

# Intervenciones farmacológicas que mejoren la cognición y el funcionamiento adaptativo en el síndrome de Down: Progresos hasta la fecha

Sarah J. Hart<sup>(1)</sup>, Jeannie Visootsak, Paul Tamburri, Patrick Phuong, Nicole Baumer, Maria-Clemencia Hernandez, Brian G. Skotko, Cesar Ochoa-Lubinoff, Xavier Liogier D'Ardhuy, Priya S. Kishnani, Gail A. Spiridigliozzi

<sup>(1)</sup> Dpt. Pediatría, Duke Univ., Durham, NC.

Correo-e: sarah.hart@duke.edu

Nota de la Dirección. El presente trabajo es un amplio resumen traducido del original *Pharmacological interventions to improve cognition and adaptive functioning in Down syndrome: Strides to date*, publicado en: *Am. J. Med. Genetics, Part A* (2017). <https://doi:10.1002/ajmg.a.38465>

**EN RESUMEN** | Pese al creciente número de ensayos clínicos desarrollados para evaluar la cognición en el síndrome de Down, sus resultados para identificar intervenciones eficaces han sido muy limitados hasta la fecha. Las intervenciones en los modelos animales, con frecuencia muy favorables, no se han visto reflejadas en los ensayos clínicos. Esta revisión describe los resultados de los principales ensayos realizados. Ofrece consideraciones a los investigadores y describe estrategias a la industria farmacéutica para que se implique crecientemente en el descubrimiento de fármacos en el síndrome de Down.

**ABSTRACT** | Although an increasing number of clinical trials have been developed for cognition in Down syndrome, there has been limited success to date in identifying effective interventions. This review describes the progression from pre-clinical studies with mouse models to human clinical trials research using pharmacological interventions to improve cognition and adaptive functioning in Down syndrome. We also provide considerations for investigators when conducting human clinical trials and describe strategies for the pharmaceutical industry to advance the field in drug discovery for Down syndrome.

## INTRODUCCIÓN

Aunque se ha estudiado clásicamente al síndrome de Down como una entidad homogénea, la realidad es que existe una gran variedad interindividual en su fenotipo a múltiples niveles que incluyen la genética, la biología celular, la cognición y la conducta (Flórez et al., 2015; Karmiloff-Smith et al., 2016). A la vista de la complejidad de los mecanismos genéticos que fundamentan la constitución biológica de una persona con síndrome de Down y el papel de muchos genes del cromosoma 21 en la función y desarrollo del cerebro, la comprensión de los mecanismos que subyacen en la variabilidad de las habilidades cognitivas y de otros rasgos del síndrome de Down sigue siendo un auténtico e importante reto.

Pese a la larga y rica historia de nuestro conocimiento sobre los específicos perfiles cognitivos y adaptativos en las personas con síndrome de Down, no existe hasta la fecha un solo tratamiento farmacológico que esté aprobado por la FDA para mejorar la cognición y la función adaptativa. Y aunque ha aparecido un número creciente de ensayos clínicos dirigidos a mejorar tales áreas, la comunidad científica ha tenido hasta ahora un éxito muy limitado, debido posiblemente a las dificultades para detectar cambios significativos con los actuales métodos de medición de las funciones neurocognitivas, y a la escasa financiación de la investigación en esta población (Heller et al., 2006). En los últimos años, la comunidad académica, las organizaciones de apoyo y las compañías farmacéuticas han desarrollado crecientes intereses de colaboración para llevar a cabo más ensayos clínicos en el síndrome de Down. Son de señalar las iniciativas de la Trisomy 21 Research Society para fomentar los estudios de translación desde la genética a la clínica; de la LuMind Foundation y la Fondation Jérôme Lejeune que han financiado diversos estudios clínicos; de los National Institutes of Health a través del Down Syndrome Research Plan y el DS-Connect (un fichero o registro para conectar familias con investigadores que dirigen la realización de ensayos clínicos).

El objetivo de esta revisión es describir la base histórica y el estado actual de las intervenciones farmacológicas en el síndrome de Down y mostrar estrategias para la futura investigación desde las perspectivas del investigador y de la industria.

## ENSAYOS CLÍNICOS EN EL SÍNDROME DE DOWN

El desarrollo de ensayos clínicos para personas con síndrome de Down ha progresado desde una etapa inicial dirigida a tratar fundamentalmente la enfermedad de Alzheimer a la actual dirigida a la población pediátrica y a investigar intervenciones farmacológicas en etapas precoces. Los estudios farmacológicos se iniciaron en los 1960s y continuaron durante los 1980s con ensayos que investigaban el valor de las vitaminas y suplementos. Estos primeros estudios se basaron con frecuencia en informes de casos anecdóticos, sin ningún fundamento mecanístico claro, y típicamente los ensayos eran sobre pocos casos, en un único centro, a veces abiertos, lo que hacía difícil sacar conclusiones sobre su eficacia. Empezando en los 1990s y siguiendo en los 2000s, la investigación preclínica que ya utilizaba el modelo de ratón Ts65Dn y la investigación translacional hicieron posible señalar o tomar como diana a mecanismos moleculares del cerebro, con el fin de abordar los déficits funcionales y cognitivos propios del síndrome de Down.

Los primeros ensayos clínicos de intervenciones farmacéuticas en el síndrome de Down se centraron en el sistema colinérgico (Kishnani et al., 1999). El síndrome de Down ha estado asociado a anomalías de la función colinérgica periférica y central (Beccaria et al., 1998; Flórez et al., 1990; Sacks y Smith, 1989) y a reducciones de neuronas colinérgicas (Casanova et al., 1985). Ello puede afectar a la conectividad y maduración de las neuronas corticales en las fases iniciales del desarrollo (Becker et al., 1991; Berger-Sweeney, 2003). En consecuencia, se han utilizado inhibidores de la colinesterasa con el objetivo de investigar los potenciales efectos derivados de incrementar la función colinérgica sobre la cognición. El **donepezilo**, un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, es un fármaco aprobado para su uso en la enfermedad de Alzheimer de la población general. Varios ensayos randomizados y a doble ciego, controlados por placebo, terminados recientemente



te, mostraron que el donepezilo es un fármaco seguro en general y bien tolerado, pero que no ofrecía beneficio significativo alguno como mejorador de la cognición en niños o adultos con síndrome de Down) (Kishnani et al., 2009, 2010). Una reciente revisión de Cochrane Collaboration concluía que en los adultos con síndrome de Down no existían diferencias en la función cognitiva y en la conducta entre las personas con síndrome de Down que habían tomado donepezilo o placebo, aunque la probabilidad de sufrir algún efecto adverso era significativamente mayor en quienes habían tomado donepezilo (Livingstone et al., 2015).

La **rivastigmina** es otro fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa que está aprobada para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada y la demencia debida a la enfermedad de Parkinson, ya que mejora moderadamente los problemas cognitivos, funcionales y conductuales propios de estas patologías (Corey-Bloom et al., 1998; Finkel, 2004; Rosler et al., 1998, 1999; Emre et al., 2004). Sin embargo ningún ensayo clínico hasta la fecha ha demostrado que ejerza mejoría sobre tales problemas en las personas con síndrome de Down. En un estudio reciente randomizado, doble ciego y controlado por placebo, realizado en niños y adolescentes con síndrome de Down, se sugirió una potencial mejoría del lenguaje expresivo en un subgrupo de participantes, pero en el conjunto no se apreciaron efectos significativos sobre las mediciones de función adaptativa, función ejecutiva, lenguaje o memoria (Keeling et al, en prensa; Spiridigliozzi et al., 2016). Un serio problema observado en estos estudios ha sido la selección de las mediciones neurocognitivas que son sensibles a cambios en la cognición y la función en su conjunto, ya que muchos de los métodos de medición utilizados han sido estandarizados para una población de neurodesarrollo ordinario, o presentan efectos suelo o techo en la población de estudio con síndrome de Down (Heller et al., 2006).

[Nota del Ed. El problema de la selección de métodos adecuados de medición de las propiedades neurocognitivas, capaces de valorar posibles mejoras ocasionadas en la población con síndrome de Down por agentes terapéuticos (farmacológicos o no farmacológicos) ha sido recientemente analizado y discutido por Keeling et al., 2017.]

El **piracetam** pertenece a la clase de los nootropos, fármacos que pueden mejorar la función cognitiva al influir sobre las funciones vasculares y neurales en casos de disfunción cerebral (Winblad, 2005). Este fármaco es un modulador alostérico del receptor glutamatérgico AMPA. En un estudio cruzado de fase 2, de dos periodos y controlado con placebo (Lobaugh et al., 2001) en niños con síndrome de Down de 6 a 13 años, se evaluó el efecto del piracetam sobre el funcionamiento cognitivo (atención, memoria, aprendizaje). No mejoró la actividad cognitiva en relación con el placebo y produjo efectos adversos en el sistema nervioso central en 7 de los 18 niños con síndrome de Down que terminaron el estudio.

Puesto que son múltiples los genes implicados en el metabolismo de los folatos que se encuentran en el cromosoma 21, y se ha asociado el déficit de folato a la discapacidad intelectual, se ha



investigado al **ácido folínico** como una posible intervención terapéutica para la cognición en el síndrome de Down. En un ensayo randomizado de antioxidantes y ácido folínico no se apreciaron mejoras significativas sobre el desarrollo o las capacidades comunicativas de niños con síndrome de Down (Ellis et al., 2008). Sin embargo, en un estudio doble-ciego, controlado con placebo, realizado en un único centro en población pediátrica con síndrome de Down de 3 a 30 meses de edad, se apreció una mejoría significativa de la edad global de desarrollo en quienes tomaron  $1 \pm 0,3$  mg/kg de ácido folínico cada día, comparados con quienes tomaron placebo (Blehaut et al., 2010). Este efecto fue mayor en un subanálisis de niños que tomaron al mismo tiempo hormona tiroidea. Se hizo notar que la dosis de ácido folínico del estudio de Ellis (0,1 mg/día) pudo haber sido demasiado baja para influir de manera significativa sobre la cognición (Blehaut et al., 2010). En la actualidad, el ácido folínico y la hormona tiroidea en combinación están siendo investigados en un ensayo de 4 brazos controlado con placebo para observar posibles mejorías en el desarrollo psicomotor de niños con síndrome de Down entre 6 y 18 meses (Clinicaltrials.gov, identificador NCT01576705).

La **memantina** es un antagonista no-competitivo y de baja afinidad de los receptores glutamatergicos NMDA (Chen et al., 1992; Chen y Lipton, 1977). Está aprobada por la FDA americana y la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de grado moderado-grave. En un estudio realizado por Boada et al. (2012) en personas con síndrome de Down de edades entre 18 y 32 años, se vio que, si bien no había diferencias significativas en las dos primeras mediciones de primer grado, había una mejoría significativa en la puntuación de otra de segundo grado (aprendizaje de palabras), una medición relacionada con una función dependiente de hipocampo. Sin embargo, otro estudio en adultos con síndrome de Down de más de 40 años a los que se les administró memantina a una dosis menor (10 mg/día), mostró que había buena tolerancia, pero no mejoraba significativamente las mediciones de primer y segundo grado relacionadas con la cognición y las funciones adaptativas (Hanney et al., 2012). Costa y Scott-McKean iniciaron recientemente un ensayo fase 2 con memantina en jóvenes adultos con síndrome de Down de 15 a 32 años para valorar si un tratamiento de 16 semanas puede tener algún efecto sobre el aprendizaje y la memoria (clinicaltrials.gov NCT02304302).

Varios ensayos clínicos recientes sobre el síndrome de Down se han centrado en abordar el sistema GABA. A partir de estudios preclínicos en ratones que mostraban mejoría del aprendizaje y de la memoria con un antagonista GABAA (Fernández et al., 2007) y un modulador alostérico negativo (agonista inverso) del receptor GABA<sub>A</sub>  $\alpha_5$  (Martínez-Cué et al., 2013), se han investigado el **pentilenetrazol** (PTZ) y el **balmisanil** (desarrollado por Hoffman-La Roche) en ensayos clínicos para ver posibles efectos pro-cognitivos debidos al antagonismo (PTZ) o agonismo inverso (balmisanil) en el receptor GABAA. El PTZ es un antagonista GABAA que ya había sido aprobado por la FDA para el tratamiento de diversos trastornos cognitivos. A altas dosis produce convulsiones en modelos animales lo que generaba inquietud para probarlo en ensayos clínicos humanos (Gardiner, 2015). Aun cuando la FDA revocó a partir de entonces su aprobación, por no evidenciar eficacia clínica, el PTZ está siendo analizado actualmente para ver si incrementa la cognición en personas con síndrome de Down. Un estudio controlado con placebo en adolescentes y jóvenes adultos (13-35 años) está investigando los posibles efectos pro-cognitivos del PTZ administrado durante 12 semanas (COMPOSE - Australian New Zealand Clinical Trials Registry ID ACTRN12612000652875). La función cognitiva será evaluada en los dominios del lenguaje, función ejecutiva y conducta adaptativa. Actualmente, el estudio ha terminado el reclutamiento de participantes y las evaluaciones del seguimiento, pero los resultados del estudio no se han publicado todavía.

El balmisanil (Hoffmann-La Roche Pharmaceuticals) es un modulador alostérico negativo o agonista inverso selectivo para el receptor GABA<sub>A</sub>  $\alpha_5$  que ha sido investigado en dos estudios multicéntricos de fase 2, randomizados, doble-ciego y controlados con placebo, dirigidos a analizar su capacidad de mejorar la cognición en el síndrome de Down; el tratamiento fue para adolescentes y adultos de 12-30 años y duró 26 semanas (estudio CLEMATIS, ClinicalTrials.gov identifier NCT020224789), y para población pediátrica de 6-11 años (ClinicalTrials.gov identifier NCT02484703). Los resultados no publicados del estudio CLEMATIS mostraron que balmisanil

no ejerció un impacto significativo ni sobre la cognición ni sobre la conducta adaptativa en los adolescentes y jóvenes adultos con síndrome de Down, lo que lleva a interrumpir el estudio en la población pediátrica (Declaración sobre el ensayo CLEMATIS, 2016c).

El **ELND005 (scyllo-Inositol)** es un agente amiloide anti-agregación que ofrece dos posibles beneficios a las personas con síndrome de Down: (1) impedir la acumulación de placas que podrían contribuir a la enfermedad de Alzheimer; y (2) mejorar la memoria operativa y el funcionamiento cognitivo al regular los niveles de myo-inositol en el cerebro. Un ensayo clínico de ELND005 en adultos con enfermedad de Alzheimer no mostró efectos significativos sobre la cognición o función adaptativa (Salloway et al., 2011). En un estudio reciente de fase 2 en jóvenes adultos con síndrome de Down pero sin demencia se vio que el ELND005 mostraba un perfil aceptable de seguridad y tolerabilidad, sin serias reacciones adversas (Rafil et al., 2017). De los 15 individuos que mostraban síntomas neuropsiquiátricos en el período basal, se apreciaron mejorías a las 4 semanas de tratamiento del modo siguiente: en 1 de 3 sujetos que tomaron placebo, en 0 de 4 que tomaron 250 mg/día del producto, y en 7 de 8 que recibieron 250 mg dos veces al día. En conjunto no se apreció mejoría en las mediciones de la conducta y la cognición.

También se ha investigado en ensayos clínicos sobre personas con síndrome de Down la **epigallocatequina galato (EGCG)** que se encuentra en las hojas de té verde. En un estudio piloto reciente randomizado y controlado con placebo (De la Torre et al., 2014), se probó el efecto de la EGCG sobre la cognición de jóvenes adultos. Los autores afirmaron que el tratamiento con EGCG durante tres meses revirtió déficits cognitivos en la memoria de reconocimiento, memoria operativa y calidad de vida. En un segundo estudio de fase 2 realizado por el mismo grupo se comprobó que la combinación de EGCG y entrenamiento cognitivo durante 12 meses era más eficaz que el placebo y que el entrenamiento cognitivo solo para mejorar la memoria de reconocimiento visual, el control de la inhibición y la conducta adaptativa (De la Torre et al., 2016). Serán necesarios ensayos de fase 3 en una población mayor de personas con síndrome de Down para evaluar y confirmar la eficacia a largo plazo de la EGCG y del entrenamiento cognitivo.

En la actualidad se están explorando varias nuevas intervenciones dirigidas a la patogenia de la enfermedad de Alzheimer mediante ensayos clínicos en el síndrome de Down. Recientemente se ha desarrollado una vacuna dirigida a la proteína A $\beta$  (la **ACI-24**), que está diseñada para estimular el sistema inmune e impedir la acumulación de placas amiloides y favorecer su aclaramiento (2015). La vacuna está siendo investigada en personas con síndrome de Down en un estudio de fase 1 (ClinicalTrials.gov identifier NCT02738450). Se ha investigado la **glulisina** intranasal, una insulina de acción rápida, en la enfermedad de Alzheimer debido al papel de la señalización de la insulina en la patogenia del Alzheimer (Rosenbloom et al., 2014). En la actualidad se está investigando la glulisina intranasal en adultos con síndrome de Down para determinar su seguridad, viabilidad y efecto cognitivo en mediciones de la memoria (ClinicalTrials.gov identifier NCT02432716). También se está investigando la **nicotina** transdérmica como tratamiento para el declive cognitivo en adultos con síndrome de Down, con el fin de establecer la seguridad, tolerabilidad y eficacia sobre la actividad cognitiva (ClinicalTrials.gov identifier NCT01778946).

Por último, se ha iniciado un estudio piloto en la *University of Texas Southwestern Medical Center* para investigar los efectos del tratamiento con **fluoxetina prenatal** administrada a madres embarazadas que tienen un diagnóstico fetal de síndrome de Down, o un cribado positivo para síndrome de Down mediante pruebas prenatales no invasivas (2016b). Los niños nacidos con síndrome de Down de las participantes recibirán después tratamiento postnatal con fluoxetina durante 2 años. Los resultados primeros de este ensayo se referirán a la viabilidad y seguridad, y se medirá su eficacia mediante una amplia escala de neurodesarrollo a los 6 meses, 1 año y 2 años de edad.

La historia de los ensayos clínicos en el síndrome de Down indica que la mayoría de los estudios de intervención realizados hasta la fecha se han centrado en poblaciones de adolescentes y adultos. Si bien el foco inicial sobre esta franja de edad fue exigido para establecer la seguridad de las intervenciones farmacológicas, estos estudios han tenido un éxito limitado a la hora de demostrar su eficacia. Esto resalta la necesidad de realizar nuevos estudios para investigar los potenciales efectos terapéuticos de intervenciones más tempranas sobre la ac-

tividad cognitiva. Puesto que es probable que las intervenciones farmacológicas ejerzan su mayor impacto durante las etapas críticas del desarrollo cerebral, el dirigir los futuros estudios hacia poblaciones más jóvenes puede ofrecer una mayor oportunidad para influir sobre la cognición de las personas con síndrome de Down (Stagni et al., 2015). Además, los futuros estudios pueden ser capaces de utilizar métodos bien dirigidos para identificar y analizar posibles subgrupos de personas con síndrome de Down que responden a las intervenciones, ya que las diferencias interindividuales parecen contribuir a una variabilidad importante en las mediciones cognitivas y sus potenciales respuestas a la medicación. Por último, será importante que los futuros estudios se propongan definir cuáles son las mediciones más apropiadas para cada escala de edad, ya que la carencia de datos o valores finales, aceptados por todos, que demuestren la eficacia en personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales, ha constituido un problema importante en los ensayos clínicos anteriores.

## Consideraciones a tener en cuenta en los ensayos clínicos

La realización de la investigación mediante ensayos clínicos en el síndrome de Down va asociada a problemas intrínsecos a la búsqueda y reclutamiento, retención, consentimiento, logística de los procedimientos para llevar a cabo el estudio, y evaluaciones de la seguridad y eficacia del producto. Vamos a describir algunos de los actuales problemas y las posibles estrategias para abordarlos desde la perspectiva de investigadores que poseen experiencia en la investigación sobre esta población (tabla 1).

---

[Tabla 1] . CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

### 1. Reclutamiento y comunicación con los posibles participantes

- Establecer expectativas realistas a través de sondeo telefónico e informar a los padres sobre los criterios de inclusión/exclusión y las tareas a realizar
- En situaciones en las que los padres hayan participado en ensayos anteriores de intervención en los que no se ha demostrado eficacia, es importante la comunicación y mostrar sensibilidad hacia las preocupaciones de las familias, con el fin de facilitar su comprensión sobre el proceso de la investigación, e impedir su desilusión con vistas a futuros estudios.

### 2. Consentimiento informado

- Dar tiempo amplio y utilizar en los materiales un lenguaje sencillo, claro y adecuado a la edad
- Hacer que el cuidador proporcione un co-consentimiento, incluso cuando un participante adulto con SD sea su propio tutor legal
- Los investigadores deben tener en cuenta y valorar el disenso del participante con SD e interrumpir su participación si se aprecia que el disenso es importante.

### 3. Diseño del estudio

- Considerar el orden en que se ha de gestionar el procedimiento, como por ejemplo los efectos de participar en las pruebas neuropsicológicas tras haber realizado maniobras que pueden producir ansiedad (p. ej., extracción de sangre). Algunos resultados podrían verse afectados por la necesidad de interrupciones (p. ej., mediciones de memoria).
- Minimizar posible efectos debidos a la práctica en las mediciones de la memoria, ya que al repetir las mediciones puede originar falsas mejorías en las puntuaciones de memoria. Además, si se administran diferentes tests de memoria de forma secuencial, el recuerdo puede verse confundido por los errores de intrusión derivados de otro subtest. Pueden superarse estos problemas si se realizan las pruebas de memoria den menos frecuencia o se espacian los tests temporalmente.

- Considere modificar los materiales para hacerlos más asequibles a la población en estudio. Algunas mediciones de estudio frecuentemente utilizados en los ensayos clínicos de adolescentes y adultos han sido estandarizadas para chicos jóvenes con desarrollo ordinario, e incluyen vocabulario dirigido a chicos jóvenes (p. ej., versión preescolar). Los padres podrían sospechar que los investigadores presuponen que su hijo debería estar funcionando a un nivel inferior al de su edad cronológica.
- Considere utilizar instrumentos o tecnologías con las que los participantes se sientan familiarizados, para evitar una posible infravaloración de su capacidad cognitiva.

#### 4. Promover la comodidad del participante

- Preparar un horario escrito/visual y revisarlo después de cada tarea
- Considere elaborar “Social Stories” (folletos visuales de cuentos que rompan cada procedimiento en pasos mayores).
- En relación con las evaluaciones sobre la seguridad del producto (electrocardiogramas, electroencefalogramas), se puede reducir la posible ansiedad que en ocasiones provocan dejando que los participantes revisen una descripción visual de los procedimientos, e incluso que toquen y se familiaricen con el equipo.
- Dar amplio tiempo para que se adapten al nuevo ambiente, evitando las prisas, especialmente en las primeras visitas.
- Ofrecer un ambiente constante y tratar de que en cada visita sean los mismos evaluadores y coordinadores.
- Hacer pausas breves con algún premio
- Animar a los padres que tomen parte activa en la preparación y tranquilización de sus hijos. Pero al mismo tiempo, dejar que los participantes tengan cierto grado de autonomía (p.ej., dejar fuera a los padres) puede darles mayor confianza para tolerar pruebas como el electrocardiograma o la extracción de sangre: depende de los casos.

#### 5. Análisis de datos

- Los investigadores han de considerar la gran heterogeneidad y complejidad del fenotipo entre distintos individuos con trastornos del neurodesarrollo. Los estudios futuros habrán de exigir análisis de subgrupos de participantes que puedan mostrar mejores respuestas a la intervención. se necesitarán muestras más grandes en cada estudio, que ayuden a identificar y evaluar estos posibles subgrupos.
- La investigación de elementos ajenos en los datos o la cuidadosa estratificación de subgrupos pueden ofrecer observaciones importantes sobre los factores individuales que puedan contribuir a la variabilidad en la respuesta a la intervención.

---

Pese a la rica historia de la investigación realizada mediante ensayos clínicos en el síndrome de Down, las limitaciones en los estudios antes descritos destacan una oportunidad única para que la industria contribuya de manera significativa a las futuras investigaciones sobre las intervenciones en la función cognitiva en el síndrome de Down. Si bien los hallazgos preclínicos en los modelos animales con el ratón Ts65Dn se han centrado principalmente en intervenciones y mediciones relacionadas con el hipocampo, la translación de tales hallazgos a los ensayos clínicos pueden verse limitados debido a que el fenotipo cognitivo y conductual de los seres humanos es más complejo. La selección de mediciones de eficacia presenta también un reto considerable, ya que no existe actualmente una única medición que pueda utilizarse para evaluar la eficacia de un tratamiento, que cumpla todos los criterios para ser considerada como detectora de los ideales desenlaces clínicos y reguladores. Al seleccionar mediciones de resultados, son importantes las consideraciones sobre la fiabilidad test-retest, lo adecuado de las mediciones para segmentos específicos de edad, y las mediciones que no muestran gran práctica, efectos techo o suelo (Liogier d’Ardhuy et al., 2015). Estos autores, de la firma Hoffman-La Roche, valoraron la fiabilidad y adecuación de varias mediciones del CI, memoria, función ejecutiva y lenguaje en adolescentes y adultos con síndrome de Down (12-30 años) y ofrecen recomendaciones sobre el uso de estas mediciones en ensayos clínicos para cada segmento de edad. Aunque este trabajo representa un importante avance inicial, se necesitan nuevos estudios para evaluar medidas apropiadas de resultados en los próximos ensayos clínicos.





Si bien el uso del diseño randomizado y controlado con placebo es crítico para abordar los efectos potenciales de una intervención, a menudo la financiación para apoyar estos diseños de estudio en discapacidades intelectuales es limitada (Heller et al., 2006). Es necesaria la colaboración entre investigadores e industria para financiar diseños más grandes, en varios sitios, randomizados y controlados con placebo para superar estas dificultades. Además, es crítico que la industria comparta con clínicos especializados en cognición y en síndrome de Down con el fin de elegir las mejores mediciones que se consideren apropiadas para población estudiada. Finalmente, ya que las vías de investigación para diferentes discapacidades del desarrollo (p. ej., síndrome X-frágil) a menudo avanzan en paralelo, se necesita una mayor colaboración entre investigadores que estudian las diversas condiciones, tanto en la academia como en la industria, para que todo el campo se beneficie de las lecciones aprendidas dentro de cada grupo.

Los estudios dirigidos por la industria ofrecen la oportunidad de abordar estos problemas-clave inherentes a los ensayos clínicos en el síndrome de Down, por diversos motivos. En primer lugar, los estudios dirigidos por la industria de carácter longitudinal y sin mediar intervención alguna, similares al publicado por Liogier d'Arhuy et al. (2015), ofrecen una oportunidad para establecer la conveniencia de las mediciones elegidas y de caracterizar la variabilidad, el aprendizaje y los efectos de la práctica a lo largo de las diferentes etapas del neurodesarrollo. La investigación de los resultados liderada por la industria y centrada en los pacientes mediante el compromiso previo con las familias ayuda también a establecer criterios sobre lo que constituye el beneficio de un tratamiento en las personas con síndrome de Down. Además, la colaboración de la industria con las agencias estatales sobre medicamentos, los líderes clave de opinión y las instituciones de apoyo será importante para obtener la retroalimentación y el acuerdo sobre lo que se deba considerar como adecuados desenlaces clínicos.

Para facilitar los esfuerzos de la investigación, será importante para la industria el colaborar



con los grupos nacionales biomédicos dedicados al síndrome de Down y sus clínicas, al estilo del Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG-USA) de Estados Unidos. La colaboración de la industria con el NIH Down Syndrome Group será importante para identificar nuevas mediciones de resultados para los ensayos clínicos. Este grupo de trabajo creó un plan de investigación que destacaba los principales objetivos para la futura investigación sobre el síndrome de Down; incluía centrarse en la creación de un conjunto de mediciones que sirvieran para diversos estudios, grupos de edad y dominios del desarrollo (Eunice Kennedy Shriver National Institutes of Child Health and Development and NIH Down Syndrome Working Group, 2014). Otros objetivos a largo plazo en esta área son el desarrollo de mejores mediciones que tengan como diana a las específicas regiones y circuitos cerebrales, con el fin de mejorar las baterías cognitivas en específicas etapas del desarrollo. Y como las personas con síndrome de Down han mostrado diferencias en su conectividad neural relacionada con las funciones cognitivas (Anderson et al., 2013; Pujol et al., 2015), el NIH Research Plan on Down Syndrome ha enfatizado la utilización futura de tecnologías como son el MRI funcional, el EEG y el PET con el fin de detectar cambios cerebrales funcionales relacionados con posibles intervenciones. La utilización de mediciones del estilo del Programa PROMIS (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System), un sistema de auto-informe sobre la salud, creado por el NIH (Gershon et al., 2010), podría ser también adaptado para personas con discapacidad y explorado para ser utilizado en estudios futuros sobre intervenciones. Por último, será crítico para los futuros estudios, tanto de la academia como de la industria, continuar el trabajo para validar la NIH Toolbox Cognitive Battery para discapacidades intelectuales, que tiene como objetivo ofrecer desenlaces clínicos comunes para la cognición en las personas con síndrome de Down y otras condiciones (Hessl et al., 2016).

## REFERENCIAS

- (2015). AC Immune: AD treatment and prevention (11/1/2016). Available online at: <http://www.acimmune.com/en/ad-treatment-and-prevention/>
- (2016a). Biology of Down syndrome: Impacts across the biomedical spectrum (10/25/2016). Available online at: <https://www.keystonesymposia.org/16A4>
- (2016b). A Pilot Feasibility Trial of Prenatal and Early Postnatal Fluoxetine Treatment for Intellectual Impairments of Down Syndrome (12/22/2016). Available online at: <http://www.utsouthwestern.edu/research/fact/detail.html?studyid=STU%20032014-006>
- (2016c). Statement on CLEMATIS Trial. June 28, 2016. (10/15/2016). Available online at: <http://www.roche.com/media/store/statements.htm>
- Ahmed, A. H., & Oswald, R. E. (2010). Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors. *J Medicinal Chem*, 53, 2197–2203.
- Anderson, J. S., Nielsen, J. A., Ferguson, M. A., Burbach, M. C., Cox, E. T., Dai, L., et al. (2013). Abnormal brain synchrony in Down syndrome. *NeuroImage Clinical*, 2, 703–715.
- Beccaria, L., Marziani, E., Manzoni, P., Arvat, E., Valetto, M. R., Gianotti, L., et al. (1998). Further evidence of cholinergic impairment of the neuroendocrine control of the GH secretion in Down's syndrome. *Dementia Geriatr Cogn Disord*, 9, 78–81.
- Becker, L., Mito, T., Takashima, S., & Onodera, K. (1991). Growth and development of the brain in Down syndrome. *Progr Clin Biol Res*, 373, 133–152.
- Berger-Sweeney, J. (2003). The cholinergic basal forebrain system during development and its influence on cognitive processes: Important questions and potential answers. *Neurosci Biobehav Rev*, 27, 401–411.
- Blehaut, H., Mircher, C., Ravel, A., Conte, M., de Portzamparc, V., Poret, G., et al. (2010). Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome (trisomy 21) and influence of thyroid status. *PLoS ONE*, 5, e8394.
- Boada, R., Hutaff-Lee, C., Schrader, A., Weitzenkamp, D., Benke, T. A., Goldson, E. J., & Costa, A. C. (2012). Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: A pilot randomized controlled trial. *Translat Psychiat*, 2, e141.
- Casanova, M. F., Walker, L. C., Whitehouse, P. J., & Price, D. L. (1985). Abnormalities of the nucleus basalis in Down's syndrome. *Ann Neurol*, 18, 310–313.
- Chen, H. S., & Lipton, S. A. (1997). Mechanism of memantine block of NMDA-activated channels in rat retinal ganglion cells: Uncompetitive antagonism. *J Physiol*, 499(Pt 1), 27–46.
- Chen, H. S., Pellegrini, J. W., Aggarwal, S. K., Lei, S. Z., Warach, S., Jensen, F. E., & Lipton, S. A. (1992). Open-channel block of N-methyl-D-aspartate (NMDA) responses by memantine: Therapeutic advantage against NMDA receptor mediated neurotoxicity. *J Neurosci*, 12, 4427–4436.
- Corey-Bloom, J., Anand, R., & Veach, J. (1998). A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol*, 1, 55–65.
- De la Torre, R., de Sola, S., Hernandez, G., Farre, M., Pujol, J., Rodríguez, J., et al. (2016). Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurology*, 15, 801–810.
- De la Torre, R., De Sola, S., Pons, M., Duchon, A., de Lagran,

- M. M., Farre, M., et al. (2014). Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Molec Nutr & Food Res*, 58, 278–288.
- DHHS. (2016). National Institutes of Health: Turning discovery into health (10/25/2016).
- DSMIG-USA. Down Syndrome Medical Interest Group—USA. (2016). Available online at: <http://www.dsmig-usa.wildapricot.org/>
- Ellis, J. M., Tan, H. K., Gilbert, R. E., Muller, D. P., Henley, W., Moy, R., et al. (2008). Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: Randomised controlled trial. *BMJ*, 336, 594–597.
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., Byrne, E. J., Deuschl, G., De Deyn, P. P. et al. (2004). Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Eng J Med*, 351, 2509–2518.
- Fernandez, F., Morishita, W., Zuniga, E., Nguyen, J., Blank, M., Malenka, R. C., & Garner, C. C. (2007). Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nature Neurosci*, 10, 411–413.
- Finkel, S. I. (2004). Effects of rivastigmine on behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease. *Clin Therap* 26, 980–990.
- Florez, J., del Arco, C., Gonzalez, A., Pascual, J., & Pazos, A. (1990). Autoradiographic studies of neurotransmitter receptors in the brain of newborn infants with Down syndrome. *Am J Med Genet Supplement*, 7, 301–305.
- Gardiner, K. J. (2015). Pharmacological approaches to improving cognitive function in Down syndrome: Current status and considerations. *Drug Design, Develop Ther*, 9, 103–125.
- Gershon, R. C., Rothrock, N., Hanrahan, R., Bass, M., & Cella, D. (2010). The use of PROMIS and assessment center to deliver patient-reported outcome measures in clinical research. *J Appl Measur*, 11, 304–314.
- Hanney, M., Prasher, V., Williams, N., Jones, E. L., Aarsland, D., Corbett, A., et al. (2012). Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 379, 528–536.
- Heller, J. H., Spiridigliozzi, G. A., Crissman, B. G., Sullivan-Saarela, J. A., Li, J. S., & Kishnani, P. S. (2006). Clinical trials in children with Down syndrome: Issues from a cognitive research perspective. *A J Med Genet Part C: Seminars in Medical Genetics*, 142C, 187–195.
- Heller, J. H., Spiridigliozzi, G. A., Crissman, B. G., Sullivan, J. A., Eells, R. L., Li, J. S., et al. (2006). Safety and efficacy of rivastigmine in adolescents with Down syndrome: A preliminary 20-week, open-label study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 16, 755–765.
- Hessl, D., Sansone, S. M., Berry-Kravis, E., Riley, K., Widaman, K. F., Abbeduto, L., et al., (2016). The NIH Toolbox Cognitive Battery for intellectual disabilities: Three preliminary studies and future directions. *J Neurodevelopmental Disord*, 8, 35.
- Keeling, L. A., Spiridigliozzi, G. A., Hart, S. J., Baker, J. A., Jones, H. N., & Kishnani, P. S. (2017). Challenges in measuring the effects of pharmacological interventions on cognitive and adaptive functioning in individuals with Down syndrome: A systematic review. *Am J Med Genet, Part A*. doi: 10.1002/ajmg.a.38416
- Kishnani, P. S., Heller, J. H., Spiridigliozzi, G. A., Lott, I., Escobar, L., Richardson, S., et al. (2010). Donepezil for treatment of cognitive dysfunction in children with Down syndrome aged 10–17. *Am J Med Genet Part A*, 152A, 3028–3035.
- Kishnani, P. S., Sommer, B. R., Handen, B. L., Seltzer, B., Capone, G. T., Spiridigliozzi, G. A. et al. (2009). The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A*, 149A, 1641–1654.
- Liogier d'Ardhuy, X., Edgin, J. O., Bouis, C., de Sola, S., Goeldner, C., Kishnani, P. et al. (2015). Assessment of cognitive scales to examine memory, executive function and language in individuals with Down syndrome: Implications of a 6-month observational study. *Front Behav Neurosci*, 9, 300.
- Livingstone, N., Hanratty, J., McShane, R., & Macdonald, G. (2015). Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 10, CD011546.
- Lobaugh, N. J., Karaskov, V., Rombough, V., Rovet, J., Bryson, S., Greenbaum, R., et al. (2001). Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with down syndrome. *Arch Pediat Adolesc Med*, 155, 442–448.
- Martinez-Cue, C., Martinez, P., Rueda, N., Vidal, R., Garcia, S., Vidal, V. et al. (2013). Reducing GABAA alpha5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuro-morphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *J Neurosci*, 33, 3953–3966.
- NICHHD. (2014). Down syndrome directions: The National Institutes of Health research plan on Down syndrome (10/25/2016). Available online at: [https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/Documents/DSResearchPlan\\_2014.pdf](https://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/Documents/DSResearchPlan_2014.pdf)
- Pujol, J., del Hoyo, L., Blanco-Hinojo, L., de Sola, S., Macia, D., Martinez-Vilavella, G., et al. (2015). Anomalous brain functional connectivity contributing to poor adaptive behavior in Down syndrome. *Cortex*, 64, 148–156.
- Rafii, M. S., Skotko, B. G., McDonough, M. E., Pulsifer, M., Evans, C., Doran, E. et al. (2017). A randomized, double-blind, placebo controlled, phase II study of oral ELND005 (scyllo-inositol) in young adults with Down syndrome without dementia. *J Alzheimer's Dis*, 58, 401–411.
- Rosenbloom, M. H., Barclay, T. R., Pyle, M., Owens, B. L., Cagan, A. B., Anderson, C. P. et al. (2014). A single-dose pilot trial of intranasal rapid-acting insulin in apolipoprotein E4 carriers with mild-moderate Alzheimer's disease. *CNS Drugs*, 28, 1185–1189.
- Rosler, M., Anand, R., Cicin-Sain, A., Gauthier, S., Agid, Y., Dal-Bianco, et al. (1999). Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: International randomised controlled trial. *BMJ*, 318, 633–638.
- Rosler, M., Retz, W., Retz-Junginger, P., & Dennler, H. J. (1998). Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol*, 11, 211–216.
- Sacks, B., & Smith, S. (1989). People with Down's syndrome can be distinguished on the basis of cholinergic dysfunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 52, 1294–1295.
- Salloway, S., Sperling, R., Keren, R., Porsteinsson, A. P., van Dyck, C. H., Tariot, P. N., et al. (2011). A phase 2 randomized trial of ELND005, scyllo-inositol, in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, 77, 1253–1262.
- Spiridigliozzi, G. A., Hart, S. J., Heller, J. H., Schneider, H. E., Baker, J. A., Weadon, C. et al. (2016). Safety and efficacy of rivastigmine in children with Down syndrome: A double blind placebo controlled trial. *Am J Medical Genet Part A*, 170, 1545–1555.
- Stagni, F., Giacomini, A., Guidi, S., Ciani, E., & Bartesaghi, R. (2015). Timing of therapies for Down syndrome: the sooner, the better. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9, 265. t21RS. T21RS International Conference 2015: Changing paradigms in Down syndrome (10/25/2016). Available online at: <http://www.t21rs.org/news-meetings/t21rsinternational-conference-2015-paris>
- Winblad, B. (2005). Piracetam: A review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev*, 11, 169–182.