides: what, where and why? *Science* 1983; 222: 975-985.
- Larson MK, Walker EP, Compton MT. Early signs, diagnosis and therapeutics of the prodromal phase of schizophrenia and related psychotic disorders. *Expert Rev Neurotherapy* 2010; 10: 1347-1359.
- Lauder J. Neurotransmitters as growth regulatory signals: role of receptors and second messengers. *Trends Neurosci* 1993; 16: 233-240.
- Levitt P. Structural and functional maturation of the developing primate brain. *J Pediatrics* 2003; 143: S35-S45.
- Levitt P, Eagleson KL, Powell EM. Regulation of neocortical interneuron development and the implications for neurodevelopmental disorders. *Trends Neurosci* 2004; 27: 400-406.
- Lobaugh N, Karaskov V, Rombough V, et al. Piracetam does not enhance cognitive functioning in children with Down syndrome. *Arch Pediat Adolesc Med*, 2001; 155: 442-448.
- Lott IT, Osann K, Doran E, Nelson L. Down syndrome and Alzheimer disease: response to donepezil. *Arch Neurol* 2002; 59:1133-1136.
- Luby J. Psychopharmacology of psychiatric disorders in the preschool period. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2007; 17: 149-272.
- Ma'ayan A, Gardiner K, Iyengar R. The cognitive phenotype of Down syndrome: insights from intracellular network analysis. *J Am Soc Exper Neurotherapeut* 2006; 3: 396-406.
- Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs* 2010; 70: 287-312.
- Mann DMA, Yates PO, Marcyniuk B, Ravindra CR. Loss of neurons from cortical and subcortical areas in Down's syndrome patients at middle age. *J Neurol Sci* 1987; 80: 79-89.
- Markram H, Toledo-Rodriguez M, Wang Y et al. Interneurons of the neocortical inhibitory system. *Nature Rev Neurosci* 2004; 5(10): 793-807.
- Mattson MP. Neurotransmitters in the regulation of neuronal cytoarchitecture. *Brain Res Rev* 1988; 13: 179-212.
- McDonald JW, Garofalo EA, Hood T et al. Altered excitatory and inhibitory amino acid receptor binding in hippocampus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1991; 29: 529-541.
- McDonald JW, Johnston MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory amino acids during central nervous system development. *Brain Res Rev* 1990; 15: 41-70.
- Meltzer H. The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bull* 1991; 17: 263-287.
- Merovingian. *Matrix Reloaded*. Warner Brothers. 2003
- Mishkin M, Appenzeller T. The anatomy of memory. *Scientific Am* 1987; 256(6): 80-89.
- Mittal VA, Walker EP, Bearden CE, et al. Markers of basal ganglia dysfunction and conversion to psychosis: neurocognitive deficits and dyskinesias in the prodromal period. *Biol Psychiat* 2010; 68: 93-99.

- Molteni R, Calabrese F, Racagni G, Fumagalli P, Riva MA. Antipsychotic drug actions on gene modulation and signaling mechanisms. *Pharmacol Therap* 2009; 124: 74-85.
- Myers BA, Pueschel SM. Major depression in a small group of adults with Down syndrome. *Res Develop Disabil* 1995; 16: 285-299.
- Newton SS, Duman RS. Neurogenic actions of atypical antipsychotic drugs and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2007; 21: 715-725.
- Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. *Progr Neurobiol* 2002; 67: 53-83.
- Niswender CM, Conn PJ. Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2010; 50: 295-322.
- Pary RJ, Friedlander R, Capone G. Bipolar disorder and Down syndrome: six cases. *Mental Health Aspects Develop Disabil* 1999; 2: 1-5.
- Perry EK, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999; 22: 273-280.
- Poschel B. New pharmacologic perspectives on nootropic drugs. En L Iversen, S Iversen, S Snyder (eds.), *Handbook of Psychopharmacology*, pp. 437-469. New York: Plenum Press 1988.
- Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiat* 2004; 19: 509-515.
- Prasher VP, Pung N, Adams C. Rivastigmine in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiat*, 2005; 20: 496-497.
- Prasher VP, Huxley A, Haque MS. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease – pilot study. *Int J Geriatr Psychiat* 2002; 17: 270-278.
- Reeves R, Garner C. A year of unprecedented progress in Down syndrome basic research. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 2007; 13: 215-220.
- Reeves R, Irving N, Moran T, et al. A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behavioral deficits. *Nature Genet* 1995; 11: 177-183.
- Richardson RT, DeLong MR. A reappraisal of the functions of the nucleus basalis of Meynert. *Trends Neurosci* 1988; 11: 264-267.
- Robbins TW, Arnsten AF. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci* 2009; 32: 267-287.
- Robbins TW, Murphy ER. Behavioural pharmacology: 40+ years of progress, with a focus on glutamate receptors and cognition. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27: 141-148.
- Roizen NJ. Complementary and alternative therapies for Down syndrome. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 2005; 11: 149-155. En español: *Rev Síndrome Down* 2005; 22: 93-105.
- Ross M, Galaburda A, Kemper T. Down's syndrome: is there a decreased population of neurons? *Neurology* 1984; 34: 909-916.
- Rynders, J. History of Down Syndrome. En S. Pueschel (ed.), *New Perspectives on Down Syndrome*, pp. 1-17. Baltimore: Brookes 1987.
- Sabbagh MN. Drug development for Alzheimer's disease: where are we now and where are we headed? *Am J Geriatr Pharmacother* 2009; 7:167-185.
- Salman M. Systematic review of the effect of therapeutic dietary supplements and drugs on cognitive function in subjects with Down syndrome. *Eur J Pediatr Neurol* 2002; 6: 213-219.
- Scerif G, Karmiloff-Smith A. The dawn of cognitive genetics? Crucial developmental caveats. *Trends Cognitive Sci* 2005; 9: 126-135.
- Sigman M, Ruskin E. Continuity and change in the social competence of children with autism, Down syndrome and developmental delays. *Monog Soc Res Child Develop* 1999; 64: 1-113.
- Slaby AE, Tancredi LR. Micropharmacology: treating disturbances of mood, thought, and behavior as specific neurotransmitter dysregulations rather than as clinical syndromes. *Primary Psychiat* 2001; 8: 28-32.
- Spear LP. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 417-463.
- Stafstrom CE. Epilepsy in Down syndrome: clinical aspects and possible mechanisms. *Am J Ment Retard* 1993; 98: 12-26.
- Sutor B, Hansen MR, Black JL. Obsessive compulsive disorder treatment in patients with Down syndrome: a case series. *Down Synd Res Practice* 2006; 10: 1-3.
- Thompson BL, Stanwood GD. Pleiotropic effects of neurotransmission during development: modulators of modularity. *J Autism Develop Disord* 2009; 39: 260-268.
- Uhlhaas PJ, Roux F, Singer W, et al. The development of neural synchrony reflects late maturation and restructuring of functional networks in humans. *Proc Nat Acad Sci USA* 2009; 106: 9866-9871.
- Vicari S. Memory development and intellectual disabilities. *Acta Paediatr* 2004; Supplement, 93: 60-63; discussion 63-64.
- Vicari S, Caselli MC, Tonucci F. Asynchrony of lexical and morphosyntactic development in children with Down syndrome. *Neuropsychologia* 2000; 38: 634-644.
- Vicari S, Marotta L, Carlesimo GA. Verbal short-term memory in Down's syndrome: an articulatory loop deficit? *J Intellect Disabil Res* 2004; 48: 80-92.
- Vinkers CH, Mirza NR, Olivier B, Kahn RS. The inhibitory GABA system as a therapeutic target for cognitive symptoms in schizophrenia: investigational agents in the pipeline. *Expert Opin Investigat Drugs* 2010; 19(10): 1217-1233.
- Vitiello B. Pediatric psychopharmacology and the interaction between drugs and the developing brain. *Canad J Psychiat* 1998; 43: 582-584.
- Wang H, Hu Y, Tsien JZ. Molecular and systems mechanisms of memory consolidation and storage. *Progr Neurobiol* 2006; 79:123-135.
- Wetmore DZ, Garner CC. Emerging pharmacotherapies for neurodevelopmental disorders. *J Develop Behav Pediatr* 2010; 31: 564-581.
- Wisniewski K. Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Am J Med Genet* 1990; 7: 274-281.
- Wisniewski KE, Laure-Kamionowska M, Connell F, Wen GY. Neuronal density and synaptogenesis in the postnatal stage of brain maturation in Down syndrome. En CJ Epstein (ed.), *The Neurobiology of Down Syndrome*, pp. 29-45. New York: Raven Press 1986.
- Woo NH, Lu B. Regulation of cortical interneurons by neurotrophins: from development to cognitive disorders. *Neuroscientist* 2006; 1: 43-56.
- Worley PF, Baraban JM, Snyder SH. Beyond receptors: multiple second-messenger systems in brain. *Ann Neurol* 1987; 21: 217-229.
- Yan J. Canadian Association of Neuroscience Review: development and plasticity of the auditory cortex. *Canad J Neurol Sci* 2003; 30:189-200.
- Yates M, Simpson J, Maloney AFJ et al. Catecholamines and cholinergic enzymes in pre-senile and senile Alzheimer-type dementia and Down's syndrome. *Brain Res*, 1983; 280: 119-126.
- Zito J, Safer D, Dosreis S, et al. Psychotropic practice patterns for youth. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157: 17-25.