

Avances en los criterios finales de valoración para la rehabilitación cognitiva en el síndrome de Down

Por Jamie Edgin, Goffredina Spano, Lynn Nadel

EN RESUMEN | La última década ha sido testigo de los significativos avances conseguidos en nuestra comprensión de las bases neurobiológicas de la discapacidad intelectual propia del síndrome de Down, lo que ha generado varias dianas potenciales para llevar a cabo la rehabilitación neurocognitiva. Para evaluar acertadamente la eficacia de las intervenciones en el síndrome de Down, se necesita disponer de valoraciones fiables y válidas de los resultados cognitivos que se obtengan, es decir, saber elegir los criterios finales de valoración de resultados. En este artículo, analizamos los recientes avances en las dianas neurobiológicas disponibles para un tratamiento, y el actual conocimiento del fenotipo cognitivo y conductual. Dadas estas dianas, describimos las propiedades ideales que deben tener los métodos de evaluación de tales intervenciones. Describimos la *Arizona Cognitive Test Battery* (Edgin et al., 2010 a), un conjunto de evaluaciones neuropsicológicas fundamentalmente no verbales, y detallamos evaluaciones adicionales que podrían incluirse en el contexto de un ensayo clínico. Analizamos temas significativos y futuras direcciones a seguir en el desarrollo de criterios finales clínicos para una recta valoración de los resultados.

INTRODUCCIÓN

Durante la última década se ha apreciado un avance considerable en nuestra comprensión del perfil cognitivo del síndrome de Down. Como complemento a este progreso ha aparecido toda una serie de estudios básicos que destacan el futuro ofrecido por la intervención mediante fármacos de los déficit cognitivos en esta población (Fernández et al., 2007; Salehi et al., 2009; Martínez-Cué et al., 2012). También se ha demostrado este camino hacia adelante en el desarrollo de

intervenciones cognitivo-conductuales que tienen como objetivo aspectos específicos del perfil cognitivo (Fidler et al., 2012). Considerando que los ensayos clínicos tanto farmacológicos como conductuales han de alcanzar su cumplimiento en los próximos años, se aprecia una necesidad perentoria por disponer de objetivos clínicos que sean válidos y fiables en el síndrome de Down. Porque estos ensayos sólo serán significativos si incluyen una batería de mediciones que estén bien ajustadas a la realidad de esta población, y que sean lo suficientemente sensibles como para detectar los cambios. Nuestro grupo ha estado trabajando en el desarrollo de este tipo de baterías, la *Batería de Pruebas Cognitivas Arizona* [Arizona Cognitive Test Battery (ACTB)] (fig. 1), que sirve de fundamento para evaluar las características del fenotipo del síndrome de Down.

La historia de las intervenciones farmacológicas y dietéticas para mejorar los déficit cognitivos en las personas con síndrome de Down es fundamentalmente la de un fracaso (Salman, 2002). Diversos fármacos [p. ej., los usados en la enfermedad de Alzheimer como es el donepezilo (Prasher et al., 2002)] o suplementos nutritivos de los que existen en el mercado han sido

J. EDGIN trabaja en el Departamento de Psicología de la Universidad de Arizona, Tucson, AZ, USA
E-mail: jamie.edgin@gmail.com

[Tabla I] LA BATERÍA DE TEST COGNITIVOS ARIZONA (ACTB): COMPOSICIÓN Y ELEMENTOS

EVALUACIONES COGNITIVAS

1. De carácter general
 - Kaufman Brief Intelligent Test, 2ª ed. (K-BIT II)
 - Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB): Memoria espacial
 - Scales of Independent Behavior – Revised (SIB-R)
2. Prefrontales
 - Modified Dots Task: inhibición
 - CANTAB: Intra-Extradimensional Set Shift (IDED)
 - Behavior Rating Inventory of Executive Function, Parent Report (BRIEF)
3. Hipocámpicas
 - CANTAB: Paired Associates Learning (PAL)
 - Campo virtual generado por computadora (e-g arena)
4. Cerebelosas
 - CANTAB: Simple Reaction Time (SRT)
 - Secuenciación de dedos
 - NEPSY, tarea de precisión visomotriz

EVALUACIONES CONDUCTUALES

- Conners-3 Parent Rating Scales: síntomas ADHD
- Nisonger Child Behavior Rating Form (CRBF) – versión padres
- Valoración del experimentador sobre el nivel de atención, cooperación, afecto, ansiedad
- Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)

Ver explicación en el texto, y su desarrollo completo en Edgin et al., 2010 a

probados, con poco resultado en su conjunto. No queda claro si el poco éxito de estas intervenciones se debe a que los fármacos iban dirigidos a objetivos inapropiados, o a fallos metodológicos relacionados con el poder y las mediciones de los resultados, o a ambas causas (v. Capone, 2011).

En los últimos cinco años, se ha progresado considerablemente en la comprensión de los fundamentos neuropatológicos del déficit de memoria y cognición en el síndrome de Down. Varios estudios han mostrado vías neuropatológicas bien definidas, cuya modificación podría favorecer el aumento del desarrollo cognitivo en el síndrome de Down. Por ejemplo, hay estudios que sugieren la existencia de un desequilibrio entre la influencia excitadora e inhibitoria a nivel sináptico, con un exceso de inhibición en el giro dentado del hipocampo que provoca una caída de la potenciación a largo plazo (LTP) (Kleschevnikov et al., 2004). Se han desarrollado algunos tratamientos prometedores, capaces de restaurar el equilibrio. Fernández et al. (2007) observaron que la administración de pentilenetetrazol (PTZ) [un antagonista del ácido gamma-aminobutírico (GABA) que es un transmisor inhibitorio] eliminaba el déficit en un test de memoria y aprendizaje en un modelo de ratón del síndrome de Down (el ratón Ts65Dn), un efecto que persistía durante cierto tiempo después de su administración. Posteriores estudios confirmaron el beneficioso efecto del PTZ y su ventaja sobre el donepezilo (Rueda et al., 2008). Pero como el PTZ puede producir ansiedad y convulsiones, se ha desarrollado otro fármaco que reduce igualmente la acción del GABA pero que, al actuar sobre receptores GABA del hipocampo mucho más específicos, mejora la memoria y la LTP en el hipocampo de ratones Ts65Dn sin producir ansiedad ni convulsiones (Martínez-Cué et al., 2012).

En otro estudio reciente, Salehi et al. (2009) vieron que la administración de L-treo-3,4-dihidroxi-fenilserina, o el xamoterol (un agonista parcial de adrenoceptores β_1) normalizaban el déficit de memoria y aprendizaje en los ratones Ts65Dn, lo que sugiere que las modificaciones

del sistema noradrenérgico pueden servir de beneficio adicional de cara a los resultados cognitivos. Aunque este estudio detectó que los fármacos producían cambios en el hipocampo, la modificación en la transmisión noradrenérgica tiene el potencial de afectar a múltiples sistemas cerebrales, incluida la corteza prefrontal.

Otras directrices prometedoras de tratamiento tienen como objetivo modificar el desarrollo temprano del sistema nervioso, con el fin de contrarrestar lo antes posible los procesos que contribuyen a la discapacidad intelectual. Por ejemplo, hay algunos datos de que la sobreexpresión de genes del cromosoma 21, como puede ser el *DYRK1A*, pueda estar en la base del déficit cognitivo. Se han desarrollado tratamientos para contrarrestar estos efectos en los modelos de ratón (Kim et al., 2006). Otros tratamientos pueden consistir en la modificación de vías claves para el neurodesarrollo, no directamente relacionadas con el cromosoma 21. Roper et al. (2006) comprobaron que la exposición de ratoncitos trisómicos recién nacidos a una sustancia agonista de Sonic Hedgehog, un mitógeno que influye sobre el crecimiento de la cresta neural, normalizaba el desarrollo patológico del cerebelo. Otros muchos ejemplos de fármacos que han sido ensayados en los modelos animales de síndrome de Down han sido descritos en la revisión de Rueda et al. (2012).

Una vez que se establezca con claridad la seguridad de cada uno de estos protocolos farmacológicos, el paso siguiente es el desarrollo de protocolos de intervención en seres humanos: los ensayos clínicos. Con el fin de aproximar los hallazgos de la ciencia básica a la clínica (en términos actuales: *translational science*), necesitamos evaluaciones con criterios finales clínicos capaces de detectar con precisión cambios significativos producidos en las personas con síndrome de Down. El mejor diseño de un ensayo deberá incorporar evaluaciones, con una directa consideración sobre el perfil cognitivo más amplio posible de las personas con síndrome de Down (Heller et al., 2006). De forma ideal, los test habrían de ser lo suficientemente específicos como para señalar a las estructuras neurales elegidas como diana, de modo que se puedan entender mejor los mecanismos de acción del fármaco en los seres humanos. La batería ACTB de la tabla 1 se centra precisamente en esos dominios neuropsicológicos que son específicos de los déficits en esta población, por lo que está bien ajustada para alcanzar estos objetivos.

PROPIEDADES CLAVE DE LAS EVALUACIONES CON CRITERIOS CLÍNICOS: DESARROLLO DE LA BATERÍA DE PRUEBAS COGNITIVAS ARIZONA PARA EL SÍNDROME DE DOWN

Heller et al. (2006) y Edgin et al. (2010b) describieron los problemas que existen para valorar los resultados en esta población. Para que la evaluación sea atinada y sensible, es importante tener en cuenta los efectos suelo y techo (en especial el primero) y los efectos de factores que pueden introducir confusión, como son la motivación, los problemas de conducta y las dificultades importantes del lenguaje. Muy pocas evaluaciones de resultados han sido validadas específicamente para esta población, y son raras las estimaciones específicas de la muestra sobre la fiabilidad test-retest.

Otros grupos han abordado los problemas generales de medición propios de los ensayos clínicos. Un grupo importante que lo ha hecho es la iniciativa OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology, <http://reuma.rediris.es/omeract/index.html>). Esta iniciativa sirvió como modelo para abordar los temas en los ensayos clínicos de otros problemas médicos, y se han desarrollado parecidas iniciativas para ofrecer un fundamento en la selección de evaluaciones para ensayos clínicos en el autismo [p. ej., The Autism Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP Autism Network, Arnold et al., 2000)]. Para que una medición alcance el estándar de OMERACT debe ser factible, veraz y acorde con el concepto o constructo en que se basa la medición, y capaz de discriminar entre la población general y la específica del problema, y dentro de ésta, a lo largo de los intervalos de tiempo propios del ensayo clínico. La fiabilidad exige un conjunto de mediciones que puedan ser fácilmente aplicables, dadas las limitaciones de tiempo. La veracidad de una medición guarda relación con si mide o no lo que intenta medir, si no tiene sesgos y si es relevante. Por tanto, el componente de vera-



cidad se refiere a los temas de validez de hecho y de constructo. El componente final implica la selección de mediciones que son indicadores sensibles de que ocurre un cambio.

Teniendo en cuenta estas propiedades y los problemas de medición específicos en las personas con síndrome de Down, desarrollamos la ACTB. La ACTB incluye en primer lugar pruebas no verbales que se relacionan con las funciones prefrontales, hipocámpicas y cerebelosas, además de abordar la capacidad cognitiva y la conducta de modo general. Las tareas fueron tomadas del Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB) (Lowe y Rabbitt, 1998), batería Eclipse, o basada en paradigmas establecidos [p. ej., NEPSY (Korkman et al., 1998), una superficie (arena) para valoración espacial generada por ordenador (c-g arena, Thomas et al., 2001) y la tarea Dots (Davidson et al., 2006)]. Tests de la batería CANTAB han sido ya usados en anteriores estudios con personas con síndrome de Down, mostrando constancia en las alteraciones (Pennington et al., 2003; Visu-Petra et al., 2007). La abundante utilización de baterías de tests, como los CANTAB y NEPSY, se beneficia de la extensión de su uso y por tanto del espectro amplio de datos que permiten la comparación. Por ejemplo, el CANTAB ha sido usado en varios estudios de neuroimagen y con un amplio abanico de poblaciones de pacientes, incluidas personas con discapacidad intelectual. Muchos de estos tests se basan en errores, lo que ayuda a limitar los efectos “suelo”, son aplicables a niños en un amplio margen de edades, y tienen formas alternativas para reducir los efectos debidos a la práctica del test. Otro aspecto positivo de los tests CANTAB elegidos para la ACTB es el que existan pruebas de la eficacia de su uso en diferentes lenguas y culturas (Luciana y Nelson, 2002).

En el estudio de validación, 74 individuos con síndrome de Down (edades entre 7 y 38 años) y edad mental de 50 fueron evaluados en tres sitios. Importante para la generación de variables sensibles al cambio, varios tests ACTB dieron niveles bajos de ejecución “suelo” y detectaron alteraciones al comparar con una muestra de la misma edad mental. Junto con la ACTB, realizamos evaluaciones sobre la cognición y conducta basadas en métodos directos y con informes de los padres. Las mediciones obtenidas en la batería correlacionaron bien también con los informes de los padres, incluidos los informes sobre habilidades adaptativas, lo que demuestra una validez coincidente y la importancia de la medición. Los datos preliminares sobre la fiabilidad test-retest específica para esta población fueron robustos.

Muchas de las propiedades de la ACTB coinciden con los requisitos de las evaluaciones ideales exigidos para los ensayos clínicos descritos anteriormente. Se eligieron las mediciones en

función de la pureza de sus constructos, y varias muestran datos de neuroimagen que los asocian con regiones específicas del cerebro, si bien se han obtenido en otras poblaciones. Limitar los efectos “suelo” es una propiedad esencial para las valoraciones de los resultados y se relacionarán directamente con la sensibilidad de la medición para detectar un cambio. Por último, la ACTB es un excelente conjunto de pruebas en términos de viabilidad. Hasta la fecha ha sido implementado en cuatro sitios e implica un número de tests que poseen puntuación computerizada, lo que limita el trabajo por parte del examinador y reduce el error. Puede administrarse en una sesión de 2-3 horas, lo que ayuda a reducir la carga por parte del participante.

En las siguientes secciones revisaremos los criterios clave cognitivos y conductuales que son importantes de medir en un ensayo clínico en el síndrome de Down. Analizaremos la utilidad de la ACTB en cada una de estas áreas así como los objetivos futuros para el desarrollo de criterios clínicos finales de valoración.

LOS PERFILES COGNITIVO Y CONDUCTUAL DEL SÍNDROME DE DOWN: CRITERIOS FINALES CLAVE

En un ensayo clínico ideal, se necesita la evaluación de un amplio perfil de habilidades. El síndrome de Down conlleva una compleja constelación de síntomas, que incluye déficit en el lenguaje, en las habilidades adaptativas, en el aprendizaje y memoria, en las habilidades motrices y en la conducta. Dada esta constelación de síntomas, la intervención que sea más eficaz mostrará un impacto sobre muchos aspectos de la función cognitiva y conductual. En las siguientes secciones detallamos los principales dominios de función cuya consideración es importante, la reciente investigación sobre el perfil cognitivo en cada uno de esos dominios en el síndrome de Down, y los enfoques para realizar una evaluación eficaz de cada resultado.

MEMORIA HIPOCÁMPICA

Con base en los modelos animales y en la literatura obtenida de estudios humanos, existe el convencimiento ampliamente compartido de que hay dificultades de memoria episódica en la población con síndrome de Down, especialmente en los tests que miden la memoria y navegación espacial, los cuales señalan funciones del hipocampo (Carlessimo et al., 1997; Hyde et al., 2001; Nadel et al., 2003; Pennington et al., 2003). Como contraste, hay consistencia en los datos que muestran que la memoria operativa espacial está relativamente conservada en las personas con síndrome de Down (Wang y Bellucci, 1994). La ACTB actualmente incorpora dos paradigmas con estrechas vinculaciones con el hipocampo, el CANTAB Paired Associates Learning (PAL) y la tarea en la superficie c-g (c-g arena), una versión virtual del laberinto acuático de Morris. El CANTAB PAL es una evaluación particularmente robusta de memoria episódica en esta población: tres estudios distintos de individuos con síndrome de Down han demostrado alteraciones en esta tarea (Pennington et al., 2003; Visu-Petra et al., 2007; Edgin et al., 2010a). En Edgin et al. (2010 a), se comprobó que el CANTAB PAL tenía niveles muy bajos de pérdida de participantes y resultados con distribución normal. Esta tarea también estaba bien correlacionada con otras valoraciones, incluido el CI y el informe parental de memoria del inventario Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (Gioia et al., 2000). Dos estudios distintos han encontrado correlación entre el PAL y las puntuaciones sobre adaptación en las escalas Scales of Independent Behavior – Revised (Edgin et al., 2010, a,b). Por tanto, el grueso de la información sobre esta medición sugiere que será un excelente instrumento de detección de cambios en un ensayo clínico. La tarea arena c-g también proporciona un análogo directo de evaluación de memoria en el modelo de ratón, ofreciendo así un puente entre los ensayos de intervención en modelos animales y en ensayos humanos.

Un nuevo e importante enfoque para medir la memoria episódica en esta población implicará el uso de tareas que dependan de diferentes regiones incluidas en el lóbulo temporal medial,

como son las diversas regiones del hipocampo (giro dentado, campos CA, subículo), y las cortezas entorrina, perirrina y parahipocámpica. Vicari y Carlesimo (2006) han empezado a trabajar en esta dirección, evaluando disociaciones en la memoria espacial y memoria del objeto en el síndrome de Down y el de Williams, otro síndrome en el que está implicado el hipocampo (Meyer-Linderberg et al., 2005). Este estudio ha sugerido que en el síndrome de Down hay mayor alteración en la memoria del objeto que en la espacial, resultado que podría ser coherente con las alteraciones de otra estructura del lóbulo temporal medial, la corteza perirrina (Murray y Richmond, 2001). Es especialmente difícil en el momento actual hallar evaluaciones para niños pequeños que tengan como diana a estas regiones específicas. De ahí la prioridad por desarrollar estos tests de aplicación temprana, que puedan utilizarse en el contexto de un ensayo clínico.

MEMORIA OPERATIVA VERBAL

Una de las alteraciones más firmemente reconocida en el síndrome de Down es el déficit en la memoria operativa verbal. Edgin et al. (2010b) comprobaron que los déficit en este tipo de memoria eran predictores principales de las puntuaciones del CI en los adolescentes y jóvenes adultos con síndrome de Down ($r > 0,70$), mientras que las tareas de memoria con base en el hipocampo (p. ej., CANTAB PAL) tenían su principal correlación con la conducta adaptativa. La memoria operativa verbal correlaciona también con el desarrollo del lenguaje (Seung y Chapman, 2000; Chapman et al., 2002). Es importante señalar que estos déficits en la memoria operativa verbal no son consecuencia de factores periféricos, como pueden ser el deterioro de la audición y el habla (Jarrold et al., 2002). Se necesita estudiar mejor la base neural de tales déficits en esta población. En la población general, las tareas de memoria operativa auditiva utilizan una red de las regiones cerebrales posteriores y frontales (Martin, 2005). Por tanto, es probable que los déficits en la memoria operativa verbal de la población con síndrome de Down estén vinculados con la disfunción de una red de regiones cerebrales que incluya la corteza frontal.

La constancia de este déficit en el síndrome de Down y su fuerte relación con los resultados de otras funciones sugiere que la evaluación de una tarea de memoria operativa verbal podría ser un útil complemento a la ACTB. Aunque no ha sido validada directamente dentro de la ACTB, hay datos de que estas mediciones pueden resistir los efectos “suelo”. Edgin (2003) no vio problemas con los efectos suelo en el test de extensión de dígitos hacia adelante, ya que cada individuo en esta muestra podía completar la tarea al nivel de dos dígitos.

FUNCIONES FRONTALES

Los estudios recientes han sugerido también la importancia de las funciones frontales en el síndrome de Down. Aunque Pennington et al. (2003) no apreciaron disfunción frontal, varios estudios realizados posteriormente han descrito la presencia de déficits en la memoria operativa (Rowe et al., 2006; Visu-Petra et al., 2007; Edgin et al., 2010 a) y en la flexibilidad cognitiva (Edgin et al., 2010 a).

En una muestra de 26 personas con síndrome de Down, de edades entre 12 y 36 años (media, 17,55), aplicamos el inventario BRIEF (Gioia et al., 2000), realizando una evaluación basada en el informe de los padres sobre las habilidades ejecutivas de la vida diaria. A las personas mayores de 18 años se les asignaban puntuaciones T basadas en las normas propias de los 18 años. Las habilidades analizadas fueron: inhibición, disposición al cambio, control emocional, disposición a iniciar, memoria operativa, planificación, organización de materiales, seguimiento, función ejecutiva global. Observamos las puntuaciones medias elevadas en relación con la población general ($T > 60$) en varias de las escalas, incluida la puntuación Función ejecutiva global. Las medias de Ts en todas las escalas estaban elevadas a excepción de la inhibición, el control emocional y la organización de materiales, que entraban dentro del margen normal.

Estos resultados concuerdan con los de nuestro estudio de la función prefrontal en Edgin et al. (2010 a), en los que hallamos déficits en la memoria operativa y en el cambio de juego, pero no en el control de la inhibición.

La mayor dificultad para evaluar este dominio es encontrar evaluaciones que generen un margen de puntuaciones en la población. La edad mental de la mayoría de las personas con síndrome de Down cae en un margen crítico de edad para el desarrollo prefrontal (es decir, entre los 3 años y la niñez tardía). Los tests administrados a niños muy pequeños o en su niñez tardía [p. ej., A-no-B (Diamond y Goldman-Rakic, 1989) o el Wisconsin Card Sorting Test (Heaton et al., 1993)] no son adecuados para el espectro de habilidades en el síndrome de Down. Sólo recientemente se han desarrollado evaluaciones que se pueden utilizar para un amplio espectro de edades (Luciana y Nelson, 2002; Davidson et al., 2006), incluida una medición que se usa en la ACTB, la cual disocia claramente los componentes del control inhibitorio y la memoria operativa (la Dots task, Davidson et al., 2006). En la ACTB encontramos déficits en relación con los

controles de la misma edad mental, excelentes correlaciones inter-tareas y prometedoras estimaciones de validez simultánea en el CANTAB IDED (intradimensional-extradimensional) y una versión modificada de la Dots task.

FUNCIONES CEREBELOSAS

El cerebelo es una de las estructuras neurales más afectadas en el síndrome de Down (Pinter et al., 2001), encontrándose claros déficit en este dominio tanto en los modelos animales como en la especie humana (Frith y Frith, 1974; Olson et al., 2004). Dado el amplio espectro de funciones cognitivas y motoras en las que está involucrado el cerebelo, es muy difícil seleccionar las tareas que puedan señalar las funciones específicas de esta estructura. Además, son raras las mediciones que sean transportables y fácilmente implementadas en varios sitios. El parpadeo condicionado es quizá la medición más pura de la función cerebelosa de la que disponemos. Pero su estudio ha dado resultados poco constantes en la literatura, posiblemente debido a las diferencias en el grado en que la prueba es tolerada (Woodruff-Pak et al., 1994; Stedron, 2004). En la ACTB hemos diseñado una medida computerizada de secuenciación de dedos que es bien tolerada por este grupo (Edgin, 2010 a). Paradigmas similares relacionados con la estructura y función del cerebelo se han diseñado en otras poblaciones, como el autismo

(Mostofsky et al., 2009). Esta medición complementa las mediciones de precisión visomotora derivadas de NEPSY y de la tarea simple del tiempo de reacción CANTAB en la ACTB.

LENGUAJE

Aunque no se mide directamente en la ACTB, el lenguaje es un aspecto importante del fenotipo. Mervis y Robinson (2005) ofrecen una amplia revisión de los temas de medición en la evaluación fenotípica sobre los trastornos del desarrollo del lenguaje, incluidas consideraciones



directas en relación con las mediciones del lenguaje en el síndrome de Down. Las dificultades del lenguaje surgen desde la más temprana edad en las personas con síndrome de Down, incluidas las brechas entre la producción y la comprensión, ya observables en la etapa del gáseo (Miller, 1992; Chapman, 1995). Los retrasos en lenguaje expresivo son de lo más evidente debido a los retrasos en la producción sintáctica y en la articulación. Si bien el lenguaje receptivo es relativamente fuerte, algunas de las áreas se ven más afectadas que otras, incluida la sintaxis receptiva (Roldan y Comblain, 2002; Abbeduto et al., 2003). En estudios previos sobre intervención farmacológica en el síndrome de Down, se ha usado con cierto éxito (Heller et al., 2004) la *Clinical Evaluation of Language Fundamentals* (3ª edición) (CELF-3) (Semel et al., 1980). Pennington et al., (2003) informaron sobre datos del *Test for the Reception of Grammar* (TROG; Bishop, 1989), CELF-3 y *Peabody Picture Vocabulary Test*, 4ª edición (PPVT-4) (Dunn y Dunn, 1987), con algunos problemas en la ejecución “suelo” al utilizar puntuaciones brutas. Sin embargo, pocas mediciones del lenguaje son capaces de captar en su totalidad el espectro de funcionamiento en el síndrome de Down lo suficientemente bien como para evitar los efectos suelo con las puntuaciones estándar.

Los efectos debidos a la práctica son un problema en este dominio. Mientras que muchos de los tests no verbales, como la ACTB, incluyen o permiten fácilmente usar formas alternativas, las mediciones de lenguaje raramente incluyen formas alternativas. Una excepción es la de PPVT-4 que incluye una forma alternativa y puntuaciones para el avance. Tiene también un amplio margen de puntuaciones estándar y ha sido validado para un extenso intervalo de edad (suelo = 20, 2,5-90 años), con lo que resulta una medición muy apropiada de vocabulario receptivo en esta población. El PPVT ha sido considerado de manera constante una medición excelente de vocabulario receptivo en esta población y fue incluido en las baterías desarrolladas para la evaluación de la demencia en el síndrome de Down (Haxby, 1989; Mervis y Robinson, 2005). El *Expressive Vocabulary Test*, 2ª edición (EVT-2; Williams, 2007) fue connormalizado con el PPVT-4 en personas entre 2,5 y 90 años (la menor puntuación estándar = 20) y proporciona puntuaciones de crecimiento. La combinación de estas dos mediciones puede resultar altamente informativa en el contexto de un ensayo clínico.

CONDUCTA ADAPTATIVA

La conducta adaptativa es claramente un aspecto importante del perfil funcional de cualquier persona con discapacidad intelectual. La definición de dicha discapacidad incluye la reducción de ambos, el CI y la conducta adaptativa (puntuación estándar < 70). Cualquier intervención que tenga éxito ha de reflejar cambios tanto en la cognición como en el funcionamiento de la vida diaria. La conducta adaptativa implica en sí misma un complejo conjunto de habilidades que la mayoría de las veces son evaluadas mediante el informe de los padres sobre las habilidades motrices, las habilidades sociales y la comunicación, las habilidades en la vida personal (p. ej., habilidades de auto-ayuda), y habilidades en la vida comunitaria (p. ej., expedir cheques, comprender los horarios y el dinero).

Hay algunos datos en el sentido de que las habilidades adaptativas constituyen un punto relativamente fuerte en esta población. En el trabajo de Edgin et al. (2010 a), mostramos que los niños y adultos con síndrome de Down poseen habilidades adaptativas más fuertes como media que las personas con síndrome de Williams emparejadas por edad cronológica y CI, medidas por las *Scales of Independent Behavior-Revised* (SIB-R) (Bruininks et al., 1997). Edgin (2003) informó que el grupo con síndrome de Down tenía mejores puntuaciones estándar en las habilidades motoras y de vida personal, en su conjunto, de acuerdo con el SIB-R, que el grupo con síndrome de Williams, mientras que las habilidades sociales y de comunicación y las de vida comunitaria (p. ej., tareas diarias como las laborales) eran equivalentes. A pesar de ofrecer un perfil de relativa fortaleza en habilidades adaptativas al compararlos con grupos con otras formas de discapacidad intelectual, se ha señalado la presencia de un estancamiento en las habilidades adaptativas durante la adolescencia de personas con síndrome de Down (Dykens et al., 2006).

Hay varios temas en relación con la evaluación de las habilidades adaptativas, de cara a utilizarla en los ensayos clínicos. Una cuestión es si las habilidades adaptativas pueden cambiar dramáticamente en un breve intervalo de tiempo, frecuentemente de seis meses a un año que suele ser el periodo habitual en un ensayo clínico. Un cambio clínicamente significativo en las mediciones sobre conducta adaptativa requiere conseguir habilidades que exigen cierto tiempo para lograrlas, incluso aunque haya un efecto positivo del fármaco. Estas mediciones consisten con frecuencia en sólo un informe parental, que puede ser problemático en términos de sesgo por parte del informante. Otro inconveniente con el uso de estas mediciones es que muchas de las tareas son motivadas por los padres (Mervis y Morris, 2007). Por ejemplo, supongamos una persona hipotética con síndrome de Down de 18 años que puntúa 50 en el SIB-R, la medición de adaptación adoptada en la ACTB. Para conseguir un aumento de 10 puntos en la puntuación estándar de conducta adaptativa, necesitaría alcanzar algunos cambios sustanciales en el nivel de funcionamiento de cada día, incluidos cambios en algunos ítems que exigirían más transporte independiente y capacidad para implicarse en actividades que con frecuencia le son restringidas (p. ej., cocinar independientemente utilizando un hornillo). En algunos casos, el cambio puede exigir un giro por parte de los padres así como en el nivel general de habilidades del individuo. Sin embargo, este problema puede surgir no sólo para la conducta adaptativa, porque puede ser un tema también en otros dominios (p. ej., el desarrollo del vocabulario).

Claramente, se necesitan evaluaciones que pulsen las habilidades diarias de una manera más global, con capacidad para detectar cambios sutiles. Se han desarrollado nuevas mediciones para ensayos clínicos de la enfermedad de Alzheimer, en las que se pregunta de manera individual por las tareas diarias a lo largo del ensayo (Loewenstein y Alvarado, 2010). Otra opción para la evaluación en este dominio es la medición precisa en cada una de las áreas que componen la conducta adaptativa. Por ejemplo, las mediciones de conducta preguntan a los padres sobre los avances escolares, como son el progreso en la capacidad para la lectura y el cálculo. Es útil disponer de una evaluación directa de estos dominios. En resumen, el desarrollo de un conjunto de tareas que resista los efectos de la práctica (por repetir la tarea a lo largo del ensayo), el limitar el sesgo del informante, y cuál pueda ser administrada de manera individual a lo largo del ensayo, son factores cruciales para conseguir una evaluación precisa y sensible de este importante dominio del funcionamiento de una persona.

CONDUCTA MALADAPTATIVA

En el diseño de cualquier ensayo clínico se ha de considerar la variedad de problemas de conducta que existen en esta población. Fidler y Nadel (2007) revisaron una línea de investigación que sugiere que los individuos con síndrome de Down tienen mayor probabilidad de mostrar un estilo de personalidad que incluya menor persistencia y mayor evitación en las tareas, un conjunto de problemas que podrían limitar el aprendizaje en múltiples dominios. Además, Capone et al. (2006) revisaron la literatura sobre la comorbilidad de trastornos de conducta en el síndrome de Down, informando que la incidencia de diversos problemas de conducta oscila entre 18 y el 38% de esta población. Los problemas señalados incluían hiperactividad y poca atención, problemas de conducta, depresión y síntomas de autismo. Un estudio reciente hecho en Colorado sugirió que el diagnóstico de autismo podía darse en el 10-15% de las personas con SD (DiGiuseppi et al., 2010).

Atender a las conductas maladaptativas podría impactar sustancialmente sobre la calidad de vida de estas personas y sus familias. En un trabajo reciente, nuestro grupo ha examinado la relación entre resultados de maladaptación y cognición y el nivel de estrés de los padres en 19 individuos con síndrome de Down, de 12 años de edad como media (Tandyasraya y Mason, 2010). Al igual que en estudios anteriores, no observamos diferencia significativa alguna entre los niveles de estrés de los padres en el grupo síndrome de Down frente a otro grupo control de igual edad mental. Fue también interesante comprobar además que el CI y la función neuropsicológica no mostraron relación con los niveles de estrés de los padres. Sin embargo, una interven-

ción que reduzca las conductas maladaptativas podría tener un impacto sustancial sobre la calidad de vida de las familias y de los niños. Las evaluaciones que serán más válidas en este dominio serán las diseñadas específicamente para abordar el perfil de conducta maladaptativa en personas con discapacidad intelectual. La Nisonger Child Behavior Report Form (NCBRF) (Aman et al., 1996), que fue validada en conjunto con la ACTB, fue diseñada para utilizarla en las discapacidades intelectuales y es adecuada para un amplio margen de edades, e incluye además las valoraciones de padres y profesores sobre la conducta.

COCIENTE DE INTELIGENCIA

Debido a la naturaleza diversa de los componentes cognitivos de muchos tests que miden el CI, es menos probable que puntuaciones completas estándar del CI muestren cambios en el contexto de un ensayo clínico. Sin embargo, pueden ser útiles los tests que proporcionan un perfil, como son las Differential Ability Scores, 2ª edición (DAS-II) (Elliott, 2007). El problema principal de una medición al elegir los tests de CI en un ensayo clínico es la selección de un test con apropiados niveles de suelo bajo en las puntuaciones estándar. El Kaufmann Brief Intelligence Test, 2ª edición (KBIT-II) (Kaufmann y Kaufmann, 2004), utilizado en la ACTB, proporciona una puntuación suelo estándar de 40, una de las más bajas en las evaluaciones breves del CI, y datos normativos desde los 4 a los 90 años. Una de las escalas completas de CI, la Stanford-Binet, 5ª edición, proporciona datos normativos en un margen amplio de edad (2 a 85 años) y tiene puntuación estándar que baja hasta 40 (Roid, 2003). De modo semejante, el DAS-II (para años iniciales y escolares) proporciona datos normativos desde la infancia más temprana hasta los 18 años, y un nivel suelo de ejecución a una puntuación estándar de 30. El DAS-II proporciona uno de los más completos perfiles de resultados cognitivos para cualquier medición de CI apropiada a esta población, e incluye también puntuaciones de crecimiento que podrían ser útiles para un ensayo clínico.

En resumen, en los últimos años se ha realizado un gran avance a la hora de refinar nuestra definición de fenotipo de las personas con síndrome de Down. El campo ha ofrecido algunas estrategias de evaluación, incluida la ACTB, que pueden servir como indicadores fiables de que se han conseguido cambios. Vamos a hora a centrarnos a temas clave para el diseño e interpretación de los ensayos clínicos en esta población, a saber, (1) la translación o transferencia entre los modelos animales y la especie humana; (2) la edad a la que intervenimos; y (3) cómo podríamos definir los cambios en nuestras mediciones, que sean estadística y clínicamente significativos.

TEMAS CLAVE EN LA EVALUACIÓN SOBRE LA EFICACIA DE LA INTERVENCIÓN NEUROCOGNITIVA EN EL SÍNDROME DE DOWN

LA TRANSLACIÓN DESDE LOS ROEDORES A LOS SERES HUMANOS

Están surgiendo ahora los ensayos con fármacos sobre seres humanos con síndrome de Down basados en los resultados obtenidos en modelos animales. Saber si estas intervenciones se traducirán en éxito en los seres humanos descansa sobre dos supuestos principales: (1) los efectos del fármaco serán similares en los humanos; y (2) los sistemas neurales modificados tendrán un impacto sustancial sobre cualidades clave de los seres humanos, incluidas las habilidades de la vida diaria. En los recientes estudios sobre intervención farmacológica en modelos de ratón, las funciones hipocámpicas o cerebelosas han sido con frecuencia los criterios clínicos finales (v. revisión de Rueda et al., 2012). Sin embargo, como lo hemos ilustrado aquí, el perfil cognitivo y conductual del síndrome de Down tiene una complejidad que no siempre puede ser medida en modelos animales. Aceptada esta incongruencia, existe siempre la posibilidad de que un fármaco prometedor en un modelo animal pueda no afectar al componente cognitivo en el ser humano en la misma medida. Una estrategia para neutralizar este problema es asegurar que los tests administrados a los seres humanos y a los ratones sean lo más parecidos posible. La ACTB

ofrece un puente entre los modelos animales y los humanos, en particular con las tareas de memoria hipocámpica. Sin embargo, se requiere un esfuerzo mayor para desarrollar evaluaciones en los animales que sean específicas para el fenotipo cognitivo y conductual del síndrome de Down.

Shamloo et al. (2010) describen un conjunto completo de pruebas conductuales a realizar en ratones que ayuden a hacer esa translación entre los modelos animales y los seres humanos, incluidas las mediciones de la hiperactividad animal. Sin embargo, las habilidades del lenguaje y la memoria operativa verbal son dianas que claramente faltan en los modelos animales. Aunque la medición directa del lenguaje productivo resulta imposible, estudios recientes han indicado que se pueden realizar en los ratones tareas de aprendizaje auditivo (por ej., discriminación extraña) (Villers-Sidani et al., 2010). La incorporación de tareas de aprendizaje auditivo a las baterías de pruebas en roedores podría permitir el probar los efectos de fármacos sobre múltiples sistemas neurales y aspectos clave del fenotipo, antes de probarlos en los ensayos humanos.

A QUÉ EDAD

Los estudios demuestran las claras posibilidades de intervención que existen tanto para los niños como para los adultos con discapacidad intelectual (revisado por Silva y Ehninger, 2009). Dado el curso del desarrollo de la función cognitiva en el síndrome de Down, estamos también nosotros convencidos de que se pueden realizar intervenciones eficaces a lo largo de toda la vida. Sin embargo, el período preescolar y el comienzo de la adultez podrían ser momentos especialmente beneficiosos sobre los cuales concentrarse. En tales etapas, la intervención podría proporcionar un fundamento para el posterior desarrollo cognitivo, o trabajar para contrarrestar el declive cognitivo. Por ejemplo, se dispone de datos de que el CI disminuye en los niños con síndrome de Down reduciendo su despegue en relación con el de sus compañeros de la misma edad (o sea, reducciones en la puntuación CI estándar) (Hodapp y Zigler, 1990). Igualmente, al final de la niñez y comienzo de la adultez hay un plateau en la conducta adaptativa (Dykens et al., 2006). Al comienzo de la adultez, será importante llevar a cabo tratamientos que mantengan las habilidades cognitivas en los adultos, y sirvan de apoyo para el desarrollo de habilidades diarias independientes. Actualmente, las evaluaciones neuropsicológicas ofrecen su máximo rendimiento al final de la niñez (11 años, Edgin et al., 2010 a) y la adultez, etapas en las que se ha realizado cantidad de trabajo con las baterías de evaluación para detectar el declive cognitivo (Haxby, 1989; Burt y Aylward, 2000). Sin embargo, en relación con las intervenciones para hacer avanzar a los niños en edad preescolar, será necesario desarrollar tests y validarlos para una edad tan temprana.

¿QUÉ ES LO QUE CONSTITUYE EL CAMBIO?

El grado en que una determinada terapia o fármaco será adoptado en la práctica clínica depende de su capacidad para generar un cambio significativo en el nivel de funcionamiento del individuo. La terapia no sólo debe conseguir cambios estadísticamente significativos, sino que han de aportar cierto valor que tenga relevancia clínica. Un cambio estadísticamente significativo, más allá del rango de error de medida, se calcula mediante un proceso que determina el intervalo de confianza para una puntuación verdadera generada sobre la base de estimaciones de fiabilidad test-retest, y ajustada para los efectos secundarios a la práctica (es decir, el índice de cambio fiable, Hageman y Arrindell, 1993).

Además de demostrar el cambio estadístico, una intervención debe demostrar un cambio clínico significativo. Por desgracia, no existen definiciones rotundas sobre este concepto. Los ensayos clínicos antiguos han utilizado a menudo las evaluaciones globales de cambio (GCI) obtenidas de los médicos, padres o de los propios interesados, ya que estos resultados son indicadores claros de la significación diaria del cambio. La naturaleza subjetiva de estas evaluaciones pueden ser problemáticas para fármacos cuya diana sean las funciones cognitivas.



El mejor indicador de cambio sería el movimiento de la puntuación de un individuo fuera del intervalo de confianza en un test de referencia normativa. Este hallazgo indicaría que la trayectoria del desarrollo de esa persona ha sido modificada por la intervención. Sin embargo, hay dos problemas principales en este abordaje: (1) los test de referencia normativa no han sido generalmente validados en un margen lo suficientemente amplio de individuos como para tener normas con variabilidad en el extremo más bajo (Hessl et al., 2009); y (2) cuando los tests son capaces de detectar variaciones en las puntuaciones estándar del extremo más bajo, por lo general no incluyen mediciones de habilidades cognitivas específicas (p. ej., tests neuropsicológicos). Por ejemplo, mediciones del tipo de KBIT-II y PPVT-4 proporcionan normas bajas (p. ej., puntuaciones estándar de 40 y 20, respectivamente), pero pueden no medir habilidades que sean afectadas inmediatamente en un ensayo clínico. Se han desarrollado otras baterías prometedoras para medir habilidades neuropsicológicas en niños (NEPSY, Korkman et al., 1998); la evaluación automatizada de la memoria operativa (AWMA) (Alloway et al., 2004). Sin embargo no proporcionan puntuaciones estándar inferiores a 50-60.

Una excepción para una medición adecuadamente estandarizada en chicos hasta los 18 años es la DAS-II nuevamente revisada (Elliott, 2007). La DAS-II ofrece puntuaciones estándar tan bajas como 30 y mide todo un abanico de habilidades, que incluyen algunas mediciones de la memoria verbal y episódica. El DAS-II supone un claro avance en relación con otras baterías del CI, debido a esa adición de la medición de la memoria. Sin embargo no están incluidos tests específicos para las funciones cerebelosa y prefrontal.

En otro enfoque a este problema, Hessel et al., (2009) analiza una estrategia para abordar la falta de variabilidad en las puntuaciones estándar, lo que implica calcular puntuaciones normalizadas para la puntuación bruta de cada participante usando la transformación de la puntuación-z en relación con la media y desviación estándar de las puntuaciones brutas generadas por la muestra de estandarización. Aunque este procedimiento permitió más variabilidad y datos de distribución normal, requirió el permiso para usar los juegos de puntuaciones brutas por parte de la compañía del test (Psychological Corporation). Se podrían usar métodos similares para generar puntuaciones significativas con mayor variabilidad en las baterías NEPSY, AWMA y CANTAB.

Para determinar los efectos específicos de un producto farmacológico o de una intervención, los mejores criterios de valoración vendrán de la mano de tests específicamente elegidos en función de la diana considerada, validados para esa población. Dado el número de personas que han completado las evaluaciones ACTB en nuestros anteriores trabajos, podemos empezar a generar datos normativos específicos de la muestra para individuos entre 11 y 20 años de edad para algunas de las mediciones de la ACTB. La comparación del cambio en relación con los compañeros dentro del grupo de individuos con síndrome de Down podría ser especialmente útil, con un cambio significativo marcado por el desplazamiento fuera del intervalo de confianza en la puntuación normativa específica de la muestra. Objetivo de nuestra futura investigación es ampliar estas normas para conseguir estimaciones más ajustadas de la población.

Sin embargo, sin la disponibilidad de puntuaciones normativas, debemos acudir a otros abordajes para determinar cambios clínicamente significativos. Uno de ellos ha sido utilizar puntos clínicos críticos que ayuden a determinar los puntos de corte cuando no se dispone de datos normativos (Crosby et al., 2003). Estos métodos fueron diseñados originariamente para determinar el significado de los cambios en la calidad de vida dentro de los ensayos clínicos de pacientes con cáncer, otro conjunto de mediciones para los que resulta difícil definir un cambio significativo. De forma breve, el proceso implica elegir una medida o medición y determinar el punto en el que el cambio guarda la mejor relación con las evaluaciones en otra escala (p. ej., el punto en que sensibilidad y especificidad alcanzan su máximo). Las baterías, como la ACTB, que incluyen evaluaciones cognitivas así como todo un espectro de otros resultados (p. ej., informes de padres-maestros sobre habilidades) son las que están mejor colocadas para determinar cambios significativos asociados con estos puntos críticos.

En resumen, se necesitan más estudios para conseguir que las mediciones detecten cambios significativos en esta población, mediante el desarrollo de tests normativos que incluyan específicamente a esta población o a estos individuos con un nivel parecido de desarrollo en la muestra de estandarización. Los tests neuropsicológicos específicos han de ser el objetivo de este desarrollo, con tests que sean normativizados para un amplio margen de edad.

DISCUSIÓN

La evaluación de los resultados conseguidos en las personas con síndrome de Down ha alcanzado su punto álgido. No podemos seguir analizando la aplicación de la ciencia básica a la clínica en términos hipotéticos. Los tests sobre la eficacia de la rehabilitación neurocognitiva han comenzado ya y serán más numerosos en los próximos años. Por consiguiente, es esencial disponer de evaluaciones que sean válidas, fiables, factibles y tengan propiedades que dispongan de la sensibilidad necesaria para detectar cambios. Nuestro desarrollo de la ACTB es un paso en este proceso. Para avanzar más, necesitamos un consenso sobre una batería de pruebas que capten la complejidad del perfil cognitivo en el síndrome de Down mediante evaluación directa y mediante las referencias de los informantes. Estos tests tienen que estar a la altura de las exigencias de lo que se pretende medir en este síndrome tan dinámico, incluido el hecho de que tenga como objetivo el nivel de desarrollo en el que existe una gran variabilidad. Si bien hemos dado un primer paso mediante nuestra validación de varias mediciones neuropsicológicas en la ACTB, ésta es un área que exige la atención de la comunidad. Los investigadores que examinan el síndrome de Down se beneficiarían notablemente de un proceso como es la iniciativa OMERCAT.

Futuras direcciones a seguir en este campo serán el desarrollo y la validación de evaluaciones de la función neuropsicológica con dianas aún más específicas (p. ej., disociación en los componentes diversos de la formación hipocámpica), y evaluaciones que midan el perfil cognitivo y conductual de los niños muy pequeños. Si bien hemos analizado cómo las intervenciones pueden ser beneficiosas a lo largo de toda la vida, de modo ideal deberán ser puestas en práctica lo antes posible para maximizar su beneficio. No puede haber una evaluación de las estrategias de la intervención temprana si no hay mejores evaluaciones de la función cognitiva y conductual en la primera infancia. También se necesita más estudio para apoyar el uso de tareas análogas en los modelos animales y en las personas con síndrome de Down. Se necesitan también estudios que incorporen la neuroimagen ya que el rubricado mediante la imagen neural de cualquier test puede variar en los niños y en los adultos (Casey et al., 2000), un patrón que probablemente es también cierto en las personas con discapacidad intelectual frente al resto de la población. En resumen, el desarrollo de la ACTB ha promovido varios y significativos avances para medir los cambios cognitivos y conductuales en las personas con síndrome de Down, en el contexto de la realización de un ensayo clínico. Pero se necesita un esfuerzo mayor para afilar estos instrumentos y afrontar los problemas que suponen la medición y la evaluación a lo largo de las diversas etapas de la vida.

Nota. Este artículo es traducción autorizada por Cambridge University Press del capítulo 3 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

- Abbeduto L, Murphy MM, Cawthon SW, et al. Receptive language skills of adolescents and young adults with Down syndrome or fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2003;108:149-160.
- Alloway TP, Gathercole SE, Pickering SJ. The Automated Working Memory Assessment. Test battery available from authors. 2004
- Aman MG, Tassé MJ, Rojahn J, Hammer D. (). The Nisonger CBRF: a child behavior rating form for children with developmental disabilities. *Res Develop Disabil* 1996;17(1):41-57.
- Arnold LE, Aman MG, Martin A, et al. Assessment in multisite randomized clinical trials of patients with autistic disorder: the Autism RUPP Network. *J Autism Develop Disord*, 2000;30:99-111.
- Bishop DVM. *Test for Reception of Grammar* (2nd edn.). Manchester: Chapel Press. 1989
- Bruininks RK, Woodcock RW, Weatherman RF, Hill BK. Scales of Independent Behavior-Revised (SIB-R). The Rolling Meadows: Riverside. 1997
- Burt D, Aylward E. Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 2000;44:262-270.
- 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, Sem Med Genet* 2006;142C:158-172.
- Capone G. Farmacoterapia para niños con síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2011; 28: 153-172.
- Carlesimo GA, Marotta L, Vicari S. Long-term memory in mental retardation: evidence for a specific impairment in subjects with Down's syndrome. *Neuropsychologia* 1997;35:71-79.
- Casey BJ, Giedd JN, Thomas KM. Structural and functional brain development and its relation to cognitive development. *Biol Psychol*, 2000;54:241-257.
- Chapman RS. Language development in children and adolescents with Down Syndrome. En P Fletcher, B MacWhinney (eds), *The Handbook of Child Language*, pp 664-689. Oxford: Blackwell. 1995
- Chapman RS, Hesketh LJ, Kistler D. Predicting longitudinal change in language production and comprehension in individuals with Down syndrome: hierarchical linear modeling. *J Speech Language Hear Res* 2002;45:902-915.
- Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003;56:395-407.
- Davidson MC, Amso D, Anderson LC, Diamond A. Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia* 2006;44:2037-2078.
- Diamond A, Goldman-Rakic PS. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's A-not-B task: evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exper Brain Res* 1989;74:24-40.
- DiGuseppi C, Hepburn S, Davis J M, et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening test characteristics. *J Develop Behav Pediat*, 2010;31(3):181-191.
- Dunn LM, Dunn DM. *Peabody Picture Vocabulary Test* (4th edn.). Minneapolis: Pearson Assessments. 2007
- Dykens EM, Hodapp RM, Evans DW. Profiles and development of adaptive behavior in children with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 2006;9(3):45-50.
- Edgin JO. A neuropsychological model for the development of the cognitive profiles in mental retardation syndromes: evidence from Down syndrome and Williams syndrome [doctoral dissertation I. Denver: University of Denver. 2003
- Edgin JO, Mason G, Allman MJ, et al. Development and validation of the

- Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *J Neurodevel Disord* 2010 a;2:149-164.
- Edgin JO, Pennington BF, Mervis CB. Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. *J Intellect Disabil Res* 2010 b;54:406-417.
- Elliott CD. *Differential Ability Scales (2nd edn): Introductory and Technical Handbook*. San Antonio: The Psychological Corp 2007.
- Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nature Neurosci* 2007;10:411-413.
- Fidler DJ, Nadel L. Education and children with Down Syndrome: neuroscience, development, and intervention. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 2007;13:262-271.
- Fidler D, Hepburn SL, Osaki D. Conducta dirigida hacia un objetivo como blanco de la atención temprana en el síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2012;29:28-42.
- Frith U, Frith CD. Specific motor disabilities in Down's syndrome. *J Child Psychol Psychiat* 1974;15:293-301.
- Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Function*. Odessa: Psychological Assessment Resources. 2000.
- Hageman WL, Arrindell WA. A further refinement of the reliable change index by improving the pre-post difference score: introducing the RCID. *Behav Res Therap* 1993;51:693-700.
- Haxby JV. Neuropsychological evaluation of adults with Down's syndrome: patterns of selective impairment in non-demented old adults. *J Ment Defic Res* 1989;33:193-210.
- Heaton R K, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual: Revised and Expanded*. Odessa: Psychological Assessment Resources. 1993.
- 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, Sem Med Genet* 2006;142C:187-195.
- Heller JH, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, et al. Donepezil effects on language in children with Down syndrome: results of the first 22-week pilot clinical trial. *Am J Med Genet. Part A, Sem Med Genet* 2004;130 a: 325-326.
- Hessl D, Danh V, Nguyen CG, et al. A solution to limitations of cognitive testing in children with intellectual disabilities: the case of fragile X syndrome. *J Neurodevel Disord* 2009;1:33-45.
- Hodapp RM, Zigler EF. Applying the developmental perspective to individuals with Down syndrome. En D Cicchetti. M Beeghly (eds), *Children with Down Syndrome: A Developmental Perspective*, pp. 1-28. NewYork: Cambridge University Press. 1990
- Hyde LA, Frisone DF, Crnic LS. Ts65Dn mice, a model for Down syndrome, have deficits in context discrimination learning suggesting impaired hippocampal function. *Behav Brain Res* 2001;118:53-60.
- Iarrod C, Baddeley A, Phillips CE. Verbal short-term memory in Down syndrome: a problem of memory, audition or speech? *J Speech, Lang Hear Res* 2002;45:531-544.
- Kaufman AS, Kaufman NL. *Kaufman Brief Intelligence Test (2nd edn.)*. Bloomington: Pearson. 2004
- Kim ND, Yoon J, Kim JH, et al. Putative therapeutic agents for the learning and memory deficits of people with Down syndrome. *Bioorg Med Chem Let* 2006;16:3772-3776.
- Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Villar AJ, et al. Hippocampal long-term potentiation suppressed by increased inhibition in the Ts65Dn mouse, a genetic model of Down syndrome. *J Neurosci* 2004;24: 8153-8160.
- Korkman M, Kirk U, Kernp S. *NEPSY: A Developmental Neuropsychological Assessment*. San Antonio: The Psychological Corporation. 1998.
- Loewenstein D, Acevedo A. The relationship between instrumental activities of daily living and neuropsychological performance. En TD Marcotte, I Grant (eds), *Neuropsychology of Everyday Functioning*, pp. 93-112. New York: Guilford. 2010.
- Lowe C, Rabbitt P. Test/re-test reliability of the CANTAB and ISPOCD neuropsychological batteries: theoretical and practical issues. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. International Study of Post-operative Cognitive Function. Neuropsychologia* 1998;36:915-923.
- Luciana M, Nelson C. Assessment of neuropsychological function through use of the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery: performance in 4- to 12-year-old children. *Develop Neuropsychol* 2002;22:595-624.
- Martin RC. Components of short-term memory and their relation to language processing: evidence from neuropsychology and neuroimaging. *Current Direct Psychol Sci* 2005;14:204-208.
- Martínez-Cué C, Martínez P, Rueda N, Vidal R, García S, et al. Reducing GABAA $\alpha 5$ receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2012, aceptado en revisión.
- Mervis CB, Morris CA. *Williams syndrome*. En MMM Mazzocco, JL Ross (eds.), *Neurogenetic Developmental Disorders: Variation of Manifestation in Childhood*, pp. 199-262. Cambridge: MIT Press. 2007.
- Mervis CB, Robinson BF. Designing measures for profiling and genotype/phenotype studies of individuals with genetic syndromes or developmental language disorders. *Appl Psychol* 2005;26:41-64.
- Meyer-Lindenberg A, Mervis CB, Sarpal D, et al. Functional, structural, and metabolic abnormalities of the hippocampal formation in Williams syndrome. *J Clin Investig* 2005;115:1888-1895.
- Miller JF. Development of speech and language in children with Down Syndrome. En IT Lott, EE McCoy (eds), *Down Syndrome: Advances in Medical Care*, pp. 39-50. New York: Wiley-Liss. 1992.
- Mostofsky SH, Powell SK, Simmonds DJ et al. Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain* 2009;132:2413-2425.
- Murray EA, Richmond BJ. Role of perirhinal cortex in object perception, memory, and associations. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11:188-193.
- Nadel L. Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective. *Genes Brain Behav* 2003;2(3):156-166.
- Olson LE, Roper RJ, Baxter LL, et al. Down syndrome mouse models Ts65Dn, Ts1Cje, and Ms1Cje/Ts65Dn exhibit variable severity of cerebellar phenotypes. *Develop Dynam* 2004;230:581-589.
- Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L. The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Develop* 2003;74:75-93.
- Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. *Neuroanatomy of*

- Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *Am J Psychiat*, 2001;158:1659-1665.
- Prasher VP, Huxley A, Haque MS. The Down syndrome ageing study group, 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.
- Roid GH. *Stanford-Binet Intelligence Scale Manual* (5th edn.). Itasca, IL: Riverside. 2003.
- Rondal JA, Comblain A. Language in ageing persons with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 2002; 8(1): 1-9.
- Roper RJ, Baxter LL, Saran NG, et al. Defective cerebellar response to mitogenic Hedgehog signaling in Down syndrome mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:1452-1456.
- Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down's syndrome. *Br J Clin Psychol* 2006;45:5-17.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Chronic pentylentetrazole but not donepezil treatment rescues spatial cognition in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Neurosci Let* 2008;433:22-27.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Mouse models of Down syndrome as a tool to unravel the causes of mental disabilities. *Neural Plasticity* 2012;doi:10.1155/2012/584071.
- Salehi A, Faizi M, Colas D, et al. Restoration of norepinephrine modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. *Sci Translat Med* 2009;1(7):7-17.
- Salman MS. Systematic review of the effect of therapeutic dietary supplements and drugs on cognitive function in subjects with Down syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002;6:213-219.
- Semel E, Wiig E, Secord W. *CELF: Clinical Evaluation of Language Fundamentals*. San Antonio: Psychological Corporation. 1980.
- Seung HK, Chapman R. Digit span in individuals with Down syndrome and in typically developing children: temporal aspects. *J Speech, Lang Hearing Res* 2000;43:609-620.
- Shamloo M, Belichenko PV, Mobley WC. Comprehensive behavioral assays to enhance phenotype to genotype linkages and therapeutic screening in mouse models of Down syndrome. *Future Neurol* 2010;5:467-471.
- Silva AJ, Ehninger D. Adult reversal of cognitive phenotypes in neurodevelopmental disorders. *J Neurodevel Disord* 2009;1:150-157.
- Stedron J. *Cerebellar function in Down syndrome*. (doctoral dissertation). Denver: University of Denver. 2004.
- Tandyasraya P, Mason G. Parental stress and child characteristics of children with Down syndrome. Poster presented at the annual meeting of AAAS, San Diego, CA. 2010.
- Thomas KGF, Hsu M, Laurance HE, Nadel L, Jacobs WW. Place learning in virtual space III: investigation of spatial navigation training procedures and their application to fMRI and clinical neuropsychology. *Behav Res Meth, Instruments Comput*, 2001;33(1):21-37.
- Vicari S, Carlesimo GA. Short-term memory deficits are not uniform in Down and Williams syndromes. *Neuropsychol Rev* 2006;16:87-94.
- Villers-Sidani, E, Alzghoul L, Zhou X, et al. Recovery of functional and structural age-related changes in the rat primary auditory cortex with operant training. *Proc Nat Acad Sci USA*, 2010;107(31):13900-13905.
- Visu-Petra L, Benga O, Tincas I, Miclea M. Visual-spatial processing in children and adolescents with Down's syndrome: a computerized assessment of memory skills. *J Intellect Disabil Res* 2007;5: 942-952.
- Wang PP, Bellugi U. Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 1994;16:317-322.
- Williams KT. *Expressive Vocabulary Test* (2nd edn.). Minneapolis: Pearson Assessments. 2007.
- Woodruff-Pak DS, Papka M, Simon E. Eyeblink classical conditioning in Down's Syndrome, Fragile X syndrome and normal adults over and under age 35. *Neuropsychology* 1994;8:14-24.