

Síndrome de Down: Neurobiología, Neuropsicología, Salud mental

Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental



To Dr. Howard Gardner,
with gratitude for his
accomplishments.

Josefa

Madrid, April 4th, 2016



Digitized by the Internet Archive
in 2022 with funding from
Kahle/Austin Foundation

<https://archive.org/details/sindromededownne0000flor>

SÍNDROME DE DOWN: Neurobiología, neuropsicología y salud mental

**Bases para la intervención en el aprendizaje,
la conducta y el bienestar mental**

Jesús Flórez
Beatriz Garvía
Roser Fernández-Olaria



FUNDACIÓN IBEROAMERICANA DOWN21



CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN PREESCOLAR Y ESPECIAL

© Jesús Flórez
Beatriz Garvía
Roser Fernández-Olaria

© Fundación Iberoamericana
Down2I. www.down2I.org

© CEPE, S.L.
General Pardiñas, 95.
28006 MADRID

Maquetación:
Omagraf, S.L.

ISBN: 978-84-7869-999-5
Depósito legal: M-29513-2015

Impreso en España - Printed in
Spain
por: Omagraf S.L.

Se prohíbe la reproducción total o parcial de esta obra, ni el registro en un sistema informático o la transmisión bajo cualquier forma o a través de cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por grabación o por otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del copyright, excepto las citas, siempre que se mencione la procedencia de las mismas.

Dedicatoria

*A las personas con síndrome de Down, a
sus familias, educadores y cuidadores, que
han compartido, comparten y compartirán
nuestras vidas*

Agradecimientos

Jesús Flórez. Agradezco a los profesores Miguel Lafarga, M^a Teresa Berciano, Juan A. García-Porrero y Juan M. Hurlé, de la Universidad de Cantabria, por su generosidad al permitirme compartir las bellas imágenes de sus publicaciones. A Canal Down21 (www.down21.org) cuyos contenidos constituyeron el germen de muchos de los temas y conceptos expuestos en esta obra. A las Dras. Carmen Martínez-Cué y Noemí Rueda, de la Universidad de Cantabria, que contribuyeron decisivamente a conformar el capítulo 6. Al Dr. Joaquín Fuster, profesor distinguido en la Universidad de California (Los Ángeles), que aceptó gustoso la publicación de párrafos fundamentales de su obra “Cerebro y Libertad”. A María Victoria Troncoso, Mercedes del Cerro y Emilio Ruiz, de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria, cuyas orientaciones y recomendaciones prácticas ocupan un lugar destacado a lo largo de la obra. Al Dr. Carlos Cardona, que nos nutre inagotablemente de la bibliografía mundial relacionada con el síndrome de Down.

Roser Fernández-Olaria. Agradezco a Glòria Canals, directora de Aura Fundación, por su guía y confianza permanentes. A todos los participantes y familias de personas con síndrome de Down de Aura Fundación, que me han enseñado con su conducta y bien hacer. A mis mentoras Rosa Boada, profesora emérita de la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad Autónoma de Barcelona, y Marta Gràcia, profesora titular del Departamento de Psicología Evolutiva y de la Educación de la Universidad de Barcelona, que han dirigido etapas importantes de mi formación.

Beatriz Garvía Peñuelas. Siempre me he sentido en deuda con mis pacientes con síndrome de Down porque creo que ellos y sus familias me han dado mucho más de lo que han recibido de mí. Me han enseñado tanto o más que los libros. Agradezco a Montserrat Trueta y a Katy Trias, presidenta y directora de la Fundació Catalana Síndrome de Down, entidad en la que trabajo desde hace más de 25 años, la confianza y el apoyo que me han ofrecido siempre. Y al Dr. Palomero (q.e.p.d) que me enseñó a mirar a las personas más allá de las discapacidades que puedan tener.

ÍNDICE

Agradecimientos	5
Sobre los autores	17
Prólogo	21
Capítulo 1. El cerebro humano: visión panorámica de su desarrollo y estructura	25
I. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL	27
1. Introducción	27
2. La estructura básica del cerebro	28
3. La vida de la neurona	31
4. La transmisión nerviosa	32
5. La epigenética	34
II. EL DESARROLLO DEL CEREBRO	34
1. Crecimiento y desarrollo del cerebro	35
2. El desarrollo sináptico	37
3. Maduración cerebral, estimulación y experiencia	38
3.1. <i>La mielinización</i>	40
4. La neurogénesis a lo largo de la vida	40
5. Evolución de la corteza cerebral: la neocorteza	41
6. Áreas asociativas de la corteza cerebral	42
6.1. <i>Área de asociación parieto-temporo-occipital</i>	43
6.2. <i>La corteza prefrontal</i>	44
Bibliografía	45
Capítulo 2. Genes y fenotipo en las personas con síndrome de Down	47
I. LA ACTIVIDAD DE LOS GENES	49
1. Más allá de la hipótesis de la dosis génica	49
2. La transcripción del ADN y sus productos. Los factores de transcripción	52
3. A nivel de cromosoma	54
4. Volvamos ahora al síndrome de Down	56
5. Factores epigenéticos	57
II. GENES DEL CROMOSOMA 21 Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL	59

1. Genes dosis-sensibles	59
2. Mecanismos epigenéticos y cromosoma 21	64
3. Control motor e hipotonía	66
4. Resumen	67
Bibliografía	67

Capítulo 3. Causas cerebrales de la disfunción cognitiva en el síndrome de Down

INTRODUCCIÓN	73
I. PROBLEMAS DURANTE EL DESARROLLO	75
1. Principales anomalías de carácter cognitivo en el síndrome de Down...	75
2. Correlaciones neuroanatómicas en el trastorno cognitivo en el síndrome de Down...	76
2.1. Cerebro y regiones cerebrales	76
2.3. Estructuras subneuronales	82
3. Problemas sinápticos y trastorno cognitivo en el síndrome de Down.....	83
4. Alteraciones neuroquímicas	85
Conclusión.....	86
II. COROLARIO: ¿EXISTE UN FENOTIPO CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME DE DOWN?	87
1. La especificidad del fenotipo	87
2. Funciones del lóbulo temporal medial.....	88
3. Funciones prefrontales	89
4. Funciones cerebelosas	90
5. Funciones lingüísticas	91
Bibliografía.....	92

Capítulo 4. Organización de redes neuronales en el cerebro del síndrome de Down

1. Morfología cerebral en el síndrome de Down	103
2. Conectividad funcional en el síndrome de Down	104
3. Las redes en situación de actividad	108
3.1. Lenguaje y habla	108
3.2. Procesamiento cognitivo.....	110
3.3. Procesamiento durante el reconocimiento de la música ...	112
4. Conclusiones.	113
Bibliografía	114

Capítulo 5. Bases biológicas de la atención temprana en el síndrome de Down

1. Introducción	117
2. La plasticidad del sistema nervioso central	118
2.1. <i>Concepto, formas y expresión.</i>	118
2.2. <i>La transmisión de naturaleza glutamatérgica.</i>	119
2.3. <i>Maduración cerebral, estimulación y experiencia</i>	120
3. Datos experimentales: el enriquecimiento ambiental	121
4. La atención temprana en el síndrome de Down	123
4.1. <i>¿De qué realidad partimos?</i>	123
4.2. <i>El cerebro en el feto y recién nacido con síndrome de Down.</i>	125
4.3. <i>¿Qué nos dicen los modelos animales de síndrome de Down?</i>	126
4.4. <i>Recomendaciones</i>	127
Resumen y conclusiones	128
Bibliografía	129
Capítulo 6. Modelos animales del síndrome de Down y sus aplicaciones	131
1. Introducción	133
2. Modelos de ratón para el síndrome de Down	133
3. Déficits cognitivos y conductuales en los modelos de ratón del síndrome de Down	135
4. Alteraciones neuromorfológicas en el síndrome de Down y en modelos murinos	138
4.1. <i>Reducción del volumen cerebral e hipocelularidad</i>	138
4.2. <i>Neurogénesis</i>	139
4.2.1. <i>Neurogénesis en situaciones trisómicas</i>	139
4.2.2. <i>Genes trisómicos y trastornos de la neurogénesis</i>	141
4.2.3. <i>Terapias que tienen a la neurogénesis como objetivo</i>	142
4.3. <i>Apoptosis</i>	143
4.4. <i>Hipotrofia dendrítica</i>	144
4.4.1 <i>Terapias que tienen como objetivo las dendritas y las espinas dendríticas</i>	144
4.5. <i>Patología sináptica.</i>	145
5. Alteraciones electrofisiológicas en el síndrome de Down y en sus modelos animales	145
5.1. <i>Terapias que tienen como objetivo la hiperinhibición</i>	146
6. Alteraciones de neurotransmisión y receptores	147
6.1. <i>GABA</i>	147
6.2. <i>Transmisores excitadores</i>	148
6.3. <i>Serotonina</i>	149
6.4. <i>Acetilcolina</i>	149
6.5. <i>Noradrenalina</i>	150
6.6. <i>Neurotrofinas</i>	150
7. Terapias que tienen como diana a la neurodegeneración	152
7.1. <i>Neuroinflamación</i>	152
7.2. <i>Neuropéptidos</i>	152
7.3. <i>Antioxidantes</i>	152

7.4. Estrógenos	153
7.5. <i>Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer</i>	154
8. Terapias aplicadas a la especie humana	154
9. Resumen final	157
Bibliografía	161

Capítulo 7. Discapacidad intelectual: ¿Qué es? ¿Qué define? ¿Qué se pretende?

1. El planteamiento de partida	177
2. Definición y premisas	178
3. Dimensiones sobre las que se identifica la discapacidad intelectual	179
3.1. <i>La capacidad intelectual</i>	179
3.2. <i>La conducta adaptativa</i>	180
3.3. <i>Salud física, salud mental, etiología</i>	181
3.4. <i>Participación, interacción, roles sociales</i>	181
3.5. <i>El contexto: los ambientes y la cultura</i>	181
4. Los apoyos	182
5. Conclusión	183
Bibliografía	183

Capítulo 8. La atención

I. LAS BASES DE LA ATENCIÓN	187
1. Concepto	187
2. Características de la atención	188
3. Tipos de atención	189
4. Modelos teóricos de la atención	190
5. Bases neurales de la atención	192
6. Desarrollo de la atención	194
II. LA ATENCIÓN EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN	195
1. Características de la atención	195
2. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad en el síndrome de Down	198
3. Estrategias de intervención de los procesos atencionales	200
RECUADRO 1	201
La educación de la Atención	201
RECUADRO 2	205
Bibliografía	209

Capítulo 9. La motivación

I. LAS BASES DE LA MOTIVACIÓN	215
--	-----

1. Definición.....	215
2. Características de la motivación.....	216
3. Dimensiones de la motivación.....	217
3.1. Los objetivos.....	217
3.2. Energía, activación, vigilancia atenta, “arousal”.....	217
3.3. Un lugar para las emociones.....	219
3.4. Premios, incentivos y motivación intrínseca.....	219
3.5. Las ventajas de la motivación intrínseca.....	220
4. Sistemas cerebrales.....	220
5. Una etapa especial en el desarrollo de la motivación.....	221
II. LA MOTIVACIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN	222
1. La motivación del niño con síndrome de Down en las primeras etapas.....	223
2. Conclusión y sugerencias.....	226
3. Evolución posterior de la motivación en el síndrome de Down.....	227
3.1. ¿Qué nivel de motivación alcanzará?.....	227
3.2. ¿En qué grado las expectativas que nos hacemos ante una persona con síndrome de Down influyen sobre su grado de motivación?.....	228
3.3. ¿En qué grado sus limitaciones –para aprender, para adaptarse, para mantener relaciones– influyen sobre el desarrollo y dirección de su motivación?.....	229
3.4. Las nuevas generaciones ¿tienen mayores oportunidades para mejorar su grado de motivación?.....	229
Bibliografía.....	230
Capítulo 10. El mundo de las emociones	231
1. El entramado cerebral del mundo emocional.....	233
2. Las interacciones entre lo emocional y lo cognitivo.....	235
3. La emotividad en el síndrome de Down.....	236
4. Consecuencias.....	238
5. La cognición social en el síndrome de Down.....	239
Bibliografía.....	242
Capítulo 11. La memoria	245
I. LAS BASES DE LA MEMORIA	247
1. Aspectos conceptuales.....	247
2. Formas de memoria.....	247
2.1. Memoria a corto plazo. Memoria operativa (working memory).....	248
2.2. Memoria a largo plazo.....	250
3. Neuroanatomía de la memoria.....	251
RECUADRO 1.....	252
Establecimiento y desarrollo de cógnitos.....	252
3.1. La organización de la memoria y el conocimiento.....	252

3.2. <i>La función del lóbulo temporal medial</i>	255
II. LA MEMORIA EN EL SÍNDROME DE DOWN	256
1. Sistemas de memoria en el síndrome de Down	256
1.1. <i>Principales formas de memoria</i>	257
1.2. <i>Memoria visuo-espacial en el síndrome de Down</i>	259
1.3. <i>La memoria en el adulto con síndrome de Down</i>	260
2. Estrategias de intervención de la memoria en el síndrome de Down	261
2.1. <i>Intervención de la memoria operativa</i>	262
RECUADRO II	265
Programa para ejercitar el desarrollo de la memoria	265
2.2. <i>Un ejemplo de intervención</i>	269
Bibliografía	269
Capítulo 12. Lenguaje y comunicación	273
I. LAS BASES DEL LENGUAJE	275
1. Introducción	275
2. Aproximación neuropsicológica al desarrollo de la comunicación y el lenguaje. Bases neurales	276
2.1. <i>Neurobiología del lenguaje</i>	277
2.1.1. <i>El procesamiento del lenguaje</i>	277
2.2. <i>Conclusiones</i>	284
II. COMUNICACIÓN Y LENGUAJE EN EL SÍNDROME DE DOWN	285
1. Características generales	285
1.1. <i>Desarrollo del lenguaje</i>	285
1.2. <i>Asimetría cerebral para el lenguaje en el síndrome de Down</i>	287
2. Estructuras neurales del lenguaje en el síndrome de Down	288
3. Programas de intervención dirigidos al desarrollo de la comunicación y el lenguaje	290
3.1. <i>Contexto logopédico</i>	291
3.2. <i>Contexto familiar</i>	293
3.3. <i>Contexto escolar</i>	296
Bibliografía	297
Capítulo 11. Funciones ejecutivas	305
I. BASES DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA	307
1. Concepto	307
2. Neuroanatomía de la función ejecutiva	309
3. Desarrollo de las funciones ejecutivas	310
4. Causas y expresión de las dificultades en la función ejecutiva	311
II. LA FUNCIÓN EJECUTIVA EN EL SÍNDROME DE DOWN	314

1. Perfil de la función ejecutiva	314
2. Cómo ayudar al desarrollo de la función ejecutiva	317
2.1. <i>Objetivos a corto plazo</i>	320
2.2. <i>Objetivos a largo plazo</i>	321
Bibliografía	323

Capítulo 14. Edad adulta en las personas con síndrome de Down Sistemas funcionales

I. INTRODUCCIÓN	329
1. La nueva realidad	329
RECUADRO I	330
Algunas publicaciones sobre transición y vida adulta en las personas con síndrome de Down	330
2. La situación de cada individuo	332
3. Conclusión.	334
II. SISTEMAS FUNCIONALES EN EL ADULTO	335
1. Etapas evolutivas en la adultez	335
1.1. <i>Adultez temprana</i>	335
1.2. <i>Adultez intermedia</i>	337
1.3. <i>Adultez tardía</i>	339
1.4. <i>Crisis evolutivas</i>	339
2. Características funcionales	342
2.1. <i>Autoestima e identidad</i>	342
2.2. <i>El lenguaje</i> .	344
2.3. <i>La afectividad</i>	345
2.3.1. <i>Relaciones con los compañeros</i>	345
2.3.2. <i>La sexualidad</i>	346
2.4. <i>La memoria</i>	348
2.4.1. <i>Evolución de la memoria a lo largo de la vida adulta</i>	348
RECUADRO II	349
Ventajas e inconvenientes de la buena memoria visual .	349
2.4.2. <i>Ventajas y desventajas de la memoria visual</i>	354
2.4.3. <i>Otros problemas</i>	354
Bibliografía	356

Capítulo 15. El envejecimiento en las personas con síndrome de Down

I. EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN	361
1. Introducción	361
2. Cambios neuropsicológicos propios del proceso de envejecimiento en la población general	363
2.1. <i>Funcionamiento cognitivo</i>	364

2.2. Cambios conductuales y emocionales	365
3. Cambios neuropsicológicos del proceso de envejecimiento en las personas con síndrome de Down	365
II. DETERIORO COGNITIVO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN	368
1. Características generales	368
2. Mecanismos patogenéticos	373
2.1. Envejecimiento precoz	373
2.2. La patología Alzheimer en el síndrome de Down	374
3. Prevención, detección y diagnóstico del deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down.....	378
3.1. Análisis y prevención del deterioro cognitivo en el síndrome de Down	379
3.2. Herramientas de evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo en el síndrome de Down.....	381
4. Intervenciones específicas para favorecer un envejecimiento activo y saludable en las personas con síndrome de Down.....	384
4.1. Programas de atención	384
4.2. Utilización de fármacos anti-Alzheimer en el síndrome de Down	387
4.2.1. Anticolinesterásicos	387
4.2.2. Memantina.....	390
5. Conclusiones	391
Bibliografía	391
 Capítulo 16. Salud mental.....	 399
I. INTRODUCCIÓN.....	401
II. EL NACIMIENTO DEL NIÑO CON SÍNDROME DE DOWN.....	402
1. La comunicación del diagnóstico	402
2. El desarrollo del vínculo afectivo	405
3. Acompañamiento a los padres	405
III. BIENESTAR MENTAL Y CONSTRUCCIÓN DE LA IDENTIDAD	406
1. En el niño	407
1.1. ¿Cómo trabajar la identidad?	408
2. En el adolescente	409
3. En el adulto	411
IV. SALUD MENTAL	412
1. Conceptos	412
2. Factores protectores de la salud mental	412
3. Cuidados y atención preventiva	414
3.1. En la infancia.....	414
3.2. En la adolescencia	414
3.3. En la edad adulta	415

V. DISCAPACIDAD INTELECTUAL	415
Bibliografía	417

Capítulo 17. Principales trastornos mentales en el síndrome de Down. Parte I

I. INTRODUCCIÓN	421
1. El concepto de patología dual	421
2. Lo “normal” y lo “patológico”. Enfermedad mental	422
3. Diagnóstico dual en el síndrome de Down	422
4. Manuales diagnósticos e instrumentos de exploración	426
<i>DM-ID Manual de Diagnóstico - Discapacidad Intelectual</i>	426
<i>Evaluación de la demencia tipo Alzheimer en el síndrome de Down</i>	427
II. PRINCIPALES TRASTORNOS MENTALES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE DOWN	429
III. TRASTORNOS AFECTIVOS	429
1. Depresión	430
1.1. <i>Presentación y causas</i>	430
El duelo	431
1.2. <i>Pronóstico</i>	435
1.3. <i>Tratamiento</i>	436
2. Manía y trastorno bipolar	438
2.1. <i>Tratamiento</i>	438
3. Regresiones: Pérdida precoz de adquisiciones conseguidas	438
3.1. <i>Presentación y causas</i>	438
3.2. <i>Pronóstico y tratamiento</i>	439
IV. TRASTORNOS PSICÓTICOS	440
1. Autismo	440
1.1. <i>Diagnóstico</i>	440
1.2. <i>Problemática médica</i>	442
1.3. <i>Tratamiento</i>	442
2. Psicosis y esquizofrenia	443
2.1. <i>Presentación</i>	443
2.2. <i>Tratamiento</i>	444
Bibliografía	445

Capítulo 18. Principales trastornos mentales en el síndrome de Down. Parte II

I. TRASTORNOS DE ANSIEDAD	451
1. Trastorno de ansiedad generalizada	451

1.1. Síntomas	452
2. Fobias	453
2.1. Agorafobia	453
2.2. Fobias específicas	453
2.3. Fobia social	453
3. Crisis de angustia o pánico	454
4. Estrés postraumático	454
5. Trastorno obsesivo compulsivo	455
5.1. Diagnóstico	455
5.2. Tratamiento	456
6. La lentitud obsesiva	457
II. TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO	459
1. Trastornos del sueño	459
2. Trastornos de conducta: conductas disruptivas o maladaptativas	460
2.1. Niñez y adolescencia	460
2.2. Edad adulta	463
2.3. Tratamiento general de los trastornos de conducta	463
2.4. Tratamiento conductual	464
3. Trastorno por déficit de atención	467
3.1. Diagnóstico y causas	467
3.2. Tratamiento del TDAH	469
4. Mutismo selectivo	469
5. Estereotipias motrices	471
III. TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO Y FARMACOLÓGICO	471
1. El valor de la psicoterapia	471
2. Tratamientos combinados	473
Bibliografía	474
Capítulo 19. Epílogo	477
Bibliografía	481
Índice de materias	485
Índice de materias	485
Ilustraciones	497

Sobre los autores



Jesús Flórez (Madrid, 1936) es Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Navarra y Doctor en Farmacología por la Universidad de Dartmouth (USA). Catedrático de Farmacología (retirado) en la Universidad de Cantabria. Su investigación científica ha estado siempre centrada en la neurofarmacología. En 1995 creó el Laboratorio de Neurobiología del Desarrollo, en el que se estudian modelos animales de discapacidad intelectual y se analizan diversos métodos terapéuticos, incluidos los farmacológicos. Desde 1982 es Asesor científico de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria, y desde 2005 es Presidente de la Fundación Iberoamericana Down21. Dirige el portal de Internet *Canal Down21*, y las revistas *Revista Síndrome de Down*, *Revista Virtual Canal Down21* y *Síndrome de Down: Vida adulta*.

Autor de varios libros sobre *Farmacología Humana* y *Neurofarmacología*, ha dedicado también especial atención a la Discapacidad Intelectual, siendo autor o director de: *Evocaciones sobre la discapacidad* (3 vol.), *Síndrome de Down: Avances en acción familiar*, *Síndrome de Down y Educación*, *Síndrome de Down: Biología, Conducta, Educación*. Es autor de centenares de artículos de investigación y de divulgación en revistas nacionales e internacionales y ha participado como docente en numerosos cursos, jornadas, y congresos nacionales e internacionales.

En 2008 recibió la Medalla de Oro de la Cruz Roja Española, en 2014 recibió el Premio de Reconocimiento a la Trayectoria Profesional (Consejo General de Colegios Médicos de España), y en 2015 fue nombrado Miembro honorario de la Trisomy 21 Research Society (Paris), y recibió el 2015 Exceptional Meritorious Service Award (National Down Syndrome Congress, USA) y el Premio a la Mejor Trayectoria Científica en Farmacología (Sociedad Española de Farmacología).



Beatriz Garvía Peñuelas (Madrid, 1955) es licenciada en Psicología por la Universidad Complutense de Madrid y especialista en Psicología Clínica por el Ministerio de Educación y Ciencia. Tiene el Título de Especialista en Psicoterapia otorgado por la Federación Europea de Asociaciones de Psicólogos.

Su formación de postgrado y sus intereses profesionales han estado y están dirigidos a la detección, diagnóstico y tratamiento de los problemas de salud mental de la población en general y de las personas con Discapacidad Intelectual, con las que comenzó a trabajar en 1978. Durante la década de los 80 trabajó con diferentes colectivos: anorexia mental, niños ingresados en centros de acogida (patología de la carencia) y adolescentes conflictivos de centros de Reforma.

El año 1989 se incorporó a la *Fundación Catalana Síndrome de Down* como psicóloga clínica del Centro Médico Down, en donde atiende a personas con el síndrome de Down y a sus familias. En 1990 añadió a estas funciones la de Supervisora institucional. Actualmente, coordina el Servicio de Atención Terapéutica de la citada institución.

Participa como docente en cursos, jornadas, masters y congresos nacionales e internacionales. Es autora del libro "*Síndrome de Down, relaciones afectivas y sexualidad*" y co-autora de otros libros sobre el citado síndrome. Ha publicado diversos artículos en revistas *médicas* nacionales e internacionales. Asimismo, ha realizado y colaborado en investigaciones sobre la salud mental en el síndrome de Down, los fenotipos conductuales en la discapacidad intelectual, y la calidad asistencial y la calidad de vida de adultos con discapacidad intelectual y física.

Es componente del grupo de trabajo "Psicología y Discapacidad" del área Psicología de la Intervención Social del Colegio de Psicólogos de Cataluña.



Roser Fernández-Olaria (Barcelona, 1967) es Doctora en *Psicología* por la Universidad de Barcelona y Especialista en *Neuropsicología Clínica* y en *Alteraciones del Lenguaje y la Audición*.

Empezó su trayectoria profesional colaborando con la Fundación Aura de Barcelona en el año 1994, antes Proyecto Aura, en las áreas de la cognición y el lenguaje. Fue profesora asociada de la Unidad de Psicología en la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad Autónoma de Barcelona, desde el año 1997 hasta el 2007. Actualmente, y desde el año 1998, es miembro del equipo de coordinación y profesora del Máster en Apoyos para la Inclusión Educativa y Social, organizado por la Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad Autónoma de Barcelona, anteriormente denominado Postgrado de Especialización en Educación Especial: Pedagogía Terapéutica.

Desde el año 2004, trabaja como miembro del equipo Aura, acompañando a jóvenes con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales a prepararse para la inserción laboral en la empresa ordinaria. En la actualidad es responsable del Departamento de Neuropsicología y del Programa de Comunicación Eficaz y también participa en el programa de Preparación Laboral y de Formación. Completa su tarea profesional en el gabinete psicológico Punt Psicología como neuropsicóloga y logopeda, donde se ocupa de la atención neuropsicológica de niños, jóvenes y adultos en el diagnóstico, seguimiento e intervención específica.

Desde la Fundación Aura, coordina junto con el departamento de Neuropsicología y Salud de la Facultad de Psicología y el Deporte de la Universidad Ramon Llull Blanquerna, el proyecto de investigación sobre "Neuropsicología y envejecimiento en las personas con síndrome de Down", en el que participan varias instituciones de España y Latinoamérica. Es codirectora de las tesis doctorales "El proceso de envejecimiento en las personas con síndrome de Down" y "Estimulación cognitiva en las personas con síndrome de Down", que se están realizando en la Universidad Ramon Llull Blanquerna de Barcelona. Es autora de varios artículos de investigación neuropsicológica sobre el lenguaje y sobre el envejecimiento de las personas con síndrome de Down.

Prólogo

Los seres humanos estamos dotados de complejos recursos para que cada uno pueda mostrar y expresar su propia individualidad. Sobre las bases sólidas de una constitución común que fundamenta el edificio de nuestra estructura biológica, cerebro incluido, cada individuo va tejiendo y destejiendo, desde que es engendrado, el entramado de su propia organización, en permanente diálogo entre su material genético y las fuerzas del ambiente que lo modulan y regulan. Es así como se hace, nace, se desarrolla y vive cada ser humano, único e irrepetible, miembro de una comunidad a la que adorna su mejor atributo: su irrenunciable dignidad.

Pero la biología humana es intrínsecamente frágil. Y en su fragilidad aparecen circunstancias que modifican algunos de sus atributos. La presencia de un cromosoma 21 extra, con sus más de 500 genes y demás material genético contenido en ese cromosoma, introduce ciertamente una modificación con consecuencias reales — aunque variables entre los distintos individuos— sobre la constitución del organismo humano expresada en sus múltiples órganos y sistemas. De este modo aparece el síndrome de Down, inmerso plenamente en la diversidad de la condición humana. ¿Qué es lo que se modifica? ¿Cómo lo hace? ¿Qué consecuencias acarrea?

El presente libro trata de dar respuesta a estas preguntas, centrándose exclusivamente en las funciones que atañen a los atributos superiores de la vida humana: el conocimiento, la afectividad, el aprendizaje, la comunicación, la conducta, la mente. Aceptada la innata diversidad de los seres humanos, ¿hay rasgos o perfiles que puedan ser comunes a las personas con síndrome de Down? Las páginas que siguen intentan responder a estas cuestiones, basándose en el conocimiento cada vez más profundo de la neurociencia y de la psicología. Asumimos un riesgo evidente: la generalización. Nada más lejos de nuestra intención. Porque nada hay tan impredecible en nuestra biología como el resultado de la actividad del material genético en su interacción con las fuerzas del ambiente. Si marcamos y señalamos perfiles y tendencias lo hacemos basados en evidencias propias y ajenas, bien contrastadas por la literatura científica.

La primera parte de esta obra se centra en la realidad estructural que constituye el cerebro, del que dimanar las funciones que canalizan la actividad de las personas. Elemento crítico, por tanto, es el análisis de las consecuencias que la trisomía del cromosoma 21 implanta en dicho órgano, análisis complicado por la multiplicidad de sistemas y redes que lo constituyen, y por el número extraordinario de trabajos de investigación que se están realizando en todo el mundo, tanto en el cerebro humano como en el de los modelos animales de síndrome de Down. En la segunda parte se abordan los temas fundamentales de las funciones cerebrales estudiados por la moderna neuropsicología. El avance en la

investigación en este campo ha sido extraordinario, y a nadie se le oculta la fundamental importancia que adquiere el saber contrastar de forma crítica la realidad conductual que apreciamos en las personas con síndrome de Down a lo largo de su vida con los datos que la neurociencia nos aporta. Por último, nos interesa conocer la versión más íntima e importante de la persona con síndrome de Down: su identidad, su bienestar, su salud mental, su esencia, su conciencia y, en definitiva, su existencia en el mundo. Si la biología que sustenta una vida humana es frágil, una biología sometida al avatar de un desequilibrio génico puede dar lugar a una vida particularmente vulnerable. Y más todavía si esa vida ha de afrontar un ambiente social poco acogedor, demasiadas veces ignorante, como desafortunadamente es el de nuestra actual civilización. A ello se dedican nuestros últimos capítulos: a ofrecer una visión lo más objetiva posible del bienestar y la salud mental, con sus actuales logros y sus futuros retos.

Pero nada de lo expuesto es una foto fija. El mundo que rodea a la persona con síndrome de Down está llena de estímulos, situaciones y condiciones —positivas y negativas, todo hay que decirlo— que penetran en lo más profundo de su realidad y de su esencia, y son capaces de movilizar sus recursos para conseguir profundas transformaciones que se van apreciando a lo largo de su vida. Al afirmarlo, no tratamos de fomentar necios triunfalismos que tanto perjuicio están ocasionando con sus ignorantes simplicidades. Quienes firmamos esta obra mantenemos diariamente un estrecho contacto con la realidad del síndrome de Down desde nuestras respectivas responsabilidades y vivencias, lo que nos permite contemplar con realismo sus debilidades y sus fortalezas. Por eso creemos firmemente en la capacidad de las personas con síndrome de Down para superar barreras que hasta hace bien pocos años parecían insalvables.

Esta superación de barreras, sin embargo, no es gratuita. Exige conocimiento, esfuerzo, constancia; por parte del protagonista y de quienes le asisten a lo largo de su vida. Y resiliencia frente a situaciones difíciles o poco acogedoras. Por eso, a la exposición explícita de los problemas que observamos acompañan en esta obra las soluciones que la experiencia cotidiana ha mostrado tener eficacia. Somos conscientes de que el conocer puede resultar arriesgado, incómodo, porque desvela a veces realidades poco agradables. Pero el conocimiento, junto con el amor, son los cimientos firmes sobre los que se fundamenta el buen servicio que debemos prestar a cualquier persona con síndrome de Down, en la seguridad de que de ella misma recibiremos el ciento por uno.

Los autores

Santander, Barcelona, Junio 2015

El cerebro humano: visión panorámica de su desarrollo y estructura

El cerebro humano: visión panorámica de su desarrollo y estructura

I. CONCEPTOS BÁSICOS DE LA ACTIVIDAD CEREBRAL

I. Introducción

La realidad de todo ser humano está conformada por la fuerza intrínseca de su mente y de su cuerpo, en un todo único, personal e intransferible. La constitución de su cerebro, como sede generadora y reguladora de la mente, y la estructura y funcionalidad de su cuerpo que permiten ver realizados los programas organizados y regidos por la mente, son los dos ejes constitutivos de todo individuo. Uno y otro están intensamente condicionados y permanentemente influidos por la acción directriz de sus genes, si bien éstos se encuentran afectados, positiva o negativamente y en mayor o menor grado, por los factores epigenéticos y por la realidad y circunstancias del ambiente en que han de operar.

Es un hecho repetidamente declarado y aceptado que cada ser humano es distinto del otro. Pero todos poseemos un acervo común que cualifica a nuestra especie. La acción de nuestros genes ubicados en nuestros 46 cromosomas se desarrolla, como elemento constituyente, de manera básicamente similar para originar toda la arquitectura y el rico entramado de cada uno de nuestros órganos, cerebro incluido. Pero la expresión última con la que cada órgano opera y funciona en un determinado individuo dependerá ya del

juego entablado por cada conjunto de genes responsables del desarrollo de su órgano, y por los factores epigenéticos que modularán la actividad genética en cada tejido. Ahí nace la variabilidad individual que será tanto mayor cuantos más genes sean responsables de la formación, desarrollo y función de un órgano determinado. Pues bien, el cerebro es, sin duda, el órgano en cuya formación y función operan más genes, tanto en la fase del desarrollo prenatal como postnatal. Así será como se establezca lo que después definiremos como la matriz personal del individuo. De esta manera, podremos considerar lo que son modos y formas comunes de la especie humana, y modos y formas propios de cada individuo.

Las cosas no son distintas en las personas con síndrome de Down. La presencia de un cromosoma extra del par 21 que define a la trisomía 21 simplemente añade una copia más de los elementos constitutivos de ese cromosoma: sus genes y la cromatina. Con ello no cambia el sustrato esencial de la naturaleza humana. Pero añade un plus de inestabilidad que se manifiesta en el modo en que se desarrollan los órganos de la persona con dicha trisomía. De esta manera, se origina una cierta acción diferencial en relación con el resto de la población. Aunque, sin lugar a dudas, cada persona con síndrome de Down seguirá

poseyendo su propia individualidad, al mismo tiempo, la adición del tercer cromosoma 21 ejercerá una influencia especial sobre el desarrollo, cuya naturaleza y divergencia con respecto al patrón común de la población es motivo de intenso estudio e investigación.

Con otras palabras, pese a la variabilidad interindividual propia de todos los seres humanos, ¿hay patrones comunes marcados y originados por la presencia de un tercer cromosoma 21? Si los hay y sabemos definirlos, podremos disponer de un sustrato sólido sobre el cual construir la fantástica fábrica que genere nuestra acción e intervención sobre la salud física y sobre la actividad mental. Tal es el objeto fundamental de este libro, referido de forma precisa a la actividad cerebral de las personas con síndrome de Down. Definir, por tanto, el fenotipo de su actividad mental —si lo hay— será objetivo prioritario de nuestra exposición.

En los dos primeros capítulos sentamos las bases del desarrollo del cerebro y de las acciones de los genes, como pilares sólidos que servirán para comprender las modificaciones que observamos en los cerebros de las personas con síndrome de Down. Éstas, a su vez, nos ayudarán a explicar la problemática cognitiva y conductual que podemos apreciar en los distintos individuos.

2. La estructura básica del cerebro

Existen varios tipos de elementos celulares que se encuentran integrados para conformar el tejido de un cerebro normalmente funcioante. Aproximadamente el 50% del volumen está ocupado por las neuronas, sus prolongaciones y regiones sinápticas, el 45% por células gliales y el 5% por espacios extracelulares. El tejido nervioso es muy compacto: el espacio extracelular se reduce a intersticios intercelulares de unos 20 nm por donde discurren los líquidos tisulares.

- a) La **neurona** es la célula de la comunicación (figural-1). Pero existe un sin fin de subtipos neuronales, que se encuentran conectados, unos con otros, a través de circuitos complejos o redes funcionales que incluyen múltiples conexiones o estaciones entre neuronas que denominamos **sinapsis**. La neurona es uno de los tipos celulares más altamente especializados, y es el elemento celular crítico del cerebro. Todos los procesos neurológicos dependen de las complejas interacciones célula a célula, entre neuronas y entre grupos de neuronas relacionadas entre sí. Se describen los diversos tipos de neuronas en función de su tamaño, su forma, sus características neuroquímicas y, en particular, la naturaleza química del neurotransmisor(es) que sintetizan y emiten, su localización y su capacidad de conexión.

El tamaño, forma y neuroquímica de una neurona son determinantes importantes del papel funcional de esa neurona en el cerebro. La variación estructural de las neuronas es constante y sistemática, y el análisis atento de los rasgos morfológicos de las neuronas ha dado lugar a varias caracterizaciones y al desarrollo del concepto del tipo celular (figura 1-2 y 1-3). El agrupamiento de las neuronas en tipos celulares descriptivos (p. ej., células en candelabro, células bipolares, etc.) permite analizar las poblaciones de las células y asociarlas a características celulares específicas que ejercen determinados papeles funcionales.

Las neuronas forman circuitos, y son estos circuitos los que constituyen la base estructural de la función cerebral. Los macrocircuitos involucran poblaciones de neuronas que proyectan sus terminaciones axónicas desde una región cerebral a otra que se encuentra distante; los microcircuitos reflejan las interacciones locales célula a célula, próximas, dentro de una misma región cerebral. El análisis detallado de estos macro y microcircuitos

es un paso esencial para comprender la base neuronal de una determinada función cortical, tanto en el cerebro sano como enfermo. De este modo, estas características celulares nos permiten apreciar las especiales cualidades estructurales y bioquímicas de una neurona en relación con sus vecinas, y colocarla en el contexto de un específico subconjunto, circuito o función.

b) La **neuroglia** conforma una serie de tipos celulares que en conjunto prestan papeles de apoyo y de trofismo, críticos para el normal funcionamiento del sistema nervioso (figura 1-4). Ciertas **células gliales** —los oligodendrocitos que son células mielinizantes, por ejemplo— han contribuido claramente a la evolución y desarrollo del sistema nervioso, por cuanto han evolucionado para facilitar la conducción rápida del potencial de acción a lo largo de los axones de pequeño calibre. Las coordinadas funciones integradoras del cerebro de los animales superiores dependen, por tanto, del normal complemento de los axones mielinizados. Los **astrocitos** y las **células microgliales** desarrollan también funciones extraordinariamente importantes durante el desarrollo o tras una lesión del tejido, aunque no se comprenden bien todavía estos papeles. En situaciones patológicas de cualquier tipo (autoinmunidad, agresión tóxica, traumas) la microglia reacciona con el fin de detener y limitar el daño tisular, y contribuye de modo notable con sus mecanismos reparadores a restablecer la normalidad del sitio lesionado.

c) El tercer elemento a considerar en el cerebro es su **aparato vascular**. La marca distintiva del sistema vascular es la llamada barrera hematoencefálica, es decir, la barrera compuesta por la estructura particular de los vasos sanguíneos que impide el paso de determinadas moléculas desde la sangre al tejido nervioso. Es el caso de grandes moléculas o de moléculas altamente ionizadas.

Las neuronas son células polarizadas que están especializadas para sintetizar su membrana y diversas proteínas, así como para conducir el impulso nervioso (figura 1-5). En general las neuronas constan de:

- a) un cuerpo celular o soma, que contiene al núcleo y otros sistemas endocelulares (retículo endoplásmico y ribosomas, aparato de Golgi, etc.),
- b) la arborización dendrítica localizada por lo general próxima al cuerpo celular, en donde están ubicadas las espinas a lo largo de la rama dendrítica, y
- c) un prolongado axón o cilindroeje que se puede ramificar de forma considerable antes de terminar originando sus contactos o sinapsis con otras neuronas.

En la tabla I se especifican las características que definen y diferencian a las ramificaciones dendríticas y axónicas.

Tabla I. Elementos distintivos morfológicos y funcionales de los axones y las dendritas

Con raras excepciones, cada neurona tiene un único axón	La mayoría de las neuronas tienen múltiples dendritas que nacen de sus cuerpos neuronales
Los axones son los primeros que aparecen durante la diferenciación celular	Las dendritas empiezan a diferenciarse sólo una vez que el axón ha sido formado

Los segmentos iniciales del axón se distinguen por una membrana plasmática especializada rica en canales iónicos y con una organización citoesquelética peculiar

Los axones son cilíndricos de forma: su sección transversal es circular o elíptica

En los vertebrados, los axones largos se encuentran mielinizados, y el grosor de la vaina de mielina es proporcional al calibre del axón

El calibre del axón es función del número de neurofilamentos y microtúbulos; los neurofilamentos predominan en los axones largos

Los microtúbulos de los axones de los axones tienen una polaridad uniforme: el + se encuentra en la porción más distal

Los microtúbulos axónicos son ricos en proteína tau que muestra un patrón específico de fosforilación

Los axones maduros no poseen ribosomas, salvo unos pocos en los segmentos iniciales

Las ramas axónicas tienden a estar distales con respecto al cuerpo celular

Las ramas axónicas forman ángulos obtusos y tiene diámetros similares a los del tronco original

La mayoría de los axones tienen estructuras especializadas presinápticas que están a lo largo del axón ("en passant") o en las terminaciones de las ramas axónicas

Los potenciales de acción son generados generalmente en el cono axónico y son conducidos en dirección hacia fuera del soma celular. La conducción puede ser saltatoria merced a los nódulos de Ranvier, formaciones sin mielina a lo largo del axón y ricas en canales iónicos

Tradicionalmente, los axones están especializados para la conducción y transmisión sináptica, es decir, es un órgano especializado en la salida y proyección de la actividad nerviosa

Las dendritas son continuación del soma, sin que se distinga fácilmente el punto de transición

Las dendritas tienen forma de huso y pequeños procesos o protuberancias llamadas espinas: su sección transversal es irregular

Las dendritas no están mielinizadas

El citoesqueleto dendrítico aparece menos organizado; los microtúbulos predominan incluso en las dendritas grandes

Los microtúbulos de las dendritas no están polarizados

Los microtúbulos dendríticos pueden tener cierta cantidad de proteína tau, pero MAP2 no está presente en los compartimientos axónicos mientras que abunda en las dendritas

Las dendritas poseen tanto retículo endoplásmico rugoso como polisomas citoplasmáticos, así como abundante mRNAs específicos

Las dendritas comienzan a ramificarse extensamente cerca del soma y forman una arborización extensa a partir del propio soma

Las ramas dendríticas forman ángulos agudos y son más pequeñas que el tronco original

Las dendritas son ricas en estructuras especializadas postsinápticas, sobre todo en los procesos espinosos que se proyectan desde el tallo dendrítico

Algunas dendritas pueden generar potenciales de acción, pero más corrientemente modulan el estado eléctrico del soma neuronal.

La arquitectura dendrítica está adaptada para integrar las respuestas sinápticas a las múltiples influencias que recibe, es decir, es un órgano especializado para la recepción y entrada de la actividad nerviosa

Las **espinas dendríticas** forman parte sustancial del aparato receptor de muchas neuronas (figura 1-6). Fueron descubiertas por Ramón y Cajal y contienen dos partes: el tallo y el bulbo. Su estructura está fundamentada por filamentos de actina que pueden ser sometidos a procesos de incremento o acortamiento en función de los estímulos recibidos. La polimerización de la actina regula el tamaño de las espinas. Se producen también procesos de formación y eliminación de espinas dendríticas. Los mecanismos de memoria y aprendizaje inducen cambios en la morfología, tamaño y densidad de las espinas dendríticas. Su presencia y actividad serán elementos críticos en el desarrollo de la capacidad intelectual.

3. La vida de la neurona

Los mecanismos de **construcción** (biogénesis) de la membrana que separa y limita a la célula neuronal del ambiente que la rodea y la **síntesis** de proteínas que tienen lugar en las neuronas y células gliales son llevadas a cabo por los mismos mecanismos que han sido descritos con gran detalle para otros tipos de células. Las proteínas integrales de la membrana neuronal son sintetizadas en el retículo endoplásmico rugoso (RER) (figura 1-5) y las proteínas periféricas de la membrana son producto de los ribosomas libres citoplasmáticos. Las proteínas transmembrana, así llamadas porque ocupan todo el grosor de la membrana, y los polipéptidos de secreción son sintetizados en el RER y transportados al aparato de Golgi en donde las membranas y las proteínas son clasificadas y dispuestas para su transporte a la localización precisa que ha de tener en la célula. Dada la enorme extensión de muchas de estas células en el espacio, han tenido que desarrollar mecanismos especializados para que las diversas moléculas puedan ser transportadas a sus dianas y sitios específicos. Por último, el proceso básico de **secreción**, que en las neuronas incluye la emisión especializada de su neurotransmisor en la terminación

presináptica, exige un mecanismo que contenga las propiedades de una célula excitable.

El andamiaje intracelular que da forma y estabilidad a la neurona y a la célula glial es el **citoesqueleto**. Está formado por un conjunto complejísimo de filamentos y de túbulos con sus proteínas asociadas. Estas organelas se responsabilizan del movimiento intracelular de los distintos materiales sintetizados en la célula que son transportados al sitio donde deben actuar. Particular importancia adquieren durante el desarrollo, ya que intervienen tanto en el proceso de migración mediante el cual la neurona transita desde el lugar en que se forma hasta su sitio o diana donde quedará ubicada, como en el de la ampliación y agrandamiento de la membrana dentro del tejido nervioso conforme la célula crece y expande su árbol dendrítico y sus ramificaciones axónicas. Existen además otras proteínas que se encargan especialmente de hacer que se muevan las diversas moléculas, partículas y organelas a través de los compartimientos intracelulares.

Hay un rasgo típico de las neuronas que ha sido muy bien estudiado: el **transporte axónico** (figura 1-7), es decir, el transporte de moléculas y organelas desde el lugar en donde se sintetizan dentro del soma neuronal a lo largo de los axones (y también de las dendritas, aunque lo llamemos transporte axónico) en donde tienen que fijarse y actuar; axones y dendritas que en ocasiones tienen un largo recorrido y que, por tanto, están envueltos por una membrana que ocupa mucha superficie, y que tiene que ser adecuadamente dotada y renovada con nuevas moléculas. Este transporte puede ir en dirección desde el soma hacia el final del axón, **transporte anterógrado**, o en la dirección contraria desde el axón hacia el soma, **transporte retrógrado**. Una vez sintetizadas y clasificadas, la mayoría de las organelas intracelulares, como son las vesículas destinadas a determinados sitios del axón o de las dendritas, las mitocondrias, las macromoléculas, los canales iónicos, los receptores de neurotransmisores y los componentes del citoesqueleto, son distribuidas

y dirigidas con precisión a los sitios en donde deben ejercer su función. La neurona dispone de complejos mecanismos moleculares para que este trasiego de moléculas y organelas se realice con precisión y eficacia.

4. La transmisión nerviosa

La función esencial de una neurona, su especialización, es la **comunicación**. Cuando hablamos de comunicación entre una neurona y otra queremos decir que los impulsos nerviosos son transmitidos de forma rapidísima a través de las conexiones establecidas entre ellas: las **sinapsis** (figura 1-8). Un impulso nervioso es un fenómeno que podemos asimilar al impulso eléctrico, que circula a través de un cable. La neurona no es una estructura inerte o neutra. Existe una diferencia de concentración de iones (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Cl^-) entre ambos lados de la membrana, merced a la cual se crea una diferencia de potencial eléctrico entre ambos lados cuando está en reposo: *potencial de reposo*. Cuando la célula es activada o estimulada por otra en una dendrita o en el soma, los procesos bioquímicos resultantes terminan por abrir o cerrar unos canales situados en la membrana, por los que pasan o circulan los iones: cada tipo de ion dispone de su respectivo canal (a veces, de varios tipos de canal). Ese trasiego de iones modifica el potencial eléctrico de la neurona, y provoca su activación generalizada que llamamos *despolarización*, generando el denominado *potencial de acción* que se transmite por el axón a gran velocidad (figura 1-9). Pero otras veces el trasiego de iones sigue otra dirección: se produce una inhibición de la actividad eléctrica de la neurona: *hiperpolarización*. Es como si la célula se quedara en silencio, cesara su actividad. La propagación del potencial de acción a lo largo del axón permite la comunicación de la neurona emisora a través de sus terminaciones axónicas.

Los **canales iónicos** que se encuentran en la membrana neuronal son estructuras macromoleculares

compuestas por proteínas, dispuestas de tal manera en el espacio que dejan en su centro un orificio por el que circula el ión a gran velocidad. La estructura, el diámetro del orificio del canal y las peculiaridades de su pared son los factores que establecen el tipo de ión que puede pasar por ese canal. Los canales pueden estar cerrados o abiertos. Unos son abiertos en respuesta a un potencial eléctrico y otros son abiertos o cerrados en respuesta a la interacción de un neurotransmisor con su receptor (ver a continuación).

El elemento crítico en la transmisión nerviosa de una neurona a otra en la sinapsis es una sustancia química que se denomina **neurotransmisor**. Como ya se ha explicado, la sinapsis es el punto de contacto funcional entre una neurona y otra (figura 1-8). El neurotransmisor se encuentra alojado en unas vesículas almacenadas en la punta o terminación de un axón que adopta una forma un tanto abotonada: es la *terminación presináptica* de la neurona emisora. Esta terminación presináptica está en contacto con la membrana de la dendrita o del soma de la neurona a la que ha de transmitir la información, que adopta también una forma especial para recibir esa información: *estructura postsináptica*. Cuando un potencial de acción nervioso llega a la terminación del axón, provoca en él una corriente que abre los canales de calcio en la membrana; estos iones irrumpen en el interior de la terminación presináptica, movilizan las vesículas donde se encuentra el neurotransmisor las cuales se adhieren a la membrana y vacían su contenido que sale al exterior, un espacio estrechísimo, casi virtual, que se encuentra entre la membrana presináptica y la membrana postsináptica: la *hendidura sináptica*. Allí, las moléculas del neurotransmisor encuentran a otras moléculas situadas en la membrana postsináptica, que se llaman **receptores** (figura 1-8), a las que se adhieren fuertemente. La relación que existe entre un neurotransmisor y su receptor es como la de la llave y la cerradura: han de encajar plenamente y específicamente. Como resultado de ese encaje, se produce en la neurona receptora una *respuesta*. Esta respuesta puede ser de dos clases.

La primera es evocada por los receptores *metabotropos* y consiste en la puesta en acción de una serie de reacciones bioquímicas en cadena, de diverso tamaño y complejidad, llamadas **vías de señalización**, con consecuencias múltiples como pueden ser:

- a) la apertura o cierre de canales iónicos con los consiguientes cambios de potencial eléctrico,
- b) la modificación de la estructura de una proteína y de su función, y
- c) la activación de genes.

La segunda es evocada por los receptores *ionotropos*: se encuentran íntimamente asociados a un canal iónico de modo que la activación del receptor provoca la modificación inmediata del canal y el consiguiente cambio de potencial: de carácter excitador (p. ej., por glutamato) o inhibitorio (p. ej., por GABA). En ambos casos, la información ha sido ya transmitida. Las respuestas generadas por los receptores metabotropos son más lentas en desarrollarse pero también más persistentes, mientras que las generadas por los receptores ionotropos son rápidas y fugaces.

Existen varios cientos de neurotransmisores en el cerebro, de diversa naturaleza química. Su interacción con su receptor origina en la neurona receptora una particular respuesta; de ese modo la neurona identifica la señal y conoce de dónde proviene el estímulo. Como una neurona puede recibir simultáneamente estímulos provenientes de cientos de neuronas, este es un buen método del que la neurona dispone para distinguir de dónde proviene. Lógicamente, la neurona ha de procesar e integrar toda la información recibida para originar su propia respuesta que será transmitida a otras neuronas mediante la emisión de sus propios neurotransmisores. Téngase presente que una neurona puede elaborar y emitir más de un neurotransmisor por sus diversas terminaciones nerviosas.

Pero las influencias que recibe una neurona no se limitan a los neurotransmisores emitidos por

los terminales axónicos. Una neurona está bañada por un ambiente rico en diversas sustancias presentes en el espacio extracelular, las cuales pueden ejercer su influencia: diversos nutrientes, factores neurotróficos, hormonas, etc. La neurona tiene capacidad para incorporarlos en su interior (p. ej., la glucosa) y tiene receptores para captar las señales que emiten (p. ej., las hormonas).

Particular consideración merecen los **factores neurotróficos**. Hasta ahora hemos analizado cómo la neurona sintetiza muy diversas organelas y sustancias que caminan desde el soma hacia las dendritas y axones mediante el proceso de transporte anterógrado, y que muchas veces terminará el proceso en la emisión de un neurotransmisor. Pero la neurona dispone en su terminación axónica de mecanismos de membrana capaces de captar el llamado factor neurotrófico, de naturaleza peptídica, introducirlo en el citoplasma, y transportarlo en sentido retrógrado hacia el núcleo de la célula: allí ejercerá su influencia sobre los mecanismos de síntesis, a través de su acción sobre el ADN. Es decir, una neurona influye normalmente sobre otra que le sirve de diana a través de sus neurotransmisores; pero esta misma diana puede influir sobre la neurona a través de los factores neurotróficos.

Así, pues, la neurona se nos muestra como una célula especialmente dotada para la comunicación merced al concierto de señales que recibe a través de sus órganos de recepción, y a su capacidad de procesarlas e integrarlas para generar su propia respuesta que lanzará a través de sus órganos de emisión (figura 1-10).

Hemos afirmado que un neurotransmisor, al interactuar con su receptor, genera una señal que pone en marcha una vía de señalización, es decir, la cadena de reacciones bioquímicas cuyo final es enormemente complejo y variado. La cadena de reacciones o vía de señalización viene definida por la naturaleza de las moléculas intermedias que se forman a lo largo de la cadena y por el resultado

final. Objetivo clave es la modificación de diversas proteínas de la neurona mediante la activación de las correspondientes enzimas, gracias a lo cual la célula funciona y vive. En ocasiones, la modificación de las proteínas es relativamente sencilla (adicionar o sustraer algunos radicales químicos que consi-guen modificar la funcionalidad de la proteína). Pero otras veces se trata de la síntesis de nuevas proteínas. Lo cual significa que los estímulos que una neurona recibe, a través de las vías de señalización que dichos estímulos ponen en marcha, llegan a regular la actividad de los genes situados en el núcleo neuronal. Eso significa que un estímulo externo llega a influir sobre lo más íntimo de la neurona, induciendo en ella modificaciones que pueden ser sustanciales y perdurar largo tiempo: son acciones a largo plazo. Y así tiene que ser si la acción ambiental ha de tener influencias duraderas sobre la actividad del cerebro.

Efectivamente, la formación de, por ejemplo, memorias de larga duración requieren cambios en la expresión de los genes y síntesis de nuevas proteínas en las neuronas. Existen secuencias de control en el ADN que determinan qué segmentos de ADN pueden ser transcritos en ARN, el cual dirigirá la incorporación de aminoácidos para formar la nueva proteína. Es, por tanto, en el inicio de los procesos de transcripción génica donde las señales extracelulares originadas por los neurotransmisores, las hormonas, los factores neurotróficos y de crecimiento o los fármacos ejercen su control más significativo. Esta transcripción es llevada a cabo por la ARN polimerasa

pero es modulada por los llamados **factores de transcripción**, unas proteínas que hacen congregarse la ARN polimerasa alrededor del ADN (ver capítulo 2). Los genes que, a su vez, codifican los factores de transcripción pueden responder lenta o rápidamente a las señales generadas por los neurotransmisores y factores de crecimiento. Constituyen un foco de referencia para la interacción entre las distintas vías, de modo que los diversos agentes externos o estímulos ambientales terminan modulando de forma precisa la plasticidad neuronal. Ésa será la base de la **neuroplasticidad** que abordaremos en el capítulo 5.

5. La epigenética

Los mecanismos epigenéticos juegan también un papel importante en la regulación de la expresión de los genes y, como tales, actuarán tanto en células disómicas como en las células trisómicas, influyendo por tanto también sobre el desarrollo de determinados rasgos fenotípicos. Son otro factor a considerar. Porque en la vida, no todo depende de las cartas que tenemos, los genes, sino de cómo las juguemos. Miles de fragmentos de nuestro genoma, que fueron considerados «basura», están en realidad dedicados a regular cómo y cuándo los genes deben llevar a cabo su función, cómo los genes se activan y desactivan en el organismo; conforman el epigenoma (ver capítulo 2).

II. EL DESARROLLO DEL CEREBRO

El cerebro es el más complejo de todos los tejidos biológicos en la naturaleza. Su complejidad estriba en el hecho de ser un órgano extraordinariamente heterogéneo, formado por

muchas partes que lo constituyen; y cada parte no sólo tiene su propia organización estructural, contenido celular, composición química y actividad funcional sino también un desarrollo

característico. A pesar de ello, todas sus diversas partes se desarrollan y mantienen entre sí como un sistema con coordinación altamente organizada que, en último término, contribuye al funcionamiento del cerebro como un órgano único. El sistema nervioso central posee entre 11 y 12 billones de células nerviosas, cada una de las cuales es capaz de tener hasta 10.000 interconexiones sinápticas. Las interacciones intercelulares, pues, son enormes y superan todo lo imaginable. Pues bien, es el desarrollo de esta inmensa red de interacciones el que constituye la base del funcionamiento del cerebro.

La inteligencia no es proporcional al volumen o tamaño del cerebro: hay animales como el elefante o la ballena, cuyo cerebro es mayor que el del ser humano. Por otra parte, la constitución básica, tanto química como metabólica, del cerebro humano no difiere demasiado de la existente en animales mucho más inferiores. Y sin embargo, el cerebro humano es muy especial en relación con la cultura, la conciencia, el lenguaje, la memoria y la inteligencia que en él radican, diferenciándose de forma absoluta de los cerebros más desarrollados de otros animales. Esta diferencia radica fundamentalmente en el desarrollo de la corteza cerebral, y muy en particular de una parte especial de dicha corteza: la corteza prefrontal, que en la especie humana alcanza el 30 % de toda la corteza.

I. Crecimiento y desarrollo del cerebro

El cerebro aumenta su peso conforme transcurre el tiempo desde el inicio de su formación en la etapa embrionaria, y este aumento de peso es un índice de su crecimiento. El crecimiento, sin embargo, no es lineal sino que sigue una curva sigmoidea, lo que indica que hay un periodo de crecimiento más rápido si se compara con la velocidad del crecimiento inmediatamente anterior y posterior. Este periodo de crecimiento rápido

es conocido como **brote de crecimiento** y es determinante para el periodo llamado 'crítico' o 'vulnerable', porque en ese momento la más ligera perturbación del ambiente y del medio que rodea al cerebro puede tener consecuencias profundas sobre el desarrollo final de todo el cerebro.

En el crecimiento del cerebro, como en el de los demás órganos, se distinguen dos procesos: crecimiento y desarrollo. El **crecimiento** consiste en el aumento del número de células hasta alcanzar el nivel propio del adulto, mediante proliferación continuada: cada célula se divide en otras dos de manera sucesiva. Se llama fase de hiperplasia, y está determinada por la dotación genética propia de la línea celular en cuestión. El proceso del **desarrollo** consiste en que las células formadas en la fase de proliferación o hiperplasia se convierten en unidades maduras funcionantes como resultado de la deposición de diversos constituyentes celulares (p. ej., proteínas y lípidos), llamándose a este proceso: hipertrofia. Por tanto, las células cerebrales maduras difieren de las inmaduras tanto por su tamaño como por su composición química. Los principales cambios producidos en la fase de hipertrofia son el desarrollo del árbol dendrítico y de la terminación axónica con sus múltiples ramificaciones, y la deposición de mielina o mielinización (figura I-II).

La cantidad de ADN por neurona es constante pero la cantidad en el cerebro aumentará a lo largo del proceso de hiperplasia (proliferación) puesto que aumenta el número de neuronas. La cantidad de ARN y de proteínas de cada neurona aumentará conforme la célula vaya creciendo y madurando durante la fase de hipertrofia. Hay una fase intermedia en la que coincide el final de la fase de hiperplasia con el comienzo de la fase de hipertrofia. Es en esa fase en la que se da el fenómeno del brote de crecimiento que incluye la multiplicación de células, el comienzo de la maduración de axones, dendritas, mielinización y formación de sinapsis. En la especie humana suele coincidir con el momento del nacimiento. La velocidad de crecimiento difiere entre las

diversas partes del cerebro; el cerebelo inicia su crecimiento ligeramente más tarde que los hemisferios cerebrales pero lo termina antes: es decir, muestra una fase de crecimiento muy rápido y ello lo hace más vulnerables a agentes externos e internos.

Desde un punto de vista estrictamente celular, hemos de considerar el desarrollo del cerebro como una secuencia de diferentes etapas que tienen lugar predominantemente durante la vida prenatal:

- a) *Neurogénesis*: es la fase en la que las primeras células, aún no nerviosas, se dividen por mitosis para terminar produciendo las neuronas.
- b) *Migración celular*: las células neuronales o sus precursoras se trasladan desde donde nacen hasta donde han de formar poblaciones concretas y bien estructuradas (p. ej., núcleos cerebrales, corteza cerebral).
- c) *Diferenciación* de las células para convertirse en distintos tipos y subtipos de neuronas.
- d) *Sinaptogénesis*: se establecen conexiones sinápticas conforme crecen las dendritas y los axones.
- e) *Muerte de la célula neuronal*: muere selectivamente una determinada proporción de neuronas.
- f) *Reordenación de sinapsis*: pérdida de algunas sinapsis y desarrollo de otras, hasta finalizar la estructuración de redes neuronales.

Las células que darán origen a las neuronas, **neurogénesis**, comienzan siendo una fina capa de células en la superficie interna del tubo neural del embrión llamada neuroepitelio. Estas células se dividen por mitosis y van formando una capa compacta llamada zona ventricular; siguen dividiéndose formando células hijas o neuroblastos. La división celular exige que los genes que regulan

el ciclo celular y la mitosis se encuentren en pleno rendimiento y equilibrio para que la neurogénesis discurra perfectamente.

Poco a poco, algunas de las células hijas abandonan la zona ventricular y empiezan a expresar genes que las van transformando en neuronas propiamente dichas o en células gliales. Cada neuroblasto queda perfectamente identificado por su posición en el neuroepitelio y por la familia de neuronas que produce. Al mismo tiempo las células se ven sometidas al proceso de **diferenciación**, de especialización, mediante el cual las células van constituyendo las familias de neuronas. Las familias de neuronas que se originan de distintos neuroblastos precursores difieren por su especial morfología, fisiología, bioquímica y función. A lo largo de todo este proceso de proliferación y diferenciación, van actuando distintos genes que operan en secuencia y que codifican factores de transcripción específicos para cada fase y etapa, con lo que se irá fijando el destino y caracterización final de cada neurona: su ubicación, su morfología y su función. Pero la intervención de estos genes depende también de factores externos a la neurona, su entorno ambiental constituido por otras neuronas.

Así, parece que cada neuroblasto genera una familia específica de neuronas, y la posición del neuroblasto en el neuroepitelio es tan específica que ninguna otra célula, incluida la célula adyacente a ella, puede reemplazarla, ni puede la progenie derivada de un neuroblasto ser sustituida por la progenie de un neuroblasto adyacente. La diferenciación final de la neurona dependerá, por una parte, del origen de donde procede, y por otra, de las interacciones con otras neuronas de su entorno.

También difiere el tiempo de crecimiento según el tipo de células: primero lo hacen las células neuronales y después las células gliales. El número de neuronas viene a estar ya fijado en la especie humana hacia la mitad de la vida fetal. Pero la proliferación no queda interrumpida con

el nacimiento sino que continúa a lo largo de la vida en dos zonas críticas: la zona subventricular de los ventrículos laterales y la zona subventricular del giro dentado del hipocampo.

Desde su sitio de origen, las neuronas y células gliales se trasladan hasta el lugar que finalmente ocuparán mediante el proceso de **migración neuronal**. La migración no es al azar sino que sigue un camino perfectamente determinado. En algunas zonas como la corteza cerebral, las que serán grandes neuronas piramidales de carácter excitador migran desde la zona ventricular telencefálica dorsal y desde la zona subventricular “trepanando” a lo largo de guías o radios formados por células gliales, hasta llegar a la parte más superficial de la corteza en donde se establecen formando una capa. Olas sucesivas de neuronas ascienden y vuelven a ocupar la capa más externa de la corteza, empujando a las anteriores hacia abajo que quedan en el plano o capa inmediatamente inferior. Así es como se forman las seis capas de la corteza. Fallos en este proceso originarán alteraciones en la secuencia de formación de capas, en las interacciones entre neuronas y en el establecimiento de las correctas conexiones y redes interneuronales. Otras neuronas más pequeñas, de naturaleza eminentemente inhibitoria, migran a la corteza también desde la zona ventricular pero su camino no es radial sino tangencial (Zigmond et al., 1999).

La diferenciación de la célula en la definitiva neurona culmina al llegar a su destino; es ahí donde va a adoptar su forma y función definitiva y a desarrollar el crecimiento de sus prolongaciones dendríticas y axónicas de forma tal que le permita establecer conexiones sinápticas con las demás neuronas y formar las redes: **sinaptogénesis**. En el proceso intervienen tanto las fuerzas intrínsecas de la célula, dependientes de sus genes, como los factores extrínsecos ambientales que la rodean.

Junto a los procesos de proliferación y crecimiento neuronal conviven procesos de **muerte celular o apoptosis** que ya aparecen incluso

durante el desarrollo en la vida intrauterina y continúan después del nacimiento. La muerte puede sobrevenir por varios motivos. El más estudiado es el que deriva de la falta de contacto del axón de una neurona con otra neurona que es su diana. Las neuronas producen y segregan factores de crecimiento que hemos definido anteriormente: son elementos químicos que son captados e incorporados por los cilindroejes de las neuronas, caminan retrógradamente hacia el núcleo neuronal en donde van a actuar con el fin de mantener las células vivas y funcionantes. Una neurona que no consiga contactar y mantener el contacto con su diana, carecerá de la acción del factor de crecimiento producido por dicha diana y morirá. Ya en el desarrollo, pues, observamos duros procesos de competencia celular para poder sobrevivir. El proceso de la apoptosis está controlado por sus propios genes.

2. El desarrollo sináptico

Una vez transformado el neuroblasto en neurona, ésta aumenta de tamaño y lo hace a base de incrementar el cuerpo neuronal y el tamaño y la longitud de los procesos celulares: las dendritas y el axón. Sobreviene un aumento de la arborización dendrítica y de la densidad axónica. Los axones crecen y se alargan hasta que encuentran sus células diana con cuyas membranas establecerán y formarán las **sinapsis**. La membrana diana puede estar en el soma celular, en la dendrita o en el axón de otra neurona dentro del SNC, o en otro tipo de célula fuera del SNC (músculo, célula glandular). El aumento de la densidad axónica va seguida de un aumento en el número de sinapsis.

La actividad sináptica se inicia cuando la terminación presináptica adquiere la capacidad de segregar su **neurotransmisor** al llegar el estímulo, de modo que este neurotransmisor liberado en la diminuta hendidura sináptica, puede ejercer su efecto excitador o inhibitorio sobre la membrana postsináptica, gracias a la presencia en ésta de

elementos moleculares que identifican selectivamente al neurotransmisor: se denominan **receptores**. De esta manera, como ya hemos descrito, el neurotransmisor se enlaza a su receptor, encaja con él como la llave con su cerradura, y de tal interacción surge la señal que inicia la vía de señalización.

La mayoría de las sinapsis estructurales del cerebro se forman en la fase más temprana de la vida: en los primeros dos años después del nacimiento. El proceso es complejo, ya que no basta con que el axón se prolongue; hace falta que contacte con su célula diana y establezca la sinapsis. Ello significa que el axón ha de “abrirse camino” merced a su **cono de crecimiento** (figura 1-12), una estructura enormemente activa y dotada de sensores que permiten sortear obstáculos, y elaborar la estructura sináptica: primero la terminación presináptica y después la estructura postsináptica. La terminación presináptica ha de enviar señales a la estructura postsináptica para que ésta elabore las moléculas que sean capaces de captar los mensajes que la terminación presináptica emite codificados en sus neurotransmisores. El neurotransmisor, pues, se convierte en la gran molécula mensajera.

¿Cómo se hace posible que un estímulo externo que incide sobre una neurona cerebral desencadene en ésta la potencialidad para modificar su estructura y su función?

Los estímulos que llegan al cerebro por las diversas vías nerviosas sensoriales operan en último término mediante la liberación de los neurotransmisores y los factores tróficos que hemos comentado anteriormente. Estas moléculas actúan sobre sus receptores, y de la interacción entre ambas moléculas surge la señal que, ya dentro de la neurona, va a iniciar una cascada de reacciones bioquímicas. En el curso de esta cascada, algunas de las reacciones bioquímicas van a provocar cambios inmediatos e instantáneos, brevísimos, en el funcionamiento de determinadas moléculas intraneuronales. Pero algunas de estas reacciones

van a tener mayor repercusión y hondura, porque van a llegar hasta el núcleo de la neurona, en donde van a modificar el funcionamiento de algunos genes, bien promoviendo la iniciación de su acción, bien frenándola. La consecuencia va a ser sustancial porque los genes promueven la síntesis de proteínas, y estas proteínas son de naturaleza y función enormemente variadas:

- estructurales
- canales iónicos
- enzimas
- receptores
- moléculas de adhesión,
- factores de transcripción, etc.

La actividad de estas proteínas se expresa en la vida de la neurona: en la expansión de sus prolongaciones, en la formación de sinapsis, en el reforzamiento de estas sinapsis, en la síntesis de neurotransmisores.

Puesto que el valor último de los cambios plásticos lo vamos a medir por el establecimiento y reforzamiento de sinapsis, conviene que fijemos la atención en los mecanismos que intervienen. No basta que la neurona emita una prolongación en busca de su diana; es preciso que esa diana atraiga a la prolongación y, por así decir, simpatice con ella, es decir, establezca un contacto en acuerdo mutuo para que ambas células, la emisora y la diana, modifiquen sus estructuras hasta que se conforme la sinapsis en toda su complejidad. Esto significa la síntesis y la ubicación especializada de numerosas moléculas y estructuras, dirigidas por la acción esencial de los correspondientes genes.

3. Maduración cerebral, estimulación y experiencia

Entre los rasgos más sobresalientes del sistema nervioso central (SNC) destaca la exquisita precisión de su ingente número de conexiones. Esta

configuración tan compleja resulta tanto más sorprendente si consideramos que, en el momento del nacimiento, las conexiones neuronales prácticamente no están establecidas. Estas conexiones neurales definitivas se van a establecer merced a la remodelación de la configuración inicial inmadura que contenía sólo un esbozo o insinuación de lo que será el modelo adulto definitivo. A medida que el cerebro crece, aumenta el número de sus prolongaciones y de los contactos sinápticos que establecen. ***El hecho de que sea necesaria la actividad neuronal para completar el desarrollo implica que la maduración cerebral es modificable a través de su propia estimulación y de la experiencia***, proporcionando al cerebro la adaptabilidad necesaria. Este esquema resulta probablemente más económico desde el punto de vista biológico, ya que un modelo en el que se necesitara el control genético para la formación de todas las sinapsis exigiría un ingente número de marcadores moleculares específicos y de sus respectivos genes.

En las primeras etapas del desarrollo existe poco espacio para que aparezcan cambios plásticos; digamos que la programación es eminentemente genética y poco asequible a ser manipulada. En las etapas más posteriores del desarrollo, sin embargo, la plasticidad influye de manera mucho más destacada, de forma que la experiencia inicial controla en parte la riqueza de conexiones entre las neuronas, y es sustancialmente responsable de todo el rico entramado final. En las etapas postnatales, las diversas influencias y estímulos van provocando nuevos brotes dendríticos y axónicos, con nuevas ramificaciones. Y finalmente, van estableciendo, reforzando o eliminando los contactos sinápticos hasta conseguir la remodelación final de los circuitos (figura I-13).

Como ya se ha explicado anteriormente, se acepta que existen momentos o períodos especiales en los que cada una de las distintas áreas del SNC presenta especial sensibilidad y capacidad de respuesta para la modificación inducida por las diversas influencias (Hensch, 2005). Por

lo que sabemos, la influencia de la experiencia afecta más a la organización final de los circuitos locales que a las vías principales, porque para entonces ya se ha completado la organización topográfica de los grandes circuitos.

Aunque sabemos poco de los factores que controlan la duración y el momento en que se establecen estos períodos de especial sensibilidad, guardan particular relación con la sinaptogénesis, es decir, con una fase en la que existe hiperproducción de sinapsis en la corteza cerebral. Pero muchas de estas sinapsis se van a perder dando origen a un fenómeno de remodelación de gran calado. Podríamos decir que el programa de desarrollo genéticamente preestablecido configura las fases de producción o estallido sináptico: un período de particular sensibilidad para recibir la información sensorial que en último término va a condicionar y dirigir el aprendizaje. Pero es el individuo con las influencias externas que lo circundan quien decidirá al final cuál ha de ser el entramado de redes sinápticas que se forman, que será lo que haya de condicionar su experiencia, su aprendizaje.

No todas las áreas cerebrales presentan períodos de sinaptogénesis y de pérdida sináptica al mismo tiempo. En la corteza visual primaria hay un brote de sinaptogénesis hacia los 3-4 meses de edad con una densidad máxima a los 4 meses. Pero en la corteza prefrontal tarda más tiempo y alcanza el máximo de densidad sináptica a los 3-5 años. El curso temporal de la eliminación de sinapsis se prolonga también más en la corteza frontal (hasta los 20 años) que en la corteza visual (4 años).

Estos estudios concuerdan con los que se realizan utilizando técnicas funcionales de neuroimagen, o en los estudios de metabolismo cerebral. Podemos, pues, concluir afirmando que son distintos los tiempos de maduración para las diversas estructuras cerebrales, y que las áreas primarias corticales senso-motoras se desarrollan antes que las grandes áreas de asociación.

3.1. La mielinización

El proceso de mielinización de los axones alcanza su máxima velocidad de síntesis alrededor de los 8-9 meses después del nacimiento, a juzgar por la velocidad de síntesis del colesterol. La mielina está producida por dos tipos de células gliales, las células de Schwann y los oligodendrocitos (figura 1-4); el 40 % es agua y el 60 % una combinación de lípidos, proteínas y carbohidratos. Los lípidos alcanzan el 75-80 % del material no acuoso, y consta de colesterol, fosfolípidos y galactolípidos. De los fosfolípidos del SNC destacan los gangliósidos, un grupo de sialoglicoesfingolípidos que se encuentran en la membrana plasmática de las células. Son mucho más abundantes en la sustancia gris que en la blanca, y se concentran en las terminaciones axónicas y en las dendritas, es decir, en aquellas estructuras que constituyen la mayor parte de las interconexiones sinápticas.

Cobra particular importancia la cronología de la mielinización de las fibras de la corteza cerebral. Las primeras en mielinizarse son las de las áreas sensoriales y motoras de la corteza (figura 1-14). A continuación se va completando la de áreas de asociación progresivamente superiores. Las últimas áreas que se mielinizan del todo son las de las cortezas de asociación posterior y frontal. La corteza prefrontal no alcanza la plena mielinización hasta la tercera o cuarta década de la vida. Lógicamente eso se reflejará en la madurez cognitiva y en la libertad de acción y la responsabilidad que van ligadas a ella (Fuster, 2014).

4. La neurogénesis a lo largo de la vida

Hasta hace unos años se aceptaba que no era posible sustituir a las neuronas que morían o degeneraban. Durante las dos últimas décadas se ha mostrado con absoluta evidencia que a todo lo largo de la vida adulta de los mamíferos, incluidos los seres humanos, siguen naciendo neuronas en

ciertas zonas restringidas del SNC: esto es lo que llamamos la neurogénesis del cerebro adulto.

El hecho de que nazcan neuronas nuevas obliga a entender los mecanismos cerebrales del adulto de un modo diferente. Y además, si el SNC del adulto está preparado para incorporar nuevas células e integrarlas en el funcionamiento ordinario de una concreta región cerebral, es porque dispone de los mecanismos especiales para hacerlo; por consiguiente, cabe pensar que esos mecanismos no sólo sirvan para incorporar neuronas endógenas (es decir, nacidas en el propio cerebro) sino también exógenas (introducidas desde el exterior).

Resulta fácil comprender que la neurogénesis se convierte así en una modalidad relevante dentro de todo el fenómeno de la plasticidad del SNC. Porque del mismo modo que los estímulos diversos originan cambios en la conformación y función de las neuronas ya existentes, podemos pensar que algunos de esos estímulos pueden modificar —positiva o negativamente— la velocidad y las características de la neurogénesis. Y así es como sucede en realidad.

En el cerebro adulto se han identificado células madre de tipo neural, con capacidad para convertirse en los tres tipos de células propias del SNC: las neuronas, los astrocitos y los oligodendrocitos (Eriksson et al., 1998). Los principales sitios de neurogénesis en el SNC son:

- la zona subventricular en el ventrículo lateral
- la zona subgranular en el hipocampo

Algunos autores señalan que la neurogénesis existe también en otras regiones del SNC adulto, como son la corteza cerebral o la sustancia negra, pero los datos aportados son aún controvertidos.

No basta con que nazcan células madre. Es preciso que emigren, maduren y se transformen. Todos estos pasos están perfectamente identificados en

el cerebro en desarrollo. En el adulto sucede lo mismo, con la diferencia de que han de hacerlo en un microambiente ya maduro, en donde es preciso que la neurona se integre dentro de circuitos y redes ya existentes y muy estables (figura 1-15). Sin embargo, hay datos que sugieren que las nuevas neuronas poseen un mayor grado de neuroplasticidad (Ming y Song, 2011).

Hemos de aceptar que la neurogénesis en el cerebro adulto forma parte del funcionamiento ordinario; y dadas las regiones en las que tiene lugar, lo lógico es pensar que intervenga en los procesos de memoria y aprendizaje, es decir, en aquellos sitios donde el “gasto” neuronal es mayor ya que constantemente trabajan para recibir la nueva información que llega al cerebro. Es posible que de alguna manera compense a la muerte neuronal que habitualmente existe, y que por tanto contribuya de forma importante a la integración funcional de estas estructuras.

En el ambiente del SNC deben existir y actuar las moléculas neuroquímicas necesarias para promover la proliferación de las células madre, y para estimular la migración, el crecimiento y el desarrollo de las prolongaciones, incluidas las vías de penetración de los conos de crecimiento axónico. Entre tales moléculas se encuentran diversos factores neurotróficos y otras proteínas.

5. Evolución de la corteza cerebral: la neocorteza

La descripción que sigue se basa muy estrechamente en la exposición de Fuster (2014). El cerebro de los peces, anfibios y reptiles está cubierto por una estructura “tipo corteza” denominada *palio* que tiene dos componentes principales: la **corteza hipocampal**, situada junto al plano intermedio del cerebro, y la **corteza piriforme**, en posición lateral respecto a la anterior. Entre ambas surgirá en los mamíferos un tercer palio, la **neocorteza**, que en el *Homo sapiens* constituirá

el 80% de la masa total del cerebro (figura 1-16). Así, pues, la cubierta más superficial de los hemisferios cerebrales en la especie humana está constituida por la corteza cerebral. Consta de dos regiones: el neocortex (neocorteza, isocortex) y el allocortex que incluye la corteza del hipocampo (archicortex) y la corteza olfatoria (corteza piriforme, paleocortex). Entre ambas regiones existen formas de transición (corteza paralímbica).

Las células que emigran a la neocorteza se disponen formando seis capas o láminas (figura 1-13), siendo la primera en formarse la que desciende al espacio más inferior. Cada capa es diferente desde el punto de vista citoarquitectónico y funcional. Cada capa contiene su propio juego de neuronas, que incluye: a) las neuronas piramidales glutamatérgicas, excitadoras, con espinas en sus dendritas y axones de proyección de longitud variable, y b) las interneuronas gabérgicas de función inhibitoria, sin espinas en las dendritas. Las primeras emiten sus proyecciones axonales a distancias variables, bien a otras láminas, a áreas corticales o a núcleos del cerebro, en el mismo hemisferio cerebral o en el hemisferio opuesto, bien a núcleos del tronco cerebral o a la médula espinal. La laminación es diferente según el área cortical que se considere, cada una con su propia citoarquitectura, lo que dio origen a la clasificación de las llamadas áreas de Brodman (figura 1-17). A cada identidad citoarquitectónica corresponde una identidad funcional. Su formación y desarrollo están fuertemente marcados por la interacción entre genes, factores de transcripción y señales del entorno más próximo.

Pero, además de la disposición laminar de las neuronas en la neocorteza, destaca la disposición columnar (figura 1-13). Se forman estrechas columnas definidas por la orientación que adopta el penacho de dendritas superiores (apicales) de las grandes células piramidales presentes en la lámina 5, y por los haces de axones que discurren verticalmente desde la sustancia blanca hacia la superficie cerebral. En cada columna existen abundantes conexiones intracolumnares. Unas

nacen y provienen de neuronas propias de la misma columna. Otras provienen de otras zonas del cerebro, como puede ser el tálamo; o bien de columnas adyacentes o de otras zonas de la corteza del mismo hemisferio o del opuesto. Las fibras pueden seguir direcciones muy variadas hacia otras regiones de la neocorteza o a núcleos cerebrales más profundos.

En los mamíferos más desarrollados la neocorteza crece con fuerza y empuja una contra otra a las dos anteriores, hipocampo y lóbulo piriforme (que comprende corteza piriforme y amígdala) hacia la parte central del hemisferio cerebral. Estas dos cortezas antiguas, incluso en el cerebro de los mamíferos, conservan algunas de las funciones desempeñadas en las especies primitivas, a saber, la detección de señales de soporte vital como son el gusto, el olfato o la orientación espacial. Además, en los primates el hipocampo está implicado en la adquisición y recuperación de recuerdos, mientras que la amígdala lo está en la emoción: dota a los recuerdos de sentimientos.

A lo largo de la evolución, la neocorteza es la estructura cerebral que más aumenta de tamaño: lo hace de manera exponencial sin que guarde proporción con el crecimiento de las otras estructuras. El crecimiento evolutivo y la diferenciación de la neocorteza aseguran la mayor capacidad de adaptación al entorno. En el cerebro humano, esta corteza ha creado un gran número de áreas especializadas para responder a las diversas señales sensoriales y ejecutar toda suerte de movimientos y actividades de enorme complejidad.

La corteza cerebral recibe las diversas influencias que provienen del exterior del organismo según las diversas modalidades sensoriales y las que se generan en su interior. A excepción de los estímulos olfatorios, las vías de la sensibilidad en camino hacia la neocorteza forman conexiones en la gran estación que representa el tálamo. Las vías ascendentes de la sensibilidad auditiva pasan

en su mayoría por el cuerpo geniculado medial y proyectan después a las áreas corticales auditivas. La información visual alcanza la neocorteza por varias vías, siendo la más directa la que llega al cuerpo geniculado lateral para proyectar después a las áreas visuales primarias. Las vías somato-sensoriales ascendentes (p. ej., tacto) alcanzan el núcleo ventral posterior del tálamo y se proyectan después a las áreas somatosensoriales. La vía del gusto lo hace a través de la parte más medial del núcleo posterior ventral.

Pero la corteza cerebral es mucho más que un simple receptor de estímulos. En primer lugar, porque estos estímulos son inmediatamente valorados y pueden ser modulados por funciones superiores —experiencia, emociones—. En segundo lugar, porque la neocorteza es la sede de la cognición con todo lo que ella conlleva, de la percepción consciente, de la planificación y de la ejecución de conducta, de la atención. Y todo ello, a su vez, modulado por la influencia de la emoción y la motivación que provienen de la amígdala, hipotálamo y otros centros nerviosos subcorticales (Schneider, 2014).

Tal diversidad de posibilidades y funciones exige una disposición estructural que sólo cabe entender mediante la presencia de casi infinitas redes interneuronales que se forman, desaparecen, reconstruyen o se mantienen, de forma incesante. El concepto de red funcional sustituye en buena parte a la idea de sitio fijo para una determinada función. No significa que cualquier área cerebral pueda realizar cualquier función; pero es cada vez más evidente la enorme inter-actividad de circuitos que intervienen en múltiples funciones, sean cognitivas, emocionales o conductuales.

6. Áreas asociativas de la corteza cerebral

El máximo agrandamiento evolutivo de la neocorteza tiene lugar en las denominadas áreas de

asociación, que están al servicio de funciones cognitivas superiores: esto es, las responsables del conocimiento, de la memoria y de las transacciones neurales entre el organismo y el entorno que dependen de esas funciones.

En el cerebro humano existen dos grandes regiones corticales con áreas de asociación (figura I-18). a) La primera está situada en la parte posterior del cerebro y se extiende por grandes porciones de los lóbulos parietal, temporal y occipital: **corteza parieto-temporo-occipital**; contiene redes de conocimiento y memoria adquiridas a través de los sistemas sensoriales, las cuales se encargan de los aspectos superiores de la cognición, entre otros la percepción, el lenguaje y la inteligencia. b) La segunda es la **corteza prefrontal** como área de asociación del lóbulo frontal, que atiende a los aspectos ejecutivos de la cognición, en especial la organización temporal de las acciones en las esferas de la conducta, el lenguaje y el razonamiento. Esta corteza se desarrolla al máximo en la especie humana donde ocupa casi un tercio de la totalidad de la corteza cerebral.

La evolución de las conexiones entre las neuronas prefrontales y las de las otras áreas corticales es especialmente pertinente al desarrollo de las prerrogativas cognitivas del ser humano. Estas conexiones, junto con las neuronas que enlazan, constituyen los componentes esenciales de la infraestructura neural de las redes cognitivas y, por tanto, de todas las funciones cognitivas de la corteza cerebral (Posner y Raichle, 1994).

La corteza prefrontal, en palabras de Fuster (2014), es «la vanguardia de la evolución en el sistema nervioso. También es una de las últimas que se han desarrollado a lo largo de la evolución y que se desarrolla durante la ontogenia de un individuo; de hecho se piensa que no termina de hacerlo hasta la tercera o cuarta década de la vida de una persona, que es cuando alcanza su plena mielinización. Integra el pasado y el futuro y confiere al cerebro humano la capacidad para

predecir y pre-adaptarse» (...) «La transición desde el simio al ser humano en cuanto a la capacidad de predicción y pre-adaptación es tan espectacular que constituye un auténtico salto cuántico».

6.1. Área de asociación parieto-temporo-occipital

Para que el cerebro pueda elaborar una conducta, es preciso que previamente sea capaz de analizar toda la información sensorial que le llega, y que lo haga de modos diversos y contrastados. Esto forma parte de lo que denominamos conocimiento. Buena parte del análisis de la información se realiza en la corteza parieto-temporo-occipital (PTO) (figura I-18), porque es allí en donde confluyen las aferencias sensoriales de diversas modalidades: somatosensorial en general, visual, auditiva, y lo hacen en conjunción con estructuras esenciales como es la del hipocampo y sistema límbico.

La corteza PTO recibe aferencias múltiples de las áreas primarias y secundarias correspondientes a las diversas modalidades sensoriales, así como de los núcleos pulvinares del tálamo. A su vez, emite conexiones abundantes a la corteza prefrontal (el gran centro asociativo terciario). Es importante destacar que la información sensorial que recibe la corteza prefrontal pasa por el filtro y la integración de la corteza parietal.

Lo primero que debe hacer la corteza PTO es contrastar y combinar la información que le llega, cada una con su modalidad característica. De ahí surge una determinada percepción en la que quedan combinadas, estructuradas y, por así decir, jerarquizadas las distintas modalidades. En segundo lugar, es preciso construir para la información un sistema coordinado espacial, en donde se sientan representados el mundo visual dentro del mundo somático espacial. Esta localización espacial que realiza la corteza PTO es importante, porque no basta con identificar los objetos, es preciso ubicarlos en el espacio y

en relación con la propia persona. Igualmente es función suya valorar los cambios de posición que constituyen el movimiento. La corteza PTO interviene también en el reconocimiento y en la producción de estímulos abstractos, por lo que participa en la manipulación de las coordenadas espaciales con que se suelen enmarcar los estímulos abstractos.

Como tal, pues, la corteza PTO es esencial en la producción y evolución del conocimiento. La corteza PTO no está solo implicada en el procesamiento de la información sensorial y espacial sino que contribuye a modular la ejecución surgida inicialmente en la corteza prefrontal. Es evidente que la función integradora de la corteza PTO representa una forma compleja de análisis sensorial y espacial, en los que intervienen algunos elementos propios del pensamiento o del conocimiento, de la capacidad intelectual.

6.2. La corteza prefrontal

Todos los animales demuestran tener memoria y capacidad para aprender. Pero ambas destrezas adquieren en el ser humano un valor supremo y distinto. De ahí que, aceptando las homologías propias de las especies, se han de destacar las estructuras que son máximas responsables de la actividad mental humana: la ideación, la capacidad creadora, la autoconciencia, el juicio, la capacidad de elegir, el sentimiento íntimo de libertad personal (aun a sabiendas de sus condicionamientos). La región cerebral que más se ha desarrollado en la especie humana (figura 1-18), proporcionalmente hablando, es la corteza prefrontal que llega a constituir casi un tercio de toda la corteza, frente al 17% del chimpancé, 11% del macaco o 7% del perro.

En términos sencillos se puede dividir en dos regiones principales: la corteza prefrontal propiamente dicha localizada en la superficie dorso lateral de los lóbulos frontales, y la corteza orbitofrontal localizada en la superficie medial

y ventral del cerebro, la cual forma parte de la corteza límbica de asociación, y conecta directamente con algunas estructuras límbicas como es el caso de la amígdala (Fuster, 2008; Roberts et al., 1998).

La corteza prefrontal está profusamente conectada mediante vías aferentes que le llegan y vías eferentes que de ella surgen (figura 1-19). Las aferentes provienen de estructuras muy diversas. En primer lugar, del tálamo y, dentro de él, del núcleo mediodorsal; algunas de las proyecciones talámicas transportan indudablemente hasta la corteza prefrontal las influencias que nacen en niveles más inferiores del tronco cerebral y del sistema límbico. Pero, además, la corteza prefrontal recibe aferencias directas que se inician en el hipotálamo, mesencéfalo, amígdala y corteza límbica. Por último, todas las áreas corticales que están implicadas en funciones sensoriales como es la corteza PTO, convergen mediante sus correspondientes vías eferentes. Es decir, la corteza prefrontal se nutre de información variadísima, incluida la emocional, convirtiéndose así en el área asociativa de mayor rango, con capacidad informativa necesaria y suficiente para la toma de decisiones y la ejecución de funciones.

No menos importante es señalar que todas las conexiones que alcanzan la corteza prefrontal son recíprocas: es decir, todas las áreas que proyectan a ella, reciben de ella conexiones: las áreas corticales motoras y sensoriales, el diencefalo, el mesencéfalo, el hipocampo y el sistema límbico, los ganglios de la base.

La citoarquitectura de la corteza prefrontal alcanza su arquitectura básica en el ser humano al tiempo del nacimiento; sin embargo las prolongaciones dendríticas y las sinapsis de las neuronas prefrontales continúan creciendo después del nacimiento, de forma que su número y densidad sólo se estabilizan en el período de la adolescencia. Algo parecido sucede con el grado de la mielinización que sólo queda completada en el tercer o cuarto decenio de la vida.

La naturaleza eminentemente asociativa de la corteza prefrontal y su prolongado desarrollo la convierten en centro director y vértice jerárquico indiscutible de un gran número de funciones y conductas humanas: la memoria, la atención, la motivación, el mundo de las emociones, las tareas propias de la función ejecutiva, la planificación en el tiempo, el pensamiento abstracto. En los capítulos sucesivos que abordan cada una de estas materias se especificará su funcionamiento con detalle.

Bibliografía

- Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn A-M, Nordberg C et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Medicine* 1998; 4: 1313-1317.
- Fuster JM. *Cerebro y libertad: Los cimientos cerebrales de nuestra capacidad para elegir*. Ariel, Barcelona 2014.
- Fuster JM. *The prefrontal cortex*. 4ª edición. Academic Press, Londres 2008.
- García-Porrero JA, Hurlé JM. *Neuroanatomía Humana*. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2014.
- Hensch TK. Critical period plasticity in local cortical circuits, *Nature Rev Neurosci* 2005; 6: 877-888.
- Ming GL, Song H. Adult neurogenesis in the mammalian brain: Significant answers and significant questions. *Neuron* 2011; 70: 687-702.
- Posner MI, Raichle ME. *The images of mind*. New York, WH Freeman 1994.
- Roberts AC, Robbins TW, Weiskrantz L (eds). *The prefrontal cortex: Executive and cognitive functions*. Oxford University Press, Oxford, 1998.
- Schneider GE. *Brain structure and its origins in development and in evolution of behavior and the mind*. MIT Press, Cambridge MA, 2014.
- van Bonin G. *Essay on the cerebral cortex*. Springfield IL. Charles C. Thomas 1950.
- Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, eds. *Fundamental Neuroscience*. Academic Press, San Diego CA, 1999.

Capítulo 2

Genes y fenotipo en las personas con síndrome de Down

Genes y fenotipo en las personas con síndrome de Down

I. LA ACTIVIDAD DE LOS GENES

I. Más allá de la hipótesis de la dosis génica

Que el síndrome de Down con toda su rica expresión fenotípica es consecuencia de la presencia de un tercer cromosoma 21, el cromosoma extra, en las células del organismo humano, es un hecho plenamente aceptado; por eso recibe el nombre de **trisomía 21** (figura 2-1). Parece que hay segmentos del cromosoma que contribuyen en mayor o menor grado a la presencia de determinados rasgos. Pero una realidad contrastada es que el 95% de los individuos con síndrome de Down poseen los tres cromosomas completos (trisomía simple), por lo que cabría pensar que la base constitutiva o generadora del síndrome es idéntica para la mayoría de estas personas.

En los últimos años, nuestra visión de los mecanismos biológicos que forman el sustrato del síndrome de Down ha evolucionado de forma radical. Sin duda, el primer elemento a considerar sigue siendo la existencia de un cromosoma extra 21, lo que significa que hay 1,5 veces más de material cromosómico. Pero el material cromosómico no es homogéneo: contiene: *a)* piezas de ADN, los genes, parte de los cuales codifican proteínas pero otros no lo hacen; *b)* piezas de ARN, capaces de influir positiva o negativamente

sobre la codificación de proteínas; y *c)* cromatina de naturaleza proteica que también va a influir poderosamente sobre la actividad de los genes. Por eso hemos superado la idea simplista de que todo se debía a un exceso de producción de proteínas como consecuencia del exceso de genes (ADN) codificadores de proteínas: los llamados genes dosis-sensibles. Sabemos ahora que el desarrollo y función de los diversos órganos (incluido el cerebro y la cognición) en este trastorno se encuentran alterados no sólo por la sobreexpresión de algunos genes específicos sensibles a la dosis sino también por la desregulación de elementos genéticos no codificadores, por la expresión anormal de genes que, incluso, no pertenecen al cromosoma 21, y por un conjunto de influencias epigenéticas (Vilardell et al., 2011).

El cromosoma 21 humano (HSA21) tiene ~48 Mb, lo que lo convierte en el cromosoma humano más pequeño: supone el ~1,5% del genoma humano (figura 2-1). El brazo largo de este cromosoma (21q) fue secuenciado completamente hace más de una década (Hattori et al., 2000), y los estudios más recientes muestran que contiene 696 genes, incluyendo no menos de 235 genes codificadores de proteínas y 142 pseudogenes (Sturgeon et al., 2012). En la figura 2-2 se muestran las siglas de algunos de estos genes.

Se barajan generalmente dos hipótesis para explicar cómo la trisomía 21 provoca el síndrome de Down. Ambas se basan en la aceptación de que si un gen está presente en tres copias en lugar de dos, habrá un incremento de la expresión (sobrexpresión) de ese gen de alrededor del 50%.

- a) La hipótesis **efecto por dosis génica** postula que la sobreexpresión de ciertos genes trisómicos específicos y sensibles a la dosis de gen (genes dosis-sensibles) en el HSA21, y de sus correspondientes proteínas, es lo que origina de forma directa los rasgos específicos del síndrome de Down (Pritchard y Kola, 1999). Pero debe tenerse en cuenta que el efecto de la sobreexpresión de un gen y, por supuesto, el nivel de dicha sobreexpresión, puede variar en función del fondo genético. Y así, el efecto potencialmente perjudicial derivado del aumento de dosis de un gen puede verse mitigado mediante la regulación específica de un gen a nivel de transcripción o post-transcripción, o mediante interacciones con el resto de los genes de la región trisómica, o mediante mecanismos de retroalimentación o neutralización en las redes de expresión, en las que intervienen genes que se encuentran en cromosomas distintos del HSA21. Es importante considerar que los cambios provocados por la trisomía en los niveles de proteínas codificadas por HSA21 que poseen funciones reguladoras principales (master), como son las de transcripción y corte/empalme de mRNA (v. Dierssen, 2012), pueden ejercer efectos muy extensos mediante la promoción o inhibición de la transcripción y corte/empalme de genes que pueden ser ajenos al HSA21 (no-HSA21).

La realidad es que cuando se estudia la expresión de genes del HSA21, los resultados pueden ser sorprendentes. Por ejemplo, en un estudio realizado en células linfoblastoides de una persona con síndrome de Down se observó que sólo el 22% de los genes analizados tenían niveles de expresión próximos

al esperado 1,5 veces superior a la expresión de células control; el 7% de los genes mostró expresión muy aumentada ($>1,5$), el 56% tenían una expresión inferior a 1,5; y el 15% mostró una expresión muy variable (Ait Yahya-Graison et al., 2007). Así, pues, ciertos genes son más dosis-sensibles que otros.

Pero, además, en el síndrome de Down se encuentran alterados los niveles de expresión de genes que no se encuentran en el HSA21. Era de esperar, porque entre los genes codificadores de proteínas en el HSA21 se encuentran 20 factores de transcripción/moduladores, 10 proteínas implicadas en el procesamiento y/o modificación de RNA mensajeros, tRNA y RNA ribosomal; 9 proteínas que funcionan directa e indirectamente en la fosforilación, metilación y sumoilación; y 16 proteasas, inhibidores de proteasas y proteínas que regulan la degradación por la vía de la ubiquitina. La sobreexpresión de genes en cada una de estas clases lógicamente han de afectar a los niveles de expresión y/o a la actividad de muchos genes que no están en el HSA21. Y, además, puesto que los niveles de proteínas HSA21 varían con el tiempo y el sitio u órgano, las perturbaciones en la expresión y en la actividad de sus dianas no-HSA21 también variarán según el tejido y etapa del desarrollo.

- b) En contraste con la hipótesis dosis-génica, la hipótesis de la **amplificación de la inestabilidad en el desarrollo** (Shapiro, 1975) propone que el desequilibrio de dosis del HSA21 provoca una perturbación inespecífica de la homeostasis celular. De este modo, el tamaño de la región cromosómica triplicada guardaría correlación con el grado de disfunción cognitiva (Shapiro, 2001). Sin embargo, algunos pacientes con trisomía completa muestran rasgos fenotípicos muy ligeros, lo que contradice esta hipótesis (Korbel et al., 2009). En cambio, resultados recientes obtenidos en ratones ofrecen argumentos iniciales que apoyan la hipótesis de que no son

genes específicos sino dominios completos de cromosomas 'sensibles a la dosis' (Yu et al., 2010), incluidos genes y elementos no génicos (Korbel et al., 2009; Lyle et al., 2009), los que determinan el fenotipo inicial.

En resumen, aunque poderosos argumentos indican que el desequilibrio de dosis referido a genes individuales específicos del HSA21 contribuye directamente a conformar algunos fenotipos vinculados al síndrome de Down, se necesitan mecanismos adicionales, más globales, para explicar plenamente la complejidad de manifestaciones de este síndrome. Entre estos mecanismos globales se pueden encontrar alteraciones en el número de copias de elementos genómicos funcionales, no-tradicionales. Por ejemplo, hay sobreexpresión de microARNs (mRNAs) derivados del HSA21 en muestras de cerebro y corazón del síndrome de Down (Khun et al., 2008), lo que provoca una represión inadecuada de específicas proteínas diana que van asociadas a fenotipos específicos (Khun et al., 2010). Por último, aunque no menos importante, los mecanismos epigenéticos pueden también provocar cambios estables en la función cerebral del síndrome de Down. Concretamente, la metilación del ADN, de la que sabemos que ejerce un papel en el control de la expresión de los genes, se encuentra alterada en muestras sanguíneas del síndrome de Down (Loudin et al., 2011). Además, algunos datos sugieren que fenotipos específicos vinculados con el síndrome de Down podrían ser explicados por una modificación de la arquitectura de la cromatina dentro del núcleo.

Vislumbramos, pues, una nueva hipótesis acerca de la inestabilidad del genoma en la que el efecto adicional de múltiples genes HSA21 y no-HSA21, que se ven afectados por el desequilibrio de dosis, se combina con: *a)* cambios en la regulación funcional ejercida por los mARNs u otros elementos reguladores no codificantes, y *b)* la modulación de los factores epigenéticos.

Hay que reconocer que determinados fenotipos son específicos del síndrome de Down y no

de cualquier otra aneuploidía. Cualquier persona suficientemente experimentada es capaz de diagnosticar el síndrome de Down en el mismo momento del nacimiento o poco después. De hecho, son muy pocos los fallos diagnósticos que han de ser corregidos por el examen del cariotipo. Esto significa que hay un conjunto de rasgos, derivados de una serie de elementos estructurales y funcionales, que han sido modificados durante el desarrollo fetal de una manera específica y constante por la existencia de la tercera copia del cromosoma 21 y que aparecen en todas las personas con síndrome de Down. Ciertamente, esos rasgos generales, junto con la discapacidad intelectual y un cierto fenotipo conductual son unas constantes del síndrome de Down; pero no menos cierto es que su intensidad varía ampliamente de un individuo a otro. Y más aún, existen ciertos rasgos clínicos, algunos graves, que si bien se encuentran claramente asociados al síndrome de Down, sólo se aprecian en un porcentaje mayor o menor de casos (por ejemplo, la cardiopatía congénita, el colon agangliónico, el hipotiroidismo, la leucemia). Además, la intensidad con que se muestran estos defectos es variable, como es el caso de la discapacidad intelectual cuyo grado de alteración varía ampliamente entre los distintos individuos con síndrome de Down. Es evidente, por tanto, que la homogeneidad del cariotipo (tres cromosomas 21 completos) se contrapone a, y se expresa en, una marcada heterogeneidad del fenotipo y de la gravedad o intensidad de las alteraciones.

Las funciones de los genes son variadísimas. Si la función de un gen es codificar una proteína, es decir, promover la síntesis o producción de una proteína, el exceso de gen provocará un exceso de proteína; y ello puede ser desequilibrante para la función que debía cumplir esa proteína. Si, por el contrario, la función de un gen es bloquear la síntesis de una proteína, su excesiva acción provocará también desequilibrio, en este caso por defecto. Por consiguiente, en el caso de la trisomía del cromosoma 21 veremos un abanico de resultados: exceso de unos productos celulares y carencia de otros; unos

y otros dependen, en definitiva, del nivel de expresión de los genes en el cromosoma 21.

Para tratar de entender la realidad de la variabilidad fenotípica, es preciso explicar cómo se expresa un gen y la compleja regulación a la que dicha expresión está sometida. Ello nos servirá para vislumbrar las causas de la variabilidad fenotípica en el síndrome de Down, y para comprender un poco mejor la realidad individual y constitutiva de ese ser humano que es la persona con síndrome de Down.

2. La transcripción del ADN y sus productos. Los factores de transcripción

Los genes con capacidad codificadora producen proteínas mediante la acción intermedia de los ARN mensajeros (ARNm). Las proteínas son productos que llevan a cabo la mayoría de las funciones de la célula y de los organismos. Ahora bien, ¿cómo explicar la complejidad de la biología humana con un número de genes no mucho mayor al de, por ejemplo, la mosca de la fruta?

En términos simples, un gen codificador está conformado por una cadena de ADN que promueve la formación de sus ARNm en un proceso llamado **transcripción** que tiene lugar en el núcleo de la célula; el ARNm sale al citoplasma celular y promueve la incorporación secuencial de aminoácidos específicos, como eslabones que se ensartan para conformar la cadena que denominamos **proteína**. Eso es lo que simplificada-mente se manifiesta con la expresión: “un gen, una proteína”, según el flujo <ADN → ARNm → proteína>; demasiado simplificada-mente como enseguida veremos (figuras 2-3 y 2-4).

La primera objeción que se nos puede ocurrir es que si una especie está caracterizada por sus genes, todos los miembros de una especie deberían ser idénticos. Y no lo son. Lo son en lo

sustancial que sirve para identificar la especie, pero no en sus características individuales que difieren notablemente. No hay dos seres humanos idénticos. Y más todavía: si todas las células del organismo poseen los mismos genes, sus resultantes deberían ser idénticos, todas las células iguales. Pero tampoco lo son: cada célula se especializa en función del órgano en que se ubica y de acuerdo con el cometido que ha de realizar. Por lo cual hemos de deducir que, a partir de un acervo común que es la dotación génica de cada célula, idéntico en todas ellas, esta dotación dispone de mecanismos diversos que hacen que se pueda expresar de forma diferenciada en cada célula y en cada individuo. Es decir, si bien el código genético y los sistemas para su descodificación son básicamente universales, existen complejos fenómenos de regulación diferencial que constituyen la base por la que cada individuo responde diferenciadamente al entorno, y por la que cada célula viva se identifica.

Se calcula que cada célula utiliza sólo el 10% de sus genes (figura 2-5); o sea, se puede tener un gen y no utilizarlo, permanece en silencio. Del mismo modo, cada individuo expresa parte de sus genes de forma distinta, desde el silencio más absoluto hasta la formación de productos diferenciados. Con lo cual, lo que estamos afirmando es que ese proceso anteriormente propuesto como base de la biología <ADN → ARNm → proteína> es un proceso influenciable, maleable, polifacético. No es un proceso rígido e impenetrable sino ampliamente variable sobre el que diversas fuerzas o estímulos van a incidir y regular la dirección en que se mueva. Eso explica la diversidad.

Esta regulación de la expresión de una proteína, que da origen a la variabilidad individual, puede tener lugar en diferentes fases: antes de la transcripción, durante la transcripción y después de la transcripción. Los niveles de expresión finales de una proteína dependen de la eficiencia con que la regulación funcione en cada una de esas fases.

En definitiva, pues, tenemos un gen cuya constitución conocemos; pero hemos de averiguar cuáles son su o sus ARNm, porque una pieza de ADN —el gen— puede originar distintos ARNm cuyo conjunto es denominado **transcriptoma** (figura 2-6). Como ya se ha dicho, el ARNm es una molécula producida por la enzima ARN polimerasa II a partir del ADN, en el proceso de transcripción. La larga molécula de ADN de cada gen contiene segmentos que codifican proteínas, llamados exones, intercalados por segmentos sin información, llamados intrones. Para la generación de proteínas, las regiones sin información o intrones son eliminadas del ARNm en un proceso de *corte y empalme* o *splicing*, que tiene lugar en el núcleo de las células. Muchas veces, también exones enteros son “excluidos” del ARNm. Cuando sucede este fenómeno, llamado *splicing alternativo*, la información codificada para la generación de la proteína cambia, dando lugar a una nueva proteína. Ahora bien, el *splicing* alternativo puede suceder en varias partes de una molécula de ARNm, multiplicando así el repertorio de proteínas fabricadas por la célula a partir de un único gen. Esto significa que un gen puede, en último término, generar no una sola proteína sino varias proteínas. Por tanto, el *splicing* alternativo es el principal mecanismo que genera diversidad proteica en los mamíferos, lo cual explica su complejidad en comparación con los invertebrados, a pesar de que su número de genes no es muy diferente.

Por otra parte, el inicio del proceso de expresión génica o transcripción, que hace que un gen comience a actuar, es un proceso complejo en el que participan muchas unidades proteicas que, adecuadamente ensambladas entre sí y de ellas con el gen, le dan la señal para que inicie su actividad (figura 2-7). Esto significa que un gen aislado no es nada si a su lado no se encuentran unas proteínas o factores que, bien ensamblados, son los que le empujan a actuar. Lo que, a su vez, significa que, si falta alguno de estos factores, o están en una proporción inadecuada, o ha sido modificado por alguna razón, la acción del gen puede verse entorpecida. En definitiva,

el proceso por el que el gen genera un ARNm es el primer paso de importancia trascendental que se encuentra delicadamente regulado o modulado por fuerzas que operan sobre él, unas veces positivamente (estimulan o hacen que el gen se exprese) y otras negativamente (inhiben o dificultan que el gen se exprese). Entre estas fuerzas, que en definitiva son proteínas, se encuentran los denominados **factores de transcripción**.

Un factor de transcripción es una proteína que participa en la iniciación de la transcripción del ADN, pero que no forma parte de la ARN polimerasa. Los factores de transcripción actúan reconociendo sitios en el ADN o en otro factor, o en la ARN polimerasa, y pueden ser activados o desactivados selectivamente por otras proteínas, promotoras o represoras, a menudo como paso final de la cadena de transmisión de señales intracelulares. El ADN de los promotores ha de ser un lugar de unión principal de varios factores de transcripción, cerca del sitio de iniciación de la transcripción.

Los factores de transcripción son necesarios para iniciar la síntesis de ARN en todos los promotores. Algunos reconocen promotores de genes expresados constitutivamente, mientras otros reconocen promotores de genes que son específicos del tejido en que se encuentra la célula. La transcripción constituye, pues, un proceso clave que está sometido a la influencia de un considerable número de factores que actúan sobre él: la acción armoniosa de todos estos factores permite que el gen funcione en el modo que debe hacerlo, o que, por el contrario, falle en su acción y origine una consecuencia anómala: una falta de función, un exceso de función, una distorsión de la función.

Los ARNm formados en la transcripción originan las proteínas: es el proceso de **traducción**. De nuevo, es un proceso altamente influenciado por diversos factores que lo regulan. Y también ahí pueden actuar factores positivos y negativos. La proteína recién formada es después transferida

o trasladada al sitio en donde ha de actuar. Pero las proteínas formadas como concatenación de aminoácidos suelen ser después transformadas merced a la adquisición o adosamiento de diversos grupos químicos: hidratos de carbono (glicosilación), grupos fosfato (fosforilación) ubiquitina (ubiquitinación), otras pequeñas proteínas (salmoilación), etc. Estas modificaciones sufridas por las proteínas en su estructura no son neutras: hacen que la función de la proteína pueda cambiar sustancialmente. Pero, de nuevo, el hecho de que sufra o no estas modificaciones depende de fuerzas o elementos que son los que consiguen modificarlas. Es decir, que una proteína sea fosforilada o no va a depender de que a su lado se encuentre y actúe en el momento oportuno la enzima cuya función es fosforilar (agregar el radical fosfato a la proteína); esta enzima se llama cinasa.

Recapitemos por un momento. Para que el ADN de un gen actúe debe recibir la influencia positiva de un conjunto o complejo de proteínas entre las que se encuentran los factores de transcripción. El gen va a originar un espectro de varios ARNm y, finalmente, de proteínas, y éstas van a sufrir modificaciones definitivas. Veamos qué puede ocurrir en dirección contraria al flujo de procesos recién enumerados. Un factor de transcripción, capaz como hemos visto de contribuir a la regulación de la transcripción de un gen, es una proteína. Esta proteína puede ser modificada (fosforilada, glicosilada, etc.) en su estructura, determinando así su función definitiva. O sea, que si algún elemento —por la causa que sea— cambia la estructura de esta proteína, puede cambiar su capacidad de actuar como factor de transcripción, y cambiará su capacidad para regular la transcripción que, como hemos visto, es el primer paso decisivo en la acción de un determinado gen.

La acción de un gen, pues, está sometida a múltiples influencias externas a él, capaces de modificar su capacidad expresiva desde el primer paso, la transcripción, hasta el último, la transformación post-traducciona de la proteína.

3. A nivel de cromosoma

Ahora bien, los cromosomas no actúan de manera autóctona e independiente; el cromosoma 21 tampoco. El material genético que se encuentra en un cromosoma interactúa con el de los demás, influye positiva o negativamente sobre ellos, unas veces promoviendo o facilitando su acción, otras veces entorpecidiéndola. Es una interacción mutua de fuerzas de la que deriva el mejor o peor funcionamiento de una célula. Sabemos que no menos de 18 productos generados por genes del cromosoma 21 tienen como función regular la transcripción de otros genes de otros cromosomas: se trata de factores de transcripción, antes definidos. Por consiguiente, el exceso de producción de factores de transcripción, debido a la trisomía 21, habrá de repercutir sobre la actividad de otros genes que no están en ese cromosoma sino en otros. Pero no son sólo los factores de transcripción; hay otras muchas maneras por las que genes de un cromosoma actúan sobre los genes de otros. En definitiva, el desequilibrio que se originó inicialmente en el cromosoma 21 se transmite a otros cromosomas del individuo. O lo que es lo mismo, *los problemas que encontramos en el síndrome de Down, si bien en su origen derivan de la presencia del cromosoma 21 extra, se deben al desequilibrio en el funcionamiento de todo un conjunto de cromosomas* (Kahlem et al., 2004).

Por el mismo motivo, la variabilidad que encontramos en la presencia y en el grado de las alteraciones propias del síndrome de Down (penetrancia) no son achacables exclusivamente a variaciones individuales en el cromosoma 21 sino a variaciones en otros muchos más cromosomas. Eso amplía lógicamente la horquilla del paisaje genético de un individuo con síndrome de Down. ¿Podríamos profundizar en el conocimiento de esas variaciones? A primera vista, bastaría con comparar las variaciones que observamos en sujetos trisómicos con los no trisómicos; pero la variación natural de la expresión de los distintos genes, tal como ocurre en ambos grupos de individuos, es tan extensa que hace muy difícil

identificar la que se debe exclusivamente a la provocada por la trisomía 21. Por ese motivo, para evitar ese factor de la variación genética natural, resultaría una magnífica ocasión el poder evaluar y comparar la perturbación ocurrida en todos los cromosomas, provocada por el síndrome de Down, en dos gemelos homocigotos, uno con síndrome de Down y otro sin él; es decir, dos individuos idénticos en todo el genoma excepto por el número de cromosomas 21. De este modo se elimina el factor de “variabilidad natural del genoma” ya que ambos contienen un fondo génico similar, de manera que la mayor parte de las diferencias que se aprecien podrán ser atribuidas exclusivamente a la presencia de un cromosoma 21 extra. Los gemelos homocigóticos surgen del mismo suceso de fertilización, y son producidos por la división del embrión mientras las células son todavía totipotentes o pluripotentes, en una etapa que puede ser incluso anterior a la fase de mórula.

El problema es que la aparición de gemelos homocigotos, uno con síndrome de Down y otro sin él, es extraordinariamente rara (uno de cada 385.000 casos), a pesar de que las técnicas de reproducción asistida, tan utilizada en la actualidad, incrementan en general la frecuencia de embarazos gemelares. En la fecundación de solo un embrión, la trisomía aparece ya en el cigoto (la célula resultante de la fusión del óvulo y el espermatozoide); en este caso de embarazo gemelar, el embrión ya había empezado a dividirse, y la trisomía aparece con la gemelación (la partición del embrión en dos mitades, cada una de las cuales da lugar a un individuo completo) pero sólo en uno de los gemelos. Recientemente, Letourneau et al. (2014) pudieron estudiar un caso de gemelos homocigotos, uno con síndrome de Down y otro sin él; el estudio fue realizado sobre células aisladas (fibroblastos obtenidos de la piel), centrándose el análisis en la identificación, cuantificación y comparación de los productos inmediatamente producidos por el ADN nuclear, es decir, los ARNm, en las células normales (disómicas) y trisómicas. Dada la rareza con que

aparece esta oportunidad, vale la pena detallar sus hallazgos.

- a) Fueron 182 los genes que se expresaron de manera diferente entre los gemelos. Muchos de los productos derivados de la acción de esos genes pertenecían a proteínas implicadas en los procesos de señalización, interacción proteína-proteína y respuestas inflamatorias. No todos los genes cuya acción fue modificada eran codificadores (productores) de proteínas.
- b) Al analizar la distribución de estas diferencias en la expresión de los genes entre las células gemelas en todo su genoma, comprobaron que se extendía no sólo a los genes del cromosoma 21 sino a la mayoría de los cromosomas. Las diferencias consistían en la formación de grandes grupos de genes próximos en los cromosomas (extensiones, dominios) que mostraban actividad anómala en las células trisómicas. En efecto, en la mayoría de los cromosomas de las células trisómicas se alternaban regiones que sobreactuaban (sobreexpresión) con otras que infraactuaban (infraexpresión). Esta observación sugiere que la diferencia en la expresión de los genes entre las células trisómicas y las normales no se organiza al azar sino que sigue un patrón a lo largo de los cromosomas, formándose regiones o dominios bien definidos en buena parte de los cromosomas que van a actuar en exceso o en defecto. Estos dominios son denominados “dominios con desregulación en la expresión de los genes” (GEDD). En definitiva, el desequilibrio de expresión génica ocasionado por el cromosoma 21 extra no se limita a la actuación de ese cromosoma sino que se extiende de manera organizada al resto de los cromosomas. No hay, por tanto, una relación simple y directa entre un gen del 21 y un determinado fenotipo, sino que ese particular fenotipo puede ser el resultado de una acción combinada e integrada de genes de diferentes cromosomas.

- c) La realidad de la existencia de estos GEDD en la trisomía 21 se vio confirmada por el hecho de que, cuando los fibroblastos trisómicos y no trisómicos fueron convertidos (por ingeniería genética) en células madre pluripotentes, siguieron apreciándose los mismos dominios GEDD en las trisómicas. No era, pues, un fenómeno circunscrito a un particular tipo de célula.
- d) Los dominios sobreexpresados en el gemelo con trisomía correspondían con las regiones del ADN que son las primeras en interactuar con la periferia del núcleo. El estudio mostró por primera vez que la posición del ADN en el núcleo, o las características bioquímicas de las interacciones entre ADN y proteínas en las células con trisomía, se modifica ocasionando cambios en los patrones de expresión génica.
- e) La presencia de GEED estaba relacionada con específicos dominios de los cromosomas, pero las alteraciones observadas en su expresión, por exceso o por defecto, pareció guardar relación con modificaciones epigénéticas de la cromatina nuclear, es decir, de un material nuclear que influye decisivamente en, y regula, el comportamiento final de los genes. En definitiva, la sobreexpresión de los genes del cromosoma 21, debida a la trisomía, modificaría el ambiente de la cromatina en los compartimentos nucleares de las células trisómicas. Estas modificaciones llevarían a una perturbación global en la actividad de numerosos y concretos dominios de otros muchos cromosomas.

En conclusión, este estudio nos muestra la diferencia que existe entre dos tipos de células cuyo fondo genético es idéntico pero, en uno de ellos, existe una variante: el cromosoma 21 extra; ello permite deducir lo que este cromosoma extra es capaz de desencadenar en las células que lo alojan. El cromosoma extra perturba la actividad de la cromatina nuclear y eso repercute en la actividad de regiones o dominios concretos, distribuidos en la mayoría de los demás cromosomas. Esa actividad puede manifestarse en un exceso

o en un defecto de la elaboración de productos derivados de genes, lo que, en último término, supone un desequilibrio capaz de desencadenar la modificación de la actividad celular en un variado número de órganos.

4. Volvamos ahora al síndrome de Down

Como ya se ha comentado, la primera consecuencia, y más fácilmente predecible, de la trisomía 21 sería el incremento proporcional de la expresión del gen del HSA21 —el producto del gen— en forma de ARN en un 50%; es lo que hemos llamado **el efecto de dosis génica**. Ahí parece iniciarse la causa del fenotipo. El efecto de dosis génica ha sido comprobado en numerosos experimentos en los que se ha podido calcular el contenido total de ARNm derivado de los genes del cromosoma 21 humano o **transcriptoma**, término que, como hemos explicado, define el conjunto de transcritos o unidades funcionales de ARNm; y esto se ha visto tanto en células humanas como en sistemas derivados de modelos de ratón del síndrome de Down ya que tienen trisomía de su cromosoma 16 (p. ej., Ts65Dn, Ts1Cje), cromosoma que posee más de un centenar de genes homólogos a los del cromosoma 21 humano (ver capítulo 6).

Sin duda, los efectos de dosis génica primarios de diversas categorías de productos génicos pueden producir directamente consecuencias fenotípicas. Pero se ha comprobado en estudios del transcriptoma de células trisómicas que en ocasiones el nivel de producto de un grupito de genes trisómicos es similar o inferior al de células disómicas; es decir, no aparece el efecto de dosis génica y esto se llama compensación de dosis.

Otras veces, como ya se ha señalado anteriormente, se aprecia que el transcriptoma derivado de genes disómicos (es decir, genes que no están en el cromosoma 21) puede estar también

cuantitativamente alterado. ¿Por qué, si esos genes no están en trisomía? Esto significa, en última instancia, que la trisomía del cromosoma 21 no sólo influye sobre los productos derivados directamente de sus propios genes sino que modifica el comportamiento de genes de otras cromosomas. Lo cual hace más difícil establecer y predecir la relación entre el genotipo y el rasgo fenotípico, porque un fenotipo ya no es sólo el resultado directo de modificaciones en el transcryptoma de un gen determinado del cromosoma 21 sino, además, de las modificaciones que secundariamente ocurran en los transcriptomas de otros genes de ese cromosoma y de genes de otras cromosomas. Así, el efecto de dosis génica puede tener un impacto directo o indirecto sobre el fenotipo, de forma que se puede producir por interacción de genes o productos génicos en aneuploidia con otros genes o productos génicos aneuploides o no aneuploides. Más aún, esta interacción puede ser específica de alelo, de forma que quizá solamente determinadas combinaciones de alelos contribuirían a la aparición o susceptibilidad a fenotipos específicos. Por ello la dotación genética individual determina en cierta medida la definición del fenotipo

De las unidades transcripcionales anotadas en la porción 21q del cromosoma 21, unas dos docenas están identificadas como factores de transcripción y co-reguladores / moduladores de la transcripción a la que anteriormente nos hemos referido. Predecir las consecuencias del aumento de la expresión de estos factores de transcripción no es una tarea fácil y directa. No olvidemos que el producto final —base de la estructura y función— es la proteína, cuyo conjunto forma el tercer escalón: el **proteoma**. Pues bien, también a este nivel se ha demostrado que puede haber sobreexpresión de un gen y de su ARNm, y no de la proteína (Spellman et al., 2013).

En primer lugar, y es lo más básico, dependerá de que el efecto de dosis génica se exprese en el nivel de proteína: es decir, que su nivel aumente correlativamente con la dosis génica; y no siempre

ocurre así dependiendo del gen y del tejido estudiado, como ya hemos señalado. En segundo lugar, los factores de transcripción no operan de manera independiente sino formando complejos de proteínas heteroméricas. El aumento de 1,5 veces en un factor de transcripción derivado de un gen del cromosoma 21 originará un desequilibrio en la estequiometría o composición proporcional del complejo proteico, cambiando así las propiedades funcionales del complejo; y esto puede llevar incluso a una disminución en la actividad del conjunto, si se forman complejos irregulares alrededor de la proteína. En definitiva, el resultado puede ser la disregulación (por exceso o por defecto) de la función de ciertos genes diana o de ciertas vías de regulación. Incluso puede aparecer disregulación (por exceso o por defecto) en la acción de genes disómicos (genes que están en cromosomas distintos del 21). En tercer lugar, las proteínas derivadas de genes del 21 pueden verse alteradas en niveles en donde sufren modificaciones postraduccionales, como son las reacciones de fosforilación, glicosilación, ubiquitinación; reacciones que se necesitan para la activación, localización y otras facetas de la regulación de la actividad proteica. Esto puede deberse a que dichas proteínas se encuentran en exceso en relación con sus enzimas modificadoras, y ello puede originar que la actividad funcional de la proteína esté aumentada, inhibida o no cambiada en relación con ese 50% de incremento predecible a partir del efecto de dosis génica.

Existen otros mecanismos por los que el desequilibrio de proteínas generadas por genes trisómicos del cromosoma 21 puede perturbar la regulación de la transcripción. Entre ellos destacan los mecanismos epigenéticos que analizamos a continuación.

5. Factores epigenéticos

Los mecanismos epigenéticos juegan también un papel importante en la regulación de la expresión

de los genes y, como tales, pueden actuar también en los procesos génicos propios de las células trisómicas, influyendo por tanto también sobre el desarrollo de determinados rasgos fenotípicos. Son otro factor a considerar. Porque en la vida, no todo depende de las cartas que tenemos, los genes, sino de cómo las jugamos. Miles de fragmentos de nuestro genoma, que fueron considerados “basura”, están en realidad dedicados a regular cómo y cuándo los genes deben llevar a cabo su función, cómo los genes se activan y desactivan en el organismo; conforman el epigenoma.

Todas las células del cuerpo humano tienen el mismo genoma pero diferentes epigenomas: cuando las células madre se diferencian hacia un determinado tejido, se encuentran con un epigenoma distinto que lo va a hacer funcionar de manera diferente al de las células de otros tejidos. A partir de un mensaje escrito en un lenguaje de cuatro letras (ADN), el epigenoma permite construir distintos órganos y tejidos mediante su propia información que, incluso, puede también fallar y originar enfermedad. En definitiva, la forma en que la célula interpreta la información genética está muy ligada a la organización de estos elementos reguladores, es decir, a los interruptores que permitan encender y apagar la actividad de los genes y que hacen que la célula sea una neurona y no una célula hepática. Igual que el ambiente determina en parte en qué nos convertiremos, también lo hace para nuestras células. Hábitos, agentes químicos, en definitiva, influencias externas dejan marcas que quedan literalmente asociadas al material genético como después veremos, enmascarando o activando genes que pueden ser esenciales o perjudiciales.

Un rasgo epigenético se define como un fenotipo establemente heredable que se debe a los cambios producidos en un cromosoma sin que existan alteraciones en la secuencia del ADN. Es decir, los mecanismos epigenéticos regulan la expresión de un gen sin afectar al propio ADN.

De hecho, se ha comprobado que los mecanismos epigenéticos participan en la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria, lo que hace resaltar su importancia en el síndrome de Down (Dekker et al., 2014).

Para entender la importancia que estos mecanismos tienen en el funcionamiento de los genes, conviene recordar el modo en que está organizada la estructura del ADN en el cromosoma (figura 2-8). El largo hilo de ADN se encuentra empaquetado unas 10.000 veces adoptando una forma compacta: la cromatina. El nivel elemental de esta cromatina es el nucleosoma que consiste aproximadamente en 147 pares de bases de ADN envueltas alrededor de un núcleo proteico constituido por histonas. Este núcleo es un octámero que contiene dos copias de cada histona: H2A, H2B, H3 y H4. Esta hilera de nucleosomas (como granos en una fila) se dobla en varios pliegues para que la estructura se condense en un espacio muy pequeño.

La expresión de un gen depende del estado en que se encuentre la cromatina: *a*) cromatina abierta, accesible (eucromatina), el gen se puede expresar; *b*) cromatina cerrada, inaccesible (heterocromatina), el gen permanece en silencio. Los mecanismos epigenéticos afectan al modo en que se encuentran empaquetados los nucleosomas, y por tanto el grado de accesibilidad del ADN para mantener las interacciones necesarias para su transcripción y replicación. Son cuatro los principales mecanismos epigenéticos capaces de alterar los estados de cromatina: la metilación del ADN, las modificaciones post-traslacionales de las histonas, el ensamblaje del núcleo nucleosómico, y la remodelación de la cromatina mediante microARNs (miARNs) y RNAs largos no codificantes (lncARNs).

En general, la metilación del ADN se asocia con la formación de heterocromatina y, consiguientemente, con el estado de silenciamiento o represión de la expresión de un gen. Las modificaciones de las histonas (p. ej., por acetilación,

metilación, fosforilación) ocasionan situaciones variadas, unas de estimulación y otras de represión de la expresión del gen. Y la remodelación

de la cromatina por parte de miARNs y lncRNAs suele conducir a la formación de heterocromatina y consiguiente reducción de la expresión del gen.

II. GENES DEL CROMOSOMA 21 Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

I. Genes dosis-sensibles

Puesto que la discapacidad intelectual es el elemento del fenotipo global del síndrome de Down que más preocupa por sus evidentes consecuencias, se comprende el interés por conocer qué genes u otros elementos del cromosoma 21 son los responsables de provocarlo. Como hemos visto, aunque la causa inicial está en la aneuploidía propia del cromosoma 21, ésta puede repercutir sobre las actividades de otros genes que no están en dicho cromosoma. En cualquier caso, el interés se ha centrado inicialmente en analizar aquellos genes que son sensibles a la dosis génica (dosis-sensibles), y para ello nos hemos de valer tanto de la genética humana como de la animal (Lana-Elola, 2011).

En los seres humanos nos valemos de las escasas **trisomías parciales** del HSA21, es decir, de aquellas en las que el cromosoma extra 21 no es un cromosoma entero sino una fracción de él. Según cuál sea el segmento en trisomía, serán unos u otros los genes triplicados. Y, por tanto, analizando con precisión los rasgos que constituyen el fenotipo de esa persona, se puede tratar de relacionar los genes implicados en particulares rasgos de ese fenotipo. Por ejemplo, si una determinada trisomía parcial no cursara con discapacidad intelectual, podríamos asegurar que los genes pertenecientes a ese segmento de cromosoma 21 triplicado no contribuyen a la aparición de la discapacidad. De ese modo, las trisomías parciales han sido utilizadas para constreñir o limitar las regiones

del cromosoma que podrían contener los genes dosis-sensibles.

Los primeros estudios sugerían que existía una región limitada y concreta del HSA21, llamada la **región crítica del síndrome de Down** (DSCR), la cual contendría uno o más genes dosis-sensibles capaces de contribuir a muchos de los rasgos fenotípicos del síndrome de Down. Sin embargo, estudios posteriores que incluyeron un mayor número de casos de trisomía parcial y un mapeo genético más detallado, han demostrado que regiones diversas e independientes del HSA21 contribuyen a fenotipos diferentes, contradiciendo así a la hipótesis de una única DSCR. A pesar de estos estudios, está claro que el uso de trisomías parciales humanas para identificar genes dosis-sensibles se ve muy limitado por la escasez de trisomías parciales, la heterogeneidad del fenotipo específico y la variabilidad genética entre los individuos.

En lo que se refiere a la discapacidad intelectual, los estudios en personas con trisomía parcial del HSA21 demostraron que son múltiples las regiones de este cromosoma que contribuyen al déficit cognitivo, lo que indica que son varios los genes y las vías implicadas en este particular fenotipo. Los estudios de Korbelt et al. (2009) y de Lyle et al., (2009) identificaron la importancia de la porción proximal del 21q. Además, Lyle et al. identificaron una región de 37.94 Mb a 38.64 Mb, mientras que Korbelt et al. comprobaron que la trisomía de la porción más telomérica

de 4.6 Mb provocaba los niveles más bajos del coeficiente intelectual.

Los resultados que asocian la trisomía de la DSCR con los problemas cognitivos son ambiguos. Estudios de cromosomas humanos con trisomía parcial de HSA21 mostraron que no era imprescindible que hubiera tres copias de la región DSCR para que apareciera discapacidad intelectual, aunque los datos no excluyen la posibilidad de que esa región contribuya al fenotipo (Korbel et al., 2009; Lyle et al., 2009). Del mismo modo, los análisis de los modelos animales (ver cap. 6) con o sin tres copias del DSCR muestran que la trisomía de esta región era necesaria pero no suficiente para producir una alteración de la memoria visoespacial. En conjunto, puede afirmarse que varios genes de la región DSCR, en combinación con otros que no se encuentran en dicha región, parecen contribuir en mayor o menor grado al fenotipo cerebral responsable. (Tabla I).

A la hora de pensar en qué genes del HSA21 cuya trisomía pudiera estar implicada en la expresión

de la discapacidad, tendríamos que pensar en aquellos que intervienen en procesos fundamentales del desarrollo del cerebro, como son la neurogénesis, la formación de dendritas, de sinapsis, y de cuantos participen en la instauración del aprendizaje y la memoria. Y que, además, los veamos sobreexpresados en el síndrome de Down o en sus modelos animales.

Sin ánimo de ser exhaustivos, Haydar y Reeves (2012) agruparon unos cuantos genes del HSA21 cuyos productos codificados intervienen en alguna función neuronal. A la hora de analizar la posibilidad de que un gen o grupo de genes intervengan o no en el fenotipo del síndrome de Down, es imprescindible recurrir al estudio complementario de los modelos animales de síndrome de Down, y en particular en ratón. Como se explica en el capítulo 6, su valor estriba en la presencia de abundantes genes del HSA21 en el cromosoma 16 (Mmul6), y en menor grado en el Mmul0 y Mmul7. (Tabla I).

Tabla I. Genes dosis-sensibles que son candidatos de causar fenotipos propios del síndrome de Down

Fenotipo	Genes	Referencias
Aprendizaje, memoria, desarrollo cerebral	OLIG1 ^a , OLIG2 ^a	Chakrabarti et al., 2010
	DYRK1A	Smith et al., 1997; Altafaj et al., 2001; Ahn et al., 2006
	SIM2	Ema et al., 1999
	DSCAM	Alves-Sampaio et al., 2010
	SYNJI	Voronov et al., 2008
	APP	Netzer et al., 2010
Neurodegeneración	APP ^a	Salehi et al., 2006
	DYRK1A	Liu et al., 2008
Control motor	APP	Trazzi et al., 2011
	DYRK1A	Altafaj et al., 2001
	ITSN1, SINJI, DSCRI	Chang y Min, 2009

^a Genes para los que la reducción de tres a dos copias revierte el fenotipo en un modelo de ratón

- a) Moléculas que se encuentran en la superficie celular. Destacan entre ellas tres moléculas de adhesión celular, a saber, la molécula 2 de adhesión de la célula neural (NCAM2), la molécula de adhesión celular del síndrome de Down (DSCAM) y la sinaptojanina (SYNJI). Se encuentra también el gen de la proteína preamiloide (APP), de tanta importancia en la formación de lesiones neuropatológicas propias de la enfermedad de Alzheimer y probablemente en la alteración de la neuro-transmisión dentro de los procesos de memoria y aprendizaje.
- b) Moléculas que se comportan como canales iónicos y transportadores de membrana. Por ejemplo, la GIRK1, subunidad del receptor ionotrópico del glutamato; la SLC5A3, que actúa como transportador del myo-inositol; el GIRK2, un canal de potasio acoplado a proteína G que se encuentra asociado al receptor GABAB.
- c) Factores de transcripción. Son numerosos en el HSA21 y la alteración de su expresión repercute sobre la función de otros muchos genes, como ya se ha explicado. Destacan: *OLIG 1*, *OLIG2*, *GABP ALPHA*, *RUNX1*, *ERF*, *ETS2*, *BACHI*, *SON* y *NR1P1*. *OLIG 1* y *OLIG 2* codifican factores de transcripción implicados en la neurogénesis y oligodendrogénesis. En ratones transgénicos *Olig2*, se aprecia microcefalia, dislaminaación cortical, malformación del hipocampo, fuerte alteración de la neurogénesis cortical por bloqueo de la proliferación y alteración del ciclo celular, y profundo déficit motor. *Olig2*, como factor de transcripción, promueve o incrementa la síntesis de *Dscr1/Rcan1* y *Dyrk1A*, genes que son críticos en la neurogénesis y se encuentran triplicados en el síndrome de Down (Liu et al., 2015)
- d) Otros genes. Presenta mucho interés el regulador de la calcineurina, *RCAN1* (antiguo *DSCRI*), que codifica un regulador negativo de la calcineurina. La superóxido dismutasa

o SOD1, enzima implicada en las vías metabólicas del oxígeno que pueden generar radicales libres y fenómenos de oxidación tóxica. El *DYRK1A* que codifica una proteína cinasa de especial relevancia en procesos de desarrollo neural.

Das et al. (2014), basándose también en el modelo de ratón Ts65Dn, ofrecen una visión exhaustiva de genes del HSA21 implicados en diversos procesos celulares que pueden interferir en el funcionamiento normal del sistema nervioso central (figura 2-9).

Numerosos estudios apuntan a la sobreexpresión de la proteína *DYRK1A*, expresada en el sistema nervioso entre otros órganos, como responsable parcial de la discapacidad intelectual, tanto durante el desarrollo como en la edad adulta (Fotaki et al., 2002; Altafaj et al., 2001, 2013; De la Torre et al., 2014; García-Cerro et al., 2014). El *DYRK1A* es esencial para una neurogénesis postembrionaria normal (Tejedor et al., 1995; Dowjat et al., 2007). Desempeña su papel en la proliferación de células precursoras, en la neurogénesis y en la neurodiferenciación, y regula el desarrollo neuronal, el volumen cerebral y la densidad celular de diversas áreas cerebrales (Hammerle et al., 2003). La proteína *DYRK1A* modula también a *CREB* (proteína que fija el elemento de respuesta a AMPc). La sobreexpresión de *DYRK1A* inhibe la proliferación, induce una diferenciación prematura de las células progenitoras neurales en la corteza cerebral del ratón en desarrollo y altera la transición de G1/G0-fase S en las células progenitoras del hipocampo de rata (Yabut et al., 2010; Park et al., 2010). La sobreexpresión inhibe la proliferación de las células promoviendo una diferenciación neuronal prematura, quizá mediante la regulación de la señalización *NOTCH*. Junto con la proteína *RCAN1* (conocida anteriormente como *DSCRI*), codificada también por su correspondiente gen que se encuentra en el HSA21, *DYRK1A* inhibe la translocación al núcleo de factores de transcripción pertenecientes a la familia *NFAT*. Por ello se ha propuesto que, en el síndrome de Down, la inhibición excesiva de la

vía NFAT podría contribuir tanto a las anomalías neuronales como cardíacas. Además de actuar sobre la neurogénesis, DYRK1A influye también sobre el desarrollo dendrítico. Tanto los ratones transgénicos como aquellos en los que se ha silenciado una copia del gen, muestran alteraciones en el desarrollo de las dendritas y de la función sináptica. Los ratones *transgénicos* que contienen un cromosoma YAC de 180 kb que incluye a DYRK1A, o los ratones que sobreexpresan *Dyrk1a* solo, mostraron serios problemas de aprendizaje y de memoria espacial. Los registros extracelulares de hipocampo en ratones transgénicos DYRK1A mostraron alteraciones en la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP) y depresión a largo plazo (LTD, un debilitamiento selectivo de las sinapsis durante el proceso de memoria y aprendizaje), si bien los cambios observados iban en dirección opuesta a lo que se aprecia en otros modelos murinos trisómicos más complejos, como el Ts65Dn y Ts1Cje. No obstante, estos estudios demuestran que DYRK1A podría afectar el equilibrio entre la transmisión excitadora e inhibitoria. La “normalización” de las tres copias de *Dyrk1A* en ratones trisómicos restauró en buena parte la capacidad cognitiva y la LTP (García-Cerro, 2014). Asimismo, la inhibición de la enzima con epigallocatequina mejora parcialmente el aprendizaje (De la Torre, 2014). Sin embargo, personas con trisomía parcial en las que sólo hay dos copias de DYRK1A siguen mostrando discapacidad intelectual. Y pequeñas duplicaciones segmentarias humanas que incluyen al gen DYRK1A no se acompañan de reducciones graves del cociente intelectual, lo que indica que la implicación de este gen en las alteraciones cerebrales es sólo parcial.

El factor de transcripción *Drosophila single minded* es un regulador fundamental del desarrollo. SIM2, que es el ortólogo humano del *single minded*, se expresa en el cerebro humano en desarrollo. Los ratones transgénicos que sobreexpresan *Sim2* demuestran trastornos ligeros del aprendizaje y la memoria; sin embargo, no se observó efecto alguno en un ratón transgénico con cromosoma artificial BAC en el que *Sim2* se encontraba

expresado a partir de su promotor endógeno. Es interesante constatar que SIM2 reprime la expresión de la drebrina al fijarse directamente a su promotor. La drebrina afecta la estructura de las espinas dendríticas y la neuritogénesis, y se encuentra reducida en la corteza de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down (Shim y Lubec, 2002).

La molécula de adhesión celular del síndrome de Down (DSCAM) inhibe la ramificación de las dendritas cuando se encuentra sobreexpresada en las neuronas del hipocampo. La señalización del receptor NMDA, un componente importante del aprendizaje y de la memoria, provoca el desplazamiento local de la proteína DSCAM dentro de las dendritas neuronales, un proceso que probablemente contribuya a la plasticidad sináptica. Es interesante saber que se pierde esta translación local de DSCAM en las neuronas del modelo Ts1Cje, el cual contiene tres copias de *Dscam*.

Kcnj6 (GIRK-2, una subunidad de un canal de potasio rectificador de la corriente interna) se encuentra sobreexpresado en el hipocampo del ratón Ts65Dn, lo que provoca un incremento en la densidad de canales GIRK en las neuronas del hipocampo y un aumento en la corriente rectificadora GIRK en respuesta a la señalización inhibitoria de GABAB. Se ha propuesto que el aumento de dosis de *Kcnj6* junto con el de *Dyrk1A* podría explicar el fenotipo sináptico de los ratones Ts1Rhr (Belichenko et al., 2009).

El gen *RCAN1* codifica la calcipresina I, una proteína que interactúa con la calcineurina A. Se encuentra sobreexpresado en el cerebro de las personas con síndrome de Down. Tanto la sobreexpresión del gen en ratones transgénicos como la subexpresión en ratones *knockout* alteran la plasticidad sináptica y el aprendizaje visoespacial. Junto con la cinasa DYRK1A, controlan la actividad del factor NFTA c a base de regular la fosforilación de esta proteína y su presencia en el núcleo celular y la transcripción de genes que dependen de este factor. La sobreexpresión de

ambos genes altera el equilibrio fosforilante y aparece un aumento de NFTAc en el citoplasma, con la consiguiente alteración en la transcripción de genes y deterioro del crecimiento celular (Arron et al., 2006).

Varios genes ajenos a la región DSCR aparecen también implicados en los fenotipos neurológicos del síndrome de Down. Los genes *Olig1* y *Olig2* codifican factores de transcripción que se ven implicados en la neurogénesis y oligodendrogénesis, como ya se ha explicado. El análisis del modelo murino Ts65Dn demostró que la reducción de ambos genes *Olig*, pasando de tres a dos copias, corregía la sobreproducción de interneuronas inhibitoras GABA y el correspondiente aumento de neurotransmisión inhibitora en el telencéfalo, si bien no se comprobó si ello provocaba una mejoría en la realización de la conducta (ver capítulo 6). Este último estudio es importante porque es uno de los pocos en los que se han identificado de forma directa genes específicos dosis-dependientes, mediante el método clave de reducir el número de copias génicas de tres a dos.

La sinaptotjanina I (*SYNJI*) desfosforila un fosfolípido que es clave en la neurotransmisión normal. En el cerebro de los ratones Ts65Dn se aprecia una alteración el metabolismo de este fosfolípido, un defecto que se normaliza si se reduce el gen *Synj1* de tres a dos copias. Además, los ratones transgénicos que sobreexpresan *Synj1* muestran defectos de memoria y aprendizaje (Voronov et al. 2008).

La proteína APP se caracteriza por participar en el comienzo temprano de patrones neuropatológicos propios de la enfermedad de Alzheimer y del eventual inicio de la demencia. El gen *APP* es un fuerte candidato de gen dosis-sensible como contribuyente a este fenotipo, porque la proteólisis de la APP genera la proteína β -amiloide ($A\beta$), que es la principal constituyente de las placas de amiloide en la enfermedad de Alzheimer, y tanto mutaciones como duplicaciones del gen

APP están asociadas al inicio temprano de dicha enfermedad (Flórez, 2010). Pero además, en modelos animales de síndrome de Down se ha demostrado cómo el exceso de la propia proteína APP, sin necesidad de convertirse en $A\beta$, altera importantes procesos de neurogénesis, desarrollo neurítico, diferenciación neuronal y favorece la neurodegeneración de sistemas colinérgicos centrales (Millán-Sánchez et al., 2011; Trazzi et al., 2013; Salehi et al., 2006).

Se ha comprobado la degeneración de neuronas colinérgicas de los núcleos basales telencefálicos (BFCN) tanto en seres humanos con enfermedad de Alzheimer como en el ratón Ts65Dn. Las neuronas BFCNs del ratón Ts65Dn muestran un defecto en el transporte retrógrado del factor neurotrófico llamado factor de crecimiento nervioso (NGF) hacia el soma de las células, lo que podría contribuir a su degeneración (Sofroniew et al., 2001). Lo que es más importante, la reducción de la dosis de *App* de tres a dos copias recupera este transporte retrógrado defectuoso y la correspondiente degeneración de las células BFCN en el ratón Ts65Dn (Salehi et al., 2006). Como contraste, la sobreexpresión de sólo la APP provoca un transporte defectuoso del NGF pero no causa degeneración de las neuronas de las BFCN. En su conjunto, estos estudios sugieren que el aumento de dosis de APP contribuye a la degeneración de los BFCN en el síndrome de Down, pero no es suficiente; lo que implicaría a otros genes del Hsa21 en la expresión de este fenotipo. Este otro gen podría ser el mencionado *DYRK1A*, cuya proteína es capaz de fosforilar a la APP. En consonancia con esto, los ratones transgénicos que sobreexpresan *Dyrk1A* muestran niveles mayores de fosforilación de APP y $A\beta$. Además, *DYRK1A* puede contribuir también a la patología enfermedad de Alzheimer mediante la fosforilación de la proteína Tau, lo que conduciría a la ulterior fosforilación de la glicógeno sintasa cinasa 3β y posterior agregación de Tau en los ovillos neurofibrilares propios de la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer. Los estudios de las

trisomías humanas parciales HSA21 concuerdan con el papel de la sobredosis de APP, pero no del de DYRK1A, en el comienzo temprano de enfermedad de Alzheimer, tal como se ve en el síndrome de Down (Korbel et al., 2009).

2. Mecanismos epigenéticos y cromosoma 21

¿De qué manera los mecanismos epigenéticos pueden intervenir también en la trisomía 21?

La triplicación del HSA21 y la sobreexpresión de varios de sus genes pueden provocar la disregulación de algunos mecanismos epigenéticos (Sánchez-Mut et al., 2012; Dekker et al., 2014). Y, a su vez, esta disregulación ocasiona también una alteración en los perfiles de expresión de los genes. Todo ello contribuye a modificar el perfil fenotípico del individuo, incluidos los déficit cognitivos (figura 2-8).

a) **Metilación aberrante del ADN.** Algunos estudios indican que las personas con síndrome de Down muestran una metilación del ADN distinta a la de la población general. En primer lugar el gen de una metilasa (DNMT3L) se encuentra en el HSA21. Puesto que esta metilasa estimula la metilación en la cromatina, su sobreexpresión podría ocasionar patrones incrementados de metilación del ADN, influyendo por tanto negativamente sobre la actividad cognitiva. Se ha comprobado la existencia de *hipermetilación* en diversos sitios del genoma en el ADN de linfocitos obtenidos de niños con síndrome de Down por trisomía simple y en fragmentos de ADN de otras muestras, en leucocitos y linfocitos T (v. Dekker et al., 2014). Importante es saber que estas alteraciones de la metilación se observaron también en genes no pertenecientes al HSA21. Algunos de los genes afectados tienen que ver con el desarrollo y funcionamiento de los leucocitos; es posible que de este modo

se expliquen algunos de los problemas inmunitarios propios del síndrome de Down. Más recientemente, Jones et al. (2013) observaron alteraciones de metilación en muestras obtenidas de la mucosa de las mejillas de personas con síndrome de Down.

Pero también pueden apreciarse situaciones de *hipometilación* debido a que puede aparecer una disminución de un importante donante de metilos: SAM, la cual se atribuye a la sobreexpresión del gen codificador de la cistationina β -sintasa (CBS) en el síndrome de Down; el exceso de este gen acelera la transformación de homocisteína en cistationina, y como la cistationina es la precursora de metionina y ésta a su vez lo es de SAM, al final disminuye SAM y su actividad metiladora. Pero no sólo existe metilación en el ADN nuclear sino también en el ADN mitocondrial. La disminución de SAM en mitocondrias reduce la posibilidad de metilación a niveles que perturban el normal funcionamiento de la mitocondria (Infantino et al., 2011), hecho repetidas veces señalado en el síndrome de Down.

En conclusión, numerosos datos indican la presencia de una metilación aberrante de ADN en el síndrome de Down, lo cual supone una importante modificación de carácter epigenético.

b) **Modificaciones en la cola de las histonas y variantes en los núcleos de histonas**

Las modificaciones que se realizan postraslacionalmente en las histonas alteran también la estructura de la cromatina y los perfiles de expresión del gen. Además, la estructura de la cromatina se ve afectada por proteínas constitutivas de la cromatina y por la incorporación de diferentes variantes del núcleo de histonas.

No hay todavía una prueba directa de que existan alteraciones en las histonas en el

síndrome de Down; pero a pesar de que no haya una prueba directa, disponemos de un número creciente de datos que nos sugieren que las modificaciones de histonas contribuyen a la aparición de déficits neurológicos en el síndrome de Down y de otras discapacidades intelectuales. Se sabe que algunos genes claramente sobreexpresados en el síndrome de Down (DYRK1A, ETS2, HMGNI, BRWDI y RUNXI) provocan modificaciones concretas de histonas y pueden, por tanto, actuar epigenéticamente. El papel de la sobreexpresión del gen DYRK1A en los trastornos neurales y en los problemas cognitivos de modelos animales de síndrome de Down ha sido ampliamente analizado (De la Torre et al., 2014; García-Cerro et al., 2014), si bien no sabemos en qué grado pueda actuar a través de mecanismos epigenéticos. Por otra parte, se ha determinado que las modificaciones postraslacionales de la cola de las histonas afectan a la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria. Por consiguiente, cabe pensar que algunos de los trastornos cognitivos que se aprecian en el síndrome de Down podrían deberse, al menos en parte, a mecanismos epigenéticos.

- c) **Los mi-RNAs.** En los últimos años se ha comprobado que un cromosoma no sólo contiene las hebras o cintas de DNA que constituyen los genes sino también moléculas de RNA. Algunas de estas moléculas son pequeñas y se denominan microRNAs (miRNAs). Estos miRNAs tienen una longitud de unos 25 nucleótidos cuya función no es la de codificar proteínas sino la de *regular la expresión o actividad de otros genes*. Una vez formados, se ensamblan en complejos de ribonucleoproteínas llamados microrribonucleoproteínas (miRNPs) o complejos silenciadores (miRISCs). El miRNA actúa como un adaptador dentro del miRISC, por cuanto es el responsable de reconocer y regular de manera específica a un determinado RNA mensajero (mRNA). La función del complejo silenciador, al unirse al mRNA, es silenciarlo,

es decir, inhibir la expresión del gen: impedirle formar la proteína correspondiente. Se ha predicho que los miRNAs controlan la actividad de alrededor de un 30% de todos los genes codificadores de proteínas. Un solo miRNA puede actuar sobre múltiples mRNAs y de ese modo silenciar o reducir la producción de múltiples proteínas. Y viceversa, un mRNA puede verse afectado por la acción de múltiples miRNAs. Los miRNAs funcionan también aglutinando las enzimas encargadas de condensar la heterocromatina; actúan como andamiajes o guías para dirigir a los elementos a los sitios específicos en donde han de facilitar o silenciar la actividad del gen (Della Ragione et al., 2014).

El HSA21 contiene 5 genes con estructura de miRNA: miR-99a, let-7c, miR125b, miR-155 y miR-802. Por consiguiente, en el síndrome de Down hay una sobreexpresión de estos 5 miRNAs, lo que significa que habrá una disminución en la cantidad de las proteínas concretas cuya producción se deba a los RNA mensajeros silenciados por los correspondientes miRNAs (Khun et al., 2008). Este hecho introduce un nuevo elemento en la patogenia del síndrome de Down. Hasta ahora, para explicar las alteraciones observadas en el síndrome de Down se ponía el énfasis en la sobreexpresión de determinadas proteínas, como consecuencia de la sobreexpresión de sus genes. Ahora habríamos de añadir también la subexpresión de otras proteínas como factor contribuyente a la producción de las alteraciones.

Se sabe, por ejemplo, que la sobreexpresión de miARN-155 en el síndrome de Down ocasiona una alteración en la selección de proteínas endosómicas de neuronas piramidales, y una reducción en la expresión de receptores glutamato en la membrana sináptica, efectos que perturban el funcionamiento normal de las sinapsis (Wang et al., 2013). La sobreexpresión de miRNA-155 y miRNA-802 podría

reducir la presencia de importantes proteínas en las neuronas, como las *methyl-CpG-binding proteins* (MeCP-2).

- d) **Conclusión.** Aunque en la actualidad nos encontramos muy lejos de conocer el papel de la epigenética en el síndrome de Down, vamos disponiendo de un creciente número de datos indicativos de que la metilación de ADN, las modificaciones postraslacionales de histonas, el ensamblaje del núcleo nucleosomal y el remodelaje de la cromatina por medio de miARNs y lncARNs puedan intervenir epigenéticamente para modular la expresión del síndrome de Down en un individuo determinado. Varios productos génicos del HSA21 sobreexpresados se comportan como moduladores epigenéticos, por lo que podrían actuar igualmente en el síndrome de Down.

Estos hechos pueden tener también importantes consecuencias puesto que los procesos son reversibles, y por consiguiente pueden ofrecer un potencial terapéutico si se convierten en dianas de posible productos.

3. Control motor e hipotonía

Los recién nacidos con síndrome de Down presentan hipotonía muscular, y muchas personas con síndrome de Down muestran alguna forma de trastorno motor, descrito como torpeza o déficit en el control motor fino. Sin embargo, en contraste con los defectos cognitivos y cardíacos, estos fenotipos motores y musculares del síndrome de Down no han sido documentados con detalle en términos de penetrancia y gravedad. Los estudios en personas trisómicas han mapeado dos regiones del Hsa21 que, cuando están presentes en tres copias, provocan hipotonía: un intervalo de 37,4 Mb a 38,4 Mb y una segunda región de 46,5 Mb a 21 qter (Lyle et al., 2009).

Los déficit motores asociados al síndrome de Down se han visto reproducidos en los modelos de ratón, y ambos —seres humanos y modelos murinos trisómicos— muestran reducción de las células granulares del cerebelo, una región del cerebro importante para el control motor fino. Esta reducción en la neurogénesis del cerebelo podría deberse a una alteración en la señalización sónica hedgehog (SHH) a nivel de los precursores neuronales debida a los incrementos en APP, lo que llevaría a una elevación en la expresión del receptor “patched 1” que inhibe la vía de señalización SHH.

Los ratones transgénicos que sobreexpresan *Dyrk1A* muestran un retraso en su desarrollo neuromotor, con las consiguientes alteraciones en sus tareas motoras. Es interesante constatar que las inyecciones intraestriatales de vectores víricos que expresan shRNA contra el *Dyrk1A* en estos ratones transgénicos rescataban el problema motor. Como contraste, cepas de ratones transgénicos BAC que sobreexpresan *DYRK1A* no mostraron un déficit motor significativo, lo que sugiere que los fenotipos motores de los ratones transgénicos *Dyrk1A* podrían ser consecuencia de una sobreexpresión de *DYRK1A* a niveles muy por encima de los observados en el SD. Como alternativa, las diferencias de fenotipo podrían deberse a la utilización de *Dyr1a* de ratón en lugar de *DYRK1A* humano, a efectos debidos al sitio de inserción de los genes.

Una posible causa de déficit motor en el síndrome de Down podría ser el defecto en la morfología de la sinapsis y del reciclaje de vesículas en la unión neuromuscular. Lo apoya el hecho de que la sobreexpresión de los homólogos en *Drosophila* de los genes *ITSN1*, *SYNJ1* y *DSCR1* en moscas transgénicas provocó problemas locomotores y alteración en el reciclaje de la unión neuromotora, lo que sugiere que estos tres genes, junto con el APP y el *DYRK1A*, son candidatos de genes dosis-sensibles responsables de los defectos motores en el síndrome de Down.

4. Resumen

Sea por mecanismos directos o indirectos, el efecto de dosis génica ocasionado por la trisomía de genes del cromosoma 21 modifica la regulación de los mecanismos de transcripción y la síntesis de ciertas proteínas. Puesto que algunas de ellas son factores de transcripción que intervienen en la activación de otros genes pertenecientes a otros cromosomas, la alteración en el cromosoma 21 se expande y difunde al perturbar la expresión de genes de esos otros cromosomas, y así observamos que la trisomía 21 provoca cambios (incrementos o reducciones) en la presencia y función de proteínas que no dependen del cromosoma 21 sino de otros. Estos cambios originan disfunciones en la vida de las células, en alguna etapa de su desarrollo y de su vida. Es como si una onda expansiva iniciada en el cromosoma 21 se extendiera y afectara a la función de los genes de otros cromosomas.

A ello se suman otros factores presentes en el cromosoma, como son los miARN y los mecanismos epigenéticos que influyen sobre el contenido y estructura final de proteínas.

Dado el alto grado de individualidad con que algunos genes actúan y se expresan en cada persona, la alteración generada inicialmente por la trisomía en el cromosoma 21 afectará en su onda expansiva de forma diferente y diferenciada a las diversas personas con síndrome de Down. De ahí que la aparición de determinados fenotipos asociados al síndrome de Down sea tan variable en su frecuencia y en su intensidad.

Podemos, pues, concluir que el efecto de dosis génica en los genes específicos del cromosoma 21 es el principio esencial que condiciona el fenotipo del síndrome de Down. Pero este efecto queda fuertemente condicionado porque sus consecuencias alteran el funcionamiento de otros genes en otros cromosomas, con repercusiones recíprocas entre sí, lo que provoca una malla de

interacciones posibles que es altamente personal e individual. Esto explica que:

1. Algunas consecuencias fenotípicas sean específicas o muy frecuentes en el síndrome de Down y no en cualquier otra trisomía de otros cromosomas.
2. Exista similitud de ciertos rasgos fenotípicos en relación con otras trisomías.
3. Exista una gran variabilidad en la aparición y extensión de ciertas manifestaciones fenotípicas entre los individuos con síndrome de Down: tan iguales y, al mismo tiempo, tan diferentes.

Bibliografía

- Ahn KJ, Jeong HK, Choi HS, Ryou S-R, Kim YJ et al. DYRK1A BAC transgenic mice show altered synaptic plasticity with learning and memory defects. *Neurobiol Dis* 2006; 22: 463-472
- Ait Yahya-Graison E, Aubert J, Dauphinot L, Rivals I, Prieur M, Golfier G, Rossier J, Personnaz L, Creau N et al. Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2007; 81: 475-91.
- Altafaj X, Dierssen M, Baamonde C, Martí E, Visa J, Guimerá J, Oset M, González JR, Flórez J, Fillat C, Estivill X. Neurodevelopmental delay, motor abnormalities and cognitive deficits in transgenic mice overexpressing Dyrk1A (minibrain), a murine model of Down's syndrome. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 1915-1923.
- Alves-Sampaio A, Troca-Marín JA, Montesinos ML. NMDA mediated regulation of DSCAM dendritic local translation is lost in a mouse model of Down's syndrome. *J Neurosci* 2010; 30: 13537-13548.
- Arron JR, Winslow MM, Poller A, Chang CP et al. NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21. *Nature* 2006; 441: 595-600.

- Baek KH, Zaslavsky A, Lynch RC, Britt C, Okada Y, Siarey RJ, et al. Down's syndrome suppression of tumour growth and the role of the calcineurin inhibitor DSCR1. *Nature* 2009; 459: 1126-1130.
- Belichenko PN, Belichenko PV, Kleschevnikov AM, Salehi A, Reeves RH, Mobley WC. The 'Down syndrome critical region' is sufficient in the mouse model to confer behavioral, neurophysiological, and synaptic phenotypes characteristic of Down syndrome. *J Neurosci* 2009; 29 :5938–5948.
- Chakrabarti L, Best TK, Cramer NP, Carney RS, Isaac JT, Galdzicki Z, Haydar TF. Olig1 and Olig2 triplication causes developmental brain defects in Down syndrome. *Nat Neurosci* 2010; 13: 927-934.
- Chang KT, Min KT. Upregulation of three Drosophila homologs of human chromosome 21 genes alters synaptic function: implications for Down's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 17117-17122.
- Das D, Phillips C, Hsieh W, Sumanth K, Dang V, Salehi A. Neurotransmitter-based strategies for the treatment of cognitive dysfunction in Down syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014; 54: 140-148.
- De la Torre R, De Sola S, Pons M, Duchon A, De Lagran MM, Farre M, Fito M, Benejam B, et al. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58: 268-278.
- Dekker AD, De Deyn PP, Rots MG. Epigenetics: the neglected key to minimize learning and memory deficits in Down syndrome. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 72-84, 2014.
- Della Regione F, Gagliardi M, D'Esposito M, Matarazzo MR. Non-coding RNAs in chromatin disease involving neurologic deficits. *Front Cell Neurosci* 2014; 8: 54. doi: 10.3389/fncel.2014.00054.
- Dierssen M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nature Rev Neurosci* 2012; 13: 845-858.
- Dowjat WK, Adayev T, Kuchna I, Nowicki K, Palmiello S, Hwang YW, Wegiel J. Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome. *Neurosci Lett* 2007; 413: 77-81.
- Ema M, Ikegami S, Hosoya T, Mimura J, Ohtani H, Nakao K, Inokuchi K, Katsuki M, Fujii-Kuriyama Y. Mild impairment of learning and memory overexpressing the mSim2l gene located on chromosome 16, an animal model of Down's syndrome. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1409-1415.
- Flórez J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. En: R Alberca y S López-Pousa (eds). *Enfermedad de Alzheimer y otras Demencias*. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2010.
- Fotaki V, Dierssen M, Alcántara S, Martínez D, Marti E, Casas C, Visa J, Soriano E, Estivill X, Arbonés ML. Dyrk1A haploinsufficiency affects viability and causes development delay and abnormal brain morphology in mice. *Mol Cell Biol* 2002; 22: 6636-6647.
- García-Cerro S, Martínez P, Vidal V, Corrales A, Flórez J, Videl R, Rueda N, Arbonés ML, Martínez-Cué C. Overexpression of Dyrk1A is implicated in several cognitive, electrophysiological and neuro-morphological alterations found in a mouse model of Down syndrome. *PLoS ONE* 2014; 9(9): e106572. doi:10.1371/journal.pone.0106572.
- Hammerle B, Carnicero A, Elizalde C, Ceron J, Martinez S, Tejedor FJ. Expression patterns and subcellular localization of the Down syndrome candidate protein MNB/DYRK1A suggest a role in late neuronal differentiation. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 2277-2286.
- Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature* 2000; 405: 311-319.
- Haydar TF, Reeves RH. Trisomy 21 and early brain development. *Trends Neurosci* 2012; 35: 81-91.
- Infantino V, Castegna A, Iacobazzi F, Spera I, Scala I, Andria G, Iacobazzi V. Impairment of methyl cycle affects mitochondrial methyl availability and glutathione level in Down syndrome. *Mol Genet Metab* 2011; 102: 378-382.
- Kahlem P, Sultan M, Herwig R, Steinfath M, Balzerleit D, Eppens B, Saran NG, et al. Transcript level alterations reflect gene dosage effects across multiple tissues in a mouse model of Down syndrome. *Genome Res*. 2004;14(7):1258–1267. doi: 10.1101/gr.1951304.

- Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen XN, Kasowski M, Dai L, Grubert F, Erdman C, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12031-12036.
- Kuhn DE, Nuovo GJ, Martin MM, Malana GE, Pleister AP, Jiang J et al. Human chromosome 21-derived miRNAs are overexpressed in Down syndrome brains and hearts. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2008; 370: 473-477.
- Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EMC, Tybuliewicz VLJ. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Disease Models & Mechanisms* 2011; 4: 586-595.
- Letourneau A, Santonio FA, Bonilla X, Sailani MR, González D et al. Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. *Nature* 2014; 508: 345-352.
- Liu W, Zhou J, Liu L, Zhao C, Deng Y, Chen L et al. Disruption of neurogenesis and cortical development in transgenic mice misexpressing *Oli2*, a gene in the Down syndrome critical region. *Neurobiol Dis* 2015; 77: 106-116.
- Loudin MG, Wang J, Leung HC, Gurusiddappa S et al. Genomic profiling in Down syndrome acute lymphoblastic leukemia identifies histone gene deletions associated with altered methylation profiles. *Leukemia* 2011; 25: 1555-1563.
- Lyle R, Béna F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A, Lespinasse J, Bottani A, Dahoun S, Taine L et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 454-466.
- Millán-Sánchez M, Heyn SN, Das D, Moghadam S, Martin KJ, Salehi A. Neurobiological elements of cognitive dysfunction in Down syndrome: exploring the role of *App*. *Biol Psychiatry* 2012; 71:403-409.
- Netzer WJ, Powell C, Nong Y, Blundell J, Wong L, Duff K, Flajolet M, Greengard P. Lowering beta-amyloid levels rescues learning and memory in a Down syndrome model. *PLoS One* 2020; 5: e10943.
- Park J, Oh Y, Yoo L, Jung MS, Song WJ, Lee SH, Seo H, Chung KC. Dyrk1A phosphorylates p53 and inhibits proliferation of embryonic neuronal cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 31895-31906.
- Pereira PL, Magnol L, Sahún I, Brault V, Duchon A et al. A new mouse model for the trisomy of the *Abcg1-U2af1* region reveals the complexity of the combinatorial genetic code of Down syndrome. *Hum Molec Genet* 2009; 18: 4756-4769.
- Pritchard MA, Kola I. The 'gene dosage effect' hypothesis versus the 'amplified developmental instability' hypothesis in Down syndrome. *J Neural Transm, Suppl.* 57; 1999: 293-303.
- Salehi A, Delcroix JD, Belichenko PV, Zhan K, Wu C, Valletta JS, Takimoto-Kimura R, Kleschevnikov AM et al. Increased *App* expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron* 2006; 51: 29-42.
- Sánchez-Mut JV, Huertas D, Esteller M. Aberrant epigenetic landscape in intellectual disability. En: Dierssen M, de la Torre R (eds). *Progress in Brain Research* 2012; 197: 53-73.
- Shapiro BL. Amplified developmental instability in Down's syndrome. *Ann Hum Genet* 1975; 38: 429-437.
- Shapiro BL. Developmental instability of the cerebellum and its relevance to Down syndrome. *J Neural Transm* 2001; Supp 61:11-34.
- Shim KS, Lubec G. Drebrin, a dendritic spine protein, is manifold decreased in brains of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurosci Lett* 2002; 324: 209-212.
- Smith DJ, Stevens ME, Sudanagunta SP, Bronson RT, Makhinson M, Watabe AM, O'Dell TJ et al. Functional screening of 2 Mb of human chromosome 21q22 in transgenic mice implicates mini-brain in learning defects associated with Down syndrome. *Nat Genet* 1997; 16: 28-36.
- Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1217-1281.
- Spellman C, Ahmed MM, Dubach D, Gardiner KJ. Expression of trisomic proteins in Down syndrome models. *Gene* 2013; 512: 219-225.
- Sturgeon X, Le T, Ahmed MM, Gardiner KJ. Pathways to cognitive deficits in Down syndrome. *Prog Brain Res.* 2012;197:73-100.

- Tejedor F, Zhu XR, Kaltenbach E, Ackermann A, Baumann A, Canal I, Heisenberg M, Fischbach KF, Pongs O. Minibrain: a new protein kinase family involved in postembryonic neurogenesis in *Drosophila*. *Neuron* 1995; 14: 287-301.
- Trazzi S, Fuchs C, Valli E, Perinio G, Bartesaghi R, Ciani E. The amyloid precursor protein (APP) triplicated gene impairs neuronal precursor differentiation and neurite development through two different domains in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *Journal of Biological Chemistry* 2013; 288: 20817-20829.
- Trazzi S, Mitrugno VM, Valli E, Fuchs C, Rizzi S, Guidi S, Perini G, Bartesaghi R, Ciani E. APP-dependent up regulation of Ptch1 underlies proliferation impairment of neural precursors in Down syndrome. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1560-1573.
- Vilardell M, Rasche A, Thorman A, Maschke-Dutz E, Pérez-Jurado LA, Lehrach H, Herwig R. Meta-analysis of heterogeneous Down Syndrome data reveals consistent genome-wide dosage effects related to neurological processes. *BMC Genomics* 2011; 12: 229. doi: 10.1186/1471-2164-12-229.
- Voronov SV, Frere SG, Giovedi S, Pollina EA, Borel C, Zhang H, Schmidt C, Akeson EC, et al. Synapjanine I-linked phosphoinositide dishomeostasis and cognitive deficits in mouse models of Down's syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 9415-9420.
- Wang X, Zhao Y, Zhang X, Badie H, Zhou Y, Mu Y et al. Loss of sorting nexin 27 contributes to excitatory synaptic dysfunction by modulating glutamate receptor recycling in Down's syndrome. *Nat Med* 2013; 19: 473-480.
- Yabut O, Domagauer J, D'Arcangelo G. Dyrk1A overexpression inhibits proliferation and induces premature neuronal differentiation of neural progenitor cells. *J Neurosci* 2010; 30: 4004-4014.
- Yu T, Liu C, Belichenko P, Clapcote SJ et al. Effects of individual segmental trisomies of human chromosome 21 syntenic regions on hippocampal long term potentiation and cognitive behaviors in mice. *Brain Res* 2010; 1366: 162-171.
- Zhang L, Meng K, Jiang X, Liu C et al. Human chromosome 21 orthologous region on mouse chromosome 17 is a major determinant of Down syndrome related developmental cognitive deficits. *Hum Molec Genet* 2014; 23: 578-589.

Capítulo 3

Causas cerebrales de la disfunción cognitiva en el síndrome de Down

Causas cerebrales de la disfunción cognitiva en el síndrome de Down

INTRODUCCIÓN

Como ya se ha indicado en el anterior capítulo, todo el material biológico —no sólo los genes— contenido en los cromosomas presentes en el núcleo de las células constituye el motor del desarrollo de los organismos; su conjunto conforma el instrumento que permite que un organismo se constituya y se organice como miembro de una determinada especie. Los genes y el material que los acompaña actúan de forma estrictamente organizada, como un todo armónico. Cuando su estructura o su número se desorganizan por exceso o por defecto, aparece un desequilibrio en su acción que se traduce en trastornos objetivos manifestados en los órganos cuyo desarrollo y función tutelan. La triplicación del cromosoma 21 humano, que caracteriza al síndrome de Down, significa que los más de 500 genes y demás material biológico ubicados en dicho cromosoma poseen tres copias en lugar de dos. Actúan en exceso, se sobreexpresan y rompen el equilibrio del conjunto. En consecuencia, surge la perturbación en su organización que se manifestará en la aparición de problemas en el desarrollo de una serie de órganos y en el modo en que éstos se organizan y funcionan.

El órgano más constantemente alterado en el síndrome de Down es el cerebro. La inmensa variedad de células presentes en el sistema nervioso central, la extraordinaria complejidad de

sus funciones y su correlativa multiplicidad de conexiones, obliga a que sean muchos los genes que han de influir en su desarrollo y funcionamiento. Efectivamente, todos los cromosomas humanos poseen genes que, en mayor o menor grado, intervienen en algún momento de la vida de una neurona, en el establecimiento de sus conexiones y en el funcionamiento de sus redes. Por tanto, también el cromosoma 21 posee genes que regulan, por sí mismos o por su influencia sobre las acciones de otros genes, como hemos visto en el capítulo anterior, el funcionamiento del sistema nervioso. La disregulación provocada por el exceso de dosis génica de estos genes, consecuencia de la trisomía 21, origina de manera constante alteraciones en el desarrollo y función del cerebro que forman la base de los problemas que se manifiestan como discapacidad intelectual (v. Dierssen et al., 2009).

Precisamente por esa extraordinaria complejidad y multiplicidad de la función neuronal es por lo que la repercusión final de la trisomía del cromosoma 21 es inmensamente variada: es decir, la intensidad y las manifestaciones de la discapacidad intelectual son intrínsecamente individuales y en gran manera imprevisibles. Esto no quita para que aparezcan rasgos comunes a la mayoría de los individuos con síndrome de Down, tanto

en el modo y manera en que su cerebro forma y queda constituido a lo largo de los primeros años de la vida, como en el fenotipo conductual que se origina: es decir, las cualidades y los problemas cognitivos y conductuales.

El daño, en primer lugar, va a afectar a su desarrollo desde las primeras fases de la vida intrauterina; y en segundo lugar, va a persistir y condicionar su evolución a lo largo de la vida, incluida su vejez. Las consecuencias van a abarcar a diversas funciones del cerebro: sensoriales, motóricas, cognitivas y conductuales. Pero lo harán con una enorme variabilidad en: a) el modo en que se expresen en cada individuo, y b) la intensidad de su expresión.

Es decir, en una determinada persona con síndrome de Down puede haber predominio de la alteración cognitiva (discapacidad intelectual) sobre la sensorial; y dos personas con síndrome de Down pueden mostrar alteraciones cognitivas de intensidad muy diferente.

Junto a las alteraciones observadas durante las fases en las que el cerebro inicia su desarrollo, aparecerán a lo largo la edad adulta otras de carácter degenerativo que se manifiestan en forma de cambios neuropatológicos que recuerdan las lesiones de la enfermedad de Alzheimer, si bien sólo una parte de las personas con síndrome de Down desarrollará la demencia característica de esta enfermedad.

En el último decenio hemos sido testigos de avances fundamentales en el conocimiento de las alteraciones cerebrales en el síndrome de Down, tanto en lo que concierne al desarrollo del cerebro en sus primeras etapas que tanto han de condicionar el aprendizaje y la cognición, como en lo que concierne a su evolución durante la adultez (Dierssen, 2012; Creau, 2012). Algunos de estos avances provienen del estudio realizado en los propios cerebros humanos, pero otros muchos se deben a la aparición de modelos animales del síndrome de Down (esencialmente, el ratón),

que han permitido analizar en profundidad las características más elementales, imposibles de evaluar en el material humano. A ello se añade la multiplicación de estudios psicométricos y conductuales realizados en personas con síndrome de Down de todas las edades, que han tratado de definir con mayor exactitud la naturaleza de la disfunción cognitiva y conductual.

La exposición de este capítulo consiste en una puesta al día y actualización de las principales investigaciones neurobiológicas realizadas durante los últimos años en el síndrome de Down, en los campos de la formación del cerebro —neurogénesis, diferenciación neuronal, formación de circuitos y redes neuronales, transmisión sináptica— y de los cambios degenerativos que acontecen a lo largo de la vida. En capítulos posteriores se abordarán los fundamentos y problemas neuropsicológicos que nos expliquen las principales claves de la discapacidad en este particular síndrome.

Con el fin de comprender mejor el sentido de las investigaciones neurobiológicas, haremos primero una breve exposición de las anomalías cognitivas más frecuentes en el síndrome de Down, sin perjuicio de que éstas sean explicadas extensamente en los capítulos posteriores.

I. PROBLEMAS DURANTE EL DESARROLLO

I. Principales anomalías de carácter cognitivo en el síndrome de Down

La discapacidad intelectual es el rasgo más sobresaliente y constante del síndrome de Down. A pesar de las limitaciones del concepto coeficiente de inteligencia (CI), tantas veces discutidas, nos sirve para obtener una idea global del funcionamiento cognitivo. En las personas con síndrome de Down el CI está entre 30 y 70, con una media de 50, lo que indica que la discapacidad intelectual es de grado ligero a moderado (Flórez, 1999). En la cognición se deben distinguir diversas áreas o dominios, algunos de los cuales se encuentran afectados por el síndrome, si bien puede hacerlo en grado diferente dentro de un mismo individuo. En los niños y adultos con síndrome de Down, algunos dominios (p. ej., el vocabulario comprensivo y ciertas habilidades adaptativas) se suelen desarrollar a mayor velocidad que otros (p. ej., la memoria y, en último lugar, la función ejecutiva). Sin embargo, la velocidad de aprendizaje en su conjunto es más lenta que en el resto de la población y, como consecuencia, el CI declina con la edad (Nadel, 2003); pero debe quedar muy claro que la edad mental propiamente dicha y la capacidad de aprender siguen progresando a lo largo de la vida.

En la actualidad se acepta plenamente que la inteligencia no es un elemento unívoco sino que alberga diversas formas de inteligencia que se expresan en cada individuo de modo diferente. Por eso no es posible describir de forma simple lo que es la inteligencia en el síndrome de Down. Con todo, podemos afirmar que la discapacidad cognitiva del síndrome de Down es tanto más manifiesta cuanto más exigentes sean las tareas a ejecutar; y que las dificultades que muestran las personas para generalizar los aprendizajes o para elaborar y procesar el pensamiento abstracto, dejan su impronta negativa sobre la capacidad cognitiva. Simplificando, cabe afirmar que el

aprendizaje, determinadas formas de memoria y el lenguaje se encuentran afectados de manera particular en el síndrome de Down (Carlesimo et al., 1997; Clark y Wilson, 2003; Laws, 2002; Nadel, 1999; Tager-Flusberg, 1999).

Respecto al aprendizaje, los déficit implican tanto a algunas formas de la memoria a corto plazo como a la de largo plazo (Brown et al., 2003; Carlesimo et al., 1997; Clark y Wilson, 2003; Rast y Meltzoff, 1995; Vicari et al., 2000, 2005). Funcionan claramente peor que los demás niños en tareas de memoria explícita pero muestran una capacidad normal de aprendizaje en tareas que requieren un procesamiento de memoria implícita, lo que indica que hay una disociación funcional entre ambas formas de memoria, y eso concuerda con la diferencia que existe en los mecanismos de procesamiento de ambos tipos de memoria. De hecho, la memoria implícita está mantenida por procesos sustancialmente automáticos que exigen escasa atención, mientras que la explícita tiene que ver con el aprendizaje consciente intencional y requiere codificación de la información, estrategias de recuperación y alto grado de atención. De forma constante se ha demostrado que en el síndrome de Down existe pobre codificación de la información, alteraciones en su capacidad de recuperación o evocación (Carlesimo et al., 1997), y déficit de atención (Brown et al., 1993; Clark y Wilson, 2003; Krinsky-McHale et al., 2008), lo que explica el trastorno selectivo de la memoria explícita en bebés y en niños. E igualmente, se comprueba que las tareas que requieren un alto grado de procesamiento de la información exacerban los déficit de la memoria operativa verbal y desenmascaran las habilidades visoespaciales defectuosas en niños y adultos con síndrome de Down (Lanfranchi et al., 2004; Rowe et al., 2006; Visu-Petra et al., 2007).

Las funciones que aparecen más defectuosas en las personas con síndrome de Down son las que

dependen del hipocampo y las relacionadas con la corteza prefrontal. Entre ellas se encuentra la memoria operacional (*working memory*) a corto plazo. Es característico del síndrome de Down que la memoria operativa verbal a corto plazo sea más deficiente que la memoria operativa visual (véase capítulo 11). La capacidad de memoria visoespacial a corto plazo está relativamente conservada para tareas de control bajo, o cuando los componentes visual y espacial son probados de manera separada; pero en tareas de reconocimiento, cuando aumenta la carga de memoria o cuando se combinan las demandas visual y espacial, entonces se ve la alteración en la ejecución de las tareas en los niños con síndrome de Down, cuando se comparan con los demás niños.

Los niños preescolares funcionan peor en la tarea de recuerdo diferido del aprendizaje de un lugar, lo que indica que existe también un trastorno de la memoria espacial a largo plazo (Pennington et al., 2003). También se ha comprobado en adolescentes y en adultos con síndrome de Down un trastorno de la memoria explícita verbal y no verbal a largo plazo (Carlesimo et al., 1997; Caltagirone et al., 1990; Ellis et al., 1989). Otros estudios destacan también importantes déficit en tareas prefrontales. Por ejemplo, en habilidades para cambiar de tarea, en la capacidad de razonamiento no verbal, en la atención y memoria verbal a corto plazo, lo que indica la existencia de déficit específico en el sistema de control "ejecutivo".

Todo ello concuerda con las observaciones de que el trastorno cognitivo en el síndrome de Down, como ya se ha mencionado, está tanto más afectado cuanto mayor sea el grado de control exigido.

El lenguaje es una de las habilidades más constante y profundamente afectadas en el síndrome de Down (véase capítulo 12). Aunque la conducta pre-lenguaje como es el balbuceo/blableo parece normal en bebés con síndrome de Down, muy pronto aparecen dificultades y retrasos en el desarrollo del lenguaje relacionados con

los aspectos fonológicos y sintácticos del habla. Suelen estar más afectadas la articulación, la fonología, la imitación vocal, la longitud media de los enunciados, y la sintaxis expresiva (Hulme y MacKenzie, 1992; Rondal, 1993; Fowler et al., 1994; Kumin, 2014). A ello se suma, como ya se ha mencionado, que la memoria explícita verbal a corto plazo y la memoria operativa verbal se encuentran también alteradas.

2. Correlaciones neuroanatómicas en el trastorno cognitivo en el síndrome de Down

A la vista de lo que antecede, exponemos a continuación los datos de carácter neuromorfológico en cerebros de personas con síndrome de Down, que nos sirvan para establecer correlaciones y explicar el trastorno cognitivo propio de este síndrome. Nos basamos en la revisión, convenientemente actualizada y contrastada, de Contestabile et al. (2010).

2.1. Cerebro y regiones cerebrales

Son numerosos los estudios publicados que demuestran que el volumen del cerebro del síndrome de Down está reducido (Flórez, 1992, 1999). En efecto, los cerebros de los adultos son siempre más pequeños (reducción >20%) que los del resto de la población, incluso cuando se corrige la medida en función de su menor tamaño corporal (Kemper, 1991). Estas diferencias aparecen ya durante la gestación y aumentan en la vida postnatal. De hecho, los datos ecográficos y el análisis de los órganos en autopsia muestran que la reducción del tamaño cerebral aparece ya en los fetos con síndrome de Down de 4-5 meses y se acentúa durante los tres últimos meses de la gestación (Engidawork y Lubec, 2003; Golden y Hyman, 1994; Schmidt-Sidor et al., 1990; Wisniewski y Kida, 1994; Guilhard-Costa et al., 2006; Winter et al., 2000). También los estudios

con imágenes de resonancia magnética (MRI) muestran una reducción del ~17% del volumen cerebral postnatalmente en las personas con síndrome de Down de 10-20 años (Jernigan et al., 1993; Pinter et al., 2001b), así como en estudios de morfometría MRI mediante cuantificación voxel MRI-VBM, tanto en adultos como en adolescentes con síndrome de Down (White et al., 2003; Carducci et al., 2013).

Esta reducción del tamaño global del cerebro no se debe a una reducción generalizada sino a la dismorfia de regiones cerebrales concretas, que se aprecian en las diversas edades (Wisniewski, 1990; Wisniewski y Kida, 1994; Wisniewski et al., 1984; Wisniewski y Schmidt-Sidor, 1989), lo cual ayuda a explicar y correlacionar la alteración morfológica con la funcional. Son varios los autores que describieron la disminución de los tamaños del lóbulo frontal, tronco cerebral y cerebelo en muestras de autopsia de cerebros de niños con síndrome de Down (Blackwood y Corsellis, 1976; Colon, 1972; Crome et al., 1966; Wisniewski, 1990; Wisniewski et al., 1984).

Tanto los estudios *post mortem* como los estudios de MRI *in vivo* realizados en *adultos* muestran un patrón común caracterizado por la reducción del volumen del cerebro en su conjunto, el cerebelo, el tronco cerebral, los lóbulos frontales, parietales y temporales, el giro cingulado y otras estructuras del hipocampo, frente al aumento del giro parahipocámpico, y el volumen normal de estructuras subcorticales incluidos los ganglios basales (Zellweger, 1977; Schapiro et al., 1989; Pearlson et al., 1998; Weis, 1991; Kemper, 1991; Kesslak et al., 1994; Raz et al., 1995; Aylward et al., 1997a, b, 1999; Krasuski et al., 2002; White et al., 2003; Teipel et al., 2004). Por otra parte, en personas jóvenes con síndrome de Down los estudios de MRI *in vivo* mostraron un descenso notable en el volumen del cerebro en su conjunto, y de estructuras cerebelosas e hipocámpica, con aumento en estructuras subcorticales (Pinter et al., 2001a, b; Jernigan et al., 1993; Kates et al., 2002). Pero los datos sobre los lóbulos frontales, parietales y

temporales fueron más heterogéneos. Las razones de las discrepancias son varias. Es bien conocida la variabilidad fenotípica entre las personas con síndrome de Down, y si los grupos examinados son pequeños y con amplias diferencias en edad, se explica esta diversidad de resultados.

Por eso tiene especial interés el estudio de Carducci et al. (2013) en un grupo homogéneo de 21 niños y adolescentes con síndrome de Down, de edades entre 7 y 16 años, a los que se practicó MRI-VBM, y se emparejó con un grupo control de similares edades. El grupo con síndrome de Down mostró: (1) reducción del volumen total del cerebro, (2) reducción del volumen de la sustancia gris en el cerebelo, lóbulos frontales y región frontal de los lóbulos límbicos (giro cingulado), de los giros hipocámpales e hipocampus; (3) preservación en los lóbulos parietales, lóbulo temporal izquierdo y región sublobar derecha; (4) disminución del volumen de sustancia blanca en el cerebelo izquierdo, lóbulos frontales, lóbulos parietales, regiones sublobares y tronco cerebral izquierdo; (5) preservación de la sustancia blanca en el lóbulo temporal izquierdo y regiones temporales del lóbulo límbico izquierdo, incluido el lóbulo parahipocámpico; y (6) menor volumen del líquido cefalorraquídeo que rodea los lóbulos frontales.

Pese a algunas diferencias que se observan entre los diversos estudios realizados en cerebros humanos, aparecen elementos de confluencia que conviene destacar. Es constante la existencia de hipoplasia de determinadas regiones del *cerebelo*, ya observada en las primeras etapas, que puede ser responsable de la hipotonía, el retraso en la coordinación motora, las alteraciones de la marcha y algunas de las dificultades del habla (problemas de articulación e inteligibilidad). Es también constante la reducción de determinadas áreas en *lóbulos frontales* en particular en determinadas zonas de la *corteza prefrontal* (figura 3-1), que pueden explicar los fallos en la memoria operativa, en la capacidad cognitiva que implica la disfunción ejecutiva, en la falta de atención y en la menor capacidad para cambiar de tarea con

mayor tendencia a la conducta repetitiva. Predomina también la reducción del *hipocampo* en su globalidad y de algunas estructuras hipocámpicas en particular, como el giro dentado (figura 3-2). Pueden explicar las alteraciones en la memoria a largo plazo de tipo semántico y, dada su abundante interrelación con otras estructuras corticales, sus alteraciones contribuyen a explicar la menor capacidad cognitiva y la menor capacidad de atención. Son, precisamente, estas alteraciones que se ven de manera más constante las que se aprecian desde etapas más tempranas y permanecen o se agravan con la edad.

En cambio, son más irregulares y variables en la región parietal y temporal, donde la reducción de volumen no es constante (figura 3-3). Eso puede explicar, por ejemplo, la enorme variabilidad que se aprecia en el desarrollo del lenguaje entre unos individuos y otros.

Es notable y constante también la reducción de volumen de la sustancia blanca, si bien será variable según el área cerebral y la etapa de la vida en que se mida (Powell et al., 2014). Esta reducción es relativamente constante en el tronco cerebral, especialmente el izquierdo, a nivel de la protuberancia (Zellweger, 1977; Schapiro et al., 1989; Lai y Williams, 1989; Wisniewski, 1990; Pearlson et al., 1990; Kemper, 1991; Weis, 1991; Kesslak et al., 1994; Haler et al., 1995; Raz et al., 1995; Aylward et al., 1997a, b; Nadel, 1999; Lawlor et al., 2001; Ikeda y Arai, 2002; Carducci et al., 2013). Ello puede explicar las alteraciones observadas en los potenciales acústicos evocados que con cierta frecuencia se aprecian en el síndrome de Down.

Aunque hay algunas discrepancias entre los diversos estudios, en la tabla I se resumen las principales alteraciones observadas en las diversas etapas de la vida.

Tabla I. Alteraciones cerebrales en el síndrome de Down

Región cerebral	Infancia (0-10 años)	Adolescencia (11-18 años)	Adultez (20-40 años)	Vejez (> 50 años)
Cerebro completo	Reducido o casi normal	Reducido	Reducido	Reducido
Corteza prefrontal	Reducida	Reducida	Reducida	Reducida
Corteza parietal	Normal o reducida	Normal o reducida	Reducida	Reducida
Corteza temporal	Variable según la circunvolución y el individuo	Variable según la circunvolución y el individuo. Reducción en cíngulo	Variable según la circunvolución y el individuo. Reducción en cíngulo	Reducción en cíngulo posterior y corteza entorrina
Hipocampo	Reducido	Reducido	Reducido	Reducido
Región parahipocámpica	?	Reducido el giro hipocámpico	Aumento del giro hipocámpico	Reducida
Amígdala	Reducida	?	Reducida	Reducida
Cerebelo	Reducido	Reducido	Reducido pero variable	Reducido
Tronco cerebral	Reducido	Reducido	Variable	Reducción en locus coeruleus
Prosencéfalo basal	Casi normal	Normal	Normal	Degeneración centros basales

Lógicamente, estas modificaciones en el volumen de las diversas áreas cerebrales se deben a cambios surgidos en sus componentes celulares. Estos cambios consisten, básicamente, en:

1. Reducción en el *número* de determinadas líneas celulares, concretamente las neuronas, como consecuencia de una disminución del proceso de formación.
2. Reducción del *tamaño* global de las neuronas, concretamente del número y longitud de sus expansiones dendríticas.
3. Simultánea iniciación de los *procesos de muerte neuronal* –apoptosis– en ciertos territorios.

2.2. Células neuronales

Las anomalías morfológicas se originan como consecuencia de las modificaciones que ocurren en el nacimiento, proliferación y destino de las células cerebrales durante el desarrollo embrionario y fetal, es decir, la neurogénesis y la gliogénesis, a lo que se suma la posterior atrofia durante la vida adulta. Ciertamente, se ha comprobado un trastorno de la proliferación neuronal con hipocelularidad en la matriz germinal de los ventrículos cerebrales y diversas estructuras del hipocampo y cerebelo en fetos con síndrome de Down (Schmidt-Sidor, 1990; Contestabile et al., 2007; Guidi et al., 2008, 2011; Larsen et al., 2008), así como en la corteza (Wisniewski, 1990) (figura 3-4). Este trastorno se ve empeorado por la alteración en la especificación del destino celular, con reducción de la neurogénesis propiamente dicha, que se acompaña de un aumento en la producción de las células astrogliales. Pero debe insistirse en que estas alteraciones propias del síndrome de Down no son generalizadas en todo el cerebro: aparecen en ciertas áreas o regiones, en ciertas líneas celulares, en ciertas etapas del desarrollo; lo que indica que dependen del desequilibrio

específico de un contenido genético que tiene, a su vez, su sitio específico y su momento específico para expresarse.

El hecho de que aparezcan tan tempranamente estas anomalías neuroanatómicas en el cerebro del síndrome de Down claramente apunta a que debe existir una alteración ya durante el neurodesarrollo intrauterino, y que eso se convierte en un determinante principal de su discapacidad intelectual. Se había propuesto hace tiempo que la presencia aberrante de copias de un cromosoma podría alterar la duración del ciclo de la *mitosis celular* durante el desarrollo (Mittwoch, 1971). En consecuencia, se formuló la hipótesis de que, en el síndrome de Down, la copia extra del cromosoma 21 afectaría el ciclo celular mitótico de las células precursoras de las neuronas durante la neurogénesis. Como se ha indicado, la proliferación neurogénica de células se encuentra alterada ya en el periodo fetal del síndrome de Down, en las 17-21 semanas de gestación, como se demuestra por la reducción significativa en el número de células en división en el giro dentado del hipocampo (-65%) y en la matriz germinal ventricular (-32%) (Contestabile et al., 2007). Cuando se analizaron las proteínas expresadas a lo largo de varias etapas del ciclo celular, se apreció que la fase G2 del ciclo se encuentra prolongada en el síndrome de Down, lo que posiblemente explique la reducción en la velocidad de proliferación que aparece durante el desarrollo. Posteriores estudios demostraron, además, que también se encuentra disminuido el número de neuronas diferenciadas en el cerebro en desarrollo con síndrome de Down, mientras que no se afectan prácticamente los astrocitos dependientes de la línea de la glia (figura 3-5) (Guidi et al., 2008). Estos datos se han confirmado en estudios *in vitro* en los que se aprecia también la existencia de una neurogénesis imperfecta en el síndrome de Down. Efectivamente, los precursores neuronales aislados de cerebros de fetos con síndrome de Down y cultivados como neuroesferas originan menores números de neuronas cuando se diferencian (Bahn et al., 2002; Esposito et al., 2008).

Tal como se explica en el capítulo 5, ya en el cerebro fetal hay muerte neuronal por apoptosis. Pues bien, se ha observado un aumento de la apoptosis en el hipocampo de fetos con síndrome de Down comparada con la de la población general, lo que indica que hay una concurrencia en las causas que originan un menor número de neuronas (hipocelularidad) en los cerebros en el síndrome de Down: por una parte hay una reducción de la neurogénesis, y por otra, hay un aumento de la muerte celular programada (Guidi et al., 2008).

La siguiente cuestión es conocer: a) qué mecanismos están alterados como para comprometer la proliferación y división de las células precursoras de neuronas, la división de éstas y su posterior diferenciación y desplazamiento al sitio donde han de actuar; y b) qué factores génicos sobreexpresados en el síndrome de Down son responsables de tales alteraciones. Como se puede comprender, resulta muy difícil llevar a cabo estos estudios en cerebros humanos con síndrome de Down, por lo que la mayor parte de la información de que disponemos proviene de estudios realizados en cerebros de modelos animales, con todas sus ventajas e inconvenientes (véase capítulo 6).

Se han hallado defectos en la neurogénesis de la corteza de los ratones Ts65Dn, Ts2Cje y Ts1Cje, en donde la reducción de la proliferación de los precursores neuronales es responsable de la hipocelularidad neonatal del cortex y el retraso en la formación de la sinapsis (Chakrabarti et al., 2007; Ishihara et al., 2009; Hewitt et al., 2010). Igualmente se ha visto alteración de la neurogénesis en el hipocampo de ratones trisómicos, tanto durante el desarrollo embrionario como durante la vida adulta. Durante la neurogénesis embrionaria, el ciclo celular mitótico de los precursores neuronales de la región CA3 del hipocampo está significativamente prolongado en los ratones Ts65Dn, lo que termina por provocar un retraso en la neurogénesis (Chakrabarti et al., 2007). También el número de neuronas

granulares del giro dentado se encuentra reducido en los ratones Ts65Dn durante la vida postnatal (Insausti et al., 1998; Lorenzi y Reeves, 2006; Contestabile et al., 2007). Se aprecia un marcado descenso de células mitóticas en las crías de ratones Ts65Dn de 6 días de edad, sin cambios en el índice de mitosis, comparadas con crías normales. La proliferación de células precursoras se encuentra globalmente alterada en todas las regiones del giro dentado en crías Ts65Dn de dos días de edad. Sin embargo, esta alteración queda estrictamente localizada en el área neurogénica del hilio, incluida la capa proliferativa subgranular (Contestabile et al., 2007). Además, y de forma semejante a lo que se observa en los fetos con síndrome de Down, las células en proliferación del giro dentado en los recién nacidos Ts65Dn muestran una fase G2 prolongada y una fase M prolongada del ciclo celular. Además, el análisis de células marcadas con BrdU, con marcadores específicos de fenotipo reveló que el número de células supervivientes con fenotipo neuronal se encontraba reducido en un 15% en los ratones Ts65Dn, mientras que el número de células supervivientes con fenotipo de astrocitos era similar en los ratones Ts65Dn y en los controles, lo que indica que las alteraciones en la proliferación son selectivas para los precursores neuronales, no los gliales (Contestabile et al., 2007).

Pero en la actualidad conocemos que la neurogénesis continúa a lo largo de la etapa adulta en dos "nichos" del cerebro: el giro dentado y la zona subventricular de los ventrículos laterales. Pues bien, la neurogénesis del adulto se encuentra también alterada en los ratones trisómicos; de hecho, se ha demostrado la alteración de la proliferación de precursores neuronales en la zona subventricular del ratón adulto Ts65Dn, Ts1Cje y Ts2Cje (Bianchi et al., 2009; Ishihara et al. 2009, 2010; Hewitt et al., 2010). La reducción de la proliferación del precursor neuronal se observó también en el giro dentado de ratones tanto jóvenes como adultos (Rueda et al., 2005; Clark et al., 2006; Ishihara et al., 2009, 2010; Hewitt et al., 2010). De todo ello se deduce que

la hipocelularidad del giro dentado se debe principalmente a un defecto en la proliferación del precursor neuronal durante la neurogénesis, tanto neonatal como adulta, y que probablemente se debe a alteraciones específicas del ciclo celular.

También en el cerebelo la neurogénesis se encuentra afectada por la trisomía, como podría deducirse de la disminución del tamaño del cerebelo en las personas con síndrome de Down y sus correspondientes modelos animales (Aylward et al., 1997a; Baxter et al., 2000; Crome et al., 1966; O'Doherty et al., 2005; Olson et al., 2004b). Las células granulares conforman la población neuronal más numerosa del cerebelo y en los roedores derivan de la neurogénesis postnatal. El cerebelo del ratón Ts65Dn tiene un tamaño normal en el nacimiento, pero posteriormente se empequeñece cuando se compara con el de sus hermanos normales de la misma camada. Esto ha sido atribuido a una disminución en la respuesta de los precursores de las neuronas granulares al principal factor mitogénico del cerebelo, el 'sonic hedgehog' (Shh), y consiguientemente a una reducción en el índice de mitosis de las células progenitoras durante las fases tempranas de la neurogénesis (Roper et al., 2006).

Se ha caracterizado de forma completa el déficit proliferativo en el cerebelo del ratón Ts65Dn mediante análisis de las células proliferantes tras marcaje con BrdU durante la fase de máxima neurogénesis (es decir, día 2 postnatal) (Contestabile et al., 2009). Se apreció una reducción de hasta un 40% en los precursores proliferantes en la zona germinativa de la capa granular externa en las crías Ts65Dn, y la duración del ciclo celular aumentó a casi el doble, siendo la G1 y la G2 las fases más afectadas. Además, el número de células picnóticas aumentó ligeramente en la capa granular externa, lo que indica que los mecanismos de muerte celular contribuyeron también a la hipocelularidad. El examen de los cerebelos de ratones de 1 mes de edad a los que se inyectó BrdU en el día 2 postnatal reveló que la mayoría de los precursores se diferencian en

neuronas granulares de la capa granular interna, y que su número disminuye considerablemente en los ratones Ts65Dn en comparación con sus hermanos normales, mientras que no hay cambios en el número de astrocitos. Si se considera que las neuronas granulares y los astrocitos del cerebelo derivan de dos poblaciones distintas de precursores (Goldowitz y Hamre, 1998; Zhang y Goldman, 1996), estos resultados sugieren que, al menos en la ventana de tiempo considerada, es la proliferación de los precursores de neuronas granulares la que se ve afectada de forma selectiva en el ratón Ts65Dn.

Además, los precursores de neuronas granulares aislados del cerebelo del ratón Ts65Dn y cultivados *in vitro* despliegan una reducción en proliferación provocada por el factor mitogénico Shh (Roper et al., 2006). De igual modo, los precursores neuronales aislados del neocortex del Ts1Cje y cultivados como neuroesferas muestran una menor capacidad proliferativa, aumento de la muerte celular y aumento del número de células que se diferencian en astrocitos (Moldrich et al., 2009). Cabe preguntarse hasta qué punto este defecto en la proliferación pueda afectar a cualquier célula trisómica y represente la principal causa de la disminución de la talla corporal, los defectos del desarrollo y el envejecimiento prematuro en las personas con síndrome de Down. De hecho, en los progenitores de la cresta neural que dan origen a la mandíbula de los ratones Ts65Dn, la proliferación y respuesta al factor mitogénico Shh se encuentra también alterada en estas células (Roper et al., 2008). Y, al igual que ocurre con los fibroblastos en el síndrome de Down, los fibroblastos de la piel de los ratones Ts65Dn recién nacidos tiene menor potencia proliferativa y muestran un envejecimiento prematuro cuando están cultivados *in vitro* (Contestabile et al., 2009; de Haan et al., 1996).

El análisis se centra actualmente en conocer los mecanismos por los que la neurogénesis está perturbada en el síndrome de Down/modelos animales. Uno de los más estudiados es la llamada

vía de señalización “sonic hedgehog (Shh)”, especialmente en el cerebelo en donde la reducción de su tamaño, secundaria a la de la neurogénesis, es una constante bien comprobada. Normalmente, el Shh producido por las células de Purkinje del cerebelo activa la proliferación de las progenitoras de neuronas granulares durante el desarrollo del cerebelo; pero esta vía se encuentra alterada y deprimida en los modelos de síndrome de Down. Igualmente está deprimida la respuesta mitótica al Shh en las células progenitoras de la cresta neural de estos animales. La activación de la vía Shh promueve la actividad de los factores de transcripción Gli y las proteínas Gli que intervienen positivamente en la neurogénesis, especialmente la Gli2 que facilita la transcripción de *Mash1*, factor fundamental para estimular la proliferación neuronal. Pero esta actividad de Shh se encuentra habitualmente moderada por la acción inhibitoria del factor *Ptch1*, que se comporta como receptor del Shh. Pues bien, en las células precursoras de neuronas, tanto en el síndrome de Down como en animales trisómicos, se ha comprobado un aumento en la expresión de *Ptch1* y, dado su papel inhibitorio, no sorprende que se acompañe de una reducción de Gli2 y una disminución de la expresión de *Mash1*, lo que determinaría la influencia negativa sobre los procesos de neurogénesis (Créau, 2012; Trazzi et al., 2013). Según estos autores, el responsable primero de esta cadena de influencia negativa sobre la activación de la vía de señalización Shh sería un péptido derivado de la proteína APP (AICD: dominio intracelular del APP), proteína que se encuentra claramente sobreexpresada y abundante en el síndrome de Down ya que su gen se encuentra en el cromosoma 21. A más AICD en el núcleo, mayor formación de *Ptch1*, mayor inhibición de la vía Shh y menor promoción de la neurogénesis.

Otros genes del cromosoma 21, al estar triplemente representados, pueden también contribuir a alterar la formación neuronal. Por ejemplo, el *DYRK1A*, el *SIM2* y otros analizados en el capítulo anterior.

En resumen, existe un déficit en la neurogénesis de las células precursoras en el cerebro, y una alteración en la especificación de su destino y de su diferenciación. Estos hechos son determinantes clave para establecer el fenotipo síndrome de Down en los seres humanos y en los modelos murinos relacionados. Tales deficiencias son responsables de que exista una disminución de las células neuronales en territorios cerebrales concretos y que, consiguientemente, existan reducciones de la producción y establecimiento de las sinapsis neuronales, de las interconexiones y de la plasticidad sináptica tan crítica para responder adecuadamente a los estímulos.

2.3. Estructuras subneuronales

Además de la acción sobre el número de neuronas, los mecanismos degenerativos y los mecanismos del neurodesarrollo van a modificar estructuras clave de la neurona, como son las dendritas. Las *dendritas* representan las principales estructuras receptoras de las neuronas y las *espinas dendríticas* acogen la mayoría de las sinapsis neuronales. El desarrollo anómalo de las estructuras dendríticas se ha convertido en una marca distintiva de muchas formas de discapacidad intelectual, incluido el síndrome de Down (Benavides-Piccione et al., 2004). En efecto, la longitud y las ramificaciones de las dendritas, así como la densidad de espinas dendríticas, se encuentran reducidas en el hipocampo y en la corteza cerebral del síndrome de Down. Fue Marín-Padilla (1976) el primero en describir anomalías morfológicas en las espinas dendríticas en la corteza motora de un niño de 19 meses con síndrome de Down, en el que las neuronas piramidales poseían espinas inusualmente largas entremezcladas con espinas muy cortas y segmentos dendríticos sin espinas (figura 3-6). Posteriormente el hallazgo fue confirmado y ampliado por diversos investigadores (Becker et al., 1986; Ferrer y Gullotta, 1990; Schulz y Scholz, 1992; Suetsugu y Mehraein, 1980; Takashima et al., 1981). Estas anomalías dendríticas se van

adquiriendo progresivamente durante el desarrollo, y se hacen más evidentes a lo largo de los meses de vida postnatal. De hecho, en los primeros meses la ramificación dendrítica puede aparecer normal e incluso aumentada en fetos y recién nacidos, pero ello contrasta con imágenes de los cambios degenerativos que se observan en niños mayores con síndrome de Down.

En los sujetos normales, la arborización dendrítica cortical y el número de espinas se eleva desde el nacimiento hasta los 15 años de edad y, a partir de los 20, comienza a disminuir lentamente; en cambio, la arborización dendrítica y las espinas aumentan sólo pobremente en los niños con síndrome de Down y rápidamente degeneran en los adultos (Takashima et al., 1989, 1994). De forma constante, los niveles de drebrina, una proteína implicada en la regulación de la morfología de las espinas y en la plasticidad sináptica, se encuentran disminuidos en la corteza frontal y temporal de los pacientes con síndrome de Down (Shim y Lubec, 2001). Similares anomalías dendríticas y espinosas se han observado en el modelo de ratón Ts65Dn (figura 3-7).

A la vista del papel que juegan las espinas dendríticas como estructuras esenciales para establecer las sinapsis interneuronales y conformar la plasticidad de los circuitos sinápticos (Kasai et al., 2003; Sorra y Harris, 2000), resulta lógico postular que las alteraciones en estos microcompartimentos neuronales han de impactar decisivamente sobre la actividad neuroquímica y funcional de las redes y sistemas neuronales.

3. Problemas sinápticos y trastorno cognitivo en el síndrome de Down

Como ya se ha indicado previamente, en la base de varias de las dificultades cognitivas que están presentes en las personas con síndrome de Down subyacen los defectos en las funciones relacionadas con el hipocampo (Pennington et al.,

2003); algo que se observa de manera constante en los modelos murinos de síndrome de Down. El sistema hipocámpico es fundamental para el aprendizaje y la memoria, y es el sitio en el que se establecen las diferentes formas de plasticidad sináptica a largo plazo que son cruciales para la formación de la memoria, su consolidación, su almacenamiento, su recuperación y su reconsolidación. En este contexto, las alteraciones morfológicas que se han encontrado en las espinas dendríticas del hipocampo de modelos animales indican que puedan ser responsables de posibles modificaciones en las propiedades fisiológicas de las sinapsis, es decir, en la calidad de la transmisión sináptica. Debido a las dificultades intrínsecas para realizar determinados experimentos en el cerebro de una persona con síndrome de Down, los estudios se han realizado en modelos animales, una vez comprobada la similitud de alteraciones en una y otra especie. Un modo de analizar la calidad de la plasticidad sináptica en el hipocampo es el registro y medición de la potenciación a largo plazo.

Normalmente la transmisión sináptica se analiza mediante el registro del potencial eléctrico generado en el proceso de la transmisión (potencial de acción), que se mide a nivel de la neurona receptora del estímulo. Este potencial registra una subida (despolarización) que muestra una pendiente de ascenso (v. figura 1-9). Cuando el estímulo excitador alcanza una determinada intensidad, la pendiente de la respuesta (potencial postsináptico excitador) crece notablemente y este crecimiento permanece durante un tiempo prolongado. Significa que, como consecuencia del estímulo, la transmisión sináptica queda firmemente establecida y permite que el nivel de las respuestas se mantenga alto. Queda creada y mantenida una buena vía de transmisión. A este fenómeno es a lo que denominamos potenciación a largo plazo (LTP). Actualmente aceptamos que la presencia de LTP indica presencia de plasticidad, y como la LTP es mensurable, su medida es un indicador del grado de plasticidad. Como neurotransmisor máximo responsable de este

fenómeno se considera al glutamato que, mediante la activación de sus receptores AMPA y NMDA, facilita la entrada de Ca^{2+} en la neurona receptora del estímulo y la generación de vías de señalización que promoverán la permanencia y persistencia del circuito estimulador.

Pero el equilibrio informativo que se genera y transmite a través de las redes neuronales, base sustancial de la neuroplasticidad necesaria para promover y mantener la cognición y la memoria, exige el contrapeso de mecanismos inhibidores. Efectivamente, junto a la LTP existe un fenómeno que es como su espejo en imagen inversa, la depresión a largo plazo o LTD, cuyo neurotransmisor máximo responsable es el ácido γ -aminobutírico (GABA). Ambos procesos actúan simultánea y recíprocamente mediante la activación de sus respectivos receptores situados en puntos distintos de las membranas del aparato dendrítico y de sus espinas.

Pues bien, en el hipocampo de diversos modelos murinos del síndrome de Down se han apreciado defectos en la plasticidad sináptica. Se ha observado, por ejemplo, disminución de la LTP y aumento de la LTD en la región CA1 del hipocampo medidas en rebanadas obtenidas de ratones Ts65Dn. Estas alteraciones surgen como consecuencia de modificaciones en los mecanismos de inducción y mantenimiento de la LTP, y ocurre tanto en ratones Ts65Dn jóvenes (2 meses) como viejos (9 meses) (Siarey et al., 1997; 1999). También aparece un marcado fallo en la inducción de LTP en el giro dentado de ratones Ts65Dn y Ts1Cje (Belichenko et al., 2007; Fernández et al., 2007; Kleschevnikov et al., 2004; Martínez-Cué et al., 2013), que se ha atribuido a una menor activación de los receptores glutamato NMDA o a una mayor acción inhibitoria de los sistemas GABA. Puede ser consecuencia de las modificaciones que aparecen en la densidad y estructura de las espinas dendríticas, antes señaladas, que condicionan una inversión del equilibrio entre las influencias excitadoras e inhibitorias (Dierssen, 2012), a favor de las influencias inhibitorias GABA.

La hipótesis del predominio de la acción inhibitoria GABA en el hipocampo trisómico por fallo de la LTP en el giro dentado y en la región CA1 del hipocampo se vio apoyada por el hecho de que la aplicación de un antagonista del receptor GABA_A, la picrotoxina, restauraba la LTP; es decir, el exceso de acción inhibitoria GABAérgica restringe la activación sináptica mediada por los receptores NMDA y eso es lo que provoca el fallo de la LTP (Belichenko et al., 2007; Costa y Grybko, 2005; Kleschevnikov et al., 2004). Posteriores estudios han reforzado esta idea al conseguir la mejoría de la LTP y de sus correlatos funcionales como son la memoria y el aprendizaje en los ratones Ts65Dn, mediante la aplicación de fármacos que modulan negativamente a receptores específicos del GABA_A como es el $\alpha 5$ (Martínez-Cué et al., 2013). En consecuencia, se ha propuesto que la alteración de la plasticidad sináptica del hipocampo en los ratones modelo de síndrome de Down proviene del desequilibrio entre la neurotransmisión excitadora e inhibitoria.

Las mismas alteraciones se han comprobado en las influencias excitadoras e inhibitorias que llegan a la región CA3 del hipocampo, así como en su conectividad intrínseca (Hanson et al., 2007). Se ha visto un desequilibrio entre las influencias extrínsecas y la red interna de autoasociación, lo que dificulta la capacidad de la red de CA3 para discriminar entre diversas representaciones y realizar una correcta separación de patrones. Esta anomalía en la asociación de conexiones repercute en el debilitamiento de la separación de patrones y en la disminución de la capacidad de memoria (Bennett et al., 1994). Lo notable es que este concepto es coherente con lo que sucede en las personas con síndrome de Down, que muestran una deficiencia en el aprendizaje de patrones viso-objetos (Vicari et al., 2005) y una alteración en la memoria verbal debida a las limitaciones de la capacidad de memoria (Nichols et al., 2004; Purser y Jarrold, 2005).

En resumen, la plasticidad sináptica y la conectividad interneuronal son los correlatos

neurobiológicos de los procesos cognitivos de aprendizaje y memoria (Benfenati, 2007). La anomalía de la anatomía sináptica, originada por la reducción de neuronas y de sus ramificaciones dendríticas y espinas, condiciona las modificaciones de los circuitos que representan las bases neurofisiológicas del trastorno cognitivo en el síndrome de Down. Esta opinión se ve apoyada por la demostración de que hay una fuerte correlación entre los déficit de la LTP que se demuestran *in vitro* e *in vivo* y la alteración del funcionamiento en las tareas cognitivas que dependen del hipocampo. La reducción de la plasticidad sináptica ocurre *in vivo* y se relaciona con el descenso en el nivel de ejecución en los tests de conducta. La disminución de la influencia inhibitoria restaura tanto la LTP como los resultados de los tests de aprendizaje y memoria (Belichenko et al., 2007; Martínez-Cué et al., 2013; Morice et al., 2008; O'Doherty et al., 2005;).

4. Alteraciones neuroquímicas

Tanto en las personas con síndrome de Down como en los modelos animales de este síndrome se han demostrado alteraciones en varios neurotransmisores, así como cambios en la expresión y función de sus receptores. Tales alteraciones pueden ser responsables de la aparición de los otros fenotipos como son los defectos de la neurogénesis, de la transmisión sináptica y de la cognición. Los estudios en cerebros humanos son necesariamente limitados. Los modelos animales están permitiendo profundizar en el análisis de la neurotransmisión química, ofreciendo una perspectiva cada vez más completa cuya descripción se expone ampliamente en el capítulo 6.

Se ha demostrado que los niveles de dopamina, taurina e histamina se encuentran alterados en los cerebros de fetos y de adultos con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Whittle et al., 2007; Schneider et al., 1997; Wisniewski et al., 1991; Yates et al., 1986).

El ácido γ -aminobutírico (GABA) se encuentra reducido en los fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2007), pero, tal como se predijo al observar un aumento de la actividad inhibitoria en el cerebro trisómico, se apreció un incremento en el número de neuronas inhibitorias de los ratones Ts65Dn debido a la sobreexpresión de los genes *Olig1* y *Olig2* (Chakrabarti et al. 2010; Perez-Cremades et al., 2010). Además, se ha sugerido que el aumento de la liberación presináptica de GABA puede ser responsable de la aparición de potenciales postsinápticos inhibitorios que se ha apreciado en estos ratones (Kleschevnikov et al., 2012).

Se han descrito diversas alteraciones en la expresión de diversas subunidades del receptor GABA. En las neuroesferas obtenidas de fetos con síndrome de Down, se ha apreciado una regulación al alza de la subunidad $\alpha 2$ y a la baja de las subunidades $\alpha 5$ y $\beta 3$ del receptor GABAA (Bhattacharyya et al., 2009).

Se sabe que la actividad GABAA regula la proliferación, migración, diferenciación e integración de las neuronas que se van generando (Tozuka et al., 2005; Ge et al., 2006; Earnheart et al., 2007). Por tanto, el aumento de la inhibición mediada por GABAA (demostrada al menos en el modelo de ratón Ts65Dn, ver capítulo 6), podría estar implicado en las alteraciones de la proliferación y supervivencia que se aprecian en estos animales; alteraciones que son reparadas cuando se modula negativamente mediante fármacos la actividad de este receptor (Martínez-Cué et al., 2013).

El incremento de inhibición en la condición trisómica se debe también a alteraciones de la transmisión excitadora. Aunque se aprecian niveles similares de glutamato en los fetos con y sin síndrome de Down, se han encontrado niveles bajos de aspartato y glutamato en diversas áreas del cerebro adulto con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Schneider et al., 1997). Tales déficits podrían ser responsables de la reducción de la transmisión

sináptica analizada por la potenciación a largo plazo (LTP).

Se ha descrito déficit de serotonina (5-HT) en la corteza frontal de fetos (Whittle et al., 2007) y en cerebros adultos con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Yates et al., 1986). La 5-HT influye sobre la neurogénesis, la diferenciación neuronal, el desarrollo dendrítico, mielinización axónica y sinaptogénesis (Whitaker-Azmitia, 2001), por lo que la reducción de este neurotransmisor en los cerebros fetales y adultos del síndrome de Down puede contribuir a la alteración de los fenotipos neuromorfológicos y cognitivos.

También se ha implicado al receptor 5-HT_{1A} en la regulación de la neurogénesis (Malberg et al., 2000; Santarelli et al., 2003; Encinas et al., 2006). Se ha descrito una reducción de los niveles del receptor 5-HT_{1A} en el cerebro síndrome de Down al nacimiento (Bar-Peled, 1991), en neuroesferas del hipocampo y en el hipocampo de ratones Ts65Dn recién nacidos (Bianchi et al., 2010). Por tanto, la disminución de la expresión de tales receptores puede también contribuir a los problemas de neurogénesis que vemos en estos ratones.

Se ha encontrado déficit del sistema colinérgico en fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2007), y reducción de la actividad colinoacetiltransferasa (enzima sintetizadora de acetilcolina) en cerebros de adultos (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997). Conforme avanza la edad, hay una marcada pérdida de terminaciones colinérgicas en el hipocampo (Schliebs y Arendt, 2011), como consecuencia de la pérdida de neuronas colinérgicas en los núcleos del telencéfalo basal.

Los niveles de noradrenalina (NA) son normales en los cerebros de fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2007) pero están reducidos en los de adultos (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997), probablemente a causa de la degeneración neuronal en el locus coeruleus (Mann et al.,

1985; Coyle et al., 1986). Los cerebros síndrome de Down envejecidos muestran una muy importante reducción en la producción, tanto basal como estimulada por agentes noradrenérgicos, de AMPc (Lumbreras et al., 2006).

La NA participa también en la neurogénesis: su aumento o disminución repercute positiva o negativamente en la neurogénesis, respectivamente (Duman et al., 2006). Por tanto, la alteración de la transmisión NA en la condición trisómica puede influir también sobre el trastorno de la neurogénesis hipocámpica del adulto. Además, es bien conocida la relación entre las aferencias noradrenérgicas desde el locus coeruleus a las neuronas del hipocampo y el aprendizaje contextual.

Ha quedado bien confirmado el papel de las neurotrofinas (NT) en la supervivencia, diferenciación y plasticidad sináptica de las neuronas (Chao et al., 1998, 2006; Sofroniew et al., 2001; Campenot et al., 2004). Por consiguiente, cualquier alteración en su expresión perturbará muchos aspectos del neurodesarrollo.

Se ha observado en el hipocampo de fetos con síndrome de Down una reducción en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) (Guedj et al., 2009), así como en la expresión de BDNF y del receptor tirosina cinasa (TrkB) en la corteza cerebral de fetos con síndrome de Down (Toiber et al., 2010).

Conclusión

Podemos concluir que, de acuerdo con los datos obtenidos en la especie humana y los abundantes resultados analizados en los modelos animales, el fenotipo propio del síndrome de Down en lo que respecta al desarrollo y estructura de su cerebro deriva de la deficiente neurogénesis de las células precursoras en el cerebro, así como de las alteraciones en la especificación de su destino y de su diferenciación celular. Debido

a la temprana aparición en la vida, se piensa de manera generalizada que estas alteraciones pueden ser originadas a partir de las anomalías en los procesos propios del neurodesarrollo fundamental prenatal, como es la neurogénesis. De ahí proviene la reducción en el número de neuronas y, consiguientemente, las alteraciones de la sinaptogénesis, la formación de redes neurales y la plasticidad sináptica.

El conjunto de todo ello ha de provocar un trastorno en el procesamiento de la información, especialmente de aquella que ha de ser utilizada en las regiones cerebrales que se encuentran más afectadas como son el hipocampo, la corteza prefrontal, el cerebelo y el lóbulo temporal.

II. COROLARIO: ¿EXISTE UN FENOTIPO CONDUCTUAL EN EL SÍNDROME DE DOWN?

I. La especificidad del fenotipo

Como hemos analizado, la trisomía 21 origina perturbaciones concretas en el desarrollo y conformación del sistema nervioso central; perturbaciones que se inician ya en el período fetal y que se hacen crecientemente visibles conforme el desarrollo avanza en las etapas finales de la vida fetal y en los primeros meses/años de la vida postnatal. Estas alteraciones se expresan en la forma de presencia de un menor número de neuronas, de prolongaciones dendríticas, de espinas y de conexiones interneuronales; es decir, en una menor densidad y extensión de redes neuronales. Hemos visto también que las alteraciones propias de la trisomía 21 no se extienden de manera indeterminada y difusa por todo el cerebro sino que se localizan en ciertas áreas o regiones del sistema nervioso, en particular el lóbulo temporal medial que incluye en su interior el hipocampo, la corteza prefrontal y el cerebelo.

las personas con síndrome de Down muestran un fenotipo orgánico que las identifica —con toda la variabilidad interindividual que se quiera—, también poseen un fenotipo cognitivo/conductual que las diferencia de otros síndromes o situaciones que cursan con discapacidad intelectual (Flórez, 1992; Hodapp y Dykens, 2004; Flórez y Ruiz, 2006; Fidler y Nadel, 2007; Edgin et al., 2012). Conocerlo en toda su extensión tiene el inmenso valor de proporcionar métodos de intervención ajustados a las necesidades de cada individuo.

Nyhan acuñó el término de fenotipo conductual. La Asociación para el estudio de los fenotipos conductuales propuso la siguiente definición consensuada: Un patrón característico de anomalías motoras, cognitivas, lingüísticas y sociales que se asocia de manera consecuente con un trastorno biológico. Dykens avanzó una definición clínica de fenotipo conductual: las personas con un determinado síndrome reflejan determinadas consecuencias en su conducta y desarrollo con mayor probabilidad que las personas que no tienen dicho síndrome (citado en Fletcher et al., 2010). No es sencillo definir y describir el fenotipo cognitivo/conductual en un síndrome tan complejo como es el síndrome de Down. Porque, pese a que

Del hecho de que exista una especificidad en la distribución de la presencia de alteraciones morfológicas se deriva la posibilidad de que exista una especificidad del fenotipo cognitivo/conductual propio del síndrome de Down. Es decir, así como

su diagnóstico y conocimiento de su etiología son simples, ya hemos visto la extraordinaria complejidad con que los genes en exceso interactúan, originando así una gran variabilidad en los síntomas orgánicos. A ello debe sumarse la marcada influencia de los factores ambientales —nutrición, educación, entorno— sobre el propio desarrollo cerebral, algo que aparece como elemento fundamental y único para cada individuo. Como afirma Silverman (2007), la actuación y ejecución de tareas de un concreto individuo se ven influenciadas por el desarrollo biológico, por un lado, y por la formación y experiencias, por otro; de modo que el aprendizaje no sólo afecta a los procesos cognitivos sino también a la propia función y estructura del cerebro.

Pero, y esto es de gran trascendencia, el perfil cognitivo de las personas con síndrome de Down no es una foto fija sino que evoluciona constantemente, con períodos de avance, interrupción e incluso declive a lo largo de la vida. Si no se tienen en cuenta, pueden cometerse errores de diagnóstico y de intervención. Pese a las alteraciones estructurales que hemos analizado, propias del síndrome de Down, el sistema nervioso muestra su plasticidad y sigue desarrollándose, especialmente en respuesta a las influencias del ambiente. Es decir, determinados fallos cognitivos o conductuales que apreciamos en las primeras edades —p. ej., escasa atención, falta de motivación, fallos de memoria operativa, poca orientación, escasa constancia— pueden ser sustancialmente mejorados si se aplica la apropiada intervención. El problema está en que, si no se ponen en marcha los programas de intervención para mejorar la motivación, la atención, la comunicación y la constancia, impedimos que el desarrollo cerebral evolucione positivamente, y eso va a penalizar posteriores progresos en el aprendizaje.

El hecho de que las principales alteraciones cerebrales anteriormente analizadas se ubiquen en la corteza prefrontal, lóbulo temporal medial y cerebelo, significa que el mayor problema reside

en las estructuras de desarrollo más tardío. Son ahí donde se ven afectados los mecanismos de la neurogénesis, tanto prenatal como postnatal, la diferenciación neural y el establecimiento de conexiones y redes interneuronales. Desconocemos las razones por la que la sobreexpresión génica del cromosoma 21 afecta fundamentalmente a las fases más tardías del desarrollo neural. Analizaremos las consecuencias cognitivas y conductuales de la alteración de una determinada región cerebral de una manera general para marcar el fenotipo conductual de las personas con síndrome de Down. En otros capítulos profundizaremos las principales características afectadas.

Es preciso subrayar, sin embargo, que la etiología no es un destino (Schalock et al., 2011). Es decir, una persona con síndrome de Down puede mostrar, o puede que no muestre, alguna o todas las condiciones que habitualmente se asocian a este diagnóstico. Esto refleja la variabilidad inherente a una población de personas con el mismo genotipo y el grado en que la expresión del genotipo se ve influido por la epigenética y los factores ambientales.

2. Funciones del lóbulo temporal medial

El lóbulo temporal medial (LTM) contiene varias áreas diferentes, cada una de las cuales puede desempeñar un papel especializado en el procesamiento de las diversas formas de memoria y determinados aspectos de la percepción. Se ha de distinguir el hipocampo, la corteza entorrinal, la corteza perirrinal y la corteza parahipocámpica. Y dentro del hipocampo, el giro dentado, el subículo y las áreas CA1, CA2 y CA3. El LTM conforma una estructura en la que convergen informaciones de muy diverso tipo que provienen de sus correspondientes áreas sensoriales.

Lógicamente, la información visual constituye un elemento sensorial de extraordinaria

importancia. Esta información es particularmente compleja porque exige reconocer con nitidez un objeto, situarlo en el entorno en que se encuentre, percibir los colores, dotarlo de la cualidad tridimensional, distinguir su movimiento, etc. La información sobre el objeto viene procesada por la vía visual ventral que incluye la corteza perirrinal y proyecta preferentemente a la corteza entorrinal lateral y de allí al hipocampo. La corteza parahipocámpica codifica la localización espacial o las escenas visuales que acceden por la vía visual dorsal. Dentro del hipocampo, el giro dentado y CA3 están implicados en tareas de memoria que requieren separación espacial, mientras que CA1 y subículo lo están en la detección de estímulos novedosos y navegación espacial. En el síndrome de Down, el procesamiento de la información visual a lo largo de sus vías dorsal y ventral parecen estar indemnes; el problema surge cuando esta información ha de ser procesada en el propio hipocampo o en sus áreas circundantes. Como ya se ha indicado, los estudios de resonancia magnética muestran de manera constante una reducción de la densidad de sustancia gris en el hipocampo y alteración de su microestructura, con reducción de la neurogénesis, disminución de las ramificaciones dendríticas en la corteza temporal y áreas CA1, CA2 y CA3, y retraso de la mielinización. El giro dentado parece el más afectado.

Lógicamente, estas modificaciones estructurales en el LTM son responsables de ciertas alteraciones en la memoria, identificadas en los niños pequeños con síndrome de Down. Muestran problemas relacionados con el recuerdo de la ubicación de los objetos, o la memoria de acontecimientos, o de listas de objetos vistos, o el reconocimiento de objetos en distintos contextos. Algunas de estas tareas exigen la actividad del hipocampo, otras exigen además las de otras regiones limítrofes como la corteza perirrinal. La adecuada intervención consigue mejorar mediante ejercicios la memoria visual, hasta el punto de que se convierte en un relativo punto fuerte del

fenotipo del síndrome de Down, especialmente si se compara con la memoria auditiva.

3. Funciones prefrontales

Como hemos visto, los estudios de neuroimagen en personas con síndrome de Down, de todas las edades, muestran claramente reducciones de volumen en diversas áreas de la corteza prefrontal y de la corteza cingulada.

Las funciones de la corteza prefrontal y, en particular, la memoria operacional y la función ejecutiva tienen enorme importancia en la función cognitiva, en las adquisiciones académicas y en la conducta. La corteza prefrontal cumple diversas funciones como son nuestra capacidad para manipular la información tan diversa que nos llega, planificar las tareas de cada día y adaptarnos convenientemente a las exigencias cambiantes de nuestro entorno. Son funciones diversas, algunas de las cuales se agrupan bajo el término de funciones ejecutivas, que comprenden: 1) la capacidad de retener la información en la mente y manipularla (memoria operativa), 2) la capacidad de inhibir acciones para las que se hubiera establecido ya la tendencia a producir una determinada respuesta (control inhibitorio), y 3) la capacidad para cambiar con flexibilidad de un tipo de respuesta a otro. Posiblemente, estos tres factores de la función ejecutiva están interrelacionados pero son independientes. Es posible que en las primeras edades todos ellos se manifiesten unidos, y sólo con el desarrollo se vayan expresándose de manera independiente.

Las personas adultas en las que se han lesionado los lóbulos frontales pueden mostrar efectos diversos que se suelen agrupar en dos tipos de síndromes: el abúlico, en el que se aprecia una pérdida de iniciativa, creatividad y concentración, y el desinhibido en el que, por el contrario, surge un exceso en la conducta, impulsividad y

falta de previsión. En los primeros, las lesiones se concentran en la corteza frontal anterior; en los segundos las lesiones están en la corteza orbital y medial. La memoria operativa está relacionada con la corteza prefrontal dorsolateral, y requiere también la actividad de la corteza cingulada anterior para tareas que exijan resolución de estímulos conflictivos (flexibilidad para cambiar).

En las personas con síndrome de Down, las alteraciones estructurales de la corteza prefrontal son probablemente más difusas, no están concentradas en una localización precisa. Por tanto, las consecuencias cognitivas y conductuales son también más imprecisas y, por supuesto, muy variables entre un individuo y otro. De hecho, pueden adoptar ciertos rasgos o aspectos que comprendan matices tanto de índole “abúlico” como “desinhibido”. Es constante el déficit que se aprecia en los distintos test que evalúan la memoria operativa, especialmente cuando la información progresa por la vía auditiva, la atención y la flexibilidad para el cambio (Brown et al., 2003; Edgin et al., 2010; Lanfranchi et al., 2004, 2010; Visu-Petra et al., 2007; Rowe et al., 2006; Zelazo et al., 1996). Más variable es el déficit en la capacidad de control inhibitorio.

Todo ello apunta a la necesidad de aplicar la adecuada intervención desde la infancia para ejercitar y mejorar todas estas funciones.

4. Funciones cerebelosas

El cerebelo es probablemente la estructura afectada de manera más constante en el síndrome de Down, como se ha comprobado repetidas veces tanto en autopsia como en los estudios de imagen por resonancia magnética. Lo mismo se ha observado en los modelos animales. Ya en la gestación, el volumen total del cerebelo es más reducido por la afectación de la sustancia gris, consiguiente a la menor neurogénesis de la

capa granular externa (Guidi et al., 2011). Esta reducción se mantiene en la niñez y en la edad adulta, por afectación preferente de las células granulares.

Tradicionalmente se ha relacionado al cerebelo con funciones motoras, como por ejemplo el equilibrio y el tono muscular. La frecuente hipotonía o las limitaciones en la agilidad y coordinación de los movimientos corporales y en especial de los dedos, observadas en el síndrome de Down, tendría su explicación en este menor desarrollo del cerebelo. Pero en la actualidad se considera que el cerebelo interviene también marcadamente en otras funciones de rango superior, como el lenguaje, la cognición visuoespacial y la memoria operativa. El cerebelo tiene una estructura claramente modular, formando bucles bien diferenciados entre sus diversos lóbulos y las regiones corticales y subcorticales. El desarrollo de los hemisferios cerebelosos no es homogéneo, siendo más retrasado el posterior que el anterior. El anterior parece estar relacionado con las funciones motoras y el posterior con las funciones cognitivas de rango superior.

Los estudios de Menghini et al. (2011) sobre la densidad de sustancia gris en el cerebelo de adolescentes con síndrome de Down es particularmente interesante. Observaron una reducción en la densidad de sustancia gris en la región posterior del cerebelo y, en cambio, un aumento en la región anterior. De hecho, comprobaron una correlación positiva entre la densidad regional de sustancia gris en el cerebelo posterior y las capacidades lingüísticas y de memoria operativa. De manera más específica, la densidad regional de sustancia gris en el cerebelo posterior izquierdo correlacionó positivamente con la capacidad de comprensión léxica; la de áreas bilaterales con las capacidades morfosintácticas; y la del cerebelo posterior izquierdo con la capacidad de memoria operativa. Los adolescentes con síndrome de Down que mostraron mejor capacidad de comprensión lingüística mostraban una mayor densidad de sustancia gris en el cerebelo

posterior, y a la inversa, quienes tenían menor habilidad lingüística, mostraron valores más bajos de densidad de sustancia gris cerebelosa. Todo ello guarda relación con datos experimentales y clínicos que muestran cómo diversas lesiones del cerebelo posterior afectan en mayor o menor grado algunos aspectos de la capacidad lingüística y la memoria operativa.

El cerebelo participa de forma considerable en la expresión verbal del lenguaje, como se ha demostrado tanto a partir de las lesiones del cerebelo como mediante estudios con neuroimagen funcional. Ackerman (2008) dota al cerebelo de un doble papel dentro del dominio de la actividad verbal. En primer lugar, contribuye a marcar y facilitar la velocidad del lenguaje en la sucesión de fonemas y sílabas, y a señalar variaciones prosódicas en la emisión verbal gracias a las cuales se alargan o acentúan con cambios de tono las sílabas y palabras, dotando al fraseo del contenido emocional más apropiado. En conjunto, el cerebelo parece esculpir la organización temporal de las emisiones verbales, regulando la velocidad del fraseo y el énfasis de sus contenidos.

En segundo lugar, el cerebelo participa en la organización temporal del lenguaje en silencio o encubierto, el llamado lenguaje interno; se trata de un código verbal que es prearticulatorio, necesario como elemento preparatorio de la actividad motora verbal. La longitud del fraseo, la intercalación de frases y paréntesis dentro del discurso verbal, exige una programación previa —por otra parte, muy personal— en la que la actividad del cerebelo parece jugar un destacado papel.

Dado que las personas con síndrome de Down muestran de manera constante una reducción del volumen y estructura del cerebelo, lo aquí señalado explica la relativa pobreza verbal que se aprecia en muchas de ellas. Su capacidad de programación verbal está reducida, como se deduce de la cortedad y brevedad de muchas de sus frases. No suelen modular las emisiones para destacar el perfil emocional de lo expresado,

sino que prevalece la monotonía. Es frecuente que muestren la disartria atáxica que caracteriza a muchas lesiones cerebelosas. La dificultad que muestran a veces para iniciar las palabras, entre el atasco y el tartamudeo, es otro de los rasgos que les caracteriza. Obviamente, en el lenguaje del síndrome de Down hay algo más que un déficit cerebeloso. Su insuficiencia se suma a la que deriva de los problemas funcionales de las demás estructuras cerebrales que dirigen la planificación y ejecución de la actividad motora verbal, como veremos a continuación.

También se ha comprobado en modelos murinos la reducción del desarrollo del cerebelo, si bien los resultados varían según el modelo concreto analizado. Especial interés tiene el hallazgo de que en el modelo Ts65Dn aparece un déficit concreto en la respuesta de los precursores de las células granulares a un factor mitogénico del cerebelo, el *Sonic hedgehog* (Shh), lo que lleva a una disminución del índice mitótico de las células progenitoras durante las primeras fases de la neurogénesis de este grupo de neuronas. La aplicación exógena de un producto que se comporta como activador agonista de la vía Shh, el SAG I.I, estimula la división de los precursores de las células granulares en el cerebelo y mejora ampliamente la estructura del cerebelo. Esta normalización estructural corrige varios déficit cognitivos observados en el ratón trisómico relacionados con la memoria y el aprendizaje, no así funciones estrictamente relacionadas con el funcionalismo motor, como por ejemplo el reflejo óculo-vestibular.

5. Funciones lingüísticas

Los problemas de habla y lenguaje son rasgos particularmente característicos del fenotipo de las personas con síndrome de Down. Su compleja naturaleza y la diversa forma de manifestarse en cada individuo hacen particularmente difícil correlacionar causa cerebral con efecto funcional.

Los problemas relacionados con la adquisición de vocabulario y el desarrollo de la gramática, la morfosintaxis y la pragmática del lenguaje, así como la variedad de fenómenos disártricos, aparecen con distinta intensidad en las personas con síndrome de Down. Son ampliamente analizados en el capítulo 12.

Para empezar, los estudios de resonancia magnética funcional han comprobado algo que los estudios clínicos ya habían puesto de manifiesto: la variedad de regiones implicadas en el habla y lenguaje, superando con creces el sencillo modelo de los centros de Broca (circunvolución frontal inferior) y Wernicke (circunvolución temporal superior) como centros de la expresión y la comprensión verbales, respectivamente. En la actualidad sabemos que son muchos más los centros y áreas cerebrales que participan en la recepción y expresión verbales: circunvolución angular, algunas regiones prefrontales, la corteza cingulada, algunas regiones temporo-parietales, y regiones del cerebelo y de los ganglios basales (Binder et al., 1997). El grado en que se encuentran afectada una o más de estas unidades cerebrales por la trisomía 21 es enormemente diverso y repercutirá con mayor o menor intensidad sobre una o más de las propiedades del habla. A ello ha de sumarse la alteración que puede haber —también diversa— en las estructuras “periféricas” que intervienen en el habla y lenguaje, como son los órganos que componen la función auditiva desde el oído externo al interno, la boca y la lengua, la estructura y función de las vías respiratorias superiores e inferiores, el tono, energía y sincronización de los músculos respiratorios.

Es muy posible que, por sus especiales características, las áreas nerviosas de las personas con síndrome de Down que intervienen en el procesamiento del lenguaje, tanto receptivo como expresivo, no sean idénticas ni se comporten del mismo modo que las de las personas del resto de la población. En el capítulo siguiente mostramos estudios que abordan esta cuestión mediante resonancia magnética funcional. La plasticidad

cerebral en el síndrome de Down es capaz de utilizar recursos capaces de comprometer a otras áreas cerebrales para la ejecución de una determinada función. Eso no significa que la sustitución sea perfecta pero al menos ayuda a conseguir un resultado funcionalmente aceptable.

Bibliografía

- Ackerman H. Cerebellar contributions to speech production and speech perception: psycholinguistic and neurobiological perspectives. *Trends in Neurosciences* 2008; 31: 265-272
- Aylward EH, Habbak R, Warren AC, Pulsifer MB, Barta PE et al. Cerebellar volume in adults with Down syndrome. *Arch Neurol* 1997; 54, 209–212.
- Aylward EH, Habbak R, Warren AC, et al (1997a). Cerebellar volume in adults with Down syndrome. *Arch Neurol* 54: 209-212.
- Aylward EH, Li Q, Habbak QR, Warren A, et al (1997b). Basal ganglia volume in adults with Down syndrome. *Psychiatry Res* 74:73-82.
- Aylward EH, Li Q, Honeycutt NA, Warren AC, Pulsifer MB et al. MRI volumes of the hippocampus and amygdala in adults with Down's syndrome with and without dementia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 564–568.
- Bahn S, Mimmack M, Ryan M., Caldwell MA, Jauniaux E, Starkey M, Svendsen CN. Neuronal target genes of the neuron-restrictive silencer factor in neurospheres derived from fetuses with Down's syndrome: a gene expression study. *Lancet* 2002; 359: 310–315.
- Bar-Peled O, Gross-Isseroff R, Ben-Hur H, Hoskins I, Groner Y, Biegon A. Fetal human brain exhibits a prenatal peak in the density of serotonin 5-HT1A receptors. *Neurosci Lett* 1991; 127: 173-176.
- Bhattacharyya A, McMillan E, Chen SI, Wallace K, Svendsen CN. A critical period in cortical interneuron neurogenesis in Down syndrome revealed by human neural progenitor cells. *Dev Neurosci* 2009; 31: 497-510.
- Bianchi P, Ciani E, Guidi S, Trazzi S, Felice D, Grossi G, Fernandez M, Giuliani A, Calza L, Bartesaghi

- R. Early pharmacotherapy restores neurogenesis and cognitive performance in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Neurosci* 2010b; 30: 8769-8779.
- Baxter LL, Moran TH, Richtsmeier JT, Troncoso J, Reeves RH. Discovery and genetic localization of Down syndrome cerebellar phenotypes using the Ts65Dn mouse. *Hum Mol Genet*; 9: 195-202.
- Becker LE, Armstrong DL, Chan F. 1986 Dendritic atrophy in children with Down's syndrome. *Ann Neurol* 2000; 20: 520-526.
- Belichenko PV, Kleschevnikov AM, Salehi A, Epstein CJ, Mobley WC. Synaptic and cognitive abnormalities in mouse models of Down syndrome: exploring genotype-phenotype relationships. *J Comp Neurol* 2007; 504: 329-345.
- Benavides-Piccione R, Ballesteros-Yáñez I, de Lagrán MM, Elston G et al. On dendrites in Down syndrome and DS murine models: a spiny way to learn. *Prog Neurobiol* 2004; 74: 111-126.
- Benavides-Piccione R, Dierssen M, Ballesteros-Yáñez I, Martínez de Lagrán M et al. Alterations in the phenotype of neocortical pyramidal cells in the *Dyrk1A*^{+/-} mouse. *Neurobiol Dis* 2005; 20: 115-122.
- Benfenati F. Synaptic plasticity and the neurobiology of learning and memory. *Acta Biomed* 2007; 78: 58-66.
- Bennett MR, Gibson WG, Robinson J. Dynamics of the CA3 pyramidal neuron autoassociative memory network in the hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1994; 343: 167-187.
- Bianchi P, Ciani E, Guidi S, Trazzi S, Felice D et al. Early pharmacotherapy restores neurogenesis and cognitive performance in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Neurosci* 2010; 30: 8769-8799.
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 1997; 17: 353-362.
- Blackwood W, Corsellis JAN. Greenfield's Neuropathology. Yearbook Medical, Chicago 1976
- Brown JH, Johnson MH, Patterson SJ, Gilmore R, Longhi E, Karmiloff-Smith A. Spatial representation and attention in toddlers with Williams syndrome and Down syndrome. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1037-1046.
- Caltagirone C, Nocentini U, Vicari S. Cognitive functions in adult Down's syndrome. *Int J Neurosci* 1990; 54: 221-230.
- Campanot RB, McInnis BI. Retrograde transport of neurotrophins: fact and function. *J Neurobiol* 2004; 58: 217-229.
- Carducci F, Onorati P, Condoluci C, Di Gennaro G, Quarato PP, Pierallini A, Sarà M, Miano S, Cornia R, Albertini G. Whole-brain voxel-based morphometry study of children and adolescents with Down syndrome. *Funct Neurol* 2013; 28: 19-28.
- 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.
- Chakrabarti L, Galdzicki Z, Haydar TF. Defects in embryonic neurogenesis and initial synapse formation in the forebrain of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2007; 27: 11483-11495.
- Chakrabarti L, Best TK, Cramer NP, Carney RS, Isaac JT, Galdzicki Z, Haydar TF. Olig1 and Olig2 triplication causes developmental brain defects in Down syndrome. *Nat Neurosci* 2010; 13: 927-934.
- Chao M, Casaccia-Bonnel P, Carter B, Chittka A, Kong H, Yoon SO. Neurotrophin receptors: mediators of life and death. *Bran Res Rev* 1998; 26: 295-301.
- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci*; 2006, 110: 167-173.
- Clark D, Wilson GN. Behavioral assessment of children with Down syndrome using the Reiss psychopathology scale. *Am J Med Genet* 2003; 118: 210-216
- Colon E.. The structure of cerebral cortex in Down syndrome. *Neuropediatrie* 1972; 3: 362-376.
- Contestabile A, Fila T, Bartesaghi R, Ciani E. Cell cycle elongation impairs proliferation of cerebellar granule cell precursors in the Ts65Dn mouse, an animal model for Down syndrome. *Brain Pathol* 2009; 19: 224-237.
- Contestabile A, Fila T, Ceccarelli C, Bonasone P, Bonapace L, Santini D et al. Cell cycle alteration and decreased cell proliferation in the hippocampal

- dentate gyrus and in the neocortical germinal matrix of fetuses with Down syndrome and in Ts65Dn mice. *Hippocampus* 2007; 17: 665–678.
- Contestabile A, Benfenati F, Gasparini L. Communication breaks-down. From neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome. *Prog Neurobiol* 2010; 91: 1-12.
- Costa AC, Grybko MJ. Deficits in hippocampal CA1 LTP induced by TBS but not HFS in the Ts65Dn mouse: a model of Down syndrome. *Neurosci Lett* 2005; 382: 317–322.
- Coyne JT, Oster-Granite ML, Gearhart JD. The neurobiologic consequences of Down syndrome. *Brain Res Bull* 1986; 16: 773-787.
- Créau N. Molecular and cellular alterations in Down syndrome: toward the identification of targets for therapeutics. *Neural Plasticity* 2012; doi:10.1155/2012/171639.
- Crome L, Cowie V, Slater E. A statistical note on cerebellar and brain stem weight in Mongolism. *J Ment Defic Res* 1966; 10: 69–72.
- de Haan JB, Cristiano F, Iannello R, Bladier C, Kelnner MJ, Kola I. Elevation in the ratio of Cu/Zn-superoxide dismutase to glutathione peroxidase activity induces features of cellular senescence and this effect is mediated by hydrogen peroxide. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 283–292.
- Dierssen M, Herault Y, Estivill X. Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiol Rev* 2009; 89: 887-920.
- Dierssen M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nature Rev Neurosci* 2012; 13: 844-858.
- Duman RS, Nagakawwa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836-844.
- Earnheart JC, Schweizer C, Crestani F. et al. GABAergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states. *J Neurosci* 2007; 27, 3845-3854.
- Edgin JO, Mason GM, Allman MJ, Capone GT, DeLeon I, Maslen C et al. Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *J Neurodevel Disord* 2010; 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; 54: 406–417.
- Edgin JO, Mason GM, Spanò G, Fernández A, Nadel L. Human and mouse model cognitive phenotypes in Down syndrome: implications for assessment. En: M Dierssen, de la Torre R (eds.). *Progr Brain Res* 2012; 197: 123-151.
- Ellis NR, Woodley-Zanthos P, Dulaney CL. Memory for spatial location in children, adults, and mentally retarded persons. *Am J Ment Retard* 1989; 93: 521–526.
- Encinas JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8233-8238
- Engidawork E, Lubec G. Molecular changes in fetal Down syndrome brain. *J Neurochem* 2003; 84: 895–904.
- Esposito G, Imitola J, Lu J, De Filippis D, Scuderi C, Ganesh VS et al. Genomic and functional profiling of human Down syndrome neural progenitors implicates S100B and aquaporin 4 in cell injury. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 440–457.
- Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, Nguyen J, Blank M, Malenka RC, Garner CC. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nat Neurosci* 2007; 10: 411–413.
- Ferrer I, Gullotta F. Down's syndrome and Alzheimer's disease: dendritic spine counts in hippocampus. *Acta Neuropathol* 1990; 79: 680–685.
- Fidler DJ, Nadel L. Education and children with Down syndrome: neuroscience, development, and intervention. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007; 13: 262-271.
- Fletcher R, Loschen E, Stavrakaki C, First M (eds.). *DM-ID Manual de diagnóstico-Discapacidad intelectual. Guía clínica para el diagnóstico de enfermedades mentales en personas con discapacidad intelectual.* Down España, Madrid 2010.
- Flórez J. Neurologic abnormalities. En: *Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome.* Pueschel SM, Pueschel JK, ed. Paul Brookes Pub., Baltimore 1992, pág. 159-173.
- Flórez J. Patología cerebral y sus repercusiones cognitivas en el síndrome de Down. *Siglo Cero* 1999; 30 (3): 29-45.
- Flórez J, Ruiz E. El síndrome de Down. En: *Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones.* FEAPS, ed.. Madrid 2006, pág. 47-76.

- Fowler AE, Gelman R, Gleitman LR. The course of language learning in children with Down syndrome: Longitudinal and language level comparisons with young normally developing children. En: Tager-Flusberg, H. (Ed.), *Constraints of Language Acquisition*. Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1994, pp. 91–140.
- Ge S, Goh ELK, Sailor KA, Kitabatake Y, Ming G, Song H. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 2006; 439: 589-593.
- Godridge H, Reynolds GP, Czudek C, Calcutt NA, Benton M. Alzheimer-like neurotransmitter deficits in adult Down's syndrome brain tissue. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 775-778.
- Golden JA, Hyman BT. Development of the superior temporal neocortex is anomalous in trisomy 21. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994; 53: 513–520.
- Goldowitz D, Hamre K. The cells and molecules that make a cerebellum. *Trends Neurosci* 1998; 21: 375–382.
- Guedj F, Sebric C, Rivals I, Ledru A, Paly E, Bizot JC, Smith D, Rubin E, Guillet B, Arbones M, Delabar JM. Green tea polyphenols rescue brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PLoS One*, 2009. 4: e4606.
- Guidi S, Bonasoni P, Caccarelli C, Santini D, Gualtieri F, Ciani E, Bartesaghi R. Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol* 2008; 18: 180–197.
- Guidi S, Ciani E, Bonasoni P, Santini D, Bartesaghi R. Widespread proliferation impairment and hypocellularity in the cerebellum of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol* 2011; 21: 361-373
- Guihard-Costa AM, Khung S, Delbecq K, Menez F, Delezoide AL. Biometry of face and brain in fetuses with trisomy 21. *Pediatr Res* 2006; 59: 33–38.
- Haler RJ, Chueh D, Touchette P et al. Brain size and cerebral glucose metabolic rate in non-specific mental retardation and Down syndrome. *Intelligence* 1995; 20: 191-210.
- Hanson JE, Blank M, Valenzuela RA, Garner CC, Madison DV. The functional nature of synaptic circuitry is altered in area CA3 of the hippocampus in a mouse model of Down's syndrome. *J Physiol* 2007; 579: 53–67.
- Hewitt CA, Ling KH, Merson TD, Simpson KM, Ritchie ME, King SL, Pritchard MA, Smyth GK, Thomas T, Scott HS, Voss AK. Gene network disruptions and neurogenesis defects in the adult Ts1Cje mouse model of Down syndrome. *PLoS One*. 2010 Jul 16;5(7):e11561. doi: 10.1371/journal.pone.0011561.
- Hodapp R M, Dykens EM. Genética y fenotipo conductual en la discapacidad intelectual: su aplicación a la cognición y a la conducta problemática (1ª Parte). *Rev Síndrome de Down* 21: 134-149, 2004.
- Hulme C, MacKenzie S. *Working Memory and Severe Learning Difficulties*. Erlbaum, Hove, UK, 1992.
- Ikedda M, Arai Y. Longitudinal changes in brain CT scans and development of dementia in Down's syndrome. *Eur Neurol* 2002; 47: 205-208
- Insausti A, Megías M, Crespo D, Cruz-Orive LM, Dierssen M, Tobeña A, Flórez J. Hippocampal volume and neuronal number in Ts65Dn mice: a murine model of Down syndrome. *Nurosci Letters* 1998; 253: 175-178.
- Ishihara K, Amano K, Takaki E, Ebrahim AS, Shimohata A et al.. Increased lipid peroxidation in Down's syndrome mouse models. *J Neurochem* 2009; 110: 1965-1976.
- Ishihara K, Amano K, Takaki E, Shimohata A, Sago H, Epstein CJ et al. Enlarged brain ventricles and impaired neurogenesis in the Ts1Cje and Ts2Cje mouse models of Down syndrome. *Cereb Cortex* 2010; 20: 1131-1143.
- Jernigan TL, Bellugi U, Sowell E, Doherty S, Hesselink JR. Cerebral morphologic distinctions between Williams and Down syndromes. *Arch Neurol* 1993; 50: 186–191.
- Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, Yasumatsu N, Nakahara H. Structure stability function relationship of dendritic spines. *Trends Neurosci* 2003; 26: 360–368.
- Kates WR, Folley BS, Lanham DC, Capone GT, Kaufmann WE. Cerebral growth in Fragile X syndrome: review and comparison with Down syndrome. *Microsc Res Tech* 2002; 57: 159–167.
- Kemper TL.. Down syndrome. En: *Cerebral Cortex*. Peters A, Jones EJ. (Eds.). Plenum Press, 1991; pp. 511–526.
- Kesslak JP, Nagata SF, Lott I, Nalcioglu O. Magnetic resonance imaging analysis of age-related changes

- in the brains of individuals with Down's syndrome. *Neurology* 1994; 44: 1039–1045.
- Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Villar AJ, Epstein CJ, Malenka RC, Mobley WC. Hippocampal long-term potentiation suppressed by increased inhibition in the Ts65Dn mouse, a genetic model of Down syndrome. *J Neurosci* 2004; 24: 8153–8160.
- Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Gall J, George L, Nosheny R, Maloney MT, Salehi A, Mobley WC. Increased efficiency of the GABAA and GABAB receptor-mediated neurotransmission in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Neurobiol Dis* 2012; 45: 683–691.
- Krasuski JS, Alexander GE, Horwitz B, Rapoport SI, Schapiro MB. Relation of medial temporal lobe volumes to age and memory function in nondemented adults with Down's syndrome: implications for the prodromal phase of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 74–81.
- Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Kittler P, Silverman W. Selective attention deficits associated with mild cognitive impairment and early stage Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 369–386.
- Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Silverman WP. Changes in explicit memory associated with early dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46: 198–208.
- Kumin L. Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres. Fundación Iberoamericana Down21. Santander 2014.
- Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 1989; 46: 849–853.
- Lanfranchi S, Cornoldi C, Vianello R. Verbal and visuospatial working memory deficits in children with Down syndrome. *A. J Ment Retard* 2004; 109: 456–466.
- Lanfranchi S, Jerman O, Dal Pont E, Alberti A, Vianello R. Executive function in adolescents with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 308–319.
- Larsen KB, Laursen H, Graemb N, Samuelsen GB, Bogdanovic N, Pakkenberg B. Reduced cell number in the neocortical part of the human fetal brain in Down syndrome. *Ann Anatomy* 2008; 190: 421–427.
- Lawlor BA, McCarron M, Wilson G, et al. Temporal lobe-oriented CT scanning and dementia in Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiat* 2001; 16: 427–429.
- Laws G. Working memory in children and adolescents with Down syndrome: evidence from a colour memory experiment. *J Child Psychol Psychiat* 2002; 43: 353–364.
- Lumbreras M, Baamonde C, Martínez-Cué C, Lubec G, Cairns N, Sallés J, Dierssen M, Flórez J. Brain G protein-dependent signaling pathways in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Amino Acids* 2006; 31:449-456.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20:9104-9110.
- Mann DM, Yates PO, Marcyniuk B, Ravindra CR. Pathological evidence for neurotransmitter deficits in Down's syndrome of middle age. *J Ment Defic Res* 1985; 29: 125-135.
- Marin-Padilla M. Pyramidal cell abnormalities in the motor cortex of a child with Down's syndrome: a Golgi study. *J Comp Neurol* 1976; 16: 63–81.
- Martínez-Cué C, Martínez P, Rueda N, Vidal R, García S, Vidal V, Corrales A, et al. Reducing GABA-A $\alpha 5$ receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2013; 33: 3953-3966.
- Menghini D, Costanzo F, Vicari S. Relationship between brain and cognitive processes in Down syndrome. *Behav Genet* 2011; 41: 381-393.
- Mittwoch U. Mongolism and sex: a common problem of cell proliferation? *J Med Genet* 1971; 9: 92–95.
- Moldrich RX, Dauphinot L, Laffaire J, Vitalis T, Héralut Y, Beart PM et al. Proliferation deficits and gene expression dysregulation in Down's syndrome (TslCje) neural progenitor cells cultured from neurospheres. *J Neurosci Res* 2009; 87: 3143-3152.
- Morice E, Andraea LC, Cooke SF, Vanes L, Fisher EM, Tybulewicz VL, BlissTV. Preservation of long-term memory and synaptic plasticity despite short-term impairments in the Tcl mouse model of Down syndrome. *Learn Mem* 2008; 15: 492–500.
- Nadel L. Down syndrome in cognitive neuroscience perspective. En: Tager-Flusberg H (Ed),

- Neurodevelopmental Disorders. MIT Press, Cambridge, MA 1999.
- Nadel L. Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective. *Genes Brain Behav.* 2003; 2: 156–166.
- Nichols S, Jones W, Roman MJ, Wulfeck B, Delis DC, Reilly J, Bellugi U. Mechanisms of verbal memory impairment in four neurodevelopmental disorders. *Brain Lang* 2004; 88: 180–189.
- O'Doherty A, Ruf S, Mulligan C, Hildreth V, Errington ML et al. An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. *Science* 2005; 309: 2033–2037.
- Olson LE, Roper RJ, Baxter LL, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH. Down syndrome mouse models Ts65Dn, Ts1Cje, and Ms1Cje/Ts65Dn exhibit variable severity of cerebellar phenotypes. *Dev Dyn* 2004; 230: 581–589.
- Pearlson GD, Breiter SN, Aylward EH, Warren AC, Grygorcewicz M, Frangou S, Barta PE, Pulsifer MB. MRI brain changes in subjects with Down syndrome with and without dementia. *Dev Med Child Neurol.* 1998 40: 326–34.
- Pennington BF, Moon J, Edgin J, Stedron J, Nadel L. The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Child Dev* 2003; 74: 75–93.
- Perez-Cremades D, Hernandez S, Blasco-Ibañez JM, Crespo C, Nacher J, Varea E. Alteration in inhibitory circuits in the somatosensory cortex of Ts65Dn mice, a model for Down's syndrome. *J Neural Trans* 2010; 117: 445–455.
- Pinter JD, Brown WE, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high resolution MRI study. *Neurology* 2001a; 56: 972–974.
- Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone GT, Reiss AL. Neuroanatomy of Down's syndrome: a high-resolution MRI study. *Am J Psychiatry* 2001b. 158, 1659–1665.
- Powell D, Caban-Holt A, Jicha G, Robertson W, Davis R, et al. Frontal white matter integrity in adults with Down syndrome with and without dementia. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 1562–1569.
- Purser HR, Jarrold C. Impaired verbal short-term memory in Down syndrome reflects a capacity limitation rather than atypically rapid forgetting. *J Exp Child Psychol* 2005; 91: 1–23.
- Rast M, Meltzoff AN. Memory and representation in young children with Down syndrome. Exploring deferred imitation and object permanence. *Dev Psychopathol* 1995; 7: 393–407.
- Raz N, Torres IJ, Briggs SD, Spencer WD, Thornton AE et al. Selective neuroanatomic abnormalities in Down's syndrome and their cognitive correlates: evidence from MRI morphometry. *Neurology* 1995; 45: 356–366.
- Risser D, Lubec G, Cairns N, Herrera-Marschitz M. Excitatory amino acids and monoamines in parahippocampal gyrus and frontal cortical pole of adults with Down syndrome. *Life Sci* 1997; 60: 1231–1237.
- Rondal JA. 1993 Exceptional cases of language development in mental retardation: The relative autonomy of language as a cognitive system. En: *Constraints of Language Acquisition*. Tager-Flusberg, H. (Ed.), Erlbaum, Hillsdale, NJ, 1993 pp. 155–174.
- Roper RJ, Baxter LL, Saran NG, Klinedinst DK, Beachy PA, Reeves RH. Defective cerebellar response to mitogenic Hedgehog signaling in Down syndrome mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103, 1452–1456.
- Roper RJ, VanHorn JF, Cain CC, Reeves RH. A neural crest deficit in Down syndrome mice is associated with deficient mitotic response to Sonic hedgehog. *Mech Dev* 2008; 126: 212–219.
- Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down's syndrome. *Br J Clin Psychol* 2006; 45: 5–17.
- Rueda N, Mostany R, Pazos A, Flórez J, Martínez-Cué C. Cell proliferation is reduced in the dentate gyrus of aged but not young Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Neurosci Letters* 2005; 380: 197–201.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, Weisstaub N, Lee J, Duman R, Arancio O, Belzung C, Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805–809.
- Schalock RL (ed.). *Discapacidad intelectual: definición, clasificación y sistemas de apoyo*. 11ª ed. Alianza Editorial, Madrid 2011.

- Schapiro MB, Luxenberg JS, Kaye JA, Haxby JV, Friedland RP, Rapoport SI. Serial quantitative CT analysis of brain morphometrics in adult Down's syndrome at different ages. *Neurology* 1989; 39: 1349-1353
- Schliebs RI, Arendt T. Cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res* 2011; 221: 555-563.
- Schmidt-Sidor B, Wisniewski KE, Shepard TH, Sersen EA. Brain growth in Down syndrome subjects 15 to 22 weeks of gestational age and birth to 60 months. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 181-190.
- Schneider C, Risser D, Kirkner L, Kitzmüller E, Cairns N, Prast H, Singewald N, Lubec G. Similar deficits of central histaminergic system in patients with Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 1997; 222: 183-186.
- Schulz E, Scholz B. Neurohistological findings in the parietal cortex of children with chromosome aberrations. *J Hirnforsch* 1992; 33: 37-62.
- Shim SK, Lubec G. Drebrin, a dendritic spine protein, is manifold decreased in brains of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurosci Lett* 2002; 324: 209-212.
- Siarey RJ, Carlson EJ, Epstein CJ, Balbo A, Rapoport SI, Galdzicki Z. Increased synaptic depression in the Ts65Dn mouse, a model for mental retardation in Down syndrome. *Neuropharmacology* 1999; 38: 1917-1920.
- Siarey RJ, Stoll J, Rapoport SI, Galdzicki Z. Altered long-term potentiation in the young and old Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Neuropharmacology* 1997; 36: 1549-1554.
- Silverman W. Down syndrome: cognitive phenotype. *Ment Retard Devel Disabil Res Rev* 2007; 13: 228-236.
- Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 1217-1281.
- Sorra KE, Harris KM. Overview on the structure, composition, function, development and plasticity of hippocampal dendritic spines. *Hippocampus* 2000; 10: 501-511.
- Suetsugu M, Mehraein P. Spine distribution along the apical dendrites of the pyramidal neurons in Down's syndrome. *Acta Neuropathol (Berl)* 1980; 50: 207-210.
- Sylvester PE. The hippocampus in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1983; 27: 227-236.
- Tager-Flusberg H. Language development in atypical children. En: *The Development of Language*. Barret M. (Ed). UCL Press, London, 1999. pp. 311-348.
- Takashima S, Becker LE, Armstrong DL, Chan F. Abnormal neuronal development in the visual cortex of the human fetus and infant with Down's syndrome. A quantitative and qualitative Golgi study. *Brain Res* 1981; 225: 1-21.
- Takashima S, Ieshima A, Nakamura H, Becker LE. Dendrites, dementia and the Down syndrome. *Brain Dev* 1989; 11: 131-133.
- Takashima S, Iida K, Mito T, Arima M. Dendritic and histochemical development and ageing in patients with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1994; 38: 265-273.
- Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H. Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by MRI with voxel-based morphometry. *Brain* 2004; 127: 811-824.
- Toiber D, Azkona G, Ben-Ari S, Toran N, Soreq H, Dierssen M. Engineering DYRK1A overdosage yields Down syndrome-characteristic cortical splicing aberrations. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 348-359.
- Tozuka Y, Fukuda S, Namba T, Seki T, Hisatsune T. GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron* 2005; 47: 803-815.
- Trazzi S, Fuchs C, Valli E, Perini G, Bartesaghi R, Ciani E. The amyloid precursor protein (APP) triplicated gene impairs neuronal precursor differentiation and neurite development through two different domains in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Biol Chem*. 2013; 288: 20817-20829.
- Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Implicit and explicit memory: a functional dissociation in persons with Down syndrome. *Neuropsychologia* 2000; 38: 240-251.
- Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Visual and spatial long-term memory: differential pattern of impairments in Williams and Down syndromes. *Dev Med Child Neurol* 2005; 47: 305-311.
- 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; 51: 942-952.
- Weis S. Morphometry and magnetic resonance imaging of the human brain in normal controls and Down's syndrome. *Anat Rec*. 1991;231: 593-598.
- Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull* 2001; 56: 479-485.
- White NS, Alkire MT, Haier RJ. A voxel-based morphometric study of nondemented adults with Down syndrome. *Neuroimage* 2003; 20: 393 -403
- Whittle N, Sartori SB, Dierssen M, Lubec G, Singewald N. Fetal Down syndrome brains exhibit aberrant levels of neurotransmitters critical for normal brain development. *Pediatrics* 2007; 120: 1465-1471.
- Winter TC, Ostrofsky AA, Komarniski CA, Uhrich SB. Cerebellar and frontal lobe hypoplasia in fetuses with trisomy 21: usefulness as combined US markers. *Radiology* 2000; 214: 533-538.
- Wisniewski KE. Down syndrome children often have brain with maturation delay, retardation of growth, and cortical dysgenesis. *Am. J. Med. Genet.* 1990 Suppl 7: 274-281.
- Wisniewski KE, Kida E. Abnormal neurogenesis and synaptogenesis in Down syndrome. *Dev Brain Dysfunct* 1994; 7: 289-301.
- Wisniewski KE, Laure-Kamionowska M, Wisniewski HM. Evidence of arrest of neurogenesis and synaptogenesis in brains of patients with Down's syndrome. *N Engl J Med* 1984; 311: 1187-1188.
- Wisniewski KE, Schmidt-Sidor B. Postnatal delay of myelin formation in brains from Down syndrome infants and children. *Clin. Neuropathol* 1989; 8: 55-62.
- Wisniewski KE, Bobinski M. Hypothalamic abnormalities in Down syndrome. *Clin Biol Res* 1991; 373: 153-167.
- Yates CM, Simpson J, Gordon A. Regional brain 5-hydroxytryptamine levels are reduced in senile Down's syndrome as in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*; 1986: 11: 189-192.
- Zelazo PD. The Dimensional Change Card Sort (DCCS): A method of assessing executive function in children. *Nature Protocols* 2006; 1: 297-301.
- Zellweger H. The prenatal diagnosis of anomalies and other pathological conditions. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1977; 66: 836-41
- Zellweger H. Down syndrome. En: *Handbook of Clinical Neurology*. Vinken PJ, Bruyn GW (Eds). New York, Elsevier Press. 1977
- Zhang L, Goldman JE. Generation of cerebellar interneurons from dividing progenitors in white matter. *Neuron* 1996; 16: 47-54.
- Zigman WB, Schupf N, Sersen E, Silverman W. 1996 Prevalence of dementia in adults with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard* 100, 403-412.

Organización de redes neuronales en el cerebro del síndrome de Down

Organización de redes neuronales en el cerebro del síndrome de Down

I. Morfología cerebral en el síndrome de Down

Son ya numerosos los estudios que demuestran con métodos diversos que el cerebro de las personas con síndrome de Down, en su conjunto, tiene un volumen más pequeño que el del resto de la población, de lo que correspondería por su talla (ver capítulo 3). Ello se debe a que posee un menor número de neuronas, y éstas se encuentran, además, menos desarrolladas: poseen menos prolongaciones, con lo que se establecen menos contactos sinápticos interneuronales. Esta reducción no es generalizada y homogénea por todo el cerebro sino que se circunscribe de manera preferente a unas determinadas regiones y áreas, en especial el cerebelo, la corteza prefrontal, el hipocampo y determinadas circunvoluciones del lóbulo temporal (Contestabile et al., 2010). La disminución neuronal es consecuencia de que, en los momentos críticos, se generan menos células, es decir, hay un déficit en la proliferación neuronal, algo que se observa ya en las primeras semanas del período fetal. Tras el nacimiento, las neuronas responden también con menor intensidad a los estímulos externos que son los que promueven el desarrollo y división de todo el aparato de dendritas con sus espinas en los primeros meses de la vida extrauterina — es decir, todo el aparato encargado de recibir la información que proviene de otras neuronas—, y del aparato neurítico y sus prolongaciones que

es el que emite la información hacia otras neuronas mediante el contacto múltiple con ellas.

Este conjunto de limitaciones en el aparato neuronal del cerebro es consecuencia de la trisomía; pero la intensidad con que se muestra varía mucho de unas personas con síndrome de Down a otras, tanto en el grado de disminución como en el modo con que dicha disminución se distribuye por el cerebro. Eso explica la enorme diversidad con que la discapacidad intelectual en su conjunto se expresa y se manifiesta, y la variedad que observamos en las distintas habilidades de cada individuo.

Todas las funciones cerebrales —sensoriales, motoras, cognitivas, conductuales— son el resultado de la actividad de las neuronas. Pero éstas no funcionan de manera aislada sino que conforman intrincadas redes y circuitos perfectamente establecidos, gracias a los cuales se van originando los elementos responsables de la percepción, la conciencia, el conocimiento, etc. Cuanto más compleja sea la función a desarrollar, más complicada y extensa será la red neuronal responsable de poner en marcha y mantener dicha función. Estas redes, por otra parte, no limitan su actividad a un área o sitio concreto del cerebro sino que lo habitual es que abarque amplias áreas en los dos hemisferios cerebrales, tanto más cuanto más compleja sea la función a desarrollar. No es lo mismo oír una única nota

musical en un solo tono que un acorde, o una sucesión de acordes, o una melodía; u oír el sonido de una única letra que el de una sílaba o un morfema, una palabra, una frase, un relato... A mayor complejidad de «entradas» sensoriales, más amplias son las áreas estimuladas e implicadas. Si la función no se limita a recibir una entrada e interpretarla sino que, además, debe responder a ella cognitivamente y ejecutivamente, tomando decisiones, entran en juego muchas más redes neuronales perfectamente coordinadas, que se despliegan por extensas zonas de los dos hemisferios del cerebro.

Conocida en sus líneas más generales la arquitectura estructural, tanto microscópica como macroscópica, del cerebro en el síndrome de Down, hemos de acercarnos a conocer su estructura funcional como base de su organización y funcionamiento. Lógicamente, si el número de unidades neuronales y de sus conexiones está reducido en ciertas zonas del cerebro del síndrome de Down, hemos de aceptar que las redes y circuitos que conforman tendrán una menor extensión, una menor capacidad organizativa, o una menor capacidad para delimitar su propia identidad en relación con otras áreas o regiones, lo que constituye la base del decremento en la expresión de determinadas habilidades. Cuanto más compleja sea la programación y ejecución de una tarea, que exija la participación amplia y difusa, pero bien delimitada, de uno o más de los territorios cerebrales afectados, mayor probabilidad habrá de que aparezcan dificultades (Flórez, 2014).

El análisis electroencefalográfico del cerebro de las personas con síndrome de Down muestra una disminución de la amplitud de los ritmos alfa sincronizados, lo que sugiere que hay una alteración en la sincronización de neuronas corticales (Babiloni et al., 2010). Pero son las modernas técnicas de neuroimagen, por ejemplo mediante resonancia magnética, tractografía, etc., las que permiten analizar con mayor precisión las áreas cerebrales (figura 4-1). La resonancia magnética

funcional, permite, además analizar las áreas que son activadas cuando una persona es sometida a estímulos sensoriales concretos y los procesa, o cuando ha de elaborar respuestas, sean de carácter cognitivo o motor. Estas técnicas permiten medir el flujo sanguíneo, o el consumo de O_2 , o el consumo de glucosa, parámetros todos ellos que se relacionan positivamente con la actividad bioeléctrica activada en los correspondientes centros nerviosos por los diversos estímulos (figura 4-2). Más modernamente se están aplicando métodos que también analizan la organización de las redes cerebrales en situaciones basales o de reposo, lo que se denomina la conectividad funcional (Biswal et al., 1995).

Todas estas técnicas están siendo ya utilizadas en estudios específicos sobre el cerebro en el síndrome de Down, aunque todavía a escala limitada, lo que nos ayudará a penetrar en su interior, comprender mejor su funcionamiento y compararlo con el de personas que no tienen síndrome de Down, de la misma edad cronológica o de la misma edad mental. La gran pregunta es: ¿Existen patrones atípicos de organización funcional de las redes neuronales, que expliquen algunas de sus dificultades?

2. Conectividad funcional en el síndrome de Down

Hasta hace unos pocos años, se visualizaban las funciones cerebrales cuando se las estimulaba; es decir, se observaba cómo respondían ante determinados estímulos (visuales, acústicos, etc.), o cómo se activaban al realizar determinadas tareas físicas o mentales. Pero más recientemente se han desarrollado técnicas de análisis de las imágenes de resonancia magnética funcional basadas en lo que se denomina “conectividad funcional”, que permiten obtener información en ausencia de estímulo.

La conectividad funcional medida por resonancia magnética (fcMRI) se desarrolló a partir de la

observación de que las regiones cerebrales que están relacionadas funcionalmente muestran fluctuaciones u oscilaciones de las señales que dependen del nivel de oxígeno sanguíneo (*blood oxygen level dependent: BOLD*) de una forma sincronizada entre sí; es decir, las oscilaciones están en fase. Basándose en esta sincronización y mediante análisis de correlación de las señales de resonancia entre las regiones del cerebro, se pudo identificar en los estudios fMRI la arquitectura o anatomía de redes funcionales que agrupa numerosas redes distribuidas por el cerebro, relacionadas con dominios concretos funcionales (Yeo et al., 2011).

La red neuronal en estado de reposo que ha sido más frecuentemente investigada por este método es una red asociada al procesamiento de estímulos internos en situación de reposo, que muestra la peculiaridad de que se mantiene activa en situaciones basales de reposo y, en cambio, se desactiva en tareas que requieren la atención del sujeto. Por eso ha sido denominada *brain's default node network* (DMN) (Raichle et al., 2001), que podría traducirse como *red activa en situación basal* o *red neuronal basal* (Pujol, comunicación personal). Son varias las regiones que conforman esta red DMN (Greicius et al., 2003). Destacan cuatro que forman el núcleo principal de la red: la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada posterior/precuneal, y los dos lóbulos parietales inferiores. En ocasiones se incluye también el lóbulo temporal medial. Se piensa que el DMN interviene en el procesamiento de estímulos intrínsecos independientes de una tarea concreta.

Además, los estudios sobre conectividad funcional en estado de reposo han identificado otras redes cerebrales que están asociadas al funcionamiento cognitivo superior (Yeo et al., 2011), como son las redes ventral y dorsal relacionadas con la atención, la encargada de procesar los estímulos novedosos o especialmente impactantes/resaltantes, o las que se activan en funciones relacionadas con la actividad sensoriomotora, la visión, la audición o el lenguaje y la red frontoparietal/

control ejecutivo. Lógicamente, la técnica permite valorar si dichos sistemas o redes mantienen una integridad o, por el contrario, están alterados.

Esto permite comparar los mapas de conectividad funcional entre grupos distintos de personas y observar si el grado de integración funcional de un cerebro o de un sistema se ajusta a la media normativa (es normal) o no. Como es lógico, la conectividad funcional, además de informar sobre la organización funcional del cerebro, también depende del grado de actividad de las regiones que componen el sistema (o la red funcional). No es una medida directa de "actividad" cerebral, pero los cambios en actividad cerebral se traducen en cambios de la conectividad funcional.

Anderson et al. (2013) analizaron la conectividad funcional mediante BOLD en 15 personas con síndrome de Down y la comparó con la de 14 personas control que no lo tenían, mientras observaban durante 50 minutos unos videoclips que mostraban historietas en imágenes. Los cerebros con síndrome de Down mostraron un claro aumento de sincronización entre redes de diversas regiones, y una menor diferenciación de la actividad temporal de cada red, en comparación con los de los sujetos control, indicando la presencia de un aumento generalizado de conectividad, especialmente en las conexiones de corto recorrido; sólo un pequeño grupo de redes con conexiones muy fuertes y distantes entre sí mostró reducción de la conectividad. A pesar del aumento de la sincronización interregional, la correlación entre sujetos con los estímulos originados por la visión de las imágenes fue inferior en el grupo con síndrome de Down, lo que indica que este aumento de la sincronía tenía un patrón temporal que no se debía a la respuesta de los estímulos externos sino que era idiosincrático para cada individuo con síndrome de Down. Este aumento de la sincronización fue mayor cuanto menor fue el CI de los sujetos con síndrome de Down. En pares de regiones que normalmente muestran una correlación negativa, disminuyó el grado de negatividad.

La diferencia entre ambos grupos fue sustancial. El estudio muestra que la individualización específica de muchas regiones se difumina en los cerebros con síndrome de Down en beneficio de una mayor homogeneidad entre ellas. Es decir, aparece una *simplificación en el patrón de distribución* de las redes cerebrales. Hay una inmadurez en el desarrollo de la conectividad que impide integrar la información proveniente de regiones cerebrales distantes en unas redes coherentemente distribuidas. Pero eso resta relieve a la contribución propia de cada región; de hecho, disminuye el importante papel que desempeñan las correlaciones negativas entre ciertas regiones cerebrales. Y es de destacar que la distribución de anomalías de la conectividad funcional coincide en buena parte con las anomalías que se observan en la conducta del síndrome de Down, como es el caso de la función de la corteza prefrontal (Edgin et al., 2010).

El estudio de Anderson et al. (2013) fue refrendado en parte y completado por el de Vega et al. (2015), quienes analizaron mediante la misma técnica de la conectividad funcional, pero en situación de reposo, sin estímulos añadidos, a 10 personas con síndrome de Down, comparándolas con otro grupo de 18 personas con síndrome de Williams y otro de 40 como grupo control. Este nuevo estudio mostró de nuevo una mayor conectividad funcional en el grupo síndrome de Down, en 12 de los 21 pares de redes analizados. Los mayores trastornos se observaron, al igual que en el trabajo de Anderson y coincidiendo con los problemas neuropsicológicos descritos por Edgin et al. (2010), en las parejas de redes frontoparietales. Se destaca, pues, la falta global de diferenciación de las redes cerebrales. Pero, aunque en menor grado, el mismo problema se apreció en el grupo con síndrome de Williams, lo que hace pensar que de algún modo y aunque por orígenes distintos, pueda ser un problema común a otros cuadros de discapacidad intelectual. En contraste con el aumento de la conectividad entre redes, en el grupo con síndrome de Down la conectividad intra-redes fue normal a

diferencia del grupo con síndrome de Williams en el que estaba disminuida.

Pujol et al. (2015) analizaron el estado funcional del cerebro de personas jóvenes con síndrome de Down mediante la utilización de la conectividad funcional por RM en situación de reposo, comparándolo con el de otro grupo control de similar edad sin síndrome de Down. Su objetivo fue realizar y comparar mapas del grado de conectividad en ambos grupos, y localizar las regiones cerebrales que mostraban aumentos o reducciones netos de sincronía funcional en relación con otras regiones. Observadas las posibles diferencias de conectividad, se analizó la correlación entre los cambios observados en el grupo con síndrome de Down y las mediciones obtenidas en su conducta adaptativa.

El grupo con síndrome de Down estuvo formado por 20 personas (10 mujeres) de edades entre 18 y 32 años (media $24,4 \pm 4,1$). Su media de educación fue de $13,5 \pm 1,6$ años (entre 11 y 17), con un CI de $45,8 \pm 7,1$ (entre 40 y 66), y una conducta adaptativa medida por Adaptive Behavior Assessment System-Second Edition (ABAS-II) de 472 ± 82 (entre 296 y 627), cuya utilidad y fiabilidad están ampliamente probadas en otros estudios. Las áreas adaptativas evaluadas fueron: habilidades de comunicación, utilización de la comunicación, conocimiento académico funcional, vida en familia, salud y seguridad, habilidades de ocio, autocuidado, autogestión, habilidades sociales, trabajo/empleo; se utilizó la puntuación realizada por uno de los padres o por un cuidador principal. El grupo control estuvo formado por 20 personas (10 mujeres) de edades entre 19 y 33 años ($25,1 \pm 4,0$).

Los análisis del grado de conectividad de todo el cerebro mostraron alteraciones significativas en las personas con síndrome de Down comparadas con los controles, de forma que en algunas regiones la conectividad en el grupo síndrome de Down era mayor que en el control, y viceversa en otras. Las diferencias fueron mayores cuando el

análisis se circunscribió a regiones más pequeñas. Las personas con síndrome de Down mostraron mayor grado de conectividad en una región que incluía la corteza cingulada anterior (ACC) ventral y se extendía a la porción ventral de la corteza frontal medial. En el mapa regional, estos cambios incluyeron también a la amígdala derecha. En cambio, el grado de conectividad en el grupo síndrome de Down fue menor en la ACC dorsal, porción dorsal de la corteza prefrontal medial, corteza prefrontal dorsal e ínsulas posteriores.

En su conjunto, se apreció que las alteraciones de conectividad funcional en el síndrome de Down eran principalmente regionales. En el mapa de la ACC ventral la conectividad funcional fue significativamente mayor en el síndrome de Down en la ACC subgenual, corteza frontal medial e ínsula anterior izquierda; en la amígdala la conectividad era mayor bilateralmente y en la corteza temporal anterior. A la inversa, en la ACC dorsal del grupo síndrome de Down la conectividad funcional fue significativamente menor en parte de la ACC dorsal y en la corteza frontal medial, y en lugares más distantes como la región opercular, ínsula y ganglios basales. En la ínsula posterior las áreas con menor conectividad fueron las regiones más posteriores bilateralmente y el giro supramarginal izquierdo.

Al correlacionar la conectividad funcional con las puntuaciones obtenidas en las evaluaciones de conducta adaptativa en el grupo con síndrome de Down, se apreció una relación constante entre las medidas de conectividad funcional y las habilidades comunicativas. Puntuaciones bajas de estas habilidades se vieron asociadas a mayor conectividad funcional en la corteza frontal medial-ventral y amígdala. Por el contrario, dichas puntuaciones bajas se asociaron con bajos índices de conectividad funcional en la ínsula posterior izquierda y corteza sensoriomotora derecha (ACC dorsal). Se identificaron también correlaciones con las escalas de ABAS-II más estrechamente relacionadas con la comunicación: uso de la comunicación y conocimiento académico funcional. En su

conjunto, los resultados mostraron que la pobre conducta adaptativa, y en especial la referente a las habilidades de comunicación, estaba asociada con alteraciones de la conectividad funcional con implicación preferente de tres áreas: la corteza frontal ventro-medial, la amígdala derecha y la ínsula posterior izquierda.

Las medidas de conectividad funcional mostraron interesantes alteraciones en el grupo con síndrome de Down. Por un lado, en el análisis del cerebro en su conjunto, se apreció que unas áreas mostraban mayor conectividad y otras menor que en el grupo control. Al enfocar el análisis hacia regiones más pequeñas, se pudo comprobar que los cambios de conectividad afectaban en su mayor parte a sitios de corta distancia, regionales, con diferencias entre las regiones dorsales y ventrales, hallazgos similares a los de Anderson et al. (2013) y Vega et al. (2015). Las anomalías afectaron a las estructuras frontales y temporal anterior, respetando en cambio las parietales y occipitales. Este hecho concuerda grosso modo con las reducciones regionales descritas en la anatomía cerebral del síndrome de Down (corteza frontal, ACC, hipocampo, porción anterior del lóbulo temporal) y el perfil de sus déficit cognitivos (producción del lenguaje, función ejecutiva, memoria explícita).

Curiosamente, las alteraciones en la organización funcional del cerebro implicaron dos tipos contrapuestos de cambios en la conectividad funcional. Las áreas con mayor conectividad pertenecían al sistema cerebral más ventral, que está relacionado con los procesos de emoción, motivación y aprendizaje implícito. Y en cambio, las áreas con menor conectividad funcional incluían regiones dorsales relacionadas con las operaciones generales de control ejecutivo. Tanto el aumento como la disminución de la conectividad se complementan para explicar las puntuaciones de habilidades comunicativas, que miden una dimensión altamente representativa de la discapacidad intelectual en el síndrome de Down. La escala de comunicación en el ABAS-II es un conjunto

de ítems que reflejan la habilidad de las personas para adaptar la comunicación verbal a la vida comunitaria. Fueron también significativas las correlaciones con las escalas de Vida comunitaria y Conocimiento académico funcional, las cuales incluyen ítems basados en aptitudes verbales. El patrón de correlación en su conjunto sugiere, por tanto, que las alteraciones de conectividad funcional en su conjunto constituyen un marcador del trastorno funcional del cerebro.

Aunque estas alteraciones de la conectividad funcional predicen trastornos en las habilidades comunicativas de la población estudiada, no resulta sencilla la interpretación de cómo contribuyen fisiopatológicamente a esa discapacidad. En tanto en cuanto la conectividad funcional puede estar relacionada con la integración de la actividad neural, su reducción en las áreas dorsales del cerebro «ejecutivo» encaja bien con las pobres habilidades cognitivas. Pero es menos evidente el papel que juega el aumento de la conectividad funcional observado en las estructuras ventrales. A la vista de la dirección que sigue su correlación con las habilidades de comunicación, hay que pensar que el aumento de conectividad funcional en las áreas ventrales resulta disfuncional, esto es, a más conectividad, peor ejecución. El exceso de conectividad podría reflejar un deslizamiento de la conectividad funcional hacia el cerebro ventral en detrimento de la integración de toda la actividad neural a gran escala, tal como lo proponen otros estudios en el síndrome de Down. Harán falta más investigaciones para identificar en qué dominios de la conducta el aumento de conectividad funcional pueda ser o no ser disfuncional.

3. Las redes en situación de actividad

3.1. Lenguaje y habla

Como se explica en el capítulo 12, en el síndrome de Down existen complejas dificultades en

los diversos componentes del lenguaje, muchas de las cuales se deben a la problemática funcionalidad de los centros nerviosos que regulan su procesamiento y producción. Tales dificultades se aprecian ya muy tempranamente en los primeros meses/años de vida, y posiblemente arrancan con alteraciones en los mecanismos de procesamiento de la audición de las palabras, en su capacidad para desmenuzar los fonemas adecuadamente para después recomponerlos en sus correspondientes palabras. Cuanto peor se individualicen los sonidos, peor se aprenderán para poder reproducirlos.

Jacola et al. (2013) exploraron la activación neural durante el procesamiento del lenguaje en: a) un grupo de 11 jóvenes con síndrome de Down de edad cronológica entre 12,7 y 26 años y edad mental entre 4 años/6 meses y 6 años/4 meses (grupo SD), comparándolo con b) la de un primer grupo sin síndrome de Down de 13 jóvenes de similar edad cronológica entre 12,7 y 25,9 años y edad mental entre 13 y 27 años (grupo DO.EC), y c) un segundo grupo sin SD de 12 niños con similar edad mental entre 4 años/6 meses y 6 años/4 meses y, lógicamente, menor edad cronológica entre 4,1 y 6,4 años (grupo DO.EM).

El experimento consistió en hacerles escuchar pasivamente un relato o cuento para el que previamente habían mostrado capacidad para entenderlo. Esta tarea implica múltiples mecanismos cognitivos. Se la considera como un método eficaz para detectar elocuentes regiones de la corteza cerebral, tanto en la población pediátrica con normalidad en su desarrollo como en la que presenta problemas de desarrollo (Patel et al., 2007; Vannest et al., 2009). Dada la escasa exigencia cognitiva de la prueba, es considerada ideal para personas con discapacidad intelectual. Se descartaron del estudio personas que tuvieran problemas de audición u otros síntomas neurológicos. Cada participante escuchó mediante auriculares cinco relatos de 30 segundos de duración cada uno, y cada relato se alternaba con breves períodos de tonos que separaban una

historia de otra. El total de la sesión duraba 5 min, 30 seg.

Resultados intra-grupos. En los tres grupos se apreció activación bilateral de las regiones cerebrales que conforman la corteza auditiva primaria, las circunvoluciones temporales superior y media [áreas de Brodmann (AB) 21, 22, 40 y 42, ver figura 1-17]. Pero en el grupo DO.EC la activación en el hemisferio izquierdo alcanzó también a regiones comprendidas en las circunvoluciones frontales inferior y media (AB 6, 9, 46) y lóbulo parietal inferior (AB37,39), mientras que en el grupo síndrome de Down la activación alcanzó a las regiones de la línea media del lóbulo frontal (AB 9, 10) y giro cingulado anterior (AB 24, 32) (figura 4-4).

Resultados comparados inter-grupos. Hubo marcadas diferencias entre el grupo SD y los otros dos con desarrollo ordinario, tanto en lo que se refiere a la intensidad de la activación como a su extensión espacial (figura 4-5). Los grupos DO.EC y DO.EM mostraron una activación significativamente superior a la del grupo SD en las circunvoluciones temporales superior y media de ambos hemisferios. Además, en el grupo DO.EC hubo una activación significativamente superior en las regiones del hemisferio izquierdo temporales (AB 37,39), frontales (AB 6, 9, 46) y de la corteza parietal inferior. En el grupo DO.EC hubo activación significativamente superior en el hipocampo de ambos hemisferios y dentro de la corteza visual (AB 18,19).

El patrón de activación en el grupo SD fue significativamente diferente del de los grupos con desarrollo ordinario, tanto en su extensión espacial como en su magnitud (figura 4-5A). La activación fue significativamente menor en las circunvoluciones temporales superior y media de ambos hemisferios (AB 21, 22, 40, 42) que en las de los grupos con desarrollo ordinario. El patrón de activación en el grupo SD fue también diferente por cuanto añadió mayor activación en la región frontal de la línea media (AB 9 y 10) y en el giro cingulado (AB 22, 24, 30 y 32).

Todos estos resultados demuestran que, en el procesamiento del lenguaje oído o escuchado, existe un patrón diferente de activación cerebral en los jóvenes adultos con síndrome Down al compararlos con grupos con desarrollo ordinario de su misma edad cronológica o mental. Hay una organización neural funcional distinta. En los grupos con desarrollo ordinario, la activación neural siguió un patrón bien definido y clásico, caracterizado por la fuerte activación de la corteza auditiva en ambos hemisferios, que refleja el procesamiento inicial de la información auditiva. Es lógica la diferencia en la intensidad de activación, que fue mayor en el grupo adulto (figura 4-5A) que en el grupo infantil (figura 4-5B). Se aprecia también un proceso de lateralización de la información hacia el hemisferio izquierdo en las regiones frontal y parietal, conforme la edad avanza y se desarrolla el lóbulo frontal. Estas regiones frontales son las que mantienen la información online (memoria operativa verbal) y el procesamiento sintáctico.

En los jóvenes con síndrome de Down, en cambio, el patrón de activación fue cualitativa y cuantitativamente diferente. No se vio activación en las regiones del lóbulo frontal izquierdo durante el procesamiento del relato; es decir, se vio lo mismo que ocurrió con el grupo de menor edad con desarrollo ordinario, lo que sugiere que la maduración frontal en el síndrome de Down puede estar retrasada; o bien que, como indican los estudios estructurales de esa región en el síndrome de Down, hay una alteración en la región frontal y en su función. Puesto que son regiones relacionadas con la memoria operativa verbal y el procesamiento sintáctico, eso explicaría las alteraciones que las personas con síndrome de Down padecen en tales funciones, que no les permiten procesar con la debida rapidez y fluidez la información verbal que reciben, interfiriendo así el complejo desarrollo y progreso del habla. Lo mismo cabe decir al analizar la pobre activación observada en este grupo, en comparación con la de sus pares por edad cronológica o mental, en las regiones de la corteza temporal y parietal

de ambos hemisferios, áreas que son particularmente activas en las tareas que implican el procesamiento del lenguaje. De nuevo, la causa puede residir en la menor riqueza de conexiones y conformación de redes neuronales dentro de estas áreas en el cerebro del síndrome de Down.

En cambio, el grupo síndrome de Down mostró una importante activación en las regiones de la línea media del lóbulo frontal y en la corteza cingulada, algo que no ocurrió en los dos grupos con desarrollo ordinario. Se habían obtenido ya resultados similares en un estudio anterior (Losin et al., 2009). Una posible interpretación podría ser la diferencia en el modo de ejecutar una tarea. Si la tarea es compleja, los grupos con menor capacidad de ejecución pueden desarrollar un aumento compensador en la activación de regiones cerebrales frontales relacionadas con funciones ejecutivas. No parece ser el caso, dado que la tarea era lo suficientemente sencilla como para poder ser bien ejecutada por niños pequeños. Cabe otra interpretación: que se trate de una actividad añadida, puesta en marcha por la estimulación auditiva, que resulte disfuncional y perturbe el procesamiento de la información auditiva en las áreas específicamente responsables de dicha tarea.

En definitiva, lo que se observa en jóvenes adultos con síndrome de Down es la presencia de unos patrones atípicos de activación y funcionamiento en regiones cerebrales relacionadas con el lenguaje: algunas de estas regiones eran claramente menos activas y, en cambio, aparecieron otras alternativas. Es decir, se aprecia una marcada diferencia en la organización de las redes neuronales responsables de recibir e interpretar la información auditiva de un relato. Nótese, sin embargo, que al final la información llega y se hace consciente; pero lo consigue por procedimientos y mecanismos diferentes, aparentemente más sinuosos y débiles. El estudio es realizado en jóvenes adultos de edades entre 12 y 26 años. Parece lógico pensar que esta disfunción organizativa, debida a la menor riqueza

de redes neuronales en los sitios críticos de procesamiento del lenguaje, se encuentra ya presente desde la infancia y la niñez, justo en las etapas que son vitales para iniciar dicho procesamiento. Tal puede ser la causa de las marcadas dificultades que observamos en el aprendizaje y posterior utilización del lenguaje y del habla en las personas con síndrome de Down.

El grado de disfunción organizativa es muy distinto de una persona a otra. La posibilidad de promover el desarrollo de estas redes en las áreas cerebrales adecuadas, o incluso en otras supletorias, en fases tempranas de la vida, y de trabajarlas durante años es una realidad que justifica la intervención constante y paciente en ambientes naturales donde el lenguaje se emplea de manera natural y ecológica.

3.2. Procesamiento cognitivo

Un paso más en la exploración de la activación cerebral mediante estudios de neuroimagen funcional en jóvenes con síndrome de Down consistió en analizar la respuesta a una tarea más compleja que incluyera, no sólo la captación de un estímulo sino la decisión de responder a él con propiedad mediante la ejecución de una actividad (Jacola et al., 2011). Se presentó un estímulo visual consistente en una serie de imágenes de animales, y el participante debía apretar un botón cada vez que el animal era de granja; es decir, tenía que tomar una decisión basándose en una selección de tipo semántico. En este caso, participaron 13 jóvenes con síndrome de Down de edades entre 12 y 26 años (media: 18 años, 3 meses), y sus respuestas fueron comparadas a las de otros 12 jóvenes con desarrollo normativo de similar edad cronológica: entre 12 y 26 años (media: 19 años). En los estudios previos todos mostraron capacidad de reconocer bien las imágenes.

En el grupo de desarrollo normativo o típico, se activaron varias regiones cerebrales en respuesta a los estímulos: pertenecían a la vía visual ventral

asociada al procesamiento visual, codificación del objeto y reconocimiento del objeto. En concreto, corteza visual primaria (que incluía el cúneo y precúneo), corteza occipital lateral (incluida la circunvolución occipital media) y la unión occipitotemporal (incluidas las circunvoluciones temporal media e inferior), y porciones de las circunvoluciones lingual y fusiforme. Como era de esperar, se activaron otras regiones cerebrales implicadas en el reconocimiento semántico necesario para tomar una decisión. Se activaron preferentemente en el hemisferio izquierdo regiones anteriores y ligeramente más superiores de la circunvolución temporal media. A ello se añadió la activación de otras áreas responsables de la selección semántica y toma de decisiones, como son las circunvoluciones frontales inferior y media izquierdas, y activación bilateral del lóbulo parietal inferior. Por consiguiente, en el grupo control la respuesta a la tarea viso-semántica fue capaz de activar regiones cerebrales responsables del procesamiento visual del objeto y del procesamiento semántico.

En el grupo con síndrome de Down, fueron activadas varias regiones similares a las activadas en el grupo control, incluidas las implicadas en el procesamiento visual y codificación y reconocimiento de objetos (regiones laterales de los lóbulos occipitales y temporales), así como las implicadas en el procesamiento semántico (circunvoluciones frontales inferior izquierda y media, lóbulo parietal inferior izquierdo). Pero el grado de activación fue mucho más débil en algunas de estas regiones. Por otra parte, no se observó activación en las regiones de la corteza visual de la línea media (cúneo y precúneo) y en la circunvolución frontal superior izquierda.

Resultados inter-grupos. Al analizar los resultados entre los dos grupos, se apreciaron diferencias en el grado de actividad de varias regiones cerebrales durante la ejecución de la tarea (figura 4-6). En el grupo con desarrollo normativo, las regiones que más normalmente se encuentran asociadas con el procesamiento

visual y el reconocimiento de objetos, como son las regiones bilaterales de los lóbulos occipitales y parietales, se vieron significativamente más activas que en el grupo con síndrome de Down. Igualmente, se apreció un grado mayor de activación en regiones que corresponden al procesamiento semántico y toma de decisiones, como son las del lóbulo frontal izquierdo. Como contraste, en el grupo síndrome de Down se apreció mayor activación en las regiones bilaterales de la circunvolución frontal medial y en regiones del lóbulo parietal izquierdo. Es decir, el patrón de activación fue diferente cualitativa y cuantitativamente en los dos grupos, emparejados por edad cronológica.

En conclusión, las redes neurales relacionadas con diversos aspectos del procesamiento cognitivo parecen ser menos activas en el grupo con síndrome de Down que en el grupo control. Su organización es también diferente. Da la impresión de que, cuando la tarea es más complicada, las personas con un perfil de desarrollo mental más bajo han de activar en mayor grado regiones frontales relacionadas con el funcionamiento ejecutivo (atención, memoria operativa), especialmente en hemisferio derecho; y en cambio, se muestran hipoactivas en las regiones que son normalmente activadas en los grupo que tienen mejor ejecución. Aun cuando el perfil neurocognitivo de las personas con síndrome de Down se caracteriza por tener una mayor habilidad en actividades no verbales que en las verbales, eso no significa que sus sistemas de activación sigan el mismo patrón que las del resto de la población; es decir, las redes neuronales responsables del procesamiento informativo y de la ejecución difieren, y están organizadas de modo diferente.

Análisis de este tipo pueden resultar particularmente útiles a la hora de reforzar determinadas medidas de intervención, que sean capaces de utilizar aquellas regiones que se comporten más activamente en las personas con síndrome de Down.

3.3. Procesamiento durante el reconocimiento de la música

Se suele afirmar que las personas con síndrome de Down, incluidos niños pequeños, tienen una especie de sexto sentido para apreciar el estado emocional de las personas con las que tratan. Es una generalización que sólo en parte es cierta. En estudios objetivos se ha comprobado que pueden no reconocer ciertos cambios de expresión facial, o no comprender bien e interpretar correctamente los estados mentales de otras personas, hechos que dificultan la interacción y socialización (véase capítulo 10).

¿Qué sucede en las áreas y circuitos cerebrales relacionados con el reconocimiento de eventos y sus respuestas emocionales? Un modo relativamente sencillo de análisis puede ser el estudio de las respuestas cerebrales a las piezas musicales. Es experiencia común la facilidad y agrado con que niños, adolescentes y adultos con síndrome de Down responden a la música, son capaces de reconocer las distintas piezas —y repetirlas una y otra vez—, y se introducen de inmediato en la danza con independencia de su habilidad motora. De acuerdo con ello, Virji-Babul et al. (2013) estudiaron mediante magnetoencefalografía el comportamiento cerebral en un grupo de jóvenes adultos con síndrome de Down a los que se les hizo escuchar de manera pasiva dos tipos de canciones, una muy conocida y apreciada por el grupo («Mamma mia») (canción familiar) y otra desconocida para ellos («Musette») de Bach (canción no familiar), y se compararon las respuestas de activación cerebral ante una y otra modalidad. El grupo constó de 8 adultos (entre 17 y 38 años). Los resultados fueron comparados con los obtenidos en las mismas condiciones en un grupo control de 9 adultos sin síndrome de Down (entre 20 y 40 años).

Reconocimiento musical en el grupo control. La canción *familiar* produjo la primera activación a los 0,25 s en la corteza auditiva primaria del hemisferio izquierdo, y 0,35 s después en las regiones

límbica y sensorio-motora del hemisferio derecho. Esta pronta activación límbica (ínsula derecha) sugiere que el proceso emocional aparece muy tempranamente cuando se reconocen melodías familiares. A los 0,8 s se apreció activación en el área premotora y sensorio-motora izquierdas, lo que indica una activación ligada a esos procesos o deseos motores que acompañan a la audición de una canción. Posteriormente siguieron activándose la región auditiva primaria y las regiones límbica y motora. En conjunto, pues, se activaron ambos hemisferios, en particular la región auditiva izquierda, el sistema límbico derecho y las regiones izquierdas relacionadas con actividad motora. Se considera que la región insular derecha es crítica en lo que se relaciona con la conciencia de estados emocionales o afectivos. Podríamos decir que en estas respuestas hay una activación de regiones propiamente auditivas asociadas a un componente afectivo y a un componente motor, que deriva, probablemente, de experiencias previas de sensación placentera y de actividad motora (canto, baile).

La canción *no familiar* evocó distinta actividad. Apareció ligeramente más tarde y se inició en la corteza auditiva primaria del hemisferio izquierdo y en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL) a los 0,8 s, seguidas de activaciones en la corteza cingulada derecha, somatosensorial derecha e insular izquierda. Es decir, aparece un componente claramente relacionado con la memoria operacional, atención y valoración de la información, ante una canción desconocida. Está involucrado también el sistema límbico lo que refleja una evaluación del componente afectivo que provoca la melodía. El conjunto sugiere la activación de las regiones propiamente auditivas y evaluadoras (discriminadoras) de la canción escuchada.

Reconocimiento musical en el grupo con síndrome de Down. Se apreció una amplia variabilidad en las respuestas. Al comparar las respuestas a la canción familiar frente a la no familiar, se apreció que, en conjunto, la audición de la melodía *familiar* activó en mayor grado tres regiones: la auditiva

primaria izquierda y el sulcus temporal superior izquierdo (0,3 s) y la región premotora derecha (0,6 s). La activación del sulcus y región premotora sugiere una estrecha asociación auditivo-motora, debida probablemente a experiencias anteriores (canto, baile) provocadas por esta melodía. Pero extraña la ausencia de una clara activación de áreas límbicas, a pesar de que los individuos expresaron su agrado al escuchar la canción. Esto puede deberse a que los valores obtenidos son el resultado de la resta entre las respuestas a la canción familiar y no familiar. Hubo, de hecho, activación límbica relacionada con el factor emocional, pero no fue superior a la producida tras escuchar la canción no familiar. No olvidemos, por otra parte, que el tamaño del sistema límbico temporal (p. ej., el hipocampo) está reducido en el síndrome de Down. La melodía no familiar activó en mayor grado que la familiar dos regiones en el hemisferio izquierdo: la circunvolución temporal superior y la circunvolución frontal superior.

Del conjunto de todas estas respuestas cabe deducir que normalmente, en el nivel más sencillo de reconocimiento musical (melodía familiar), se activan las regiones lógicamente relacionadas con la audición, y éstas interactúan con otras regiones cerebrales, unas relacionadas con la experiencia emocional y otras con experiencias motoras. En el cerebro con síndrome de Down, el reconocimiento de la canción familiar activa áreas implicadas en la transformación de la audición de sonidos en percepción auditiva y rescate del recuerdo. Pero no se aprecia, en cambio, una participación neta de los circuitos cerebrales emocionales que queda, por así decir, más difuminada.

4. Conclusiones

Son tres situaciones cognitivas bien diferentes, en las que se comparan la activación y participación de regiones cerebrales de adultos jóvenes

con y sin síndrome de Down: la escucha pasiva de un relato, la visión de imágenes con necesidad de seleccionarlás semánticamente, y la audición de una canción conocida y favorita frente a otra no familiar. En todas ellas se aprecian elementos que son comunes a ambos grupos de personas, y otros que son diferentes.

Como es natural, en ambos aparecen activadas las regiones que son indispensables para el reconocimiento inicial de cada peculiaridad sensorial: visual, auditiva verbal, auditiva musical. Pero se detecta, en general, una menor intensidad de activación en el grupo síndrome de Down, y esto puede ya condicionar la riqueza e intensidad del subsiguiente procesamiento informativo, especialmente si requiere una discriminación más precisa como es el caso de la audición verbal, así como la respuesta cognitiva y conductual a dicha información, si ha lugar. Posteriormente, aparecen diferencias en los grupos con síndrome de Down en la localización de las áreas que son activadas y que contribuyen a complementar la respuesta, lo que indica que en el síndrome de Down se han establecido redes neuronales distintas, probablemente porque no se han formado bien aquellas que deberían actuar secuencialmente tras el estímulo inicial. Ello origina una organización funcional distinta del cerebro, con potencial distorsión en el resultado final del proceso. Las nuevas redes ¿son defectuosas?, ¿tratan de compensar a las que no están bien conformadas? Es difícil confirmarlo en cada caso, pero su existencia nos indica la presencia de una diferencia en el proceso completo del manejo de la información cerebral. Su detección y presencia nos ayudan a establecer formas de intervención que aprovechen su existencia y ayuden a establecer respuestas lo más próximas posibles a la normalidad.

Bibliografía

- Anderson JS, Nielsen JA, Ferguson MA, Burbach MC, Cox ET et al. Abnormal brain synchrony in Down syndrome. *Neuroimage: Clin* 2013; 2: 703-715.
- Babiloni C, Albertini G, Onorati P, Muratorui C, et al. Cortical sources of EEG rhythms are abnormal in Down syndrome. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 1205-1212.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Resonance Med* 1995; 34: 537-541.
- Contestabile A, Benfenati F, Gasparini L. Communication breaks-down: From neurodevelopment defects to cognitive disabilities in Down syndrome. *Progr in Neurobiol* 2010; 91: 1-22.
- Edgin JO, Mason GM, Allman MJ, Capone GT, DeLeon I, Maslen C et al. Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *J Neurodevel Dis* 2010; 2: 149-164.
- Flórez J. Organización de redes neuronales en el cerebro del síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2014; 31: 108-117.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Nat Acad Sci USA* 2003; 100: 253-258.
- Jacola LM, Byars AW, Hickey F, Vannest J, Holland SK, Schapiro MB. Functional magnetic resonance imaging of story listening in adolescents and young adults with Down syndrome: evidence for atypical neurodevelopment. *J Intellect Disabil Res* 2014; 58: 892-902
- Jacola LM, Byars AW, Chalfonte-Evans M, Schmithorst VJ, Hickey F, Patterson B, Hotze S, Vannest J, Chiu C-Y, Holland SK, Schapiro MB. Functional magnetic resonance imaging of cognitive processing in young adults with Down syndrome. *Am J Intellect Develop Disabil* 2011; 116: 344-359.
- Losin EAR, Rivera SM, O'Hare ED, Sowell ER, Pinter JD. Abnormal fMRI activation pattern during story listening on individuals with Down syndrome. *Am J Intellect Develop Disabil* 2009; 114: 369-380.
- Patel AM, Cahill L, Ret J, Schmithorst V, Choo D, Holland S. Functional magnetic resonance imaging of hearing impaired children under sedation before cochlear implantation. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 2007; 133: 677-683.
- Pujol J, del Hoyo L, Blanco-Hinojo L, de Sola S, Macià D, Martínez-Vilavella G, Amor M, Deus J, Rodríguez J, Farré M, Dierssen M, de la Torre R. Abnormal brain functional connectivity contributing to poor adaptive behavior in Down syndrome. *Cortex* 2015; 64: 148-156.
- Vannest JJ, Karunanayaka PR, Altaye M, Schmithorst VJ, Plante EM, et al. Comparison of fMRI data from passive listening and active-response story processing tasks in children. *J Magn Reson Imag* 2009; 29: 971-976.
- Vega JN, Hohman TJ, Pryweller JR, Dykens EM, Thornton-Wells TA. Resting state functional connectivity in individuals with Down syndrome and Williams syndrome compared to typically developing controls. *Brain Connectivity* 2015 (doi: 10.1089/brain.2014.0266).
- Virji-Babul N, Moiseev A, Sun W, Feng T et al. Neural correlates of music recognition in Down syndrome. *Brain Cogn* 2013; 81: 256-262.
- Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106: 1125-1165.

Capítulo 3

Bases biológicas de la atención temprana en el síndrome de Down

Bases biológicas de la atención temprana en el síndrome de Down

I. Introducción

El Libro Blanco de la Atención Temprana elaborado en España la define como “el conjunto de intervenciones dirigidas a la población infantil de 0 a 6 años, a la familia y al entorno, que tiene por objetivo dar respuesta, lo más pronto posible, a las necesidades transitorias o permanentes que presentan los niños en su desarrollo o que tienen el riesgo de producirlos. Estas intervenciones, que deben considerar la globalidad del niño, han de ser planificadas por un equipo de profesionales de orientación interdisciplinar o transdisciplinar” (GAT, 2000).

En consecuencia, Perera (2011) considera que la atención temprana ha de perseguir los siguientes objetivos:

- Reducir los efectos de una deficiencia o déficit sobre el conjunto global del desarrollo del niño.
- Optimizar, en la medida de lo posible, el curso del desarrollo del niño.
- Introducir los mecanismos necesarios de compensación, de eliminación de barreras y adaptación a necesidades específicas.
- Evitar o reducir la aparición de efectos o déficits secundarios o asociados producidos por un trastorno o situación de alto riesgo.

- Atender y cubrir las necesidades y demandas de la familia y el entorno en el que vive el niño.
- Considerar al niño como sujeto activo de la intervención.
- Considerar a la familia como principal agente de la intervención

A juicio del mismo autor, la atención temprana debe pretender:

1. Proporcionar a los padres y a toda la familia la información, el apoyo y el asesoramiento necesarios, con el fin de que puedan adaptarse a la nueva situación, y de que mantengan unas adecuadas relaciones afectivas con el niño.
2. Enriquecer el medio en que se va a desenvolver el niño proporcionando estímulos adecuados en todos los aspectos para favorecer su desarrollo.
3. Fomentar la relación padres-hijo, evitando la aparición de estilos interactivos inadecuados.
4. Elevar al máximo los progresos del niño para lograr su independencia en las distintas áreas del desarrollo.
5. Emplear estrategias de intervención en un contexto natural y a través de las situaciones

rutinarias del niño, evitando fórmulas demasiado artificiales.

6. Llevar a cabo una acción preventiva, ya que los programas de atención temprana permiten, de alguna manera, frenar el deterioro progresivo de los niveles de desarrollo, evitando que los niños presenten alteraciones más graves en los distintos aspectos evolutivos. Esta faceta preventiva se extiende también a todo el ámbito familiar, instaurándose desde el principio comportamientos adecuados, más adaptados a la realidad.

La demostración de que la intervención del ambiente influye decisivamente sobre la maduración y el desarrollo final del cerebro constituye la base fundamental de lo que actualmente entendemos como atención temprana. La aplicación sistemática de este tipo de intervención a los niños con síndrome de Down desde el nacimiento, e incluso en el período fetal, aconseja que prestemos la necesaria atención a comprender las razones biológicas que apoyan su utilización.

2. La plasticidad del sistema nervioso central

2.1. Concepto, formas y expresión

Todo el concepto y la estrategia de la atención temprana se basa en una propiedad fundamental de los seres humanos: la plasticidad de su sistema nervioso que denominaremos *neuroplasticidad*.

La neuroplasticidad se define como la capacidad que tiene el sistema nervioso para responder y, sobre todo, para adaptarse a las modificaciones que sobrevienen en su entorno, sean cambios intrínsecos a su propio desarrollo, o cambios ambientales en el ambiente, incluidos los que poseen un carácter agresivo (Bavelier y Neville, 2002). Como sistema dispuesto y preparado para recibir toda la información sensorial, procesarla

e integrarla, y como sistema capaz de generar respuestas y ejecutar funciones, la plasticidad del sistema nervioso le permite adaptarse a las circunstancias que varían en uno u otro sentido. La neuroplasticidad del cerebro, pues, se mide por su capacidad adaptativa, es decir, su capacidad para modificar su propia estructura, organización y funcionamiento.

Tanto durante el desarrollo como durante el envejecimiento se producen cambios en la organización del sistema nervioso central (SNC). Además, maniobras con particular exigencia (como puede ser el ejercicio continuado, la práctica intensa, o las necesidades propias del día a día) provocan modificaciones en el SNC que influyen sobre el aprendizaje y la memoria. También los sucesos traumáticos que lesionan el SNC y se acompañan de privación o desafrenciación sensorial inducen cambios plásticos en su área correspondiente, y en la de otras áreas corticales, que pueden adoptar las siguientes formas (Bavelier y Neville, 2002; Röder y Rösler, 2004):

1. La adaptación de un área homóloga (p. ej., en el hemisferio contralateral).
2. La asignación de otra área de función distinta: sustitución transmodal.
3. La expansión del área cerebral.
4. La nueva asignación compensatoria de procesos neurocognitivos.

La capacidad adaptativa propia de la neuroplasticidad puede expresarse a niveles múltiples, desde los más básicos y fundamentales hasta los más globales:

- genes y su transcripción
- modificación de moléculas
- sinapsis
- neuronas
- redes y sistemas neuronales

- el SNC en su conjunto

El análisis de la plasticidad puede realizarse en cada uno de estos niveles si se utilizan las técnicas correspondientes. Pero, en último término, lo que nos interesará será comprobar la consecuencia funcional de esos cambios adaptativos: cómo se desarrolla la función servida por una determinada área o sistema neural del cerebro.

En términos generales, se suele diferenciar la plasticidad fisiológica de la plasticidad morfológica. La **plasticidad fisiológica** refleja los cambios ocasionados en las propiedades de las respuestas de las neuronas y sus conexiones. La **plasticidad anatómica** implicará cambios en la estructura de la neurona y el neuropilo: número de neuronas, tamaño de sus arborizaciones, número de sinapsis, etc. Obviamente, ambos tipos de plasticidad no son contrapuestos: pueden aparecer conjuntamente o pueden hacerlo de forma separada; es decir, puede demostrarse la plasticidad fisiológica (p. ej., como aumento de la eficacia sináptica) sin que se demuestre plasticidad anatómica (p. ej., no hay cambio alguno estructural).

Huelga decir que neuroplasticidad muestra su doble cara, en cuanto que la adaptación, el cambio en la función o en la estructura, aparecen tanto en sentido positivo como negativo.

Cabe hablar de un patrón temporal en la sucesión de cambios que observamos como respuesta de las estructuras nerviosas ante un suceso estimulante. Inicialmente, puede ser un simple fenómeno fisiológico (p. ej., mayor número de moléculas transmisoras liberadas en una sinapsis, mayor número de descargas de la neurona). Pero si el estímulo persiste y la activación se consolida, aparecen ya cambios estructurales que refuerzan los anteriores (p. ej., mayor número de sinapsis). Esto permite distinguir, en función del tiempo transcurrido, entre:

- cambios rápidos o inmediatos (segundos a horas)

- cambios retardados o diferidos (días a meses)

Los inmediatos son fundamentalmente de tipo fisiológico; los retardados son principalmente anatómicos: brotes sinápticos nuevos, desarrollo de ramificaciones, etc.

En definitiva, el término de plasticidad neuronal va íntimamente asociado al de cambio en el estado funcional de la neurona (fisiológico, morfológico). Desde ese punto de vista, podríamos establecer un análisis comparado entre los cambios que observamos en una neurona conforme se va desarrollando en las fases propias del desarrollo cerebral, tal como los hemos descrito en el capítulo 1, y los cambios que observamos cuando la neurona recibe una influencia que la invita a sufrir una modificación. Y hay una situación muy particular que es la que en esta ocasión más nos concierne: ¿Qué ocurre cuando una neurona en fase de desarrollo empieza a recibir influencias específicas en forma de bombardeo especializado?

Puesto que el valor último de los cambios plásticos lo vamos a medir por el establecimiento y reforzamiento de sinapsis, conviene que fijemos la atención en los mecanismos que intervienen. No basta que la neurona emita una prolongación en busca de su diana; es preciso que esa diana atraiga a la prolongación y, por así decir, simpatice con ella, es decir, establezca un contacto en acuerdo mutuo para que ambas células, la emisora y la diana, modifiquen sus estructuras hasta que se conforme la sinapsis en toda su complejidad. Esto significa la síntesis y la ubicación especializada de numerosas moléculas y estructuras, dirigidas por la acción esencial de los correspondientes genes.

2.2. La transmisión de naturaleza glutamatérgica

En el establecimiento y reforzamiento de sinapsis intervienen, entre otros, unos mecanismos reforzadores derivados de la acción de un particular

neurotransmisor de carácter activador, el ácido glutámico, que va a actuar a través de sus receptores específicos AMPA y NMDA. La activación normal de una vía aferente libera ácido glutámico en cantidad moderada, capaz de estimular exclusivamente el receptor AMPA asociado a un canal de Na^+ , originando así una breve despolarización. En cambio, el receptor glutamatérgico NMDA no contribuye a la respuesta porque el canal a él asociado permanece cerrado al estar bloqueado por iones Mg^{2+} . Sin embargo, cuando el estímulo es muy intenso el número de receptores AMPA activados aumenta, la despolarización es mucho más intensa y alcanza el valor necesario para vencer el bloqueo de Mg^{2+} al desplazar a estos iones de su asociación al receptor-canal NMDA: el canal queda libre para que fluya un gran número de iones Ca^{2+} . Es decir, los receptores NMDA son plenamente activos sólo cuando se ensambla la combinación de un determinado voltaje y de un determinado mediador. Además, activa también los receptores glutamatérgicos de naturaleza metabotropa asociados a fosfolipasa C, la cual hidroliza fosfoinosítidos para generar inositol-trifosfato y movilizar más Ca^{2+} , y diacilglicerol del que provendrá el ácido araquidónico para formar eicosanoides (Flórez, 1999).

Esta irrupción de Ca^{2+} en la estructura postsináptica va a desencadenar una cascada de reacciones neuroquímicas de gran trascendencia. Pues bien, algunos de estos pasos acompañan también a la génesis de ciertas formas de memoria. El aumento de Ca^{2+} inducido por la activación de receptores NMDA activa diversas cinasas: la PKA, la PKC, una de las cinasas dependientes de Ca/calmodulina (CaMKII), y tirosín-cinasas. La CaMKII es particularmente importante porque, una vez activada por el Ca^{2+} , permanece en este estado aun cuando el nivel del ion disminuya. La inhibición de estas cinasas mediante diversas sustancias, particularmente de la PKC y de la CaMKII, perturba en el animal de experimentación la formación y/o consolidación de memoria, como ha sido demostrado en múltiples modelos y muy particularmente en la memoria de tipo espacial.

Las cinasas mencionadas van a fosforilar proteínas; pero, parte de los procesos de fosforilación van a tener lugar en el núcleo provocando la activación de factores de transcripción, la activación de genes de acción inmediata y la ulterior codificación de nuevas proteínas (algunos de las cuales son también factores de transcripción). Es evidente que la consolidación duradera de la sinapsis exige la síntesis de unas proteínas y la inhibición de otras; es así como se instauran procesos de largo alcance que van a permitir la modificación estable y permanente de diversos elementos de la sinapsis situados tanto pre como postsinápticamente. Como uno de estos procesos es el incremento pertinaz de liberación de glutamato, deben existir mecanismos que, iniciados en el compartimiento postsináptico, terminen por actuar retrógradamente en la terminación presináptica facilitando dicha liberación. Existen correlatos funcionales de estos procesos de largo alcance, como son los fenómenos de potenciación e inhibición de larga duración (o a largo plazo), conocidos con las siglas LTP y LTD, respectivamente. Tales fenómenos modulan positiva o negativamente la intensidad de la transmisión sináptica, y van a servir no sólo para dar base funcional a la actividad fisiológica interneuronal sino para reforzar el establecimiento, conservación y permanencia de las conexiones sinápticas.

2.3. Maduración cerebral, estimulación y experiencia

Entre los rasgos más sobresalientes del SNC destaca la exquisita precisión de su ingente número de conexiones. Esta configuración tan compleja resulta tanto más sorprendente si consideramos que, en el momento del nacimiento, las conexiones neuronales prácticamente no están establecidas. Estas conexiones neurales definitivas se van a establecer merced a la remodelación de la configuración inicial inmadura que contenía sólo un esbozo o insinuación de lo que será el modelo adulto definitivo. A medida que el cerebro crece, aumenta el número de sus prolongaciones y de

los contactos sinápticos que establecen. **El hecho de que sea necesaria la actividad neuronal para completar el desarrollo implica que la maduración cerebral es modificable a través de su propia estimulación y de la experiencia**, proporcionando al cerebro la adaptabilidad necesaria. Este esquema resulta probablemente más económico desde el punto de vista biológico, ya que un modelo en el que se necesitara el control genético para la formación de todas las sinapsis exigiría un ingente número de marcadores moleculares específicos y de sus respectivos genes (Yusuf, 2002).

En las primeras etapas del desarrollo existe poco espacio para que aparezcan cambios plásticos; digamos que la programación es eminentemente genética y poco asequible a ser manipulada. En las etapas más posteriores del desarrollo, sin embargo, la plasticidad influye de manera mucho más destacada, de forma que la experiencia inicial controla en parte la riqueza de conexiones entre las neuronas, y es sustancialmente responsable de todo el rico entramado final. En las etapas postnatales, las diversas influencias y estímulos van provocando nuevos brotes dendríticos y axónicos, con nuevas ramificaciones. Y finalmente, van estableciendo, reforzando o eliminando los contactos sinápticos hasta conseguir la remodelación final de los circuitos.

Se acepta que existen momentos o períodos especiales en los que cada una de las distintas áreas del SNC presenta especial sensibilidad y capacidad de respuesta para la modificación inducida por las diversas influencias. Por lo que sabemos, la influencia de la experiencia afecta más a la organización final de los circuitos locales que a las vías principales, porque para entonces ya se ha completado la organización topográfica de los grandes circuitos.

Aunque sabemos poco de los factores que controlan la duración y el momento en que se establecen estos períodos de especial sensibilidad, guardan particular relación con la sinaptogénesis,

es decir, con una fase en la que existe hiperproducción de sinapsis en la corteza cerebral. Pero muchas de estas sinapsis se van a perder dando origen a un fenómeno de remodelación de gran calado. Podríamos decir que el programa de desarrollo genéticamente preestablecido configura las fases de producción o estallido sináptico: un período de particular sensibilidad para recibir la información sensorial que en último término va a condicionar y dirigir el aprendizaje. Pero es el individuo con las influencias externas que lo circundan quien decidirá al final cuál ha de ser el entramado de redes sinápticas que se forman, que será lo que haya de condicionar su experiencia, su aprendizaje (Yusuf, 2002).

No todas las áreas cerebrales presentan períodos de sinaptogénesis y de pérdida sináptica al mismo tiempo (Huttenlocher y Dabholkar, 1997). En la corteza visual primaria hay un brote de sinaptogénesis hacia los 3-4 meses de edad con una densidad máxima a los 4 meses. Pero en la corteza prefrontal tarda más tiempo y alcanza el máximo de densidad sináptica a los 3-5 años. El curso temporal de la eliminación de sinapsis se prolonga también más en la corteza frontal (hasta los 20 años) que en la corteza visual (4 años).

Estos estudios concuerdan con los que se realizan utilizando técnicas funcionales de neuroimagen, o en los estudios de metabolismo cerebral. Podemos, pues, concluir afirmando que son distintos los tiempos de maduración para las diversas estructuras cerebrales, y que las áreas primarias corticales senso-motoras se desarrollan antes que las grandes áreas de asociación.

3. Datos experimentales: el enriquecimiento ambiental

Así como los experimentos de privación sensorial (visual, auditiva, etc.) y nutricional provocan cambios degenerativos en el neurodesarrollo y procesos de readaptación de circuitos y

conexiones neurales, los experimentos de estimulación demuestran la promoción del neurodesarrollo (Rampon et al., 2000; Rosenzweiger et al., 1996). Hemos visto que los sistemas cerebrales responsables de la percepción sensorial tienen una maduración temprana, mientras que los responsables de la integración de la información, es decir, los sistemas metacognitivos cuya actividad se centra en la corteza prefrontal, como área de asociación terciaria, son de maduración más tardía. Sin embargo, están expuestos igualmente a la influencia de la experiencia e incluso puedan ser más sensibles a ella que los sistemas sensoriomotores. El aprendizaje y la experiencia provocan modificaciones cerebrales tanto neuroquímicas como neuromorfológicas, refuerzan los contactos sinápticos ya existentes y favorecen la formación de nuevos contactos entre las células.

Son muchos los modelos experimentales que se han utilizado para valorar la influencia de las modificaciones del ambiente sobre el desarrollo cognitivo. Quizá uno de los que alcanza resultados más sorprendentes es el modelo de **enriquecimiento ambiental**. En este modelo, los animales (generalmente roedores: ratas y, menos frecuentemente, ratones) son estabulados en jaulas más grandes de lo habitual, y en mayor número por jaula. En las jaulas se colocan juguetes que se van cambiando, de formas y colores variados. Se incluyen escaleras, ruedas giratorias, y se plantean dificultades para el acceso a la comida que también puede ser varias en textura y sabor. Los animales que han sido sometidos a este tipo de estimulación durante periodos variados de tiempo (generalmente, 1 o 2 meses después del destete) presentan diferencias sustanciales frente a sus compañeros estabulados en condiciones estándar: realizan mejor las pruebas que requieren un aprendizaje complejo, son más competentes en las pruebas que evalúan la memoria visoespacial y la memoria a corto plazo, e incluso pueden mostrar signos más tardíos de envejecimiento. Estos resultados de carácter cognitivo se acompañan de modificaciones neuroanatómicas, como son: el aumento

de grosor de la corteza cerebral, el incremento en el número de las espinas dendríticas y el aumento en el número y tamaño de las sinapsis, y el aumento del proceso de neurogénesis arriba descrito. A nivel neuroquímico, se aprecia un incremento en la expresión de numerosos genes que tienen que ver con el desarrollo neuronal, y modificaciones en el funcionamiento de las vías de señalización intraneuronal que son activadas en respuesta a estímulos neuroquímicos diversos.

Pero no es sólo la estimulación ambiental la que puede originar modificaciones perdurables en el neurodesarrollo. Estimulaciones más sutiles como es la **estimulación táctil postnatal**, mantenida de modo suave y permanente durante un cierto tiempo después del nacimiento (manipulación táctil consistente) ejerce efectos beneficiosos en forma de una menor reactividad emocional, menos tendencia al estrés, mayor capacidad de aprendizaje en situaciones emocionales. Mientras que cuando la estimulación es "inconsistente" porque las maniobras táctiles han sido irregulares en su forma y frecuencia, los animales presentan mayor reactividad emocional y ven reducida su capacidad para ciertos aprendizajes. Igualmente, se ha comprobado experimentalmente que el favorecimiento del **vínculo** de la madre con su prole ejerce efectos beneficiosos sobre la cromatina nuclear, que redundan a largo plazo en la activación de genes y la producción de sus correspondientes productos (Dierssen, 1994; Meany y Szyf, 2005)).

De lo expuesto se desprende que el ambiente es capaz de modificar la función y la estructura cerebral, de forma que la experiencia tiene consecuencias en diferentes niveles de integración más o menos perdurables. Esto es especialmente cierto durante las primeras etapas de la vida en las que el desarrollo cerebral en las que la experiencia tiene una importancia mayor, si cabe, ya que no sólo facilita patrones. Pero no siempre la modificación de una función se acompaña de modificación de la estructura, y esto conviene tenerlo muy presente sobre todo cuando el cerebro se encuentra sometido a perturbaciones

incisivas y constantes que dificultan la expresión de los procesos adaptativos en toda plenitud.

4. La atención temprana en el síndrome de Down

4.1. ¿De qué realidad partimos?

Hemos podido comprender cómo, en la base del desarrollo del SNC y de la expresión física de todas sus funciones, se encuentra la propiedad de la neuroplasticidad. Es una propiedad sustancial que a lo largo de toda la vida, y con intensidad diferente según las etapas, va a modular muy significativamente la impronta ejercida por el programa genético de cada individuo.

Pero no es lo mismo partir de un sustrato neural, que se va desarrollando conforme a programas y patrones firmemente establecidos en el curso de la evolución, que de un sustrato neural sometido desde su inicio al desequilibrio derivado de la sobredosis de genes de todo un cromosoma, en nuestro caso el 21, tal como ha sido explicado en el capítulo 2.

Existen numerosos trabajos sobre el modo en que la privación sensorial de una determinada modalidad puede ser parcialmente compensada mediante el desarrollo vicariante de áreas cerebrales que corresponden a otra modalidad. Y cómo la estimulación sistemáticamente aplicada de una concreta función puede activar áreas anteriormente silenciosas que ayudan a restablecer la función, al menos parcialmente (Röder y Rössler, 2004).

Pero el problema al que nos enfrentamos en el síndrome de Down es bastante más complejo, por tres motivos fundamentales:

a) La lesión o perturbación cerebral no queda circunscrita a un territorio sino que es difusa,

aunque puede predominar más en unos territorios cerebrales que en otros. Esto significa que no afecta de manera exclusiva a una función, sino a muchas; y tanto más cuanto más una función depende de la activación coordinada de varias áreas cerebrales.

- b) A la hora de promover la restauración funcional con nuestros sistemas de estimulación, actuamos sobre un terreno genéticamente infradotado. Es decir, si, como ya hemos explicado, la respuesta adaptativa de una neurona como elemento clave de su plasticidad incluye el desencadenamiento de una cascada de reacciones moleculares entre las que se incluye la activación de genes neuronales, muchas de estas reacciones se encuentran comprometidas por la trisomía.
- c) La trisomía persiste a lo largo de la vida; y la del cromosoma 21 conlleva la producción de elementos, o la perturbación en la sucesión de determinadas vías bioquímicas, que terminan por producir elementos neurotóxicos a lo largo de la vida de la persona.

No es nuestra intención poner en tela de juicio el valor que tienen los programas de atención temprana para la crianza global de un bebé con síndrome de Down. La experiencia de muchos expertos indican los ricos beneficios que la atención temprana reporta a los niños con síndrome de Down (Hanson, 1987; Cunningham, 1991; Zulueta, 1991; Candel y Carranza, 1993; Hines y Bennet, 1996; Candel 2003; Zulueta y Mollá, 2006). Lo que es preciso analizar es cuántos de estos beneficios son el fruto *directo* de la estimulación motora, sensorial y cognitiva que influye sobre el cerebro, y cuántos son el fruto *indirecto* del ambiente que un buen programa de atención temprana genera en esa unidad funcional que constituye el recién nacido con su familia y el entorno.

Como Mahoney y Perales (2012) han señalado de manera rotunda, la implicación de los padres

es elemento esencial para el éxito de las intervenciones sobre el desarrollo en niños pequeños con síndrome de Down y otras discapacidades. Un importante punto de giro en nuestra visión actual sobre la implicación de los padres ha estado relacionado con los esfuerzos recientes realizados para conceptualizar este hecho, a partir del marco que ofrece el modelo parental en el desarrollo de un hijo. El modelo parental destaca las actividades de intervención que maximizan la participación por parte de los padres en aquellas cualidades interactivas que la investigación ha demostrado que van asociadas al desarrollo del niño. La investigación nos muestra que la sensibilidad de los padres para responder activamente a los hijos —*responsiveness*— constituye una influencia crítica para el desarrollo y el bienestar emocional de los niños con síndrome de Down y otras discapacidades. Las intervenciones que fomentan esta sensibilidad de los padres para responder activamente han conseguido mejorías sustanciales en el desarrollo de los niños.

Las oportunidades que los padres tienen de interactuar con, e influir sobre, el desarrollo de sus hijos son mucho mayores que las que cualquier otro profesional o adulto pueda tener jamás. Este efecto se acentúa por el hecho de que la mayoría de los padres son una influencia constante en las vidas de sus hijos a todo lo largo de los primeros años de su niñez.

Para ilustrar este último punto, Mahoney y MacDonald (2007) llevaron a cabo un análisis hipotético de las oportunidades que tienen los padres para influir en el desarrollo de sus hijos, comparándolos con los maestros, terapeutas o especialistas de la intervención mientras los niños están en educación especial preescolar o en atención temprana. Basándonos en los tipos de servicios de atención temprana que se ofrecen generalmente en los Estados Unidos, supusieron que cuando los niños son matriculados en la educación especial preescolar, las clases a las que atienden duran alrededor de dos horas y media al día, cuatro días a la semana durante

aproximadamente 30 semanas al año. Si los niños reciben también terapia, como por ejemplo logopedia o fisioterapia, estas sesiones duran aproximadamente 30 minutos cada una y se ofrecen generalmente un día a la semana durante aproximadamente 35 semanas al año. Además, asumieron que la mayoría de los padres dedican al menos una hora diaria a sus hijos en contacto personal.

Cuando analizaron las clases en términos de cantidad total de tiempo durante el cual los profesores interactúan con los niños (suponiendo dos profesores en una clase divididos entre 12 niños y distribuido el tiempo entre instrucción en grupo, actividades de funcionamiento de la clase, e interacciones individuales), estimaron que los niños reciben aproximadamente 33 minutos en interacción individual con sus maestros cada semana. Y esto debe compararse con los 25 minutos aproximadamente de tiempo individual con los terapeutas y los 420 minutos con los padres cada semana.

Sin embargo, puesto que los padres están con sus hijos 52 semanas al año mientras que profesores y terapeutas lo están como media entre 30 y 35 semanas, la mayor cantidad de tiempo de dedicación individual que los padres pasan con sus hijos cada semana queda ampliada por el número de semanas que pasan con sus hijos a lo largo del año. Suponiendo que la mayoría de los adultos se implican en 10 interacciones por minuto, los padres quedan involucrados en al menos 220.000 interacciones concretas con sus hijos al cabo del año, frente a los profesores de atención temprana que se involucran en aproximadamente 9.900 interacciones, y los terapeutas que lo hacen en 8.750 (figura 5-1).

Ésta es una estimación extremadamente conservadora de las oportunidades que los padres tienen para influir en el desarrollo de sus hijos. Si los padres emplean dos, tres o más horas cada día en esa interacción, como sucede con muchos padres, la discrepancia entre sus oportunidades

y las de los maestros y terapeutas se ampliaría en dos o tres veces más. Es decir, este ejemplo ilustra de qué manera las oportunidades que los padres tienen para influir sobre el desarrollo de sus hijos son sustancialmente superiores a las que los profesores jamás podrían tener, incluso cuando los padres tienen limitado el tiempo de estar con sus hijos por causa del trabajo u otras responsabilidades.

Quizá sea el momento de recordar que los programas recomendados aquí y allá a las familias de niños con síndrome de Down, con mayor o menor presión, no es uno solo sino varios. Y que en algunos, la insistencia por aplicar ejercicios agotadores, omnipresentes y omnicomprendivos de ejercicio físico y estimulación sensorial es tal que acorrala a los padres y los acongoja en su deseo de ofrecer al hijo todo lo que les dicen que es necesario. Quizá sea éste el momento de preguntarse: ¿Hay una relación lineal entre estímulo físico y sensorial y desarrollo neuronal? ¿Es posible alcanzar un techo de rendimiento máximo, a partir del cual el incremento de estímulo sea contraproducente y provoque un declive en el resultado global? ¿Es comparable la respuesta neuronal de un cerebro sano a lo que puede conseguirse en un cerebro genéticamente alterado?

4.2. El cerebro en el feto y recién nacido con síndrome de Down

Quizá el mensaje más directo y más definitivo nos lo puede dar una sencilla neurona obtenida de la corteza cerebral de un feto con síndrome de Down, mantenida en cultivo y dejada que se desarrolle espontáneamente a lo largo de los días. Cuando una neurona normal es así mantenida, rápidamente se diferencia y desarrolla sus prolongaciones para conectar con otras neuronas próximas a ella al menos durante 14 días. Pero si la neurona fetal proviene de un cerebro con síndrome de Down, al cabo de 7 días inicia un proceso de degeneración y muerte neuronal (Busciglio y Yankner, 1995). La neurona “síndrome de

Down” muestra signos de debilidad, su programación no le permite mantenerse viva durante el mismo tiempo que la neurona normal (figura 5-2).

Vemos, en definitiva, una **debilidad intrínseca en la neurona** y en el desarrollo de la corteza cerebral durante el período fetal (Engidawork et al., 2003a, b). Se ha dicho, sin embargo, que en el momento del nacimiento no hay grandes diferencias entre el cerebro del recién nacido sin y con síndrome de Down, ni por el número de neuronas ni por el número de espinas o de sinapsis. Y ciertamente, cuando uno evalúa las funciones psicomotoras de un recién nacido con síndrome de Down obtiene con frecuencia coeficientes de desarrollo que son normales o están muy próximos a la normalidad. No siempre es así, porque sabemos muy bien la gran dispersión de valores que existe entre los individuos con síndrome de Down. Pero, en cualquier caso, esto significa que, pese al desequilibrio proteico cerebral generado por la trisomía, se mantienen los mecanismos básicos de neurogénesis cerebral lo suficientemente bien como para conformar el marco funcional del desarrollo.

Ahora bien, tan pronto como el cerebro es sometido a la intensa estimulación ambiental que debe poner en juego toda la maquinaria arriba señalada para recibir estímulos y responder a ellos en forma de crecimiento del soma neuronal y de sus prolongaciones, de establecimiento y consolidación de las conexiones sinápticas y de la mielinización, sobreviene el relativo fracaso de las neuronas. Su maquinaria, cuyo funcionamiento y capacidad de reserva depende tan directamente de la programación génica, muestra signos de relativa incapacidad. Es entonces cuando, ya en los primeros meses tras el nacimiento, empezamos a observar desviaciones cada vez más claras en la longitud de las prolongaciones dendríticas, en el número de espinas, en las sinapsis establecidas. Paralelamente, los tests de desarrollo nos muestran cifras más bajas, incrementos del tiempo necesario para alcanzar los diversos hitos del desarrollo.

La gran pregunta que nos hacemos es: ¿puede ser todo esto corregido mediante la apropiada y pertinente estimulación? Si atendemos a los reclamos de algunos de los programas de neurodesarrollo propuestos en diversas páginas de Internet, da la impresión de que todo es corregible, que es cuestión de aplicar con la suficiente intensidad y constancia la estimulación apropiada a cada déficit, y nuestro personajito con síndrome de Down se normaliza.

Es cierto que la práctica de programas activos y bien contruidos de atención temprana consigue recuperar funciones, mejorar sustancialmente la iniciación y el desarrollo de los procesos cognitivos, mejorar el lenguaje, etc. Es decir, la acción educativa firme, constante e inteligente, activa ese cerebro pese a las trabas que tiene, y le hace utilizar sus recursos de neuroplasticidad.

Pero es experiencia común que esta buena respuesta no es completa, y ahí es donde yerran quienes ofrecen soluciones milagrosas a sus programas de estimulación y crean falsas expectativas que, desgraciadamente, a veces cuestan mucho dinero y un exagerado esfuerzo para las familias. Podemos mejorar y mejoramos ciertas funciones más asequibles, pero es imposible conseguir el pleno restablecimiento de todas las áreas que en mayor o menor grado se ven afectadas por la trisomía. El problema es mayor cuando se trata de áreas de integración, es decir, de aquellas áreas que no reciben directa y primariamente los estímulos sensoriales modales, sino que integran de forma secundaria o terciaria la información plurimodal.

4.3. ¿Qué nos dicen los modelos animales de síndrome de Down?

Ha sido abordada esta cuestión en uno de los modelos animales de síndrome de Down más mundialmente reconocido y utilizado, el ratón Ts65Dn (Martínez-Cué et al., 2002; 2005). (Véase capítulo 6). Es un ratón que tiene trisomía parcial del cromosoma 16, un cromosoma que

contiene una larga secuencia de genes ortólogos del cromosoma 21 humano, concretamente desde la región cercana al conjunto de genes *Gabpa/App* hasta *Znf295*. Diversos grupos de ratoncitos recién destetados, tanto trisómicos como sus hermanos normales, fueron sometidos a una etapa de enriquecimiento ambiental durante un periodo de 6 semanas. Terminado el período de enriquecimiento, se analizó su capacidad de aprendizaje en diversos tests, entre los que predominó el test del laberinto acuático de Morris, que consiste básicamente en aprender a reconocer la presencia de una plataforma sumergida en un tanque de agua, que permanece invisible. Algunos de estos ratones fueron después sacrificados para analizar su cerebro y contar las dendritas y espinas de las neuronas piramidales de un área de la corteza cerebral.

El enriquecimiento ambiental mejoró parcialmente el aprendizaje visoespecial en las hembras trisómicas, no así en los machos trisómicos en los que incluso empeoró su aprendizaje. Cuando en un trabajo posterior se analizaron qué factores pudieron influir en la mala respuesta de los machos trisómicos, se comprobó que el enriquecimiento ambiental en una colonia grande, como es lo habitual, les producía una situación estresante manifestada por el aumento de corticosterona, y una situación como de indefensión que probablemente interfería en su tarea de aprendizaje. Y esto no ocurría en los ratones normales (Martínez-Cué et al., 2005). Cuando se analizó después el cerebro de las hembras que habían mejorado parcialmente su aprendizaje mediante el enriquecimiento ambiental, y se comparó con el de sus hermanas controles, se apreció que el aprendizaje en las controles había hecho aumentar el número de espinas de manera significativa; no así en las hembras trisómicas (Dierssen et al., 2003) (figura 5-3).

A la hora de interpretar estos resultados, indudablemente hemos de señalar que los seres humanos no nos comportamos de la misma manera que los ratones por lo que se refiere a los

condicionamientos de sexo, y que no es lo mismo el enriquecimiento ambiental que un programa de Atención Temprana. Sin embargo los resultados nos clarifican algunos aspectos.

- a) Es cierto que el enriquecimiento ambiental fue aplicado indiscriminadamente. Pero cabe preguntarse cuántas de nuestras acciones de intervención no son aplicadas de manera indiscriminada, no ajustadas a las cualidades y posibilidades del niño, en un exceso de estimulación que puede resultar contraproducente. Estos experimentos nos indican claramente que lo que puede ser beneficioso para un grupo no lo es para otro. De ahí la importancia de adaptar la estimulación a la actividad familiar convenientemente motivada, como han destacado Mahoney y Perales (2012).
- b) La trisomía introdujo un factor de debilidad y de inestabilidad en la respuesta a la acción estimuladora. Porque tanto la parcialidad en la respuesta positiva de las hembras a la estimulación como el perjuicio ocasionado en los machos estuvo condicionado por el factor genético.
- c) Como ya se ha explicado, la técnica del enriquecimiento ambiental aplicada a roedores ocasiona de manera constante una estimulación de la respuesta funcional (mejora de aprendizajes), que se acompaña de incrementos en los parámetros estructurales de la corteza cerebral; cambios estructurales que sirven para consolidar esa función. Esto fue comprobado en los experimentos realizados en ratones normales. No así en las ratonas trisómicas en las que el enriquecimiento mejoró el aprendizaje pero no el número de espinas dendríticas. Esto demuestra algo que habíamos ya anunciado: las técnicas de intervención y de estimulación pueden mejorar la función sin que necesariamente lleguen a mejorar en términos visibles las estructuras; puede fallar este factor de consolidación. Estamos en presencia de plasticidad fisiológica,

pero no hemos llegado a demostrar la plasticidad morfológica. Es preciso señalar, además, que se han encontrado alteraciones en los procesos de LTP y LTD de las neuronas hipocámpicas en este modelo de ratón (Galdzicki y Siarey, 2003) (v. capítulo 6). Se ha propuesto que estos trastornos fisiológicos sean los responsables de un pobre modelaje en la organización estructural a largo plazo de las diversas redes neuronales.

Al margen de los experimentos sobre los efectos de la estimulación, se ha analizado también en estos ratones trisómicos el fenómeno de la **neurogénesis** que subsiste y se mantiene en las etapas postnatales. Se trataba de saber si aparecía este fenómeno también en los ratones trisómicos. Efectivamente, existe neurogénesis en el hipocampo de dichos ratones, lo que significa que la alteración genética no la afecta al menos durante una parte sustancial de la vida (Rueda et al., 2005). Por tanto, este proceso puede contribuir a mantener y renovar estructuras cerebrales que participan en los mecanismos de la memoria y el aprendizaje. Esto fue lo que observaron Chakrabarti et al. (2011), quienes aplicaron una combinación de enriquecimiento ambiental y ejercicio físico a ratones Ts65Dn, iniciándola en el día 18 postnatal. Comprobaron que dicha combinación aumentó la proliferación celular, la neurogénesis y la gliogénesis, en el giro dentado del hipocampo y en la zona subventricular telencefálica, las dos principales áreas de proliferación celular postnatal.

4.4. Recomendaciones

De lo expuesto se deduce que, al programar la atención temprana para los bebés y los niños pequeños con síndrome de Down, se ha de tener en cuenta su realidad actual y su previsión futura. La realidad actual indica sus características personales, tan distintas entre los diversos niños: tonicidad, motricidad, sensibilidad, reactividad, capacidad de respuesta y de interacción.

Su previsión futura atañe a los puntos débiles que suelen predominar en el fenotipo síndrome de Down y que serán analizados en los futuros capítulos: atención, motivación, memoria, comunicación y lenguaje, porque en función de ellos han de elaborarse programas que inicien el desarrollo de esas áreas. Como ya señalaban Troncoso et al. (1999), debemos tener en cuenta que, hoy en día, el niño pequeño con síndrome de Down, cuando tenga tres años, será ya un alumno en una escuela infantil común para niños sin discapacidad. Y cuando cumpla 6 o 7 años, será un alumno más en un centro escolar ordinario. Estas perspectivas obligan a diseñar los programas de atención temprana de modo que puedan iniciar la escuela primaria en óptimas condiciones. Esta preparación previa incluye diversos aspectos del desarrollo y madurez en las áreas de la autonomía personal, el cuidado de sí mismo, el lenguaje, la socialización, la alfabetización y el área cognitiva. Son de destacar aquellas fuentes de información que precisamente tienen en cuenta los programas de atención temprana, como es el caso de Kumin (2014) para la comunicación y el lenguaje, o el de Troncoso et al. (2005), para la lectura y escritura.

Buena parte de estas actividades se entrenan y realizan en casa, en familia, atendiendo a las orientaciones que dan los profesionales, pero adaptándolas a la estructura, peculiaridades y condiciones de la propia familia. De este modo, el niño se encuentra en un ambiente familiar afectivo, enriquecedor, estimulante (Diez Martínez, 2008). Cada familia es diferente por lo que hay que respetar su diversidad; frente a una hipotética familia "ideal", los profesionales de la atención temprana se encuentran con una familia real, diferente a otras, y a la que es preciso respetar y alentar.

Resumen y conclusiones

Las propiedades plásticas del SNC contribuyen de manera decisiva a:

- promover su desarrollo y mantener su función a todo lo largo de nuestra existencia
- ser modulado y modificado por la influencia ambiental presente en cada etapa o circunstancia
- recibir, almacenar y evocar la información
- ser reparado y recuperar la función, en grado variable, tras un evento lesivo
- compensar o corregir, en grado variable, la pérdida ocasionada por una lesión.

La plasticidad es, por tanto, la propiedad que permite que la genética sea invadida, corregida, rectificada por la experiencia vital de cada individuo.

Esta propiedad, sin embargo, tiene unos límites que están impuestos, en condiciones normales, por la propia naturaleza del sistema nervioso, y en condiciones patológicas, por el grado, la naturaleza y la extensión de la lesión que haya padecido.

El objetivo final de la acción educativa sobre un ser humano es conseguir un ser equilibrado. Sin duda, la ejercitación de una determinada habilidad o tarea promueve el desarrollo y función de las estructuras cerebrales que sirven a la ejecución de esa tarea. En eso se basa la formación de un especialista: músico, gimnasta, pintor o analista de sistemas.

El síndrome de Down implica una nueva realidad. Es un cerebro mediatizado por unas alteraciones de origen génico que limitan o constriñen su pleno desarrollo y función. Por su difusa presencia a lo largo y a lo ancho de las estructuras cerebrales, quedan afectados en mayor o menor grado variados sistemas implicados en funciones distintas: lo motórico, lo sensorial, lo verbal, determinados aspectos relacionados con lo cognitivo, con lo adaptativo.

La atención temprana aplicada a los niños con síndrome de Down tiene el objetivo claro de aprovechar la neuroplasticidad para activar y

promover las estructuras que han nacido o que se han de desarrollar de un modo deficiente. Tratamos de ejercer una fuerza impulsora contra algo que se resiste, por su propia limitación génica, a ser activado y reparado. Algo que, además, se encuentra disperso por diversas zonas del cerebro y que nos obliga a actuar desde distintos frentes.

Esa es una de las dificultades: el experto en atención temprana ha de atender al individuo en su conjunto, tratando de conseguir el desarrollo más equilibrado posible. Debe saber que la plasticidad funciona pero que tiene un límite, y que es contraproducente tratar de superarlo a costa de un desequilibrio en el desarrollo de toda la propia persona en su conjunto, y de la unidad en la que esa persona se encuentra: la familia. Debe saber que el exceso de estímulos, o el desorden en su aplicación, provocan confusión en los sistemas.

La familia es el entorno en el que mejor se realiza la atención temprana y mejor se atiende a las necesidades reales del niño. La principal tarea de los profesionales es conseguir que la familia asuma ese papel, comprenda los objetivos que se pretenden en el desarrollo del niño, y aprovecha con dedicación e ilusión las miles de oportunidades que la actividad diaria ofrece.

La atención temprana ha demostrado ser eficaz. Pero no tengamos una visión simplista de su eficacia. Pedimos rigor en los conocimientos, pericia en su aplicación, capacidad de previsión sobre la ruta que ese niño va a seguir y sobre el proyecto de vida que deseamos que alcance.

Por último, no olvidemos que en el síndrome de Down no sólo hay problemas biológicos en las etapas de formación y desarrollo del SNC. Los sigue habiendo a lo largo de la vida. Por eso, ya no hablamos tanto de atención temprana como de atención permanente.

Bibliografía

- Bavelier D, Neville H. Neuroplasticity, Developmental. En: Ramachandran VS (ed). *Encyclopedia of the Human Brain*, vol 3. New York, Academic Press 2002, p. 561-578.
- Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vivo. *Nature* 1995; 378: 776-779.
- Candel I, Carranza JA. Características evolutivas de los niños con síndrome de Down en la infancia. En Candel I (Ed.), *Programa de Atención Temprana. Intervención en niños con Síndrome de Down y otros Problemas del Desarrollo*, (pp. 55-87). Madrid: CEPE. 1993
- Candel I (dir). *Atención Temprana. Niños con síndrome de Down y otros problemas del desarrollo*. Madrid, FEISD 2003.
- Chakrabarti L, Scafidi J, Gallo V, Haydar TF. Environmental enrichment rescues postnatal neurogenesis defect in the male and female Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Dev Neurosci* 2011; 33: 428-441.
- Cunningham C. Intervención temprana: algunos resultados del estudio del grupo Síndrome de Down de Manchester. En: Flórez J, Troncoso MV (eds). *Síndrome de Down: Avances en acción Familiar*. Fundación Síndrome de Down de Cantabria. Santander 1991.
- Dierssen M, Benavides-Piccione R, Martínez-Cué C, Estivill X, Flórez J, Lestón GN, DeFelipe J. Alterations of neocortical pyramidal cell phenotype in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome: effects of environmental enrichment. *Cerebral Cortex* 2003; 13: 758-764.
- Dierssen M. Las bases neurobiológicas de la atención temprana. *Rev Síndrome Down* 1994; 11: 3-9.
- Diez Martínez A. Evolución del proceso de atención temprana a partir de la triada profesional-familia-niño. *Rev Síndrome de Down* 2008; 25: 46-55.
- Engidawork E, Gulesserian T, Fountoulakis M, Lubec G. Aberrant protein expression in cerebral cortex of fetus with Down syndrome. *Neuroscience* 2003; 122: 145-154.

- Engidawork E, Lubec G. Molecular changes in fetal Down syndrome brain. *J Neurochem* 2003; 84: 895-904.
- Flórez J. Bases neuroquímicas de la mente. En: *Genes, Cultura y Mente*. Santander, Pub. Universidad de Cantabria 1999. p. 39-66.
- Galdzicki Z, Siarey RJ. Understanding mental retardation in Down's syndrome using trisomy 16 mouse models. *Genes Brain Behav* 2003; 2: 167-178.
- GAT - Grupo de Atención Temprana. Libro Blanco de la Atención Temprana. Real Patronato de la Discapacidad. Serie Documentos nº 55. Madrid, 2000.
- Hanson MJ. Early intervention for children with Down syndrome. En: Puschel SM, Tingey C, Rynders JE, Crocker C, Crutcher DM (eds). *New Perspectives on Down Syndrome*. Paul H, Brookes, Baltimore 1987.
- Hines S, Bennett F. Eficacia de la intervención temprana en los niños con síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 1997; 14: 5-10.
- Huttenlocher PR, Dabholkar Ss. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997; 387: 167-178.
- Kumin L. Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. CEPE y Fundación Iberoamericana Down21. Madrid 2014.
- Mahoney G, MacDonald J. Autism and developmental delays in young children: The responsive teaching curriculum for parents and professionals. Austin: PRO-ED. 2007
- Mahoney G, Perales F. El papel de los padres de niños con síndrome de Down y otras discapacidades en la atención temprana. *Rev. Síndrome de Down* 2012; 29: 46-64.
- Martínez-Cué C, Baamonde C, Lumbreras M, Paz J, Davisson MT, Schmidt C, Dierssen M, Flórez J. Differential effects of environmental enrichment on behavior and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav Brain Res* 2002; 134:185-200.
- Martínez-Cué C, Rueda N, García E, Davisson MT, Schmidt C, Flórez J. Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2005; 63: 174-185.
- Meany MJ, Szyf M. Maternal care as a model for experience-dependent chromatin plasticity? *Trends Neurosci* 2005; 28: 456-463.
- Perera J. Atención temprana: Definición, objetivos, modelos de intervención y retos planteados. *Rev. Síndrome de Down* 2011; 28: 140-152.
- Rampon C, Jiang CH, Dong H, Tang YP, Lockhart DJ, Schultz PG, Tsien JZ, Hu Y. Effects of environmental enrichment on gene expression on the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000; 97: 12880-12884.
- Röder B, Rösler F. Compensatory plasticity as a consequence of sensory loss. En: Calvert G, Spence C, Stein BE (eds). *The Handbook of Multisensory Processes*. Cambridge, MA, The MIT Press 2004, p.719-747.
- Rosenzweig MR, Bennett EL. Psychobiology of plasticity: effects of training and experience on brain and behavior. *Behav Brain Res* 1996; 78: 57-65.
- Rueda N, Mostany R, Pazos A, Flórez J, Martínez-Cué C. Cell proliferation is reduced in the dentate gyrus of aged but not young Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Neurosci Lett* 2005; 380: 297-301.
- Troncoso MV, del Cerro M, Ruiz E. El desarrollo de las personas con síndrome de Down: Un análisis longitudinal. *Siglo Cero* 1999; 30(4): 7-26.
- Troncoso MV, del Cerro M. Síndrome de Down: lectura y escritura, 5ª edición. Elsevier, Barcelona 2005. Edición online en: <http://www.down21materialdidactico.org/librolectura/index.html>.
- Yusuf HKM, Islam K. Brain development. En: Ramachandran VS (ed). *Encyclopedia of the Human Brain*, vol I. New York, Academic Press 2002, p. 493-507.
- Zulueta, MI. La atención temprana. en: *El síndrome de Down hoy: perspectivas para el futuro*. Fundación Síndrome de Down de Madrid. Madrid 1991.
- Zulueta MI, Mollá MT. Programa para la estimulación del desarrollo infantil. Editorial CEPE. Madrid 2006.

Capítulo 6

Modelos animales del síndrome de Down y sus aplicaciones

- I. Este capítulo está basado en su mayor parte en el artículo: Mouse models of Down syndrome as a tool to unravel the causes of mental disabilities, escrito por Noemi Rueda, Jesus Florez y Carmen Martinez-Cue, y publicado en la revista Neural Plasticity 2012, doi:10.1155/2012/584071. Se han actualizado algunas secciones.

Modelos animales del síndrome de Down y sus aplicaciones

I. Introducción

Con el fin de identificar los mecanismos biológicos que son responsables de la aparición de diversos procesos patológicos, y de evaluar la eficacia de nuevas terapias, se han desarrollado en los últimos años centenares de modelos animales de enfermedades humanas. Para que un modelo animal pueda ser considerado válido, ha de satisfacer los criterios de validez de concepto o etiológica (*construct validity*), validez de la expresión fenomenológica (*face validity*) y validez de predicción (*predictive validity*) (Bourin et al., 2007; Crawley, 2004). La validez de *concepto* hace relación a la semejanza entre el razonamiento teórico que explica el modelo animal y la patología humana. En consecuencia, la etiología de los factores conductuales y biológicos que es causa del problema patológico ha de ser similar en los animales y en la especie humana (p. ej., en el caso del modelo animal de síndrome de Down, la triple presencia de los genes del cromosoma 21 humano [Hsa21]). La validez de la *expresión fenomenológica* se refiere a lo bien que el modelo imite los síntomas de la enfermedad humana, e implica que los fenotipos moleculares, celulares, fisiológicos y conductuales del modelo animal son semejantes a los observados en la especie humana. La validez *predictiva* exige que los nuevos conocimientos obtenidos en el modelo animal sirvan para hacer acertadas predicciones de lo que se obtendrá en la condición

humana. Esta validez resulta particularmente importante para descubrir las causas neurobiológicas de los déficit cognitivos propios del síndrome de Down que no pueden ser investigados en personas por razones éticas, así como para desarrollar y probar nuevas terapias que puedan ser eficaces para la patología humana.

En las siguientes secciones resumiremos: 1) las semejanzas entre la sobredosis genética de varios modelos de ratón del síndrome de Down y la trisomía 21 humana; 2) la concordancia entre los fenotipos conductuales, neuromorfológicos y neuroquímicos de los modelos murinos y el síndrome de Down; y 3) el conocimiento obtenido en estos animales sobre la neurobiología del síndrome de Down, como fundamento para el desarrollo y análisis de varias estrategias terapéuticas que podrían utilizarse potencialmente para atenuar los problemas cognitivos de las personas con síndrome de Down.

2. Modelos de ratón para el síndrome de Down

El brazo largo del Hsa21 contiene aproximadamente 552 genes de los que 166 son ortólogos a los genes localizados en regiones sinténicas de tres cromosomas del ratón: el Mmu 16 (224

genes ortólogos), el Mmul7 (22 genes ortólogos) y el Mmul0 (47 genes ortólogos) (Sturgeon y Gardiner, 2011). Basándose en estas homologías, se han desarrollado varios modelos de ratón que son trisómicos para diversos conjuntos de genes del Hsa21 (figura 6-1). El primer intento de crear un modelo murino de síndrome de Down fue el desarrollo de un ratón, llamado Ts16 que era trisómico para todo el Mmul6 (Gropp et al., 1975). Pero este modelo no se parece a la aneuploidía del síndrome de Down porque el Mmul6 presenta similitudes con regiones del Hsa3, Hsa8, Hsa16 y Hsa21; es decir, contiene triplicación de muchos genes que no están en la trisomía del síndrome de Down, por lo que carece de validez de concepto. Además, los embriones del Ts16 mueren in utero, siendo entonces imposible comprobar los fenotipos de los ratones jóvenes y adultos, por lo que se reducen drásticamente la validez fenomenológica y predictiva del modelo.

El siguiente paso que se adoptó fue generar modelos de ratón con trisomías parciales de conjuntos de genes Mmul6 ortólogos con los presentes en el Hsa21. En 1993, Davisson et al. (1993) crearon el modelo Ts65Dn, que es el que actualmente se utiliza más y está mejor caracterizado como modelo de síndrome de Down. Este ratón mantiene una trisomía parcial de un segmento del Mmul6, que se extiende desde el gen *Mrpl39* al *Znf295* y contiene unos 92 genes ortólogos a genes del Hsa21 (Davisson et al., 1993). Además, los ratones Ts65Dn portan una trisomía también de unas 10 Mb del Mmul7 que contiene 60 genes que no son homólogos del Hsa21 (Duchon et al., 2011). Por tanto, este modelo no tiene una validez de concepto perfecta porque son menos de la mitad de los genes ortólogos hallados en el Hsa21 los que se encuentran triplicados en este ratón (Kahlem et al., 2004). Sin embargo, como se detalla más adelante, el ratón Ts65Dn es en la actualidad el modelo que muestra la mejor validez fenomenológica y validez predictiva. Además, en algunos casos, el síndrome de Down es el resultado de una

trisomía parcial de diversas regiones del Hsa21, y hay fuertes pruebas de que algunas regiones de este cromosoma contribuyen más que otras al fenotipo propio del síndrome de Down (Lyle et al., 2009; Korb et al., 2009). Por último, de acuerdo con la hipótesis 'efecto por dosis-génica', fenotipos diferentes del síndrome de Down vienen determinados por el aumento de dosis de sólo un subgrupo de genes. La comparación de los fenotipos en el Ts65Dn con los de otros modelos de trisomía parcial (ver más adelante) sugiere que el conjunto de genes triplicado en este modelo contribuye a varios fenotipos del síndrome de Down, incluidas las alteraciones cognitivas y neuroanatómicas.

El modelo Ts2Cje porta el mismo segmento triplicado del Mmul6 propio del Ts65Dn pero está translocado al cromosoma 12 (figura 6-2). (Villar et al., 2005). Aunque este modelo muestra también algunos de los fenotipos característicos del síndrome de Down que encontramos en el ratón Ts65Dn, no está tan plenamente caracterizado.

Se han producido otros diversos modelos segmentarios con segmentos diferentes de Mmul6, 17 y 10 (figura 6-2). A finales de los 90, Sago et al. (1998) generaron dos modelos de ratón con triplicación de dos regiones diferentes de Mmul6: el ratón Ts1Cje, que presenta una trisomía de 81 genes localizados en la región del Mmul6 que se extiende desde *Sod1* a *Znf295*, y el MslTs65, que tiene una trisomía parcial de 33 genes localizados en la región de Hsa21 que se extiende desde *App* a *Sod1* (Sago et al., 2000). Además, para valorar la influencia de la llamada región crítica del síndrome de Down (DSCR), Olson et al. (2007) desarrollaron el ratón Ts1Rhr, un modelo que es trisómico para la región *Cbr1-Orf9* del Mmul6, que contiene 33 genes. Li et al. (2007) generaron un ratón trisómico para la completa región sinténica del Hsa21 en Mmul6 (entre *Lipi* y *Zfp295*) que contiene 110 genes ortólogos, el Dp(16)1Yey/+ (Sturgeon y Gardiner, 2011).

Para modelar la trisomía de genes del Hsa21 localizados en Mmul7, se generaron dos modelos de ratón que son trisómicos para las regiones segmentarias del Mmul7: el Ts1Yah es trisómico para 12 genes, sinténicos con la región subtelomérica del Hsa21 (Pereira et al., 2009), y el Dep(17)1Ye/+ que es trisómico para toda la región sinténica con Hsa21 en el Mmul7 y contiene 19 genes ortólogos (Sturgeon y Gardiner, 2011; Yu et al., 2010 a,b). Además, Vacik et al. (2005) crearon el modelo Ts43H que es trisómico para 30 Mb del Mmul7, y contiene más de 300 genes pero sólo unos 20 son ortólogos de los genes Hsa21, por lo que no es un modelo válido para el síndrome de Down.

Otro ratón generado con trisomía segmentaria es un ratón que modela la trisomía de genes ortólogos del Hsa21 localizados en Mmul0. El Dp(10)1Yey es trisómico para la región de Mmul0 sinténica con la parte distal del Hsa21 y contiene 37 genes ortólogos (Sturgeon y Gardiner, 2011).

Recientemente se ha generado un nuevo ratón que es trisómico para todas las regiones del Hsa21, sinténicas con los cromosomas Mmul0, Mmul6 y Mmul7: el ratón Dp(10)1Yey/+Dp(16)1Yey/+; Dep(17)1Yey/+ (Yu et al., 2010a). Este nuevo modelo es muy prometedor con excelente validez conceptual y fenomenológica, ya que muestra varios fenotipos síndrome de Down.

El último grupo de modelos animales de síndrome de Down comprende dos modelos en los que se ha triplicado, o bien el Hsa21 humano completo (el ratón Tc1) (O'Doherty et al., 2005) o las regiones del Hsa21 sinténicas con Mmul6 (el ratón Ts1Yu) (Li et al., 2007). Ambos modelos muestran diversos fenotipos importantes del síndrome de Down (O'Doherty et al., 2005; Li et al., 2007; Morice et al., 2008; Galante et al., 2009), aunque su caracterización no es todavía tan completa como la conseguida en los otros modelos de trisomía segmentaria; por eso, está todavía por demostrarse su validez fenomenológica. Además, el modelo Tc1 presenta niveles variables de mosaicismo del

cromosoma extra en diversos tejidos, lo que introduce un factor de confusión a la hora de analizar las consecuencias fenotípicas.

Finalmente, para estudiar el papel de genes concretos en los fenotipos síndrome de Down, se han generado varios modelos de ratón con triplicación de un solo gen, son los modelos transgénicos. Son igualmente importantes los ratones trisómicos en los que se ha normalizado la expresión de un solo gen de los que se encuentran triplicados en el síndrome de Down (ver Lana-Eola et al., 2011; García-Cerro et al., 2014).

3. Déficits cognitivos y conductuales en los modelos de ratón del síndrome de Down

Esta sección describe las semejanzas que existen entre los problemas cognitivos y conductuales que se observan en los diversos modelos de síndrome de Down, en comparación con los que observamos en el síndrome de Down humano.

La disfunción motora es una destacada característica del síndrome de Down. Desde la primera infancia se observan hipotonía, hiporreflexia, reducción de la fuerza muscular, trastornos en el control del músculo estriado y retrasos en la adquisición de las habilidades del motor grueso y motor fino (Davis y Kelso, 1982; Latash y Corcos, 1991; Shumway-Cook y Woollacott, 1991).

Los ratones Ts65Dn no muestran alteraciones en sus habilidades sensomotoras como pueden ser la fortaleza de sus patas anteriores, el equilibrio y la capacidad de trepar (Escorihuela et al., 1995; Baxter et al., 2000). Sin embargo muestran poco equilibrio y coordinación motora en la marcha (Costa et al., 1999). Muestran también hiperactividad en la oscuridad (Escorihuela et al., 1995; Holtzmann et al., 1996; Reeves et al., 1995) y en otros contextos que en los animales normales provocarían más precaución y cese de sus

movimientos, como en los tests de campo abierto y el laberinto plus (plus maze) (Escorihuela et al., 1995; Coussons-Read y Crnic, 1996; Martínez-Cué et al., 2005; Stewart, 2007). Se ha propuesto que esta hiperactividad se debe a un fallo en la capacidad de inhibir la actividad o a un déficit en la capacidad de prestar atención a estímulos de mayor importancia (Crnic y Pennington, 2000; Escorihuela, 1998; Martínez-Cué, 2006); Driscoll et al. (2004) han confirmado en el ratón Ts65Dn la presencia de un déficit de atención. A diferencia del ratón Ts65Dn, los otros modelos que son parcialmente trisómicos para diferentes segmentos del Mmu16 no son hiperactivos. Los ratones Ts1Cje y Ms1Ts65 no muestran alteración en su actividad espontánea (Sago et al., 2000) y los Ts1Rhr muestran una conducta normal en el test de campo abierto (Belichenko et al., 2009a). Pero los ratones Tc1 muestran mayor actividad locomotora espontánea, menor capacidad para habituarse a nuevos ambientes y varios déficit de coordinación motora y de equilibrio en las pruebas de rotarod y de rodillo estático (Galante et al., 2009).

Al igual que en el síndrome de Down (Flórez, 1992; Nadel, 2003), los ratones Ts65Dn muestran problemas para ejecutar tareas que dependen de la función hipocámpica, como son las alteraciones espontáneas en el laberinto en T, el condicionamiento contextual por miedo, el reconocimiento de objetos novedosos (Fernandez y Garner 2008; Salehi et al., 2006) y la memoria espacial en el laberinto de brazos radiales (Demas et al., 1996; Belichenko et al., 2007; Salehi et al., 2009; Bianchi et al., 2010b) y en los tests del laberinto acuático de Morris (Sago et al., 2000; Reeves et al., 1995; Escorihuela et al., 1995, 1998; Martínez-Cué et al., 2005, 2002; Stasko y Costa, 2004). Estos ratones muestran también dificultades de aprendizaje en paradigmas de condicionamiento operante (Wenger et al., 2004; Sanders et al., 2009).

Los ratones Ts1Cje y Ms1Ts65 presentan pobre ejecución en tareas dependientes de hipocampo, como son el laberinto en T (Belichenko et al., 2007) y el laberinto acuático de Morris (Sago et

al., 1998, 2000). Los Ts1Rhr muestran alteraciones espontáneas en el laberinto en T (Belichenko et al., 2009a) y en la memoria a largo plazo en el test de reconocimiento de objetos nuevos (Belichenko et al., 2009a), pero no en el laberinto acuático de Morris (Olson et al., 2007).

En cuanto a los dos modelos trisómicos para los segmentos del Mmu17, los ratones Ts43H muestran déficit en el aprendizaje espacial y en el test acuático de Morris (Vacik et al., 2005). En relación con los Ts1Yah (Pereira et al., 2009). Se evaluaron diversas características de su comportamiento y aprendizaje. Sus propiedades motoras y exploratorias fueron normales, pero mostró menor capacidad de habituación ante estímulos o ambientes repetidos, es decir, mayor persistencia o repetición de conductas. Téngase presente que la habituación forma parte del proceso de aprendizaje. Mostró también menor memoria a corto plazo u operacional en varios tests (laberinto en Y, reconocimiento de objetos nuevos). Sin embargo, cuando se sometió al ratón a una prueba en la que ha de mostrar su capacidad de memoria viso-espacial (se evalúa mediante el test de laberinto acuático o test de Morris), el ratón Ts1Yah mostró mayor habilidad y rapidez de aprendizaje que el ratón normal. Este tipo de memoria está regulado por la actividad del hipocampo. El resultado difiere de manera rotunda de los obtenidos en los diversos modelos de ratón con segmentos trisómicos del cromosoma 16. Significa que la trisomía de ciertos genes situados en la porción telomérica del HSA21 **provoca una mejoría** de la memoria viso-espacial del ratón, a diferencia de la trisomía de otros genes situados en otros segmentos del cromosoma 21 que **provoca un deterioro** en ese tipo de memoria. Además, la mejoría en esta propiedad conductual se vio acompañada de mejoría en la respuesta electrofisiológica en el hipocampo: la potenciación a largo plazo o LTP. La LTP indica el grado de plasticidad en las sinapsis de las neuronas que conforman los circuitos nerviosos presentes en el hipocampo; es decir, el grado en que el aprendizaje va acompañado

de cambios en la transmisión nerviosa en las sinapsis. Una mejoría de la LTP significa que la transmisión en las sinapsis es más favorable, más poderosa, más consolidada, y eso ayuda a reforzar la memoria. Por tanto, el estudio demuestra que la mejoría se aprecia tanto en el plano de la conducta visible (la memoria viso-espacial) como en la base que la sustenta: la transmisión nerviosa en las sinapsis.

Así, pues, la sobreexpresión de genes en una trisomía como es la del cromosoma 21 humano, origen del síndrome de Down, no sólo produce déficit funcional sino que puede dar origen a un efecto beneficioso, como es en este caso la mejoría de una cierta forma de memoria. El producto final en términos de fenotipo para una determinada función dependerá del efecto combinado que resulta de la interacción entre los diversos segmentos del cromosoma. En el presente caso, la trisomía de genes del cromosoma 21 humano que se encuentran en el cromosoma 16 del ratón perjudicó la memoria viso-espacial (demostrado en los ratones con trisomías de segmentos del cromosoma 16 del ratón); mientras que cuando la trisomía queda restringida a algunos genes del cromosoma 21 humano que se encuentran en el cromosoma 17 del ratón, como acabamos de ver, favoreció y reforzó dicha forma de memoria. ¿Qué pasa cuando son ambos segmentos los que están triplemente representados, como es el caso de la trisomía 21 simple en la especie humana? Si nos fijamos en el síndrome de Down, hay aspectos de memoria que están más afectados que otros. El resultado final será altamente individual dependiendo de la fuerza o penetración que la expresión de determinados genes muestre en un individuo concreto. De hecho, en las personas con síndrome de Down hay formas de memoria que se comportan mejor que otras; incluso parece que algunas se encuentran especialmente reforzadas, como puede ser el reconocimiento de determinados eventos que quedan firmemente fijados en la memoria. Los resultados obtenidos en el presente estudio, en el que se apreció un incremento y reforzamiento

de la transmisión sináptica en el hipocampo, podrían dar la explicación.

Dentro de los genes existentes en la región ortóloga del Mmu17, se ha propuesto al *Pde9A* como uno de los genes críticos para provocar las alteraciones hipocámpicas. Da origen a la proteína PDE9A que se expresa en el hipocampo. Se trata de una enzima que se comporta como reguladora negativa dentro de la señalización glutamatérgica y formación de memoria, al degradar el cGMP en 5'GMP. Una copia extra de *PDE9A* en las personas con síndrome de Down podría reducir la señalización glutamatérgica y perturbar la formación de memoria (Zhang et al., 2014).

El ratón Dp (10) 1Yey/+; Dp (16)1Yey/+; Dep (17) 1Yey/+ mostró alteraciones en el laberinto acuático de Morris y en el test de condicionamiento de miedo contextual (Yu et al., 2010a). Trabajando con este modelo trisómico completo que lleva las duplicaciones de los tres segmentos cromosómicos, Zhang et al. (2014) observaron que mostraba las típicas alteraciones fenotípicas de las funciones del hipocampo asociadas a los principales modelos trisómicos: alteraciones en el test del laberinto acuático de Morris y reducción de la potenciación a largo plazo (LTP). Sustrayendo de este modelo una copia de la región más característica de la DSCR, la región *Cbr1-Fam3b* en Mmu16, no se restituía ninguna de esas dos funciones hipocámpicas. Pero si a esa sustracción se sumaba otra, la de la región del Mmu17 que es ortóloga a HSA21, las dos funciones hipocámpicas quedaban restablecidas. Es decir, sólo si a la supresión de la trisomía de la región *Cbr1-Fam3b* en Mmu16 se sumaba la supresión de la región Mmu17 se normalizaba la función. Este resultado indica claramente que genes del Mmu17 ortólogos a los del HSA21, cuando están triplemente representados, contribuyen también a la patología cognitiva del síndrome de Down. Ya el grupo de Korenberg (Korbel et al., 2009), analizando trisomías parciales de personas con síndrome de Down, había propuesto esta idea.

Otro gen del HSA21, el TRPM2, está situado en el Mmu10 del ratón y se expresa en las células piramidales de CA1. Su triplicación puede promover un aumento en la LTD.

Finalmente, los ratones Tc1 muestran alteraciones en la ejecución del test de reconocimiento de objetos nuevos pero no en el laberinto en T (O'Doherty et al., 2005).

En resumen, la mayoría de los modelos de ratón arriba mencionados muestran fenotipos cognitivos y conductuales que son característicos del síndrome de Down, aunque difieren en cuanto al grado de alteración observada.

4. Alteraciones neuromorfológicas en el síndrome de Down y en modelos murinos

Como se ha explicado en anteriores capítulos, son varios los mecanismos neurobiológicos que explican la discapacidad intelectual propia del síndrome de Down. Incluyen las alteraciones en la neurogénesis, la hipocelularidad, las alteraciones en el desarrollo sináptico, el aumento de la actividad inhibitoria y la neurodegeneración. Señalaremos aquí los resultados obtenidos en los modelos animales

4.1. Reducción del volumen cerebral e hipocelularidad

En las personas con síndrome de Down, se aprecia una reducción del volumen cerebral que se inicia ya en las primeras etapas del desarrollo; en los adultos, la reducción del tamaño alcanza el 20% aproximadamente, y durante el envejecimiento, la neurodegeneración agrava aún más esta situación.

Igualmente, el volumen cerebral de los ratones Ts65Dn, Ts1Cje y Ts2Cje se encuentra reducido

también en el período embrionario pero no después del nacimiento o durante la adultez (Holtzman et al., 1996; Belichenko et al., 2007; Aldridge et al., 2007; Chakrabarti et al., 2007; Ishihara et al., 2010). Los ratones Ms1Rhr muestran también disminución del volumen cerebral (Aldridge et al., 2007), al igual que el Ts1Rhr, a los 4 meses de edad (Belichenko et al., 2009b) pero no en etapas posteriores (Belichenko et al., 2009a). Por tanto, la mayoría de los modelos murinos no presentan cambios en el volumen cerebral total durante la adultez.

Varios estudios realizados en niños y adultos con síndrome de Down han demostrado que las áreas cerebrales se ven afectadas de modo diferente (ver capítulo 3). Se han descrito reducciones del volumen en el hipocampo, cortezas entorrina, frontal, prefrontal y temporal, amígdala, cerebelo, núcleos del tronco cerebral y cuerpos mamilares del hipotálamo. De igual y coherente manera, se han visto alteraciones en algunas regiones cerebrales de los ratones trisómicos. Las estructuras del hipocampo y cerebelo parecen como las más afectadas. Se sabe que el aprendizaje espacial depende de la integridad funcional del hipocampo, una estructura que juega un papel clave en la codificación y recuperación de la información, dentro del sistema nervioso central (Morris, 1982, 1990; Givens y Olton, 1990; Florian y Roulet, 2004). En los ratones Ts65Dn, la capa de células granulares del hipocampo y el hilo muestran reducción del volumen (Bianchi et al., 2010b; Lorenzi y Reeves 2006; Contestabile et al., 2008; Llorens-Martín et al., 2010). El área hipocámpica del ratón Ts1Cje no está reducida (Belichenko et al., 2005), y los ratones Ts1Rhr muestran un aumento de volumen del hipocampo posterior (Belichenko et al., 2009a)).

En las personas con síndrome de Down la densidad neuronal aparece reducida ya en las etapas finales del embarazo (después de las semanas 19-23). Ciertamente, el número de neuronas en el hipocampo, circunvolución parahipocámpica, cerebelo y neocórtex de fetos y recién nacidos

con síndrome de Down está reducido. La hipocelularidad persiste en áreas diferentes del cerebro y cerebelo de niños y adultos con síndrome de Down.

Los ratones Ts65Dn muestran una reducción de la densidad celular del neocortex durante las etapas prenatal (E18,5) y postnatal temprana (P8) (Chakrabarti et al., 2007). A la edad de 1 mes, presentan un número normal de neuronas en las áreas CA1-CA3 del hipocampo (Lorenzi y Reeves, 2006). Pero la densidad neuronal en CA1 es más baja en los ratones de más edad (17-18 meses) (Insausti et al., 1998; Kurt et al., 2004). El giro dentado de estos ratones mostró menos células granulares en todas las edades examinadas (Bianchi et al., 2010a,b; Lorenzi y Reeves, 2006; Insausti et al., 1998; Contestabile et al., 2007; Haydar et al., 2000; Rueda et al., 2010). Sin embargo, en ratones Ts1Cje de 18 meses, el grosor de la capa de células granulares y de la capa molecular del giro dentado no se vio afectado (Belichenko et al., 2007).

El cerebelo ha sido implicado tradicionalmente en la coordinación motora, pero disponemos cada vez de más datos sobre el papel de esta estructura en los procesos cognitivos superiores, incluida la atención, la flexibilidad cognitiva y la memoria (Dickson et al., 2010). En consonancia con lo hallado en el síndrome de Down, el volumen del cerebelo está reducido de forma significativa en los ratones Ts65Dn, Ts1Cje, Ts1Rhr and Ms1Rhr (Baxter et al., 2000; Belichenko et al., 2009a; Aldridge et al., 2007; Olson et al., 2004b). No así en los ratones Ms1Ts65 (Olson et al., 2004b).

Como se esperaba de la reducción del volumen cerebeloso en el síndrome de Down y en los ratones trisómicos, el cerebelo del ratón Ts65Dn muestra un menor número de células granulares y de Purkinje, desde etapas tempranas postnatales hasta la adultez (Baxter et al., 2000; Roper et al., 2006; Contestabile et al., 2009a). También muestran una reducción de la densidad de

células granulares del cerebelo los ratones Ts1Cje, Ms1Rs65 and Tc1 (O'Doherty et al., 2005; Olson et al., 2004).

Uno de los sustratos anatómicos del aprendizaje y de la atención es el sistema colinérgico septohipocámpico (Bartus, 2000; Baxter y Chiba, 1999). Aunque en los ratones Ts65Dn jóvenes hay un número normal de neuronas colinérgicas en el telencéfalo basal, esta población va degenerando progresivamente a partir de los 6 meses de edad (Contestabile et al., 2008; Granholm et al., 2000; Cooper et al., 2001; Hunter et al., 2003, 2004), al igual que ocurre con las neuronas colinérgicas de los cerebros envejecidos de personas con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997).

En conclusión, la persistente hipocelularidad del cerebro es una de las causas de la discapacidad intelectual en la condición trisómica. En las siguientes secciones describiremos los datos que muestran que estas alteraciones neuroanatómicas son consecuencia de alteraciones en la proliferación celular y del aumento de la apoptosis y/o neurodegeneración.

4.2. Neurogénesis

4.2.1. Neurogénesis en situaciones trisómicas

Ya hemos descrito en el capítulo 3 que la neurogénesis se ve gravemente comprometida en el síndrome de Down desde las etapas tempranas del desarrollo, y que a ello contribuyen la alteración de la proliferación de los precursores neuronales, el enlentecimiento del ciclo celular y la alteración de la diferenciación neuronal.

Así como en los fetos con síndrome de Down se ha comprobado un número menor de células en división en el giro dentado del hipocampo y en el ventrículo lateral (Contestabile et al., 2007), también existe una reducción de la proliferación de las células precursoras neurales en los modelos

animales (Haydar et al., 2000; Pons-Espinal et al., 2013). En los ratones Ts65Dn se ha observado disminución de la proliferación de los precursores neurales en la zona ventricular neocortical ya en etapas embrionarias (Chakrabarti et al., 2007), si bien en estos ratones se ha apreciado una mayor población progenitora de neuronas inhibitoras en la eminencia ganglionar medial de la fase embrionaria (Chakrabarti et al., 2010). Se han descrito igualmente reducciones de las células progenitoras neurales y de los neuroblastos, lo que termina en una alteración de la neurogénesis, en el neocortex y zona subventricular de los ratones Ts1Cje and Ts2Cje (Ishihara et al., 2010; Hewitt et al., 2010; Moldrich et al., 2009).

Se ha propuesto que la copia extra de Hsa21 en el síndrome de Down retrasa el ciclo celular mitótico de los precursores neurales, con lo que se afecta la proliferación celular. En consecuencia, aparece un retraso en el ciclo celular en las diversas situaciones trisómicas. También en los ratones Ts65Dn está ampliado el ciclo celular en CA3 en las etapas embrionarias (Chakrabarti et al., 2007)), y en el giro dentado en las primeras etapas postnatales (Contestabile et al., 2007). En los precursores de las células granulares del cerebelo de ratones Ts65Dn se ha comprobado la disminución de la expresión de dos reguladores de las transiciones G2/M y G1/S en el ciclo celular, el Ccnb1 y el Skp2 (Contestabile et al., 2008). En los ratones Ts1Cje, Hewitt et al. (2010) observaron también una disregulación en la expresión de genes implicados en el control del ciclo celular.

La alteración de los procesos de diferenciación parece contribuir igualmente a que haya un número menor de neuronas en los cerebros del síndrome de Down (Bahn et al., 2002; Esposito et al., 2008). Se ha comprobado en el ratón Ts1Cje que los progenitores neurales muestran una menor capacidad para diferenciarse en neuronas adultas (Hewitt et al., 2010; Moldrich et al., 2009).

Está plenamente demostrada la neurogénesis en el hipocampo adulto de muchas especies, incluidos

los roedores (Kempermann et al., 1997, 2002; Van Praag et al., 1999a, 2002). A lo largo de toda la vida, tiene lugar la proliferación celular en la zona subventricular y en la zona subgranular del giro dentado, en donde se localiza un conjunto de células progenitoras multipotentes. En la zona subgranular, las neuronas recién formadas migran a la capa de células granulares y establecen conexiones funcionales en la región molecular del dentado, donde reciben aferencias sinápticas de carácter excitador provenientes de las vías aferentes (Van Praag et al., 2002). Disponemos de datos que nos indican que la neurogénesis en el hipocampo del adulto interviene en la formación de la potenciación a largo plazo (LTP) y desempeña un papel en el aprendizaje y en la memoria dependientes de hipocampo (Shoers et al., 2001, 2002; Malberg et al., 2000; Squire et al., 2004; Imayoshi et al., 2008). Resulta interesante, en este sentido, comprobar la correlación negativa que obtuvimos en nuestro laboratorio entre la calidad de la ejecución en el laberinto acuático de Morris y el número de células proliferantes en el giro dentado de los ratones Ts65Dn y sus hermanos controles (figura 6-3).

En los ratones Ts65Dn, la proliferación en la zona subventricular se ve reducida desde el nacimiento hasta la adultez (Bianchi et al., 2010a, b; Trazzi et al., 2011). En el giro dentado también se han descrito alteraciones en los ratones Ts65Dn recién nacidos (Lorenzi y Reeves, 2006; Contestabile et al., 2007), jóvenes (Bianchi et al., 2010 b; Clark et al., 2006), adultos (Rueda et al., 2005) y viejos (Llorens-Martín et al., 2010). También se ha observado importante reducción de la neurogénesis en la zona subgranular de ratones adultos Ts1Cje y Ts2Cje (Ishihara et al., 2009).

La trisomía afecta también la neurogénesis en el cerebelo. Los fetos con síndrome de Down muestran reducción de la neurogénesis en la capa granular externa y en la zona ventricular (Guidi et al., 2011). Los ratones Ts65Dn recién nacidos (P0, P2 y P6) muestran igualmente una reducción de la proliferación de precursores de las células

granulares del cerebelo en la capa granular externa (Roper et al., 2006, Contestabile et al., 2009b), con enlentecimiento del ciclo celular, siendo las más afectadas las fases G1 y G2 (Contestabile et al., 2009a). Ratones Ts65Dn de un mes de edad muestran también reducción de la proliferación de neuronas granulares en la capa granular interna (Contestabile et al., 2009b). En ratones TslCje, la proliferación de células granulares cerebelosas se vio reducida en el momento del nacimiento y en los días postnatales 3 y 7 (Laffaire et al., 2009). Igualmente, en el cerebelo de ratones Ts65Dn se ha observado alteración de la diferenciación, ya que es menor el porcentaje de células que adquieren el fenotipo neuronal (Contestabile et al., 2009a). Al parecer, la reducción de la neurogénesis cerebelosa en los ratones Ts65Dn se debe a una disminución de la respuesta de los precursores de células granulares al factor mitógeno Sonic hedgehog (Shh) (Roper et al., 2006).

Podemos concluir que el trastorno de la neurogénesis, debido a la reducción de precursores neurales, la duración del ciclo celular y la diferenciación, es un rasgo clave de las condiciones trisómicas desde la etapa prenatal hasta las etapas adultas. Es probable que esta alteración de la proliferación sea uno de los mecanismos responsables de la hipocelularidad ampliamente extendida por ciertas regiones del cerebro, y eso influya sobre la alteración de la sinaptogénesis, extensión de las conexiones y plasticidad sináptica, y en último término, a la discapacidad cognitiva.

4.2.2. Genes trisómicos y trastornos de la neurogénesis

Son varios los genes trisómicos propios del síndrome de Down que se han propuesto como responsables del trastorno de la proliferación neuronal (ver capítulo 2). Uno de los genes sobreexpresados en el cerebro síndrome de Down es el *DYRK1A*, un gen ortólogo del gen *minibrain* de la *Drosophila* (Guimerá et al., 1996). El *DYRK1A* es esencial para una neurogénesis postembrionaria

normal (Tejedor et al., 1995; Dowjat et al., 2007; Guimerá et al., 1999). Incluye sobre la proliferación de células precursoras, en la neurogénesis y en la neurodiferenciación, y regula el desarrollo neuronal, el volumen cerebral y la densidad celular de diversas áreas cerebrales (Guimerá et al., 1999; Yang et al., 2001; Hammerle et al., 2003). La proteína *DYRK1A* modula también a *CREB* (proteína que fija el elemento de respuesta a AMPc). La sobreexpresión de *DYRK1A* inhibe la proliferación, induce una diferenciación prematura de las células progenitoras neurales en la corteza cerebral del ratón en desarrollo y altera la transición de G1/G0-fase S en las células progenitoras del hipocampo de rata (Yabut et al., 2010; Park et al., 2010). La actividad del gen *DYRK1A* parece servir de diana potencial terapéutica en el síndrome de Down porque la inhibición de su expresión restauró varios fenotipos importantes del síndrome de Down. Ortiz-Abalia et al. (2008) demostraron que la normalización de la expresión de *Dyrk1A* en el estriado de ratones transgénicos (*TgDyrk1A*), mediante la inyección de un inhibidor ARN de dicho gen (*AAVshDyrk1A*), restauraba las alteraciones motoras de dichos animales transgénicos. La inhibición de su actividad cinásica con epigalocatequina restaura parte de las alteraciones conductuales observadas en modelos de ratón (Guedj et al., 2009). Y la supresión de una copia de *Dyrk1A* en el ratón Ts65Dn rescata tanto la capacidad cognitiva medida en el test de Morris como la potenciación a largo plazo u la celularidad en hipocampo (García-Cerro et al., 2014).

Los genes *OLIG1* y *OLIG2* se encuentran sobreexpresados también en las personas con síndrome de Down. Codifican factores de transcripción implicados en la neurogénesis y oligodendrogénesis (Takeyabashi et al., 2000; Zhou y Anderson, 2002). Chakrabarti et al. (2010) han demostrado su intervención en la regulación del número de neuronas inhibitoras durante el desarrollo embrionario. La normalización de estos genes en los ratones Ts65Dn restaura la producción anormal de interneuronas y el equilibrio entre

la transmisión excitadora e inhibitoria (Chakrabarti et al., 2010).

El gen *APP* está triplicado en el síndrome de Down y en la mayoría de los modelos murinos, y se piensa que juega un papel en varios de los fenotipos síndrome de Down, entre ellos el desarrollo de la patología propia de la enfermedad de Alzheimer. Se ha propuesto que este gen puede estar también implicado en la característica alteración de la neurogénesis de la condición trisómica. Trazzi et al. (2011) han relacionado el aumento de los niveles de un fragmento de la *APP*, AICD, con la sobreexpresión del regulador negativo de la vía *Shh*, el *Ptch1*, en los precursores neurales ratones *Ts65Dn* y el consiguiente trastorno de la proliferación. La sobreexpresión de *APP* puede alterar también la diferenciación de las células recién nacidas mediante la acción de la vía *Notch*, que está implicada en la adquisición del fenotipo glial (Morrison et al., 2000). *Notch* está sobreexpresado en la corteza del síndrome de Down y de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y en los fibroblastos del síndrome de Down (Fischer et al., 2005); por tanto, en las células recién nacidas podría cambiar el equilibrio hacia el fenotipo glial en detrimento del neural.

4.2.3. Terapias que tienen a la neurogénesis como objetivo

Si las alteraciones de la neurogénesis adulta contribuyen a la presencia de los trastornos cognitivos propios del síndrome de Down, cabe imaginar que las terapias que tengan como objetivo el rescate de la neurogénesis podrían tener utilidad en el tratamiento de la discapacidad intelectual de las personas con síndrome de Down.

Se ha demostrado que la fluoxetina, un antidepresivo que inhibe selectivamente la captación de serotonina, activa la neurogénesis en el giro dentado y zona subventricular del ratón (Malberg et al., 2000; Shankaran et al., 2006; Wang et al.,

2008). El tratamiento crónico con fluoxetina restauró la neurogénesis en los ratones adultos *Ts65Dn* (Clark et al., 2006). Bianchi et al. (2010b) han descrito que el tratamiento con fluoxetina a estos ratones tratados durante las dos primeras semanas de vida postnatal conseguía un rescate de la proliferación, diferenciación y supervivencia en el giro dentado y zona subventricular. Además, este tratamiento recuperaba la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), el número total de células granulares y la función cognitiva en el test de condicionamiento por miedo. La administración de fluoxetina a hembras *Ts65Dn* embarazadas, desde el día 10 de embarazo hasta el parto, previno la disminución de neurogénesis en las crías trisómicas, las alteraciones dendríticas y las anomalías conductuales, al menos hasta los 45 días post-parto (Guidi et al., 2014).

Otro fármaco que aumenta notablemente la neurogénesis en el giro dentado de ratones normales es el litio, utilizado en la depresión bipolar (Malberg et al., 2010). El tratamiento con litio durante un mes restauró la neurogénesis en la zona subventricular de ratones *Ts65Dn* de 12 meses (Bianchi et al., 2010a).

Como se ha mencionado anteriormente, la vía *Shh* tiene un papel clave en la proliferación de células precursoras granulares. Los fármacos dirigidos a influir sobre este objetivo restauran las alteraciones de la neurogénesis. El tratamiento de ratones *Ts65Dn* con SAGI.I, un activador de la vía *Shh*, incrementó la mitosis, restauró las poblaciones de células precursoras granulares del cerebelo (Roper et al., 2006) así como la proliferación celular de progenitores neurales derivados de la zona subventricular y giro dentado (Trazzi et al., 2011). Además, una inyección única de SAGI.I a ratones *Ts65Dn* recién nacidos restauró su cognición ya en la edad adulta (Das y Reeves, 2010).

Los programas de atención activa (atención temprana) aplicados a bebés y niños con síndrome

de Down constituyen una de las intervenciones terapéuticas de mayor eficacia. En los roedores sanos, el enriquecimiento ambiental promueve mejorías en los planos morfológico, fisiológico y cognitivo, como son los aumentos del peso y grosor de la corteza cerebral, la neurogénesis del hipocampo, la ramificación dendrítica, el número y tamaño de espinas dendríticas (Bennett et al., 1964; Greenough et al., 1973; Nilsson et al., 1965), la facilitación de la potenciación a largo plazo (Paylor et al., 1992; Hargreaves et al., 1992), y la eficiencia del aprendizaje en ciertas tareas (Schwartz, 1964; Kolb et al., 1983).

La exposición de ratones Ts65Dn al enriquecimiento ambiental durante 7 semanas tras el destete moduló la memoria espacial de forma que guardó relación con el sexo del animal (Martínez-Cué et al., 2002). Mejoró la ejecución de las hembras en el laberinto acuático de Morris, mientras que la empeoró en los machos. En un estudio posterior, Martínez-Cué et al. (2005), observaron que el deterioro detectado en la ejecución de la tarea por parte de los machos estimulados pareció deberse al estrés inducido por el incremento de agresiones entre machos que se producía cuando los animales se albergaban en jaulas grandes y en grupos mayores de lo habitual (8-10 por jaula); en tal situación, el deterioro en el aprendizaje era grande y se acompañaba de aumento en los niveles de corticosterona, efectos que no se producían cuando los ratones trisómicos eran albergados en jaulas normales de laboratorio, o enriquecidos en grupos de 2-3 animales por jaula.

También Chakrabarti et al. (2011) mostraron que el enriquecimiento ambiental a ratones Ts65Dn en grupos de 2-3 por jaula (situación no estresante) provocaba un aumento de la proliferación celular y de la neurogénesis en el giro dentado y zona subventricular, tanto en machos como en hembras. Propusieron que esta respuesta celular podría ser la causa de la mejoría cognitiva que se observa al aplicar los programas de atención temprana a los niños con síndrome de Down.

El ejercicio voluntario resulta beneficioso para la cognición tanto en roedores normales como en ratones que son modelos de trastornos cognitivos (Van Praag et al., 1999a, b; O'Kallaghan et al., 2007; Van Praag, 2008; Chen et al., 2006). Se ha sugerido que el beneficio podría deberse, al menos en parte, al aumento de la neurogénesis en el hipocampo (Van Praag, 2008; Clark et al., 2008). Nosotros hemos demostrado que el ejercicio físico voluntario mejoró el funcionamiento de los ratones trisómicos en el laberinto de Morris, pero no mejoró el fenotipo neuromorfológico (la neurogénesis y la hipocelularidad en el giro dentado), lo que sugiere que la estimulación cognitiva producida por el ejercicio no se debió a mecanismos dependientes de la neurogénesis (Llorens-Martín et al., 2010).

4.3. Apoptosis

La apoptosis o muerte celular programada es un proceso fisiológico propio del desarrollo y del envejecimiento del sistema nervioso. Se ha propuesto que la hipocelularidad observada en los cerebros del síndrome de Down podría deberse también al aumento de la muerte celular. Sin embargo, hasta ahora los estudios sobre procesos apoptóticos en la condición trisómica nos han aportado resultados contradictorios. Algunos grupos han descrito aumentos de células apoptóticas en los cerebros del síndrome de Down (Guidi et al., 2008; Anderson et al., 2000) y en los ratones Ts65Dn (Contestabile et al., 2007) y Ts1Cje (Moldrich et al., 2009). Además se han hallado modificaciones en las proteínas reguladoras de la apoptosis, en diversas estructuras de cerebros del síndrome de Down (Sawa et al., 1997; Gulesserian et al., 2001a, b; Helguera et al., 2005; Engidawork et al., 2001). En cambio, otros estudios no han conseguido ver diferencias o incluso una reducción en la velocidad de muerte celular apoptótica en la trisomía humana y en la animal (Contestabile et al., 2007; Haydar et al., 2000; Seild, 1999). Rueda et al. (2011) observaron una regulación a la baja de la proteína

antiapoptótica Bcl-XI en el hipocampo de ratones Ts65Dn, pero ningún otro cambio en otras proteínas pro- o anti-apoptóticas en la corteza o en el hipocampo; y tampoco encontraron datos que sugirieran cambios en los marcadores moleculares o celulares de la apoptosis, lo que sugiere que la muerte celular programada no parece contribuir a la hipocelularidad propia de estos cerebros de ratón.

4.4. Hipotrofia dendrítica

Otro mecanismo que puede ser responsable de la discapacidad intelectual propia de las personas con síndrome de Down es la alteración en la plasticidad sináptica. En ella se incluyen las alteraciones tanto en el número como en las características funcionales de las sinapsis, centradas en su mayor parte en las dendritas y en las espinas dendríticas (Kasai et al., 2003; Newpher y Ehlers 2009).

Numerosos estudios han demostrado que existe una alteración en la morfología dendrítica en las diversas condiciones trisómicas. En el capítulo 3 se exponen ampliamente las principales modificaciones observadas en los cerebros con síndrome de Down de diversas edades.

En los modelos murinos, la patología dendrítica también se parece a la del síndrome de Down. En los ratones Ts65Dn adultos, las neuronas piramidales neocorticales presentan reducción de la longitud y de la arborización dendrítica, así como de la densidad de espinas (Dierssen et al., 2003). Esta densidad también se ve reducida en las células granulares del giro dentado del ratón Ts65Dn, Ts1Cje, Ts2Cje y Ts1Rhr (Villar et al., 2005; Belichenko et al., 2004, 2007, 2009a; Popov et al., 2011). Además, en los ratones Ts65Dn, Ts1Cje y Ts2Cje estas espinas se caracterizan por presentar varias anomalías morfológicas, como son el aumento del tamaño de las cabezas y la reducción en la longitud de los cuellos (Villar et al., 2005, Belichenko et al., 2004, 2007). Los ratones Ts1Rhr muestran también

espinas de las neuronas del giro dentado con cabezas grandes pero sin especiales modificaciones en sus cuellos (Belichenko et al., 2009c).

4.4.1 Terapias que tienen como objetivo las dendritas y las espinas dendríticas

Todas estas anomalías en la arborización del árbol dendrítico y en la densidad y morfología de las espinas terminan por producir una reducción en la densidad de sinapsis y que se vea comprometida la función sináptica en las personas con síndrome de Down. Varios grupos han puesto a prueba el valor de diversas estrategias terapéuticas para rescatar la patología dendrítica.

Basándose en la observación de que la fluoxetina favorece el desarrollo dendrítico en animales normales (Wang et al., 2008), Bianchi et al. (2010b) describieron que su administración a ratones Ts65Dn en los días P3 a P15 restauraba la maduración dendrítica y la ramificación en neuronas del giro dentado. Ya se ha mencionado anteriormente que este fármaco restauró también la neurogénesis y los déficit cognitivos en este mismo modelo murino.

El incremento de la arborización dendrítica y de la densidad de espinas es uno de los efectos más constantemente observados tras la aplicación del enriquecimiento ambiental (Bennett et al., 1964; Greenough et al., 1973; Nilsson et al., 1999; Kempermann et al., 1998). Puesto que se comprobó que el enriquecimiento ambiental mejoraba la cognición en los ratones hembra Ts65Dn pero no en los machos (Martínez-Cué et al., 2002), Dierssen et al. (2003) probaron el efecto de este protocolo experimental sobre la morfología dendrítica. Vieron que el enriquecimiento incrementaba la longitud dendrítica y la densidad de espinas en los árboles dendríticos basales de las células piramidales del neocortex de animales euploides pero no ejercía efecto alguno en los Ts65Dn. Por tanto, la mejoría de la función cognitiva conseguida por el enriquecimiento

ambiental no se debió a un restablecimiento de las características morfológicas de las dendritas y de las espinas.

4.5. Patología sináptica

Como cabría deducir de la menor longitud y ramificación de las dendritas y de la densidad de espinas, la condición trisómica se caracteriza por una reducción en el número de contactos sinápticos y por la alteración de la plasticidad sináptica. Los ratones Ts65Dn muestran una menor densidad sináptica en el neocórtex y CA1 hipocámpal en el día P9 (Chakrabarti et al., 2007), y en el giro dentado y regiones CA1 y CA2 en la adultez (Kurt et al., 2004). Sin embargo, el tamaño de los botones presinápticos y la longitud media de los espacios intersinápticos están aumentados en la corteza y en el hipocampo de los ratones Ts65Dn y Ts1Cje (Belichenko et al., 2004, 2007, 2009b).

No sólo están alterados el número y las características de las sinapsis en los cerebros de los ratones trisómicos; también lo está la distribución relativa de los diferentes tipos de sinapsis, desplazando el equilibrio entre sinapsis excitadoras e inhibitoras hacia un aumento de la capacidad inhibitora. Los ratones Ts65Dn muestran menos sinapsis excitadoras (asimétricas) en la corteza temporal, giro dentado, CA1 y CA3 (Kurt et al., 2000; 2004; Hernández-González et al., 2015), y presentan una reducción de sinapsis glutamatergicas en el hipocampo (Rueda et al., 2010). Se ha descrito un aumento en el número de marcadores de sinapsis inhibitoras en el giro dentado de estos ratones (Belichenko et al., 2004), si bien no se apreciaron cambios en el número de sinapsis simétricas y asimétricas en la fascia dentada (Belichenko et al., 2009b). Los cerebros Ts65Dn y Ts1Cje muestran una redistribución de sinapsis inhibitoras, con una disminución relativa en los impulsos que llegan a los shafts dendríticos y, en cambio, un aumento en los que llegan a los cuellos de las espinas (Belichenko et al., 2004,

2007). Se ha descrito igualmente un aumento de interneuronas GABAérgicas en la corteza somatosensorial del ratón Ts65Dn (Pérez-Cremades et al., 2010), lo que supone un incremento de sinapsis inhibitoras. Por último, Chakrabarti et al. (2010) vieron un aumento en la producción de neuronas inhibitoras en el telencéfalo de los ratones Ts65Dn, lo que redundaría en incremento de la acción inhibitora.

En conjunto, estos trastornos morfológicos y funcionales comprometen las propiedades fisiológicas de las sinapsis y redundan posiblemente en los problemas cognitivos propios del síndrome de Down y de sus modelos animales.

5. Alteraciones electrofisiológicas en el síndrome de Down y en sus modelos animales

Las personas con síndrome de Down presentan pequeñas anomalías electroencefalográficas (EEG). La actividad alpha está relativamente preservada en los jóvenes con síndrome de Down, si bien los pacientes con demencia muestran la correspondiente actividad anómala (Devinsky et al., 1990). Se han descrito diferencias en la coherencia EEG (Schmid et al., 1992) y alteraciones en algunos de los potenciales relacionados con eventos en las personas con síndrome de Down (Karrer et al., 1998).

En los modelos murinos se describe de forma constante la alteración de la plasticidad sináptica observada en el hipocampo. Se considera que la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo es el sustrato electrofisiológico del aprendizaje. Los ratones Ts65Dn muestran una LTP disminuida en la corteza CA1 y giro dentado del hipocampo (Belichenko et al., 2007; Siarey et al., 1997, 1999; Costa y Grybko, 2005; Fernandez et al., 2007; Kleschevnikov et al., 2004). También la muestran los ratones Ts1Cje, Ts1Rhr, Dp(16)1Yey/+ y Tc1 (Yu et al., 2010b, O'Doherty et al., 2005, Morice

et al., 2008; Belichenko et al., 2007, 2009a), pero en los ratones Dep(17)Yey/+ la LTP estaba aumentada (Yu et al., 2010b).

Se ha propuesto que la alteración de la plasticidad sináptica del hipocampo en los modelos murinos del síndrome de Down se debe al aumento de la inhibición por causa del desequilibrio entre la neurotransmisión excitadora e inhibitoria, antes descrita (Belichenko et al., 2004; Kleschevnikov et al., 2004; Hanson et al., 2007). Se piensa que la menor activación de los receptores NMDA dificulta la inducción de la LTP en los ratones trisómicos (O'Doherty et al., 2005; Belichenko 2007, 2009a; Kleschevnikov et al., 2004). Se ha descrito también un aumento de la depresión a largo plazo (LTD) en el hipocampo del ratón Ts65Dn (Siarey et al., 1999). Scott-McKean y Costa (2011) han demostrado que el aumento de la LTD en el cerebelo, mediado por la hipertrofia de mecanismos dependientes de NMDAR, podría ser aliviado por la administración de la memantina, un antagonista del receptor NMDA.

Además, se ha demostrado que la hiperinhibición en el hipocampo observada en los ratones Ts65Dn depende de los receptores GABAA (Belichenko et al., 2004) porque la picrotoxina que es antagonista GABAA suprimió la reducción de la LTP inducida por la estimulación de complejos theta en estos ratones (Costa y Grybko, 2005). Kleschevnikov et al. (2012) han demostrado también que los componentes mediados tanto por los receptores GABAA como GABAB de las corrientes evocadas inhibitorias postsinápticas eran significativamente mayores en los ratones Ts65Dn, lo que sugiere que existe un incremento en la liberación presináptica de GABA. Por tanto, los receptores GABAA y GABAB se encuentran implicados en la reducción de la eficiencia sináptica que se observa en el giro dentado de estos ratones.

En las personas con síndrome de Down existe una sobreexpresión del gen *Girk2*, que codifica el canal 2 rectificador de la corriente de entrada de

potasio, activado por proteína G. Los canales *Girk* generan un potencial lento inhibitorio postsináptico dependiente del receptor GABAB en las neuronas hipocámpicas (Luscher et al., 1997). Se ha propuesto que el aumento de expresión del gen *Girk2* puede producir una hiperinhibición de la actividad de neuronas hipocámpicas, y contribuir de ese modo a la reducción de los LTP que observamos en las condiciones trisómicas (Best et al., 2007).

5.1. Terapias que tienen como objetivo la hiperinhibición

Si la hiperinhibición de la transmisión sináptica observada en los cerebros trisómicos está en la base de las alteraciones de los LTP y, por tanto, de los procesos de memoria y aprendizaje, se explica que se hayan realizado diversos estudios para comprobar los efectos de fármacos que reducen esta inhibición mediada por GABA, con el deseo de recuperar los sustratos electrofisiológicos de la cognición.

Se conoce muy bien que el sistema del receptor GABAA juega un papel importante en la cognición. Los moduladores positivos no selectivos del receptor GABAA alteran los procesos de aprendizaje y memoria (Cole, 1986; Lister, 1985; Ghoneim y Mewaldt, 1990) mientras que los moduladores negativos no selectivos los mejoran (Sarter et al., 2001; Venault et al., 1986; Venault y Chapouthier, 2007). La reducción de la inhibición en el cerebro del ratón Ts65Dn mediante la administración de picrotoxina, bilobalida o pentilinetetrazol, antagonistas GABAA, restauró la LTP y su cognición medida en el test de reconocimiento de objetos (Fernández et al., 2007). Rueda et al. (2008a) confirmaron que el tratamiento crónico con pentilinetetrazol restauró también la ejecución de estos ratones en el test del laberinto acuático de Morris.

Pero los moduladores negativos no selectivos de GABAA no se pueden usar de manera segura para mejorar la cognición debido a sus efectos

ansiogénicos y convulsivantes (Dorow et al., 1983). Entre los diversos subtipos de receptor GABAA se sabe que los animales que carecen de la subunidad GABAA $\alpha 5$ muestran una facilitación de la cognición en tareas que dependen de hipocampo (Collison et al., 2002; Crestani et al., 2002). Además, los moduladores alostéricos negativos, selectivos de GABAA $\alpha 5$, llamados también agonistas inversos, muestran efectos estimuladores de la cognición sin producir efectos secundarios ansiogénicos ni convulsivantes (Atack et al., 2006; Collison et al., 2006; Dawson et al., 2006; Ballard et al., 2009; Nutt et al., 2007; Möhler, 2015). Se ha demostrado que diversos agonistas inversos funcionalmente selectivos del receptor GABAA $\alpha 5$ son capaces de rescatar los déficit de aprendizaje y memoria, de mejorar la LTP y restaurar la neurogénesis en el ratón TS65Dn sin provocar los citados efectos secundarios (Bradeau et al., 2011, Martínez-Cué et al., 2013).

La idea de que reducir la hiperinhibición mediada por GABA puede ser útil para mejorar la cognición en ratones trisómicos se ha visto también apoyada por la demostración de que el enriquecimiento ambiental reduce la liberación de GABA en el hipocampo y en la corteza visual del ratón TS65Dn, al tiempo que mejora el aprendizaje espacial y la LTP del hipocampo (Begenisic et al., 2011).

6. Alteraciones de neurotransmisión y receptores

Tanto en las personas con síndrome de Down como en los modelos animales de este síndrome se han demostrado alteraciones en varios neurotransmisores, así como cambios en la expresión y función de sus receptores. Tales alteraciones pueden ser responsables de la aparición de los otros fenotipos como son los defectos de la neurogénesis, de la transmisión sináptica y de la cognición. Se ha demostrado que los niveles

de dopamina, taurina e histamina se encuentran alterados en los cerebros de fetos y de adultos con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Whittle et al., 2008; Schneider et al., 1998; Yates et al., 1986).

6.1. GABA

El GABA se encuentra reducido en los fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2008). Sin embargo, tal como se predijo al observar un aumento de la inhibición en el cerebro trisómico, se apreció un incremento en el número de neuronas inhibitorias de los ratones Ts65Dn debido a la sobreexpresión de los genes *Olig1* y *Olig 2* (ver más arriba) (Chakrabarti et al., 2010; Pérez-Cremades, 2010). Además, se ha sugerido que el aumento de la liberación presináptica de GABA puede ser responsable de la aparición de potenciales postsinápticos inhibitorios que se ha apreciado en estos ratones (Kleschevnikov et al., 2012).

Otros autores, sin embargo, observaron que el GABA aplicado a neuronas hipocámpicas de ratones Ts65Dn provocó fenómenos de excitación a pesar de que en ratones control indujo los previstos fenómenos de inhibición (Deidda et al., 2015).

Se han descrito diversas alteraciones en la expresión de diversas subunidades del receptor GABA. En las neuroesferas obtenidas de fetos con síndrome de Down, se ha apreciado una regulación al alza de la subunidad $\alpha 2$ y a la baja de las subunidades $\alpha 5$ y $\beta 3$ del receptor GABAA (Bhattacharyya et al., 2009). En el hipocampo de los ratones Ts65Dn se ha visto reducción en el número de subunidades $\beta 2$ y $\beta 3$ del receptor GABAA (Belichenko, 2009b). En sinaptosomas cerebrales del ratón Ts65Dn aparece una reducción en la expresión $\alpha 1$ de receptores GABAA (Fernández et al., 2009) También se ha apreciado en estos ratones cambios en la subunidad R1 del receptor GABAB (Belichenko, 2009b). Sin

embargo, Kleschevnikov et al. (2012) no apreciaron modificaciones en los niveles de las subunidades de los receptores GABAA o GABAB (análisis por western blott).

Se sabe que la actividad GABAA regula la proliferación, migración, diferenciación e integración de las neuronas que se van generando (Tozuka et al., 2005; Ge et al., 2006; Earnheart et al., 2007). Por tanto, el aumento de la inhibición mediada por GABAA que se ha demostrado en los ratones Ts65Dn, podría estar implicado en las alteraciones de la proliferación y supervivencia que se aprecian en estos animales. La modulación negativa de la actividad GABA, restringida selectivamente al receptor GABA-A $\alpha 5$ en ratones Ts65Dn mediante administración crónica de RO 4938581, además de restaurar la función cognitiva y la LTP, mejoró la plasticidad sináptica del hipocampo y la neurogénesis en el adulto (Martínez-Cué et al., 2013).

6.2. Transmisores excitadores

El incremento de inhibición en la condición trisómica se debe también a alteraciones de la transmisión excitadora. Aunque se aprecian niveles similares de glutamato en los fetos con y sin síndrome de Down, se han encontrado niveles bajos de aspartato y glutamato en diversas áreas del cerebro adulto con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Schneider et al., 1987). Como ya se ha indicado anteriormente, las alteraciones de la LTP en el hipocampo de ratones trisómicos sugieren la presencia de perturbaciones en la señalización del receptor glutamato NMDA (NMDR). En los ratones Ts65Dn, se ha descrito una reducción de la subunidad de la subunidad GluR1 del receptor AMPA (Belichenko et al., 2009b) y de las subunidades NR2A y NR2B del NMDAR (Vink et al., 2009). Pero otros estudios no han conseguido ver cambios en la subunidad GluR1 en homogenizados de cerebro, ni en las subunidades NR2A y NR2B en sinaptosomas de estos ratones (Fernández et al., 2009).

Los ratones Ts65Dn y Ts1Cje presentan hipersensibilidad al efecto estimulador locomotor del MK-801, un bloqueante del canal del NMDAR (Siddiqui et al., 2008).

Se han descrito también alteraciones en los mecanismos de señalización más allá del NMDAR: el hipocampo de los ratones Ts65Dn presenta alteraciones en la proteína cinasa II dependiente de calcio/calmodulina (CaMKII), en la fosfatidilinositol-3 cinasa (PIP3K)/Akt, en la cinasa regulada por señal extracelular (ERK), en la proteína cinasa A (PKA) y en la proteína cinasa C (PKC), enzimas todas ellas implicadas en la plasticidad sináptica (Siarey et al., 2006).

Una de las dianas del NMDAR es la proteína fosfatasa calcineurina (CaN). El gen RCAN1 (DSCR1) codifica una proteína que modula la actividad de la CaN, y este gen se encuentra sobreexpresado en el cerebro Ts65Dn (Kahlem et al., 2004). La inhibición de la actividad de CaN aumenta la media del tiempo en que el canal de Ca asociado al receptor NMDA esté abierto y la probabilidad de que se abra (Lieberman y Mody, 1994), con lo que aumenta la actividad del glutamato y su correspondiente neurotoxicidad. La memantina es un antagonista no competitivo/agonista parcial del NMDAR y se fija a las subunidades NR2A y NR2B con baja afinidad y altas velocidades on/off. Por ello es capaz de modular la neurotransmisión excitadora mediada por el NMDAR, sin ocasionar los efectos secundarios negativos de otros antagonistas del receptor. De alguna manera, imitaría la acción de la CaN y restauraría la función del NMDAR. Costa et al. (2008) demostraron que la administración aguda de memantina mejoraba el condicionamiento contextual por miedo en el ratón Ts65Dn. El tratamiento crónico con memantina también mejoró la ejecución en el test del laberinto acuático de Morris (Rueda et al., 2010) así como en el test de reconocimiento de objetos nuevos y en el test de brazos radiales (Lockrow et al., 2011). La memantina redujo ligeramente los niveles de APP en cerebro y normalizó los

niveles de sinapsis excitadoras en el hipocampo de ratones Ts65Dn pero no corrigió las alteraciones morfológicas ya que el número de neuronas granulares del hipocampo (Rueda et al., 2010), las colinérgicas del telencéfalo y las noradrenérgicas del locus coeruleus (Lockrow et al., 2011) siguieron disminuidas. Los ratones mostraron aumento de BDNF en el hipocampo y corteza prefrontal. Las acciones de la memantina, sin embargo, son muy amplias a juzgar por la heterogeneidad con que modifica un elevado número de proteínas en el cerebro de los ratones Ts65Dn (Ahmed et al., 2014).

A pesar de la recuperación inducida por la memantina sobre algunos de los fenotipos del síndrome de Down en el ratón Ts65Dn, no se pudo comprobar su eficacia en los ensayos clínicos en los que fue administrada durante 52 semanas a personas con síndrome de Down que presentaban trastorno cognitivo y demencia (Hanney et al., 2012). Sin embargo es posible que sea eficaz en situaciones menos comprometidas.

6.3. Serotonina

Se ha descrito déficit de serotonina (5-HT) en la corteza frontal de fetos (Whittle et al., 2007) y en cerebros adultos con síndrome de Down (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997; Yates et al., 1986). Pero los ratones Ts65Dn no muestran cambios en los niveles del hipocampo (Bianchi et al., 2010a,b) ni en el análisis histológico de neuronas serotonérgicas en los núcleos mediales del rafe (Megías et al., 1997). La 5-HT influye sobre la neurogénesis, la diferenciación neuronal, el desarrollo dendrítico, mielinización axónica y sinaptogénesis (Whitaker-Azmitia, 2001), por lo que la reducción de este neurotransmisor en los cerebros fetales y adultos del síndrome de Down puede contribuir a la alteración de los fenotipos neuromorfológicos y cognitivos.

También se ha implicado al receptor 5-HT_{1A} en la regulación de la neurogénesis (Malberg et al.,

2000; Santarelli et al., 2003, Encinas et al., 2006). Se ha descrito una reducción de los niveles del receptor 5-HT_{1A} en el cerebro síndrome de Down al nacimiento (Bar-Peled et al., 1991), en neuroesferas del hipocampo y en el hipocampo de ratones Ts65Dn recién nacidos (Bianchi et al., 2010). Por tanto, la disminución de la expresión de tales receptores puede también contribuir a los problemas de neurogénesis que vemos en estos ratones (Bianchi et al., 2010). Además, el tratamiento con la fluoxetina, un inhibidor de la recaptación de serotonina sináptica, recuperó los niveles de expresión del receptor 5-HT_{1A} de los ratones Ts65Dn, lo que sugiere que este efecto puede contribuir a la recuperación de la proliferación que este fármaco produce, como ya ha sido comentado anteriormente.

6.4. Acetilcolina

Uno de los sustratos anatómicos del aprendizaje y la atención es el sistema colinérgico septohipocampal (Bartus, 2000; Baxter y Chiba, 1999) en el que las influencias colinérgicas actúan modelando la actividad de las neuronas excitadoras glutamatérgicas. Varios estudios han demostrado alteraciones de este sistema en la condición trisómica. Se han encontrado déficit del sistema colinérgico en fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2007), y reducción de la actividad colinoacetiltransferasa (ChAT) en cerebros de adultos (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997).

Conforme avanza la edad, hay una marcada pérdida de terminaciones colinérgicas en el hipocampo (Schliebs y Arendt, 2011). Lo mismo sucede en el modelo Ts65Dn. Aunque se ha apreciado un número normal de neuronas colinérgicas en los ratones jóvenes (6 meses), las neuronas colinérgicas del telencéfalo basal (BCNF) degeneran a los 12-18 meses (Granholtm et al., 2000; Cooper et al., 2001; Hunter et al., 2003, 2004). Esto parece deberse a la pérdida de influencia del factor de crecimiento neural (NGF) producido y liberado por neuronas hipocámpicas, que retrógradamente

viaja por los axones de las neuronas colinérgicas hasta llegar a los endosomas de los cuerpos celulares de las BCNF. Se ha demostrado en los ratones Ts65Dn una pérdida en la producción de NGF y en su camino retrógrado hacia dichos cuerpos neuronales (Cooper et al., 2001). Sin embargo, la actividad ChAT está aumentada en la corteza y en el hipocampo de ratones Ts65Dn de 10 meses de edad, probablemente en un intento de compensar la reducción del número de neuronas colinérgicas (Contestabile et al., 2006, 2008; Cooper et al., 2001; Chen et al., 2008).

6.5. Noradrenalina

Los niveles de noradrenalina (NA) son normales en los cerebros de fetos con síndrome de Down (Whittle et al., 2007) pero están reducidos en los de adultos (Godridge et al., 1987; Risser et al., 1997), probablemente a causa de la degeneración neuronal en el locus coeruleus (Mann et al., 1985; Coyle et al., 1986). Los ratones Ts65Dn muestran también una pérdida de las neuronas de este núcleo a los 6 meses de edad (Salehi et al., 2009).

Los ratones Ts65Dn no muestran cambios en el número de β -adrenoceptores en corteza e hipocampo; sin embargo, su función se ve muy alterada ya que se aprecia una reducción en la producción de AMPc, tanto la basal como la estimulada (Dierssen et al., 1996, 1997), y tanto en hipocampo como en corteza cerebral. Los cerebros síndrome de Down envejecidos muestran igualmente una muy importante reducción en la producción basal y estimulada de AMPc (Lumbreras et al., 2006).

La NA participa también en la neurogénesis: su aumento o disminución repercute positiva o negativamente en la neurogénesis, respectivamente (Duman et al., 2001). Por tanto, la alteración de la transmisión NA en la condición trisómica puede influir también sobre el trastorno de la neurogénesis hipocámpica del

adulto. Además, se ha demostrado la relación entre las aferencias noradrenérgicas desde el locus coeruleus a las neuronas del hipocampo y el aprendizaje contextual (Murchinson et al., 2004). Este proceso cognitivo dependiente de hipocampo se ve alterado en las personas con síndrome de Down (Nadel, 2003), así como en los ratones Ts65Dn en los que Salehi et al. (2009) demostraron que el aumento de la transmisión NA mediante administración de L-Threo-3,4-dihydroxyphenylserine (L-DOPS), un aminoácido sintético que es metabolizado por las neuronas noradrenérgicas para producir NA, o mediante el xamoterol, un agonista parcial β 1-adrenérgico, conseguían recuperar el aprendizaje contextual en los ratones Ts65Dn. También el formoterol, un agonista adrenérgico β 2, es capaz de mejorar el aprendizaje contextual, no así la neurogénesis (Dang et al., 2014). Se ha sugerido que, puesto que la NA puede activar o inhibir neuronas GABAérgicas y que el GABA puede facilitar la liberación de NA, podría haber una superposición en los mecanismos por los que los fármacos antagonistas de GABAA y facilitadores de NA mejorarían el aprendizaje en ratones Ts65Dn.

6.6. Neurotrofinas

Ha quedado bien confirmado el papel de las neurotrofinas (NT) en la supervivencia, diferenciación y plasticidad sináptica de las neuronas (Chao et al., 1998, 2006; Sofroniew et al., 2001; Campenot et al., 2004). Por consiguiente, cualquier alteración en su expresión perturbará muchos aspectos del neurodesarrollo.

Se ha observado en el hipocampo de fetos con síndrome de Down una reducción en la expresión de BDNF (Guedj et al., 2009), así como en la expresión de BDNF y del receptor tirosina cinasa (TrkB) en la corteza cerebral de fetos con síndrome de Down (Toiber et al., 2010). Los ratones Ts65Dn jóvenes muestran niveles reducidos de BDNF en el hipocampo (Bianchi

et al., 2010; Fukuda et al., 2010) y los adultos en la corteza frontal (Bimonte-Nelson et al., 2003). Puesto que el BDNF juega un papel importante en la supervivencia y diferenciación de las neuronas (Sairanen et al., 2005; Ge et al., 2006), se ofrece como diana natural de diversos tratamientos para restaurar la neurogénesis en el cerebro trisómico. En los ratones Ts65Dn, la fluoxetina (inhibidor de la recaptación de serotonina) recuperó la expresión de BDNF, la supervivencia de células recién nacidas, y la diferenciación y el número de neuronas granulares (Bianchi et al., 2010).

La NT-3 está aumentada en el hipocampo de ratones Ts65Dn recién nacidos y adultos (Pollonini et al., 2008), posiblemente como intento para compensar por la pérdida de neuronas que se aprecia en estos ratones.

Como ya se ha explicado, el factor de crecimiento nervioso (NGF) es generado en el hipocampo y es transportado de forma retrógrada hacia el cuerpo de las BFCNs (Sofroniew et al., 2001). Los niveles de NGF se encuentran reducidos en el hipocampo de ratones Ts65Dn jóvenes (Salehi et al., 2006), y su transporte retrógrado hacia el telencéfalo basal se encuentra perturbado en ratones viejos Ts65Dn y Ts1Cje (Salehi et al., 2006, Cooper et al., 2001). El NGF promueve la supervivencia, diferenciación y mantenimiento de las neuronas, incluidas las BCNF (Sofroniew et al., 2001). La administración de NGF a ratones Ts65Dn rescató la alteración del tamaño y número de tales neuronas (Cooper et al., 2001).

El péptido 6, una región activa del factor neurotrófico ciliar (CNTF), modula la vía del CNTF al inhibir la actividad antineurogénica del factor inhibidor de la leucemia, con lo que incrementa la neurogénesis (Chohan et al., 2011). La administración del péptido 6 a ratones Ts65Dn redujo los déficit de aprendizaje y de memoria, aumentó el conjunto de células progenitoras neurales en el hipocampo y elevó el nivel de proteínas

sinápticas que son cruciales para la plasticidad sináptica (Blanchard et al., 2011).

Considerando el papel de Dyrk1A en la proliferación de progenitores neuronales, la neurogénesis y la neurodiferenciación, se ha sugerido que moléculas que tengan como diana a este gen podrían beneficiar terapéuticamente los fenotipos síndrome de Down. El galato de epigallocatequina (EGCG), un antioxidante extraído del té verde, es un inhibidor específico de la proteína cinasa DYRK1A (Bain et al., 2003). La administración crónica de EGCG desde la concepción a la adultez restauró los niveles de BDNF en el hipocampo de ratones transgénicos Dyrk1A (Guedj et al., 2009). Junto con la normalización de este factor neurotrófico, estos ratones mostraron un aumento del volumen cerebral y mejoraron su funcionamiento cognitivo. Otros estudios han demostrado que la administración aguda de EGCG normaliza la LTP del hipocampo en ratones Ts65Dn (Xie et al., 2008). Ensayos clínicos realizados con la EGCG administrada durante varios meses a jóvenes adultos muestran una moderada mejoría cognitiva y de la función cerebral analizada por resonancia magnética funcional, en especial cuando la administración se asocia a estimulación conductual cognitiva (De la Torre et al., 2015). Debe tenerse en cuenta que la EGCG afecta a una amplio espectro de vías de transducción de señales como son las vías de MAPK, PI3K/AKT, Wnt y Notch (Singha et al., 2011), por lo que los efectos beneficiosos de este producto pueden deberse a una variedad de mecanismos, además de la inhibición de la acción cinásica de DYRK1A.

Por último, Fukuda et al. (2010) demostraron que la administración crónica de la neurotropina analgésica a ratones Ts65Dn previene el declive edad-dependiente en la expresión de BDNF del hipocampo. Este tratamiento mejoró también la ejecución en el laberinto de brazos radiales. Se ha propuesto que la acción analgésica de la neurotropina está mediada por los sistemas

noradrenérgicos y GABAérgicos (Hata et al., 1988), y que por tanto, los efectos de mejora cognitiva podrían también estar determinados por la mejora en la función de estos sistemas transmisores.

7. Terapias que tienen como diana a la neurodegeneración

Aunque las alteraciones del neurodesarrollo que acontecen desde las primeras etapas embrionarias son causa probable de retraso cognitivo, existen varios mecanismos degenerativos en el síndrome de Down que se van instaurando a lo largo de la edad, que complican este escenario. Su presencia y consecuencias son ampliamente expuestas en el capítulo 15. Además, son también elementos característicos del síndrome de Down la neuroinflamación, el aumento de estrés oxidativo y la neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer.

7.1. Neuroinflamación

Los cerebros del síndrome de Down y de la enfermedad de Alzheimer se caracterizan por mostrar activación de la microglía, y la elevación de los niveles de citocinas proinflamatorias que terminan en neuroinflamación puede contribuir probablemente a la neurodegeneración (Griffin et al., 1989; Wenk et al., 2000; Flórez, 2014). Es posible que la activación de la microglía juegue un papel en la pérdida de las células colinérgicas del telencéfalo basal en los ratones Ts65Dn.

La minociclina es una tetraciclina semisintética que inhibe la muerte neuronal y reduce la actividad inflamatoria al bloquear mediadores inflamatorios (Kim y Suh, 2009). La administración crónica de minociclina a ratones adultos Ts65Dn inhibe la activación de la microglía en el telencéfalo basal y el hipocampo, previene la pérdida de

neuronas colinérgicas en el núcleo septal medial, atenúa la pérdida de neuronas calbindina-positivas en el hipotálamo y mejora la memoria operativa y de referencia (Hunter et al., 2004).

7.2. Neuropéptidos

El péptido intestinal vasoactivo (VIP) es neuroprotector, ya que fomenta la liberación de varios factores de supervivencia en los astrocitos y regula la liberación de neuropéptidos de las células gliales, incluida la proteína neuroprotectora dependiente de actividad (ADNP) y el factor neurotrófico dependiente de actividad (ADNF) (Incerti et al., 2011). Se ha comprobado que la administración de los fragmentos peptídicos activos de las ADNP y ADNF, NAPVSIPQ (NAP) y SALLRSIPA (SAL), protege a las neuronas del estrés oxidativo y limita la gravedad de las lesiones traumáticas del cráneo, el ictus y la toxicidad que va asociada al péptido A β (Gozes et al., 2005, 2008).

En cultivos de neuronas corticales de síndrome de Down, el tratamiento con SAL o con NAP eleva la supervivencia neuronal (Busciglio et al., 2007). En ratones Ts65Dn, el tratamiento prenatal con estos dos péptidos restauró la adquisición de hitos del neurodesarrollo (Toso et al., 2008), aumentó los niveles reducidos de ADNP y normalizó los niveles de las subunidades NR2A, NR2B del receptor NMDA y de la subunidad β 3 del receptor GABAA (Vink et al., 2009). Además, el tratamiento subcrónico con D-NAP y D-SAL a ratones Ts65Dn restauró el aprendizaje y la memoria y los niveles de ADNP y NRD2 (Incerti et al., 2011).

7.3. Antioxidantes

En personas con síndrome de Down y en el ratón Ts65Dn, existe sobreexpresión de SOD1, el gen responsable de la formación de la superóxido dismutasa, una enzima que modifica los radicales libres de oxígeno en peróxido de hidrógeno.

La hiperproducción de peróxido de hidrógeno provoca hiperproducción de radicales libres de oxígeno altamente reactivos, que dañan las membranas celulares, incluida la mitocondrial, y deteriora los lípidos, las proteínas y el ADN mitocondrial. A todo este conjunto de alteraciones se le llama estrés oxidativo. Se ha demostrado de forma repetida la presencia de un aumento en la producción de superóxidos mitocondriales en las personas con síndrome de Down (Capone et al., 2002; Jovanovic et al., 1998; Flórez, 2014). Por tanto, algunas de sus células se encuentran bajo amenaza permanente de estrés oxidativo con lesión mitocondrial, lo que ocasiona un deterioro en la vida de la célula y facilita su envejecimiento y su muerte. Este aumento del estrés oxidativo aparece ya tanto durante el desarrollo prenatal como postnatal. El aumento del estrés oxidativo en las etapas fetales puede modificar los procesos de neurogénesis, diferenciación, migración y conexión de redes, así como la supervivencia neuronal (Capone et al., 2002; Busciglio y Yankner, 1995; Pelsman et al., 2003).

En un intento de reducir la neurodegeneración debida al estrés oxidativo, varios grupos han probado la eficacia de diversos productos antioxidantes para reducir la alteración de diversos fenotipos en los ratones Ts65Dn. Se ha comprobado que el fármaco SGS-III, análogo del nootropo piracetam, mejora la supervivencia neuronal e impide la acumulación de radicales libres intracelulares, la lesión por peróxidos y el desarrollo de cambios neurodegenerativos tanto en neuronas en cultivo normales como derivadas de la corteza de síndrome de Down (Pelsman et al., 2003). Sin embargo, la administración crónica de SGS-III a ratones Ts65Dn desde la concepción hasta la edad adulta no restauró los problemas cognitivos (Rueda et al., 2008b). Por el contrario, la administración de vitamina E, otro antioxidante, a ratones Ts65Dn durante la edad adulta (Lockrow et al., 2009) o desde la concepción a lo largo de toda la vida (Shichiri et al., 2011) redujo los marcadores de estrés oxidativo, mejoró la función cognitiva, redujo la patología

de neuronas colinérgicas en los ganglios basales y aumentó la densidad neuronal en el giro dentado. Sin embargo, la administración de vitamina E a personas con síndrome de Down no consiguió mejora alguna en su capacidad cognitiva.

También la melatonina mostró actividad antioxidante en ratones adultos Ts65Dn, a los que mejoró su capacidad cognitiva, la LTP, neurogénesis y actividad glutamatérgica en el hipocampo, y redujo la neurodegeneración colinérgica en ganglios basales (Corrales et al., 2014). Sin embargo, los análisis de ensayos clínicos realizados con diversos antioxidantes administrados crónicamente a adultos con síndrome de Down no han demostrado mejorar su función cognitiva (Salman, 2002; Lott et al., 2011).

La acción del ácido folínico en niños pequeños con síndrome de Down es muy discutida. Es conocida su acción antioxidativa y su papel en el neurodesarrollo. Blehaut et al. (2010) observaron un cierto efecto beneficioso sobre el desarrollo de niños con síndrome de Down, pero en un ensayo controlado, Ellis et al. (2008) no apreciaron eficacia alguna del ácido folínico en asociación con otros antioxidantes.

7.4. Estrógenos

Puesto que los estrógenos mantienen la función de las neuronas colinérgicas de los ganglios basales, se ha propuesto que su administración podría servir para reducir la pérdida de estas neuronas en las personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer (Inestrosa et al., 1998). La administración crónica de estrógenos a hembras viejas Ts65Dn aumentó los niveles del NGF en el septo medial (Granholm et al., 2002), recuperó el número de terminales colinérgicas en el hipocampo y restauró los niveles del marcador dendrítico Map2 (Granholm et al., 2003). De nuevo, en la clínica humana los estrógenos no han conseguido mejorar el declive del envejecimiento en el síndrome de Down.

7.5. Neuropatología de la enfermedad de Alzheimer

Uno de los genes que se encuentran triplicados en la condición trisómica es el *APP*. En las personas con síndrome de Down, el aumento de la expresión de este gen lleva a incrementar la producción de la proteína β -amiloide, a la que se le achaca la responsabilidad de la patología de la placa amiloide y la degeneración de las células colinérgicas basales que se encuentran en el 100% de las personas con síndrome de Down mayores de 40 años (ver amplia exposición en el capítulo 15). Los ratones Ts65Dn también muestran aumentos relacionados con la edad de la proteína APP (Seo y Isacson, 2005) y de péptido β -amiloide (Netzer et al., 2010) en corteza e hipocampo. También se ha implicado la sobreexpresión de APP en estos ratones, en la degeneración tanto de las neuronas colinérgicas como noradrenérgicas que emiten fuertes aferencias al hipocampo (Millan Sanchez et al., 2011). Por tanto, es probable que esta desaferenciación noradrenérgica y colinérgica relacionada con la edad contribuya a comprometer la función del hipocampo.

Para comprobar el efecto producido por la reducción de β -amiloide sobre las alteraciones fenotípicas del ratón Ts65Dn, Netzer et al., (2010) administraron un inhibidor de la gamma-secretasa, la DAPT (N-[N-(3,5-Difluorophenacetyl)-L-alanyl]-S-phenylglycine t-butyl ester). Este tratamiento redujo los niveles de β -amiloide y mejoró el aprendizaje espacial de los ratones. Puesto que la β -amiloide es un regulador del sistema glutamatérgico, los autores propusieron que los efectos facilitadores de la cognición del DAPT podrían estar mediados por el incremento y/o regulación de la transmisión sináptica de carácter excitador.

Dado el papel del sistema colinérgico en la cognición y la degeneración del sistema que se observa en las personas con enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down, se ha propuesto que el incremento del sistema por medios farmacológicos podría ayudar a reducir el deterioro cognitivo en

ambas condiciones (ver capítulo 15). El donepezilo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que se prescribe ampliamente para promover la transmisión colinérgica en la demencia Alzheimer. Sin embargo la administración crónica de donepezilo no mejoró el aprendizaje y la memoria en ratones Ts65Dn (Rueda et al., 2008a). Del mismo modo, su administración a jóvenes adultos con síndrome de Down ha producido resultados más bien ambiguos (Heller et al., 2003, 2004; Kishnani et al., 2009, 2010).

El piracetam es un fármaco que parece mejorar la cognición en pacientes con ciertos trastornos cognitivos y con demencia (Winblad et al., 2005), así como en varios modelos animales. Aunque se desconocen los mecanismos responsables de tales efectos, se ha propuesto que el piracetam podría mejorar la transmisión colinérgica y modular la glutamatérgica (Winblad et al., 2005); pero no mejoró la cognición ni en niños con síndrome de Down (Lobaugh et al., 2001) ni en ratones Ts65Dn (Moran et al., 2002).

8. Terapias aplicadas a la especie humana

Sobre la base de la experimentación previa en modelos animales, no es sorprendente que se iniciara la aplicación clínica de algunos productos o fármacos a las personas con síndrome de Down, con el intento de mejorar algunas de sus limitaciones, especialmente las relacionadas con su cognición y conducta. Tanto es así, que la prestigiosa serie "Handbook of Experimental Pharmacology" dedica un volumen completo a analizar las bases racionales y las condiciones que se requieren para ensayar fármacos que puedan mejorar la cognición en diversas situaciones clínicas, incluido el síndrome de Down (Kantak y Wettstein, 2015).

Esta aplicación, como es natural, exige un estricto cumplimiento de normas propias de los

ensayos clínicos. Las dificultades para llevarlos a cabo son enormes y exigen un planteamiento riguroso por varios motivos. En primer lugar, porque, como hemos señalado repetidas veces, hay una enorme variedad en las manifestaciones fenotípicas dentro de la población con síndrome de Down. En segundo lugar, porque las manifestaciones que más se intenta mejorar varían a lo largo de la vida. Todo ello repercute en la escasa homogeneidad de la población que se desea estudiar, lo que obliga a tener que recurrir a una población muy grande (difícil de conseguir) o a acotar un grupo muy estrictamente, lo que reduce la posibilidad de generalizar los posibles resultados beneficiosos que se puedan conseguir con un producto determinado. La problemática de los ensayos clínicos en el síndrome de Down ha sido puesta de relieve por Heller et al. (2006), Kishnani et al. (2010), Costa (2011) y Fernández y Reeves (2015).

Se han terminado recientemente, o están en vías de realización, varios ensayos clínicos sobre los déficit cognitivos en el síndrome de Down. Son ensayos de gran dificultad. Las mediciones que se toman como resultados son complejas y no están estandarizadas, y las mejorías en tareas específicas no son lo suficientemente claras y directas como para ser traducidas en una mejora de importantes factores relacionados con la calidad de vida, como son la confianza, la independencia o la satisfacción en el trabajo. Estas dificultades no son exclusivas de la discapacidad intelectual propia del síndrome de Down, sino que se ven también en la originada por otras causas como por ejemplo el X-frágil, por lo que las soluciones que se propongan pueden ser aplicables al síndrome de Down.

Algunos ensayos muy pequeños (con menos de 10 participantes) han probado los inhibidores de la acetilcolinesterasa donepezilo y rivastigmina, basándose en el hecho de la reducción progresiva de acetilcolina en el cerebro del síndrome de Down. Si bien se apreció mejoría en los resultados de algunos individuos, en conjunto se

consideraron ineficaces; los ensayos estaban lastrados por el escaso número de participantes.

La eficacia del suplemento con folato fue probada en un ensayo más numeroso en donde bebés con síndrome de Down entre 3 y 10 meses recibieron leucovorina (ácido folínico) o placebo diariamente durante 12 meses. La elección de folato se basó en el hecho de que siete genes del Hsa21 están implicados en el metabolismo de los folatos, y se sabe que su sobreexpresión ocasiona una alteración en la concentración de los componentes de la vía de los folatos en el síndrome de Down. La principal medición de los resultados fue un aumento significativo en la edad del desarrollo global. Si bien se vio sólo un pequeño efecto con el folato, este efecto fue acrecentado significativamente en los niños a los que se les daba tiroxina debido a la presencia de hipotiroidismo. No se pueden probar los suplementos relacionados con el folato en el ratón Ts65Dn porque de los siete genes relacionados con el metabolismo de los folatos, sólo dos son trisómicos en este modelo de ratón. La conexión entre el Hsa21 y la hormona tiroidea puede implicar a NR1P1, que tampoco es trisómico en el ratón Ts65Dn. Se encuentra en marcha un ensayo más amplio con folato más tiroxina (ver <http://clinicaltrials.gov>).

Otros ensayos están basados, al menos en parte, en las valoraciones preclínicas positivas obtenidas en los ratones Ts65Dn. Un ensayo de 2 años valoró los efectos de antioxidantes en 53 personas con síndrome de Down y demencia pero no se apreció diferencia alguna en la función y en el declive cognitivos entre el grupo tratado y otro grupo placebo. Para valorar también el tratamiento en personas mayores con SD (>40 años), se realizó un gran estudio randomizado doble ciego para evaluar el efecto de la memantina, que se usa ya en situaciones moderadas de enfermedad de Alzheimer, con el fin de observar la posible prevención del desarrollo o el empeoramiento de la demencia. Participaron 88 personas que recibieron memantina y 85 que recibieron placebo

durante 52 semanas. No se apreciaron diferencias en los resultados entre ambos grupos: ambos mostraron similar declive cognitivo y funcional (Hanney et al., 2012). No se puede excluir que la neurodegeneración a la edad de estos grupos estuviera demasiado avanzada como para mostrar efectos positivos tanto con los antioxidantes como con la memantina. De hecho, el trabajo con memantina ha sido criticado por no haber evaluado otras variables. Hay autores que defienden la utilidad de la memantina en fases muy precoces de demencia en personas con síndrome de Down.

Otro ensayo pequeño, randomizado y controlado con placebo, utilizó memantina en 20 jóvenes adultos con síndrome de Down (entre 18 y 32 años). Tras 16 semanas de tratamiento, no se apreciaron diferencias en las mediciones de resultados primarios que evaluaban memoria episódica y espacial entre el grupo tratado y el placebo; pero hubo un resultado marginalmente significativo en la medición secundaria de memoria (Costa, 2011).

Se ha realizado un estudio clínico con la epigallocatequina (EGCG) doble ciego, en el que participaron 87 personas con síndrome de Down de 16 a 34 años (estudio de Fase II) (De la Torre y Dierssen, comunicación personal). Se investigó eficacia del tratamiento durante 12 meses. Tras ese periodo se hizo un seguimiento de los participantes en el estudio durante un nuevo periodo de 6 meses post-tratamiento. La intervención consistió en la administración de EGCG (entre 600 y 800 mg/día según peso) combinada con un protocolo estandarizado de estimulación cognitiva. Este tratamiento se comparó con la administración de un placebo combinado con el mismo protocolo de estimulación cognitiva.

La combinación de la EGCG y la estimulación cognitiva promovió cambios significativos en determinadas áreas de la memoria, de las funciones ejecutivas y de la competencia en la vida diaria en los participantes del estudio. Los resultados sugieren que los cambios observados persisten

durante al menos seis meses tras interrumpir el tratamiento. La magnitud de los cambios tras la intervención de 12 meses es cuantitativamente pequeña, pero clínicamente significativa. Esta mejoría clínica de los participantes se acompaña de cambios en la conectividad funcional de ciertas áreas corticales de los lóbulos frontales del cerebro y de una normalización de la excesiva excitabilidad cortical.

Tomando en consideración los estudios clínicos y preclínicos, de forma global podemos inferir que el tratamiento combinado mejora la plasticidad sináptica cerebral de las personas con síndrome de Down. Esto se traduce en una moderada, pero clínicamente significativa, mejora en ciertas formas de memoria, en las funciones ejecutivas y en su competencia en la vida diaria y en organización de redes funcionales relacionadas con la corteza prefrontal.

Se debe hacer hincapié en que los efectos de cualquier tratamiento tienen que ser contextualizados dentro de la variabilidad biológica de las personas. Es decir, no existe ningún tratamiento que sea eficaz en la totalidad de la población tratada. Hay individuos que responden mejor a las terapias que otros.

Hay otros ensayos clínicos que se encuentran en fase de realización. Uno estudia la eficacia del antagonista del receptor GABA $\alpha 5$, RGI662 (Hoffman-La Roche Ltd., Basilea, Suiza) iniciado en mayo de 2014 (<http://clinicaltrials.gov>). Es un ensayo internacional con centros en USA, Francia, Italia y España en los que se han reclutado participantes, a la espera de que se sumen también otros países. El ensayo ha pasado la fase 2 y se ha iniciado el estudio de su eficacia en personas con síndrome de Down. Deberían conocerse los primeros resultados en agosto 2016. El tratamiento se mantendrá durante 26 semanas. Otro ensayo en fase de reclutamiento tiene lugar en Australia para estudiar la eficacia del pentilene-tetrazol (BTD-001; Balance Therapeutics, Inc., San Bruno, CA, USA). En estos dos estudios la

edad de los participantes está entre 13 y 30 años. Finalmente, Elan Corporation Ltd (Dublín, Irlanda) (actualmente Transition Therapeutics) ha iniciado el reclutamiento para un ensayo con scylloinositol (ELND005) como método para inhibir la agregación de β A y prevenir, consiguientemente, el declive cognitivo. Actualmente el fármaco ha pasado la fase 2 del ensayo.

9. Resumen final

Por razones históricas, el interés por conocer los genes responsables de las alteraciones cerebrales se ha centrado en aquellos que se encuentran dentro de la llamada región crítica del síndrome de Down en el cromosoma 21, o al menos próximos a ella, y en cualquier caso que se encuentran en la región ortóloga triplicada en el modelo del ratón Ts65Dn. No en vano, este modelo de ratón ha centrado y casi monopolizado toda la investigación, tanto en el campo de los mecanismos patogénicos como en el de las posibilidades terapéuticas. Sin embargo, la introducción de nuevas técnicas de manipulación genética está permitiendo abordar otros modelos que suscitan enorme interés y aportan nuevas perspectivas. Cabe destacar entre ellos los que tienen en cuenta también segmentos del HSA21 que se encuentran en otros cromosomas del ratón, como el Mmul0 y el Mmul7.

Los primeros modelos animales de trisomía parcial, Ts65Dn y Ts1Cje, demostraron que los fenotipos propios del síndrome de Down pueden verse recapitulados en los ratones. Más recientemente, los ratones knockout y transgénicos para genes concretos y nuevos modelos trisómicos para diversas regiones de los ortólogos de regiones del Hsa21 están ayudando a identificar los genes sensibles a la dosis que se encuentran implicados en la aparición de esos fenotipos. Aunque algunos de estos genes triplicados pueden jugar un papel de manera individual, parece más bien que los fenotipos propios

del síndrome de Down surgen de efectos complejos producidos por la interacción de grupos de genes del Hsa21.

En los últimos 20 años, la caracterización de estos modelos animales del síndrome de Down, en particular el ratón Ts65Dn, ha resultado enormemente útil para comprender las bases neurobiológicas de la discapacidad intelectual. Se han propuesto varios mecanismos como fundamentos de esta alteración de la cognición, como son: la perturbación de la neurogénesis ya en la etapa fetal que lleva a la hipocelularidad en la corteza, el hipocampo y el cerebelo; la alteración de la morfología de las dendritas; la alteración de las conexiones sinápticas; el aumento de la actividad de carácter inhibitorio, y la neurodegeneración.

Este nuevo conocimiento de mecanismos patogénicos en las personas con síndrome de Down ha proporcionado instrumentos para desarrollar nuevas formas terapéuticas. Se ha demostrado que diversos fármacos restauran la neurogénesis, la hipocelularidad, los déficit electrofisiológicos y las disfunciones cognitivas en el ratón Ts65Dn. En la tabla 6.1. se expone un cuadro resumen de los experimentos realizados en este modelo murino con diversos fármacos y productos, y sus principales resultados (Gardiner, 2015). Todos estos estudios ofrecen la base para que se desarrollen ensayos clínicos en personas con síndrome de Down, y ofrezcan esperanza de que algunos de ellos resultan útiles para mejorar la discapacidad intelectual de estas personas.

Tabla 6.1. Fármacos ensayados para analizar la recuperación de anomalías en aprendizaje / memoria, neurogénesis del adulto o potenciación a largo plazo en el modelo de ratón Ts65Dn

Fármaco	Mechanismo de acción	Dosis y duración	Resultados
Estrógeno		Hembra; 11-14 m; 0,25 mg en pellet; 2 m Macho; 6 m; 0,25 mg sc pellet; 2 m	Recup parcial laberinto en T No recup RAM
Minociclina	Tetraciclina, neuroprotectora, antiinflamatoria	Macho; 7 m; 10 mg/kg/día sc pellet; 3 m	Recup parcial WRAM; previene pérdida ChAT en ganglios basales
Picrotoxina	Antagonista receptor GABA-A	3-4 m; 1 mg/kg/día ip, 2 semanas	Recup NOR
Pentilenetetrazol	Antagonista receptor GABA-A	3-4 m; 3 mg/kg/día en leche; 2 sem Macho; 4 m; 3 mg/kg/día, leche achocolatada; 4 sem Macho; 2-3 m y 12-15 m; 0,3 mg/kg/día, ip; 2 sem	Recup NOR, laberinto en T, LTP, beneficio permanece 2 meses post-suspensión Recup MWM adquisición (no prueba de retirada); trastorno parcial de equilibrio Recup NOR cuando el fármaco se da en fase luz; permanece 2 sem post-suspensión
$\alpha 51A$	Inhibidor receptor GABA específico subunidad $\alpha 5$	Macho; 3 m; 5 mg/kg/día ip, los 6 días de la prueba	Recup NOR y MWM adquisición; no recup retención MWM
RO4938581	Inhibidor receptor GABA específico subunidad $\alpha 5$	Macho; 3-4 m; 20 mg/kg/día leche achocolatada; 6 sem	Recup MWM adquisición y parcial de retención; recup LTP; recup neurogénesis
Memantina	Antagonista NMDAR no competitivo	Macho; 4-6 m y 10-14 m; 5 mg/kg/día ip; 15 min antes del test Macho; 9 m; 30 mg/kg/día en H ₂ O; 9 sem Macho; 4 m; 20 mg/kg/día en H ₂ O; 6 m	Recup CFC Recup MWM (no prueba de retirada) Recup parcial WRAM; recup NOR. Beneficios perdidos en 1 semana sin fármaco

Fármaco	Dosis/ Metabolismo	Sexo, edad, sexo, peso corporal (dosis, duración)	Evaluación de funciones
Fluoxetina	Inhibe recaptación serotonina	Macho; 2-5 m; 5 mg/kd/día ip; 2 sem	Recup neurogénesis
		Macho, hembra; días P3-P7: 5 mg/kg; P8-P15 10 mg/kg; diarios, sc	Recup CFC, y neurogénesis en P45
		Macho, hembra; 5-7 m; 0,2 mg/mL en H2O; 6 sem	No recup MWM ni ChAT en ganglios basales. Convulsiones, muerte
		Macho, hembra; 2 m; 10 mg/kg en H2O; 8 sem	Recup OL, laberinto en Y, LTP
		Hembra embarazada; días E10-E21; 10 mg/kg/día, sc; pruebas en la prole macho/hembra en día P45	Recup CFC en P45; recup neurogénesis
Fisostigmina	Inhibidor acetilcolinesterasa	Macho; 4 m, 10 m y 16 m; 0,05 mg/kg, iny única	Recup laberinto en cruz, sólo a los 4 m
Galantamina	Inhibidor acetilcolinesterasa	Macho, hembra; 3-6 m; 3 mg/kg/día, ip; 10 d	Recup test olfatorio
L-DOPS	Profármaco de noradrenalina	Macho; 6 m; 1 g/kg sc, 5 h antes del test; 3 d	Recup CFC
Xamoterol	Agonista parcial adrenérgico $\beta 1$	Macho; 9-12 m; 3 mg/kg/día sc, 1 h antes del test	Recup laberinto en T, CFC, NOR
Formoterol	Agonista adrenérgico $\beta 2$	Macho; 5-6 m; 2 mg/kg/día ip, 4 h antes del test	Recup parcial CFC; no recup neurogénesis
Litio	Inhibe GSK3B; neuroprotector	Macho; 5-6 m; 2,4 g Li/kg de pienso; 1 m	Recup CFC, NOR, OL, LTP, y neurogénesis; no recup laberinto en T
		Hembra; 12 m; 2,4 Li/kg de pienso; 1 m	Recup neurogénesis
Melatonina	Regulador circadiano	Macho; 5 m; 0,5 mg/d en H2O; 5 m	Mejora adquisición MWM en Ts65Dn y controles (no prueba de retirada); recup parcial de ChAT
		Macho, 6 m; 0,5 mg/d en H2O; 6 m	Recup LTP, neurogénesis
SAG 1.1	Agonista 'sonic hedgehog'	Macho, hembra; día P0: 20 μ g/kg sc, iny única; prueba a las 16 sem	Recup MWM, LTP; no recup laberinto Y ni LTD cerebelar

Compuesto	Mechanismo de acción	Dosis y duración	Resultados
Epigallocatequina galato	Antioxidante; inhibidor de cinasa DYRK1A	10 μ M, rodajas de hipocampo Macho; 3 m; 2-3 mg/d en H ₂ O; 30 días	Recup LTP Recup adquisición MWM (no prueba de retirada)
Vitamina E	Antioxidante	Macho; 4 m; 50 mg/kg/día; en pienso (0,04% w/w); 4 m y 6 m Hembra preñada-lactante; prole machos (0,1% w/w); 3 m	Recup parcial WRAM, 8 m; recup TRKA en ganglios basales, 10 m Recup parcial MWM adquisición; recup MWM retención
DAPT	Inhibidor γ -secretasa	Hembra; 4 m; 100 mg/kg sc, 2 al día; 2 d antes de y durante las pruebas	Recup MWM adquisición y probe trial; recup niveles β A
NAP/SAL	ADNP/ADNF péptidos neuroprotectores	Macho, hembra; 10 m; 40 μ g oral, diario; 9 d Hembra preñada; días E8-E12; 20 μ g/d, ip; pruebas en la prole, machos y hembras	Recup MWM adquisición y retención Recup parcial MWM (no prueba de retirada)
Péptido 6	Once aminoácidos del factor neurotrófico ciliar	Hembra; 11-15 m; 50 nmol/d, implante; 1 m	Mejoría marginal MWM de adquisición y retención
Colina	Precursora de acetilcolina	Hembra preñada - lactación; 5 g/kg en pienso; prole machos; 13-17 m	Recup WRAM; recup parcial neurogénesis y ChAT
CGP55845	Antagonista receptor GABA-B	Macho; 2-3 m; iny. aguda, 2-3 h; o diaria 3 sem	Recup OL, NOR, LTP; no recup CFC, laberinto T
Donepezilo	Inhibidor acetilcolinesterasa	Macho; 4 m; 3,3 mg/kg/día, en leche achocolatada; 4 semanas	No mejoría adquisición MWM (no test retención)
Piracetam	Desconocido	Macho; 6 sem; 75 - 150 - 300 mg/kg/día ip; 8 sem	No mejoría MWM adquisición
SGS-111	Análogo piracetam	Macho; 4-6 m; 0,5 mg/kg/d sc; 6 sem. Hembra preñada + prole machos y hembras: 0,5 mg/kg/d sc; meses P0-P5	No mejoría MWM adquisición
Etosuximida	Inhibidora canal de Ca voltaje-dependiente tipo T subunidad α 1G (KCNJ6)	Macho; 5 m; 10 mg/kg ip; 10 sem	No mejora en CFC, MWM adquisición (no test de retención)

Medicamento	Mechanismo de acción	Sexo; Edad; Dosis; Duración	Observaciones
Gabapentina	Inhibidora canal de Ca voltaje-dependiente subunidad $\alpha 2\delta 1$	Macho; 5 m; 150 mg/kg ip; 10 sem	No mejora en CFC, MWM adquisición (no test de retención)
RO256981	Antagonista receptor NMDA-2B	Macho; 3-6 m; 10 mL/kg ip, 2 sem	No mejora en laberinto Y; aumenta alteración en laberinto Barnes

Abreviaturas. RAM: laberinto de brazos radiales. WRAM: laberinto acuático de brazos radiales. ChAT: colino acetiltransferasa. NOR: reconocimiento de objeto nuevo; LTP: potenciación a largo plazo. MWM: laberinto acuático de Morris; CFC: condicionamiento en contexto de miedo. P: postnatal; OL: localización del objeto. E: día del periodo embrionario; SAG 1.1: agonista 'sonic hedgehog'. TRKA: receptor de la tirosina cinasa tipo I. ADNP: proteína neuroprotectora dependiente de actividad. ADNF: factor neurotrófico dependiente de actividad. Recup: recuperación. d: días. m: meses. sem: semanas. ip: intraperitoneal. sc: subcutáneo. iny: inyección. Tomada de Gardiner, 2015.

Bibliografía

- Ahmed MM, Dhanasekaran AR, Block A, Tong S, Costa AC, Stasko M, Gardiner KJ. Protein profiles associated with context fear conditioning and their modulation by memantine. *Mol Cell Proteomics* 2014; 13: 919-937.
- Aldridge K, Reeves RH, Olson IE, Richtsmeier JT. Differential effects of trisomy on brain shape and volume in related aneuploid mouse models. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 1060-1070.
- Anderson AJ, Stolzner S, Lai F, Su J, Nixon RA. Morphological and biochemical assessment of DNA damage and apoptosis in Down syndrome and Alzheimer's disease, an effect of postmortem tissue archival on tunnel. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 511-524.
- Atack JR, Bayley PJ, Seabrook GR, Watford KA, McKernan RM, Dawson GR. L-655,708 enhances cognition in rats but is not proconvulsant at a dose selective for $\alpha 5$ -containing GABAA receptors. *Neuropharmacology* 2006; 51: 1023-1029.
- Bahn S, Mimmack M, Ryan M, Caldwell MA, Jauniaux E et al. Neuronal target genes of the neuron-restrictive silencer factor in neurospheres derived from fetuses with Down's syndrome: a gene expression study. *Lancet* 2002; 359: 310-315.
- Bain J, McLauchlan H, Elliott M, Cohen P. The specificities of protein kinase inhibitors: an update. *Biochem J* 2003; 371: 199-204.
- Ballard TM, Knoflach F, Prinssen E, Borroni E, Vivian JA et al. RO4938581, a novel cognitive enhancer acting at GABAA $\alpha 5$ subunit-containing receptors. *Psychopharmacology* 2009; 202: 207-223.
- Bar-Peled O, Gross-Isseroff R, Ben-Hur H, Hoskins I, Groner Y, Biegon A. Fetal human brain exhibits a prenatal peak in the density of serotonin 5HT1A receptors. *Neurosci Lett* 1991; 127: 173-176.
- Bartus RT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000; 163: 495-529.
- Baxter LL, Moran TH, Richtsmeier JT, Troncoso J, Reeves RH. Discovery and genetic localization of Down syndrome cerebellar phenotypes using the Ts65Dn mouse. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 105-202.
- Baxter MG, Chiba AA. Cognitive functions of the basal forebrain. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9: 178-183.
- Begenisic T, Spolidoro M, Braschi C, Baroncelli L, Milanese M et al. Environmental enrichment decreases GABAergic inhibition and improves cognitive abilities, synaptic plasticity, and visual functions in

- a mouse model of Down syndrome. *Front Cell Neurosci* 2011; 5, artículo 29.
- Belichenko PV, Masliah E, Kleschevnikov AM, Villar AJ, Epstein CJ et al. Synaptic structural abnormalities in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Comp Neurol* 2004; 480: 281-298.
- Belichenko PV, Kleschevnikov AM, Salehi A, Epstein CJ, Mobley WC. Synaptic and cognitive abnormalities in mouse models of Down syndrome: exploring genotype-phenotype relationships. *J Comp Neurol* 2007; 504: 329-345.
- Belichenko NP, Belichenko PV, Kleschevnikov AM, Salehi A, Reeves RH, Mobley WC. The "Down syndrome critical region" is sufficient in the mouse model to confer behavioral, neurophysiological, and synaptic phenotypes characteristic of Down syndrome. *J Neurosci* 2009a; 29: 5938-5948.
- Belichenko PV, Kleschevnikov AM, Masliah E, Wu C, Takimoto-Kimura R, Salehi A, Mobley WC. Excitatory-inhibitory relationship in the fascia dentata in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Comp Neurol* 2009b; 512: 453-466.
- Bennett EL, Diamond MC, Krech D, Rosenzweig MR. Chemical and anatomical plasticity in the brain. *Science* 1964; 146: 610-619.
- Best TK, Siarey RJ, Galdzicki Z. Ts65Dn, a mouse model of Down syndrome, exhibits increased GABAB-induced potassium current. *J Neurophysiol* 2007; 97: 892-900.
- Bhattacharyya A, McMillan E, Chen SI, Wallace K, Svendsen CN. A critical period in cortical interneuron neurogenesis in Down syndrome revealed by human neural progenitor cells. *Dev Neurosci* 2009; 31: 497-510.
- Bianchi P, Ciani E, Contestabile A, Guidi S, Bartesaghi R. Lithium restores neurogenesis in the subventricular zone of the Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Brain Pathol* 2010a; 20: 106-118.
- Bianchi P, Ciani E, Guidi S, Trazzi S, Felice D et al. Early pharmacotherapy restores neurogenesis and cognitive performance in the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *J Neurosci* 2010b; 30: 8769-8779.
- Bimonte-Nelson HA, Hunter CL, Nelson ME, Granholm AC. Frontal cortex BDNF levels correlate with working memory in an animal model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2003; 139: 47-57.
- Blanchard J, Bolognin S, Chohan MO, Rabe A, Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Rescue of synaptic failure and alleviation of learning and memory impairments in a trisomic mouse model of Down syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011; 70: 1070-1079.
- Blehaut H, Mircher C, Ravel A et al. Effect of leucovorin (folinic acid) on the developmental quotient of children with Down's syndrome and influence of thyroid status. *PLoS ONE*, 2010; vol. 5, no. 1, Article ID e8394.
- Bourin M, Petit-Demoulière B, Dhonnchadha BN, Hascöet M. Animal models of anxiety in mice. *Fund Clin Pharmacol* 2007; 21: 567-574.
- Bradeau J, Delatour B, Duchon A, Lopes Pereira P, Dauphinot L et al. Specific targeting of the GABA_A receptor $\alpha 5$ subtype by a selective inverse agonist restore cognitive deficits in Down syndrome mice. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 1030-1042.
- Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature* 1995; 378: 776-779.
- Busciglio J, Pelsman A, Helguera P, Ashur-Fabian O, Pinhasov A et al. NAP and ADNF-9 protect normal and Down's syndrome cortical neurons from oxidative damage and apoptosis. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 1091-1098.
- Campenot RB, McInnis BI. Retrograde transport of neurotrophins: fact and function. *J Neurobiol* 2004; 58: 217-229.
- Capone G, Kim P, Jovanovich S, Payne L, Freund L et al. Evidence for increased mitochondrial superoxide production in Down syndrome. *Life Sci* 2002; 70: 2885-2895.
- Chakrabarti L, Best TK, Cramer NP, Carney RS, Isaac JT et al. Olig1 and Olig2 triplication causes developmental brain defects in Down syndrome. *Nat Neurosci* 2010; 13: 927-934.
- Chakrabarti L, Galdzicki Z, Haydar TF. Defects in embryonic neurogenesis and initial synapse formation in the forebrain of the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2007; 27: 11483-11495.
- Chakrabarti L, Scafidi J, Gallo V, Haydar TF. Environmental enrichment rescues postnatal neurogenesis defect in the male and female Ts65Dn mouse

- model of Down syndrome. *Develop Neurosci* 2011; 33: 428-41.
- Chao M, Casaccia-Bonnel P, Carter B, Chittka A, Kong H, Yoon SO. Neurotrophin receptors: mediators of life and death. *Bran Res Rev* 1998; 26: 295-301.
- Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci* 2006; 110: 167-173.
- Chen L, Gong S, Shan LD, Xu WP, Zhang YJ et al. Effects of exercise on neurogenesis in the dentate gyrus and ability of learning and memory after hippocampal lesion in adult rats. *Neurosci Bull* 2006; 22: 1-6.
- Chen Y, Dyakin VV, Branch CA, Ardekani B, Yang D et al. In vivo MRI identifies cholinergic circuitry deficits in a Down syndrome model. *Neurobiol Aging* 2008; 30: 1453-1465.
- Chohan MO, Li B, Blanchard J, Tung YC, Heaney AT et al. Enhancement of dentate gyrus neurogenesis, dendritic and synaptic plasticity and memory by a neurotrophic peptide. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1420-34.
- Clark PJ, Brzezinska WJ, Thomas MW, Ryzhenko NA, Toshkov SA, Rhodes JS. Intact neurogenesis is required for benefits of exercise on spatial memory but not motor performance or contextual fear conditioning in C57BL/6 mice. *Neuroscience* 2008; 155: 1048-1058.
- Clark S, Schwalbe J, Stasko MR, Yarowsky PJ, Costa AC. Fluoxetine rescues deficient neurogenesis in hippocampus of the Ts65Dn mouse model for Down syndrome. *Exp Neurol* 2006; 200: 256-261.
- Cole SO. Effects of benzodiazepines on acquisition and performance: a critical assessment. *Neurosci Biobehav Rev* 1986; 10: 265- 272.
- Collison N, Kuenzi FM, Jarolimek W, Maubach KA, Cothliff R et al. Enhanced learning and memory and altered GABAergic synaptic transmission in mice lacking the $\alpha 5$ subunit of the GABA-A receptor. *J Neurosci* 2002; 22: 5572-5580.
- Collison N, Atack JR, Laughton P, Dawson GR, Stephens DN. An inverse agonist selective for $\alpha 5$ subunit containing GABAA receptors improves encoding and recall but not consolidation in the Morris water maze. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 188: 619-628.
- Contestabile A, Ciani E, Contestabile A. The place of choline acetyltransferase activity measurement in the "cholinergic hypothesis" of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res* 2008; 33: 318-327.
- Contestabile A, Fila T, Bartesaghi R, Ciani E. Choline acetyltransferase activity at different ages in brain of Ts65Dn mice, an animal model for Down's syndrome and related neurodegenerative diseases. *J Neurochem* 2006; 97: 515-526.
- Contestabile A, Fila T, Bartesaghi R, Ciani E. Cell cycle elongation impairs proliferation of cerebellar granule cell precursors in the Ts65Dn mouse, an animal model for Down syndrome. *Brain Pathol* 2009a; 19: 224-237.
- Contestabile A, Fila T, Cappellini A, Bartesaghi R, Ciani E. Widespread impairment of cell proliferation in the neonate Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Cell Proliferation* 2009b; 42: 171-181.
- Contestabile A, Fila T, Ceccarelli C, Bonasoni P, Bonapace L. Cell cycle alteration and decreased cell proliferation in the hippocampal dentate gyrus and in the neocortical germinal matrix of fetuses with Down syndrome and in Ts65Dn mice. *Hippocampus* 2007; 17: 665-678.
- Cooper JD, Salehi A, Delcroix JD, Howe CL, Belichenko PV et al. Failed retrograde transport of NGF in a mouse model of Down's syndrome: reversal of cholinergic neurodegenerative phenotypes following NGF infusion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 10439-10444.
- Corrales A, Vidal R, García S, Vidal V, Martínez P et al. Chronic melatonin treatment rescues electrophysiological and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *J Pineal Res* 2014; 56: 51-61.
- Costa AC, Walsh K, Davisson MT. Motor dysfunction in a mouse model for Down syndrome. *Physiol Behav* 1999; 68: 211-220.
- Costa ACS, Grybko MJ. Deficits in hippocampal CA1 LTP induced by TBS but not HFS in the Ts65Dn mouse: a model of Down syndrome. *Neurosci Lett* 2005; 382: 317-322.
- Costa ACS, Scott-McKean JJ, Stasko MR. Acute injections of the NMDA receptor antagonist memantine rescue performance deficits of the Ts65Dn

- mouse mode of Down syndrome on a fear conditioning test. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 1624-1632.
- Costa ACS. On the promise of pharmacotherapies targeted at cognitive and neurodegenerative components of Down syndrome. *Develop Neurosci* 2011; 33: 414-427.
- Coussons-Read ME, Crnic LS. Behavioral assessment of the Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome: altered behavior in the elevated plus maze and open field. *Behav Genet* 1996; 26: 7-13.
- Coyle JT, Oster-Granite ML, Gearhart JD. The neurobiologic consequences of Down syndrome. *Brain Res Bull* 1986; 16: 773-787.
- Crawley JN. Designing mouse behavioural task relevant to autistic-like behaviours. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004; 10: 248-258.
- Crestani F, Kesist R, Frischy JM, Benke D, Vogt K et al. Trace fear conditioning involves hippocampal alpha5 GABA(A) receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8980-8985.
- Crnic LS, Pennington BF. Down syndrome: neuropsychology and animal models. *Progr Infancy Res* 2000; 1, 69-111.
- Dang V, Medina B, Das D et al. Formoterol, a long-acting β_2 adrenergic agonist, improves cognitive function and promotes dendritic complexity in a mouse model of Down syndrome. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 179-188.
- Das D, Phillips C, Hsieh W, Sumanth K, Dang V, Salehi A. Neurotransmitter-based strategies for the treatment of cognitive dysfunction in Down syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 54: 140-148.
- Das I, Reeves RH. 2010 Society for Neuroscience Meeting Abstracts.
- Davis WE, Kelso JA. Analysis of "invariant characteristics" in the motor control of Down's syndrome and normal subjects. *J Mot Behav* 1982; 14: 194-212.
- Davisson MT, Schmidt C, Reeves RH, Irving NG, Akeson EC et al. Segmental trisomy as a mouse model for Down syndrome. *Prog Clin Biol Res* 1993; 284: 117-133.
- Dawson GR, Mauback KA, Collison N, Cobain M, Everitt BL et al. An inverse agonist selective for α_5 subunit-containing GABA-A receptors enhances cognition. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 1335-1345.
- De la Torre R, de Sola S, Farré M, Pujol J et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and cognitive training improve cognition and frontal networks functional connectivity of Down syndrome adults: a randomized, placebo-controlled, therapeutic exploratory phase II clinical trial. 2015. Enviado a publicar.
- Deidda G, Parrini M, Naskar S, Bozarth IF, Contestabile A, Cancedda L. Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and memory in a mouse model of Down syndrome. *Nat Med* 2015; 21: 318-326.
- Demas GN, Nelson RJ, Krueger BK, Yarowsky PJ. Spatial memory deficits in segmental trisomic Ts65Dn mice. *Behav Brain Res* 1996; 82: 85-92.
- Devinsky O, Sato S, Conwit RA, Schapiro MB. Relation of EEG alpha background to cognitive function, brain atrophy, and cerebral metabolism in Down's syndrome. Age specific changes. *Arch Neurol* 1990; 47: 58-62.
- Dickson PE, Rogers TD, Del Mar N, Martin LA, Heck D et al. Behavioral flexibility in a mouse model of developmental cerebellar Purkinje cell loss. *Neurobiol Learn Mem*, 2010; 94: 220-228.
- Dierssen M, Vallina IF, Baamonde C, García-Calatayud S, Lumbreras MA, Flórez J. Alterations of central noradrenergic transmission in Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Brain Res* 1997; 749: 238-243.
- Dierssen M, Vallina IF, Baamonde C, Lumbreras MA, Martínez-Cué C, Calatayud SG, Flórez J. Impaired cyclic AMP production in the hippocampus of a Down syndrome murine model. *Dev Brain Res*, 1996; 95: 122-124.
- Dierssen M, Benavide-Piccione R, Martínez-Cué C, Estivill X, Flórez J, Elston GN, DeFelipe J. Alterations of neocortical pyramidal cell phenotype in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome: effects of environmental enrichment. *Cer Cortex* 2003; 13: 758-764.
- Dorow R, Horowski R Pascheke G, Amin M, Braestrup C. Severe anxiety induced by FG7142, a beta-carboline ligand for benzodiazepine receptors. *Lancet* 1983, 2(8341): 98-99.

- Dowjat WK, Adayev T, Kuchna I, Nowicki K, Palmiello S et al. Trisomy-driven overexpression of DYRK1A kinase in the brain of subjects with Down syndrome. *Neurosci Lett* 2007; 413: 77-81.
- Driscoll LL, Carroll JC, Moon J, Crnic LS, Levitsky DA, Strupp BJ. Impaired sustained attention and error-induced stereotypy in the aged Ts65Dn mouse: a mouse model of Down syndrome and Alzheimer's disease. *Behav Neurosci* 2004; 118: 1196-1205.
- Duchon A, Raveau M, Chevalier C, Nalesso V, Sharp AJ, Herault Y. Identification of the translocation breakpoints in the Ts65Dn and Ts1Cje mouse lines: relevance for modeling Down syndrome. *Mammal Genome* 2011; 11-12: 674-684.
- Duman RS, Nakagawa S, Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 836-844.
- Earnheart JC, Schweizer C, Crestani F et al. GABAergic control of adult hippocampal neurogenesis in relation to behavior indicative of trait anxiety and depression states. *J Neurosci* 2007; 27: 3845-3854.
- Ellis JM, Tan HK, Gilbert RE et al. Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomized controlled trial. *Br Med J* 2008; 336: 594-597.
- Encinas JM, Vaahtokari A, Enikolopov G. Fluoxetine targets early progenitor cells in the adult brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 8233-8238.
- Engidawork E, Balic N, Juranville JF, Fountoulakis M, Dierssen M, Lubec G. Unaltered expression of Fas (CD95/APO-1), caspase-3, Bcl-2 and annexin in brains of fetal Down syndrome: evidence against increased apoptosis. *J Neural Transm* 2001; 61: 149-162.
- Engidawork E, Lubec G. Molecular changes in fetal Down syndrome brain. *J Neurochem* 2003; 84: 895-904.
- Escorihuela RM, Fernández-Teruel A, Vallina IF, Baamonde C, Lumberras MA, Dierssen M, Tobeña A, Flórez J. A behavioral assessment of Ts65Dn mice: a putative Down syndrome model. *Neurosci Lett* 1995; 199: 143-146.
- Escorihuela RM, Vallina IF, Martínez-Cué C, Baamonde C, Dierssen M, Tobeña A, Flórez J, Fernández-Teruel A. Impaired short- and long-term memory in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Neurosci Lett* 1998; 247: 171-174.
- Esposito G, Imitola J, Lu J, De Filippis D, Scuderi C et al. Genomic and functional profiling of human Down syndrome neural progenitors implicates S100B and aquaporin 4 in cell injury. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 440-457.
- Fernandez F, Morishita W, Zuniga E, Nguyen J, Blank M et al. Pharmacotherapy for cognitive impairment in a mouse model of Down syndrome. *Nature Neurosci* 2007; 10: 411-413.
- Fernandez F, Garner CC. Episodic-like memory in Ts65Dn, a mouse model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2008; 188: 233-237.
- Fernandez F, Trinidad JC, Blank M, Feng DD, Burlingame AL, Garner CC. Normal protein composition of synapses in Ts65Dn mice: a mouse model of Down syndrome. *Nature Neurosci* 2009; 10: 411-413.
- Fernández F, Reeves RH. Assessing cognitive improvement in people with Down syndrome: important considerations for drug-efficacy trials. En: KM Kantak, JC Wettstein (eds). *Cognitive Enhancement. Handbook of Experimental Pharmacology* 22, p 335-380. Springer Int Pub Switzerland 2015.
- Fischer DF, van Dijk R, Sluijs JA, Nair SM, Racchi M et al. Activation of the Notch pathway in Down syndrome: cross-talk of Notch and APP. *FASEB J* 2005; 19: 1451-1458.
- Flórez J. Neurologic abnormalities. En: Biomedical concerns in people with Down syndrome. Pueschel SM, Pueschel JK (eds). Paul H Brookes Pub Co. Baltimore 1992.
- Flórez J. Depresión y regresión en el síndrome de Down: apuntes para una teoría patogenética. Síndrome de Down: vida adulta. En: http://www.down21materialdidactico.org/revistaAdultos/revista17/Art2_Depresion_regresion.html
- Florian C, Rouillet P. Hippocampal CA3-region is crucial for acquisition and memory consolidation in Morris water maze task in mice. *Behav Brain Res* 2004; 154: 365-374.
- Fukuda Y, Berry TL, Nelson M, Hunter CI, Fukuhara K et al. Stimulated neuronal expression of brain-derived neurotrophic factor by neurotrophin. *Mol Cell Neurosci* 2010; 45: 226-233.

- Galante M, Jani H, Vanes L, Daniel H, Fisher EM et al. Impairments in motor coordination without major changes in cerebellar plasticity in the TcI mouse model of Down syndrome. *Hum Mol Genet* 2009; 18: 1449-1463.
- García-Cerro S, Martínez P, Vidal V, Corrales A, Flórez J, Vidal R, Rueda N, Arbonés ML, Martínez-Cué C. Overexpression of Dyrk1A is implicated in several cognitive, electrophysiological and neuromorphological alterations found in a mouse model of Down syndrome. *PLoS ONE* 9(9): e106572. 2014.
- Gardiner KJ. Pharmacological approaches to improving cognitive function in Down syndrome: current status and considerations. *Drug Design Develop Therap* 2015; 9: 103-125.
- Ge S, Goh ELK, Sailor KA, Kitabatake Y, Ming G, Song H. GABA regulates synaptic integration of newly generated neurons in the adult brain. *Nature* 2006; 439: 589-593.
- Ghoneim MM, Mewaldt SP. Benzodiazepines and human memory. A review. *Anaesthesiology* 1990; 72: 926-938.
- Givens BS, Olton DS (1990), Cholinergic and GABAergic modulation of medial septal area: effect on working memory. *Behav Neurosci*, 104: 849-855.
- Godridge H, Reynolds GP, Czudek C, Calcutt NA, Benton M. Alzheimer-like neurotransmitter deficits in adult Down's syndrome brain tissue. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 775-778.
- Gozes I, Divinski I, Piltzer I. NAP and D-SAL: neuroprotection against the beta amyloid peptide (1-42). *BMC Neurosci*, 2008; 9 (Supp3), S3.
- Gozes I, Morimoto BH, Tiong J, Fox A, Sutherland K et al. NAP: search and development of a peptide derived from activity-dependent neuroprotective protein (ADNP). *CNS Drug Rev* 2005; 11: 353-368.
- Granhölm AC, Sanders LA, Crnic LS. Loss of cholinergic phenotype in basal forebrain coincides with cognitive decline in a mouse model of Down's syndrome. *Exp Neurol* 2000; 161: 647-663.
- Granhölm AC, Ford KA, Hyde LA, Bimonte HA, Hunter CL et al. Estrogen restores cognition and cholinergic phenotype in an animal model of Down syndrome. *Physiol Behav* 2002; 77: 371-385.
- Granhölm AC, Sanders L, Seo H, Lin L, Ford K, Isacson O. Estrogen alters amyloid precursor protein as well as dendritic and cholinergic markers in a mouse model of Down syndrome. *Hippocampus* 2003; 13: 905-914.
- Greenough WT, Volkmar FR, Juraska JM. Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. *Exp Neurol* 1973; 41: 371-378.
- Griffin WS, Stanley LC, Ling C, White L, MacLeod V et al. Brain interleukin 1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86, 7611-7615.
- Gropp A, Kolbuş U, Giers D. Systematic approach to the study of trisomy in the mouse. II. *Cytogenet Cell Genet* 1975; 14: 42-62.
- Guedj F, Sebric C, Rivals I, Ledru A, Paly E et al. Green tea polyphenols rescue brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PLoS One* 2009. 4: e4606.
- Guidi S, Bonasoni P, Ceccarelli C, Santini D, Gualtieri F et al. Neurogenesis impairment and increased cell death reduce total neuron number in the hippocampal region of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathology* 2008; 18: 180-197.
- Guidi S, Ciani E, Bonasoni P, Santini D, Bartesaghi R. Widespread proliferation impairment and hypopcellularity in the cerebellum of fetuses with Down syndrome. *Brain Pathol* 2011; 21: 361-373.
- Guidi S, Stagni F, Bianchi P, Ciani E, Giacomini A et al. Prenatal pharmacotherapy rescues brain development in a Down's syndrome mouse model. *Brain* 2014;137:380-401.
- Guimera J, Casas C, Estivill X, Pritchard M. Human minibrain homologue (MNBH/DYRK1): characterization, alternative splicing, differential tissue expression, and overexpression in Down syndrome. *Genomics* 1999; 57: 407-418.
- Guimera J, Casas C, Pucharcos C, Solans A, Domech A, Planas AM, Ashley J, Lovett M, Estivill X, Pritchard MA. A human homologue of Drosophila minibrain (MNB) is expressed in the neuronal regions affected in Down syndrome and maps to the critical region. *Hum Mol Genet* 1996; 5: 1305-1310.
- Gulesserian T, Engidawork E, Yoo BC, Cairns N, Lubec G. Alteration of caspases and other apoptosis regulatory proteins in Down syndrome. *J Neural Transm* 2001a; 61: 163-179.

- Gulesserian T, Engidawork E, Yoo BC, Cairns N, Lubic G. Comparable apoptotic pathways in frontal cortex and cerebellum of patients with Down syndrome. 2001b
- Hammerle B, Carnicero A, Elizalde C, Ceron J, Martinez S, Tejedor FJ. Expression patterns and subcellular localization of the Down syndrome candidate protein MNB/DYRK1A suggest a role in late neuronal differentiation. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 2277-2286.
- Hanney M, Prasher V, Williams N et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 528-536.
- Hanson JE, Blank M, Valenzuela RA, Garner CC, Madison DV. The functional nature of synaptic circuitry is altered in area CA3 of the hippocampus in a mouse model of Down's syndrome. *J Physiol* 2007; 579: 53-67.
- Hargreaves EL, Boon F, Cain DP. Rats housed in a complex environment exhibit greater hilar LTP than individually housed littermates. *Soc Neurosci* 1992 Abstr 18: 344.
- Hata T, Kita T, Itoh E, Oyama, R, Kawabata A. Mechanism of the analgesic effect of neurotrophin. *Jpn J Pharmacol* 1988; 48: 165-173.
- Haydar TF, Nowakowski RS, Yarowski PJ, Krueger BK. Role of founder cell deficit and delayed neurogenesis in microencephaly of the trisomy 16 mouse. *J Neurosci* 2000; 20: 4156-4164.
- Helguera P, Pelsman A, Pigino G, Wolvetang E, Head E, Busciglio J. Ets-2 promotes the activation of a mitochondrial death pathway in Down's syndrome neurons. *J Neurosci* 2005; 25: 2295-2303.
- Heller JH, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Sullivan JA, Crissman BG, Kishnani PS. Donepezil effects on language in children with Down syndrome: results of the first 22-week pilot clinical trial. *Am J Med Genet* 2004; 130: 325-326.
- Heller JH, Spiridigliozzi GA, Sullivan JA, Doraiswamy PM, Krishnan RR, Kishnani PS. Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down syndrome: A preliminary 24-week open trial. *Am J Med Genet* 2003; 116: 111-116.
- Heller JH, Spiridigliozzi GA, Crissman BG, Sullivan JA, Li JS, Kishnani PS. Clinical trials in children with Down syndrome: issues from a cognitive research perspective. *Am J Med Genet* 2006; 142C: 187-195.
- Hernández-González S, Ballestín R, López-Hidalgo R, Gilabert-Juan J, Blasco-Ibáñez JM, Crespo C, Nácher J, Varea E. Altered distribution of hippocampal interneurons in the murine Down syndrome model Ts65Dn. *Neurochem Res* 2015; 40: 151-164.
- Hewitt CA, Ling KH, Merson TD, Simpson KM, Ritchie ME et al. Gene network disruptions and neurogenesis defects in the adult TslCje mouse model of Down syndrome. *PLoS One* 2010; 5: e11561.
- Holtzman DM, Santucci C, Killbridge J, Chua-Couzens J, Fontana DJ et al. Developmental abnormalities and age related neurodegeneration in a mouse model of Down syndrome. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 13333-13338.
- Hunter CL, Bachman D, Granholm AC. Minocycline prevents cholinergic loss in a mouse model of Down's syndrome. *Ann Neurol* 2004; 56: 675-88.
- Hunter CL, Bimonte-Nelson HA, Granholm AC. Behavioral comparison of 4 and 6 month-old Ts65Dn mice: age-related impairments in working and reference memory. *Behav Brain Res* 2003; 138: 121-131.
- Imayoshi I, Sakamoto M, Ohtsuka T, Takao K, Miyakawa T et al. Roles of continuous neurogenesis in the structural and functional integrity of the adult forebrain. *Nature Neurosci*, 2008; 11: 1153-1161
- Incerti M, Toso L, Vink J, Roberson R, Nold C et al. Prevention of learning deficit in a Down syndrome model. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 354-361.
- Inestrosa NC, Marzolo MP, Bonnefont AB. Cellular and molecular basis of estrogen's neuroprotection. Potential relevance for Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 1998; 17: 73-86.
- Insausti AM, Megías M, Crespo D, Cruz-Orive LM, Dierssen M, Vallina IF, Insausti R, Flórez J. Hippocampal volume and neuronal number in Ts65Dn mice: a murine model of Down syndrome. *Neurosci Lett* 1998; 253: 1-4.
- Ishihara K, Amano K, Takaki E, Ebrahim AS, Shimohata A et al. Increased lipid peroxidation in Down's syndrome mouse models. *J Neurochem* 2009; 110: 1965-1976.

- Ishihara K, Amano K, Takaki E, Shimhata A, Sago H et al. Enlarged brain ventricles and impaired neurogenesis in the Ts1Cje and Ts2Cje mouse models of Down syndrome. *Cereb Cortex* 2010; 20: 1131-1143.
- Jovanovic SV, Clements D, MacLeod K. Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 1998; 25: 1044-1048.
- Kahlem P, Sultan M, Herwig R, Steinfath M, Balzereit D et al. Transcript level alterations reflect gene dosage effects across multiple tissues in a mouse model of Down syndrome. *Genome Res* 2004; 14: 1258-67.
- Kantak KM, Wettstein JG (eds). *Cognitive Enhancement*. Springer Int Pub Switzerland 2015.
- Karrer JH, Karrer R, Bloom D, Chaney L, Davis R. Event-related brain potentials during an extended visual recognition memory task depict delayed development of cerebellar inhibitory processes among 6-month-old infants with Down syndrome. *Int J Psychophysiol* 1998; 29: 167-200.
- Kasai H, Matsuzaki M, Noguchi J, Yasumatsu N, Nakahara H. Structure-stability function relationship of dendritic spines. *Trends Neurosci* 2003; 26: 360-368.
- Kempermann G, Brandon EP, Gage FH. Environmental stimulation of 129/SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in adult dentate gyrus. *Curr Biol*, 1998; 8: 939-942.
- Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* 1997; 386: 493-495.
- Kempermann, G, Gast, D., Gage, F.H. Neuroplasticity in old age: sustained fivefold induction of hippocampal neurogenesis by long-term environmental enrichment. *Annals Neurol* 2002; 52:135-143.
- Kim HS, Suh YH. Minocycline and neurodegenerative diseases. *Behav Brain Res* 2009; 196: 168-179.
- Kishnani PS, Heller JH, Spiridigliozzi GA, Lott I, Escobar L et al. Donepezil for treatment of cognitive dysfunction in children with Down syndrome aged 10-17. *Am J Med Genet* 2010; 152A: 3028-3035.
- Kishnani PS, Sommer BR, Handen BL, Seltzer B, Capone GT et al. The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet* 2009; 149: 1641-1654.
- Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Gall J, George L, Nosheny R et al. Increased efficiency of the GABA_A and GABAB receptor-mediated neurotransmission in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Neurobiol Dis*, 2012; 45: 683-691.
- Kleschevnikov AM, Belichenko PV, Villar AJ, Epstein CJ, Malenka RC, Mobley WC. Hippocampal long-term potentiation suppressed by increased inhibition in the Ts65Dn mouse, a genetic model of Down syndrome. *J Neurosci* 2004; 24: 8153-8160.
- Kolb B, Sutherland RJ, Wishaw IQ. A comparison of the contribution of the frontal and parietal association cortex to spatial localization in rats. *Behav Neurosci* 198; 397: 13-27.
- Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen XN, Kasowski M et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 12031-12036.
- Kurt MA, Davies DC, Kidd M, Dierssen M, Flórez J. Synaptic deficit in the temporal cortex of partial trisomy 16 (Ts65Dn) mice. *Brain Res* 2000; 858: 191-197.
- Kurt MA, Kafa MI, Dierssen M, Davies DC. Deficits in neuronal density in CA1 and synaptic density in the dentate gyrus, CA3 and CA1, in a mouse model of Down syndrome. *Brain Res* 2004; 1022: 101-109.
- Laffaire J, Rivals I, Dauphinot L, Pasteau F, Wehrle R et al. Gene expression signature of cerebellar hypoplasia in a mouse model of Down syndrome during postnatal development. *BMC Genom*, 10. 2009.
- Lana-Eola E, Watson-Scales SD, Fisher EMC, Tybulewicz VLJ. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Models Mech* 2011; 4: 586-595.
- Latash ML, Corcos DM. Kinematic and electromyographic characteristics of single-joint movements of individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1991; 96: 189-201.
- Li Z, Yu T, Morishima M, Pao A, LaDuca J, Conroy J et al. Duplication of the entire 22.9 Mb human chromosome 21 causes cardiovascular and gastrointestinal abnormalities. *Am J Ment Retard* 2007; 96:189-201.

- Lieberman DN, Mody I. Regulation of NMDA channel function by endogenous Ca²⁺-dependent phosphatase. *Nature* 1994; 369: 235-239.
- Lister RG. The amnesic action of benzodiazepines in man. *Neurosci Biobehav Rev* 9: 1985; 87-94.
- Llorens-Martín MV, Rueda N, Tejeda GS, Flórez J, Trejo JL, Martínez-Cué C. Effects of voluntary physical exercise on adult hippocampal neurogenesis and behavior of Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Neuroscience* 2010; 171: 1228-1240.
- Lobaugh NJ, Karaskov V, Tombough V, Rovert J, Bryson S et al. Piracetam therapy does not enhance cognitive function in children with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 442-448.
- Lockrow J, Boger H, Bimonte-Nelson H, Granholm AC. Effects of long-term memantine on memory and neuropathology in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav Brain Res* 2011; 221: 610-622.
- Lockrow J, Prakasam A, Huang P, Bimonte-Nelson H, Sambamurti K, Granholm AC. Cholinergic degeneration and memory loss delayed by vitamin E in a Down syndrome mouse model. *Exp. Neurol* 2009; 216: 278-289.
- Lorenzi HA, Reeves RH. Hippocampal hypocellularity in the Ts65Dn mouse originates early in development. *Brain Res* 2006; 1104: 153-159.
- Lott IT, Doran E, Nguyen VQ, Tournay A, Head E, Gillen DL. Down syndrome and dementia: a randomized, controlled trial of antioxidants supplementation. *Am J Med Genet A*, 2011; 155: 1939-1948.
- Lumbreras M, Baamonde C, Martínez-Cué C, Lubec G, Cairns N, Sallés J, Dierssen M, Flórez J. Brain G protein-dependent signaling pathways in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Amino Acids* 2006; 31:449-456.
- Luscher C, Jan LY, Stoffel M, Malenka RC, Nicoll RA. G protein-coupled inwardly rectifying K⁺ channels (GIRKs) mediate postsynaptic but not presynaptic transmitter actions in hippocampal neurons. *Neuron* 1997; 19: 687-695.
- Lyle R, Bena F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G et al. Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy of chromosome 21. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 454-466.
- Malberg JE, Eisch AJ, Nestler EJ, Duman RS. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci* 2000; 20: 9104-9110.
- Mann DM, Yates PO, Marcyniuk B, Ravindra CR. Pathological evidence for neurotransmitter deficits in Down's syndrome of middle age. *J Ment Defic Res* 1985; 29: 125-135.
- Martínez-Cué C, Baamonde C, Lumbreras M, Paz J, Davisson MT Schmidt C, Dierssen M, Flórez J. Differential effects of environmental enrichment on behavior and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Behav Brain Res*, 2002; 134: 185-200.
- Martínez-Cué C, Rueda N, García E, Davisson MT, Schmidt C, Flórez J. Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2005; 163: 174-185.
- Martínez-Cué C, Rueda N, García E, Flórez J. Analysis of the physiological stress and behavioral anxiety and panic responses of male and female Ts65Dn mice to a predator in the mouse defense test battery. *Genes Brain Behav* 2006; 4:413-422.
- Martínez-Cué C, Martínez P, Rueda N, Vidal R, García S, Vidal V, Corrales A, Montero JA, Pazos A, Flórez J, Gasser R, Thomas AW, Honer M, Knoflach F, Trejo JL, Wettstein JG, Hernández M-Cl. Reducing GABAA $\alpha 5$ receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2013; 33: 3953-3966.
- Megías SO, Verduga R, Dierssen M, Flórez J, Insausti R, Crespo D. Cholinergic, serotonergic and catecholaminergic neurons are not affected in Ts65Dn mice. *Neuroreport*, 1997; 8: 3475-3478.
- Millan Sanchez M, Heyn SN, Das D, Moghadam S, Martin KJ, Salehi A. Neurobiological elements of cognitive dysfunction in Down syndrome: exploring the role of APP. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 403-409.
- Möhler H. The Legacy of the Benzodiazepine Receptor: From Flumazenil to Enhancing Cognition in Down Syndrome and Social Interaction in Autism. En: *Advances in Pharmacology*, Vol. 72. Uwe Rudolph U, Ed. Academic Press, Burlington 2015, pp. 1-36.

- Moldrich RX, Dauphinot L, Laffaire J, Vitalis T, Herault Y et al. Proliferation deficits and gene expression dysregulation in Down's syndrome (TslCje) neural progenitor cells cultured from neurospheres. *J Neurosci Res* 2009; 87: 3143-3152.
- Moran TH, Capone GT, Knipp S, Davisson MT, Reeves RH, Gearhart JD. The effects of piracetam on cognitive performance in a mouse model of Down's syndrome. *Physiol Behav* 2002; 77: 403-409.
- Morice E, Andraea LC, Cooke SF, Vanes L, Fisher EM, Tybulewicz VL, Bliss TV. Preservation of long-term memory and synaptic plasticity despite short-term impairments in the Tc1 mouse model of Down syndrome. *Learn Mem* 2008; 15: 492-500.
- Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 297: 681-683.
- Morris RG, Schenk F, Tweedie F, Jarrard LE. Ibotenate lesions of hippocampus and/or subiculum: dissociating components of allocentric spatial learning. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 1016-1028.
- Morrison SJ, Perez SE, Qiao Z, Verdi JM, Hicks C et al. Transient Notch activation initiates an irreversible switch from neurogenesis to gliogenesis by neural crest stem cells. *Cell* 2000; 101: 499-510.
- Murchinson CF, Zhang XY, Zhang WP, Ouyang M, Lee A, Thomas SA. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell* 2004; 117: 131-143.
- Nadel L. Down's syndrome: a genetic disorder in biobehavioral perspective. *Genes Brain Behav* 2003; 2: 156-166.
- Netzer WJ, Powell C, Nong Y, Blundell J, Wong L et al. Lowering beta-amyloid levels rescues learning and memory in a Down syndrome mouse model. *PLoS One* 2010; 5:e10943.
- Newpher TM, Ehlers MD. Spine microdomains for postsynaptic signalling and plasticity. *Trends Cell Biol* 2009; 19: 218-227.
- Nilsson M, Perfilieva E, Johansson U, Orwar O, Eriksson PS. Enriched environment increases neurogenesis in the adult rat dentate gyrus and improves spatial memory. *J Neurobiol* 1999; 39:569-78.
- Nutt DJ, Beson M, Wilson SJ, Dawson GR, Lingford-Hughes AR. Blockade of alcohol's amnesic activity in humans by an alpha5 subtype benzodiazepine receptor inverse agonist. *Neuropharmacology* 2007; 53: 810-820.
- O'Doherty A, Ruf S, Mulligan C, Hildreth V, Errington ML, Cooke S et al. An aneuploid mouse strain carrying human chromosome 21 with Down syndrome phenotypes. *Science* 2005; 309: 2033-2037.
- O'Callaghan RM, Ohle R, Kelly AM. The effects of forced exercise on hippocampal plasticity in the rat: A comparison of LTP, spatial and non-spatial learning. *Behav Brain Res* 2007; 176: 362-366.
- Olson LE, Roper RJ, Baxtr LL, Carlson EJ, Epstein CJ, Reeves RH. Down syndrome mouse models Ts65Dn, TslCje and MslCje/Ts65Dn exhibit variable severity of cerebellar phenotypes. *Dev Dyn* 2004; 230: 581-589.
- Olson LE, Roper RJ, Sengstaken CL, Peterson EA, Aquino V et al. Trisomy for the Down syndrome 'critical region' is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice. *Hum Mol Genet* 2007; 16: 774-782.
- Ortiz-Abalia J, Sahún I, Altafaj X, Andreu N, Estivill X, Dierssen M, Fillat C. Targeting Dyrk1A with AAVshRNA attenuates motor alterations in TgDyrk1A, a mouse model of Down syndrome. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 479-488.
- Park J, Oh Y, Yoo L, Jung MS, Song WJ et al. Dyrk1A phosphorylates p53 and inhibits proliferation of embryonic neuronal cells. *J Biol Chem* 2010; 285: 31895-31906.
- Paylor R, Morrison SK, Rudy JW, Waltrip LT, Wehner JM. Brief exposure to an enriched environment improves performance on the Morris water task and increases hippocampal cytosolic protein kinase C activity in young rats. *Behav Brain Res* 1992; 52: 49-59.
- Pelsman A, Hoyo-Vadillo C, Gudasheva TA, Seredenin SB, Ostrovskaya RU, Busciglio J. GVS-III prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons. *Int J Dev Neurosci* 2003; 21: 117-124.
- Pereira PL, Magnol L, Sahun I, Brault V, Duchon A et al. A new mouse model for the trisomy of the ABCG1-U2af1 region reveals the complexity of the combinatorial genetic code of Down syndrome. *Hum Mol Genet*, 2009; 18: 4756-4769.
- Perez-Cremades D, Hernandez S, Blasco-Ibañez JM, Crespo C, Nacher J, Varea E (). Alteration in

- inhibitory circuits in the somatosensory cortex of Ts65Dn mice, a model for Down's syndrome. *J Neural Trans* 2010; 117: 445-455.
- Pollonini G, Gao V, Rabe A, Palminiello S, Albertini G, Alberini CM. Abnormal expression of synaptic proteins and neurotrophin-3 in the Down syndrome mouse model Ts65Dn. *Neuroscience* 2008; 156: 99-106.
- Pons-Espinal M, Martínez de Lagrán M, Dierssen M. Functional implications of hippocampal adult neurogenesis in intellectual disabilities. *Amino Acids* 2013; 45: 113-131.
- Popov VI, Kleschevnikov AM, Klimenko OA, Stewart MG, Belichenko PV. Three-dimensional ultrastructure in the dentate gyrus and hippocampal area CA3 in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Comp Neurol*, 2011; 519: 1338-1354.
- Reeves RH, Irving NG, Moran T, Wohn A, Sissodia SS, Schmidt C, Davisson MT. A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behavior deficits. *Nature Genet* 1995; 11: 177-184.
- Risser D, Lubec G, Cairns N, Herrera-Marschitz M. Excitatory amino acids and monoamines in parahippocampal gyrus and frontal cortical pole of adults with Down syndrome. *Life Sci* 1997; 60: 1231-1237.
- Roper RJ, Baxter LL, Saran NG, Klinedinst DK, Beachy PA, Reeves RH. Defective cerebellar response to mitogenic Hedgehog signaling in Down syndrome mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 1452-1456.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cue C. Chronic pentylene-tetrazole but not donepezil treatment rescues spatial cognition in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome. *Neurosci Lett* 2008a; 433: 22-27.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Effects of chronic administration of SGS-III during adulthood and during the pre- and post-natal periods on the cognitive deficits of Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2008b; 188: 355-367.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. The Ts65Dn mouse model of Down syndrome shows reduced expression of the Bcl-XI antiapoptotic protein in the hippocampus not accompanied by changes in molecular or cellular markers of cell death. *Int J Devl Neurosci*, 2011; 29: 711-716.
- Rueda N, Llorens-Martin M, Flórez J, Valdizán E, Banerjee P, Trejo JL, Martínez-Cué C. Memantine normalizes several phenotypic features in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Alzheimers Dis*, 2010; 21: 277-290.
- Rueda N, Mostany R, Pazos A, Flórez J, Martínez-Cué C. Cell proliferation is reduced in the dentate gyrus of aged but not young Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Neurosci Lett* 2005; 380: 197-201.
- Sago H, Carlson EJ, Smith DJ, Kilbridge J, Rubin EM et al. Ts1Cje, a partial trisomy 16 mouse model for Down syndrome, exhibits learning and behavioural abnormalities. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6256-6261.
- Sago H, Carlson EJ, Smith DJ, Rubin EM, Crnic LS, Huang TT, Epstein CJ. Genetic dissection of region associated with behavioural abnormalities in mouse models for Down syndrome. *Pediatr Res* 2000; 48: 606-613.
- Sairanen M, Lucas G, Ernfors P, Castrén M, Castrén E. Brain-derived neurotrophic factor and antidepressant drugs have different but coordinated effects on neuronal turnover, proliferation, and survival in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2005; 25: 1089-1094.
- Salehi A, Delcroix JD, Belichenko PV, Zhan K, Wu C, Valletta JS et al. Increased App expression in a mouse model of Down's syndrome disrupts NGF transport and causes cholinergic neuron degeneration. *Neuron* 2006; 51: 29-42.
- Salehi A, Faizi M, Colas D, Valleta J, Laguna J et al. Restoration of norepinephrine-modulated contextual memory in a mouse model of Down syndrome. *Sci Transl. Med* 2009; 1: 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 Ped Neurol* 2001; 6: 213-219
- Sanders NC, Williams DK, Wenger GR. Does the learning deficit observed under an incremental repeated acquisition schedule of reinforcement in Ts65Dn mice, a model for Down syndrome, change as they age? *Behav Brain Res* 2009; 203: 137-142.
- Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for

- the behavioral effects of antidepressants. *Science* 2003; 301: 805-809.
- Sarter M, Bruno JP, Berntson GG. The psychogenic properties of benzodiazepine receptor inverse agonists. *Psychopharmacology* 2001; 156: 1-13.
- Sawa A, Oyama F, Cairns N, Amano N, Matsushita M. Aberrant expression of bcl-2 gene family in Down's syndrome brains. *Molec Brain Res* 1997; 48: 53-59.
- Schliebs RI, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res* 2011; 221: 555-563.
- Schmid RG, Tirsch WS, Rappelsberger P, Weinmann HM, Poppl SJ. Comparative coherence studies in healthy volunteers and Down's syndrome patients from childhood to adult age. *EEG Clin Neurophysiol* 1992; 83: 112-123.
- Schneider C, Risser D, Kirkner L, Kitzmüller E, Cairns N, Prast H et al. Similar deficits of central histaminergic system in patients with Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurosci Lett* 1997; 222: 183-186.
- Schwartz S. Effect of neonatal cortical lesions and early environmental factors on adult rat behavior. *J Comp Physiol Psychol* 1964; 57: 72-77.
- Scott-McKean JJ, Costa AC. Exaggerated NMDA mediated LTD in a mouse model of Down syndrome and pharmacological rescuing by memantine. *Learn Mem*, 2011; 18: 774-778.
- Seild R, Fang-Kircher S, Bidmon B, Cairns N, Lubec G. Apoptosis-associated proteins p53 and APO-1/Fas (CD95) in brains of adult patients with Down syndrome. *Neurosci Lett* 1999; 260: 9-12.
- Seo H, Isacson O. Abnormal APP, cholinergic and cognitive function in Ts65Dn Down's model mice. *Exp Neurol* 2005; 193: 469-480.
- Shankaran M, King C, Lee J, Busch R, Wolff M, Hellerstein MK. Discovery of novel hippocampal neurogenic agents by using an in vivo stable isotope labeling technique. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 319: 1172-1181.
- Shichiri M, Yoshida Y, Ishida N, Hagihara Y, Iwahashi H et al. alpha-Tocopherol suppresses lipid peroxidation and behavioural and cognitive impairments in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 2011; 15: 1801-1811.
- Shors TJ, Miesegaes G, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. *Nature* 2001; 410: 372-376.
- Shors TJ, Townsend DA, Zhao M, Kozorovitskiy Y, Gould E. Neurogenesis may relate to some but not all types of hippocampal-dependent learning. *Hippocampus* 2002; 12: 578-84.
- Shumway-Cook A, Woollacott MH. Dynamics of postural control in the child with Down syndrome. *Phys Ther* 1985; 65:1315-1322.
- Siarey RJ, Carlson EJ, Epstein CJ, Balbo A, Rapoport SI, Galdzicki Z. Increased synaptic depression in the Ts65Dn mouse, a model for mental retardation in Down syndrome. *Neuropharmacol* 1999; 38: 1917-1920.
- Siarey RJ, Kline-Burgess A, Cho M, Balbo A, Best TK et al. Altered signaling pathways underlying abnormal hippocampal synaptic plasticity in the Ts65Dn mouse model of Down syndrome. *J Neurochem* 2006; 98: 1266-1277.
- Siarey RJ, Stoll J, Rapoport SI, Galdzicki Z. Altered long-term potentiation in the young and old Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Neuropharmacol* 1997; 36: 1549-1554.
- Siddiqui A, Lacroix T, Stasko MR, Scott-McKean JJ, Costa AC, Gardiner KJ. Molecular responses of the Ts65Dn and Ts1Cje mouse models of Down syndrome to MK-801. *Genes Brain Behav* 2008; 7: 810-820.
- Singha B, Shankar B, Srivastava BK. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): Mechanisms, perspectives and clinical biochemical applications. *pharmacology* 2011; 82: 1807-1821.
- Sofroniew MV, Howe CL, Mobley WC. Nerve growth factor signaling, neuroprotection, and neural repair. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:1217-1281.
- Squire LR, Stark CEL, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 279-306.
- Stasko MR, Costa AC. Experimental parameters affecting the Morris water maze performance of a mouse model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2004; 154: 1-17.
- Stewart LS. Chronobiometry of behavioral activity in the Ts65Dn model of Down syndrome. *Behav Genet* 2007; 37: 388-398.
- Sturgeon X, Gardiner KJ. Transcript catalogs of human chromosome 21 and orthologous chimpanzee and mouse regions. *Mammal Genome* 2011; 22: 261-271.

- Takebayashi H, Yoshida S, Sugimori M, Kosako H, Kominami R et al. Dynamic expression of basic helix-loop-helix Olig family members: implication of Olig2 in neuron and oligodendrocyte differentiation and identification of a new member, Olig3. *Mech Dev* 2000; 99: 143-148.
- Tejedor F, Zhu XR, Kaltenbach E, Ackermann A, Baumann A et al. Minibrain: a new protein kinase family involved in postembryonic neurogenesis in *Drosophila*. *Neuron* 1995; 14: 287-301.
- Toiber D, Azkona G, Ben-Ari S, Toran N, Soreq H, Dierssen M. Engineering DYRK1A overexpression yields Down syndrome-characteristic cortical splicing aberrations. *Neurobiol Dis* 2010; 40: 348-359.
- Toso L, Carneroni I, Roberson R, Abebe D, Bissell S, Spong CY. Prevention of developmental delays in a Down syndrome mouse model *Obstet Gynecol* 2008; 112: 1242-1251.
- Tozuka Y, Fukuda S, Namba T, Seki T, Hisatsune T. GABAergic excitation promotes neuronal differentiation in adult hippocampal progenitor cells. *Neuron* 2005; 47: 803-815.
- Trazzi S, Mitrugno VM, Valli E, Fuchs C, Rizzi S et al. APP-dependent up-regulation of Ptch1 underlies proliferation impairment of neural precursors in Down syndrome. *Hum Mol Genet* 2011; 20: 1560-1573.
- Vacik T, Ort M, Gregorova S, Strnad P, Blatny R, Conte N, Bradley A, Bures J, Forejt J. Segmental trisomy of chromosome 17: a mouse model of human aneuploidy syndromes. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 4500-4505.
- Van Praag H. Neurogenesis and exercise: past and future directions. *Neuromolec Med* 2008; 10: 128-140.
- Van Praag H, Kempermann G, Gage FH. Running increases cell proliferation and neurogenesis in the adult mouse dentate gyrus. *Nature Neurosci* 1999a; 2: 266-270.
- Van Praag H, Christie BR, Sejnowski TJ, Gage FH. Running enhances neurogenesis, learning and long-term potentiation in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999b; 96:13427-13431.
- Van Praag H, Schinder AF, Christie BR, Toni N, Palmer TD, Gage FH. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415: 1030-1034.
- Varty GB, Paulus MP, Braff DL, Geyer MA. Environmental enrichment and isolation rearing in the rat: effects on locomotor behavior and startle response plasticity. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 864-873.
- Venault P, Chapouthier G. From the behavioral pharmacology of beta-carbolines to seizures, anxiety, and memory. *ScientificWorldJournal*, 2007; 7: 204-223.
- Venault P, Chapouthier G, de Carvalho LP, Simiand J, Morre M et al. Benzodiazepine impairs and beta-carboline enhances performance in learning and memory tasks. *Nature* 1986, 321: 864-866.
- Villar AJ, Belichenko PV, Gillespie AM, Kozy HM, Mobley WC, Epstein CJ. Identification and characterization of a new Down syndrome model, Ts[Rb(12.1716)]2Cje, resulting from a spontaneous robertsonian fusion between T(171)65Dn and mouse chromosome 12. *Mamm Genome* 2005; 16: 79-90.
- Vink J, Incerti M, Toso L, Robretson R, Abebe D, Spong CY. Prenatal NAP+SAL prevents developmental delay in a mouse model of Down syndrome through effects on N-methyl-D aspartic acid and gamma-aminobutyric acid receptors. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200: 521-524.
- Wang JW, David DJ, Monckton JE, Battaglia F, Hen R. Chronic fluoxetine stimulates maturation and synaptic plasticity of adult-born hippocampal granule cells. *J Neurosci* 2008; 28: 1374-1384.
- Wenger GR, Schmidt C, Davisson MT. Operant conditioning in the Ts65Dn mouse: learning. *Behav Genet* 2004; 34: 105-119.
- Wenk GL, McGann K, Mencarelli A, Hauss-Wegrzyniak B, Del Doldato P, Fiorucci S. Mechanisms to prevent the toxicity of chronic neuroinflammation on forebrain cholinergic neurons. *Eur J Pharmacol* 2000; 402: 77-85.
- Whitaker-Azmitia PM. Serotonin and brain development: role in human developmental diseases. *Brain Res Bull* 2001; 56: 479-485.
- Whittle N, Sartori SB, Dierssen M, Lubec G, Singewald N. Fetal Down syndrome brains exhibit aberrant levels of neurotransmitters critical for normal brain development. *Pediatrics* 2007; 120: 1465-1471.

- Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev* 2005; 11: 169-182.
- Xie W, Ramakrishna N, Wieraszko A, Hwang YW. Promotion of neuronal plasticity by (-)-epigallocatechin-3-galate. *Neurochem Res* 2008; 33: 776-783.
- Yabut O, Domagauer J, D'Arcangelo G. Dyrk1A overexpression inhibits proliferation and induces premature neuronal differentiation of neural progenitor cells. *J Neurosci* 2010; 30: 4004-4014.
- Yang EJ, Ahn YS, Chung KC. Protein kinase Dyrk1 activates cAMP response element-binding protein during neuronal differentiation in hippocampal progenitor cells. *J Biol Chem* 2001; 276: 39819-39824.
- Yates CM, Simpson J, Gordon A. Regional brain 5-hydroxytryptamine are reduced in senile Down's syndrome as in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1986; 65: 189-192.
- Yu T, Li Z, Jia Z, Clapcote SJ, Li S et al. A mouse model of Down syndrome trisomic for all human chromosome 21 syntenic regions. *Hum Mol Genet*, 2010a; 19: 2780-2791.
- Yu T, Liu C, Belichenko et al. Effects of individual segmental trisomies of human chromosome 21 syntenic regions on hippocampal long-term potentiation and cognitive behaviors in mice. *Brain Res* 2010b; 1366: 162-171.
- Zhang L, Meng K, Jiang X, Liu C et al. Human chromosome 21 orthologous region on mouse chromosome 17 is a major determinant of Down syndrome-related developmental cognitive deficits. *Human Mol Genet* 2014; 23: 578-589.
- Zhang L, Meng K, Jiang X, Liu C et al. Human chromosome 21 orthologous region on mouse chromosome 17 is a major determinant of Down syndrome-related developmental cognitive deficits. *Human Mol Genet* 2014; 23: 578-589.
- Zhou Q, Anderson DJ (2002). The bHLH transcription factors OLIG2 and OLIG1 couple neuronal and glial subtype specification. *Cell*, 109: 61-63.

Capítulo 7

**Discapacidad intelectual: ¿Qué es?
¿Qué define? ¿Qué se pretende?**

Discapacidad intelectual: ¿Qué es? ¿Qué define? ¿Qué se pretende?

I. El planteamiento de partida

Cuando se comunica que un niño —engendrado o nacido— tiene síndrome de Down, muy probablemente el sentimiento que con mayor fuerza atenaza el ánimo de los padres es la consideración de que va a tener lo que antiguamente se denominaba retraso mental y actualmente se conoce como discapacidad intelectual. Es una mezcla de desconsuelo y de temor ante algo que nos resulta imprevisto y desconocido. Con los meses y los años, el trato diario y la íntima relación con el hijo van desprendiendo los prejuicios y limpiando las nieblas que impiden ver de cerca una realidad mucho más rica y compleja de lo que se había imaginado. Y empiezan los padres a comprobar mejor que nadie el extraordinario caudal de que están dotados los seres humanos, a pesar de sus limitaciones. Es decir, junto a claras insuficiencias se aprecian evidentes cualidades y capacidades.

Esa travesía que los padres han sabido recorrer en muy poco tiempo, las instituciones, los grupos profesionales y la sociedad en general han tardado muchos años en transitarla. Pero el avance es claro y en la correcta dirección. Este avance tiene su mejor expresión en la modificación que se ha hecho en la misma terminología que define o encabeza la realidad. Ya no se acepta el término “retraso mental” porque posee un carácter peyorativo que subraya lo negativo. El término ha sido sustituido por el de “discapacidad intelectual”

que no define ni condena irreversiblemente a la persona, sino que nos alerta hacia una situación o estado especial evolucionable, cargado de luces y sombras, que exige, eso sí, una atención también especial para limitar problemas y potenciar capacidades. Este término, sin embargo, no es unánimemente aceptado (v. Perera y Rondal, 2014). Y surgen nuevas voces como la de “diversidad funcional” para denominar a la discapacidad en general que, por su inverosímil inconcreción e indefinición, hace aún más difícil conocer de qué estamos hablando.

Es preciso, pues, que acertemos a interpretar los contenidos que encierra el término de discapacidad intelectual, tal como es definido por las organizaciones especializadas tras mucha reflexión y debate, porque esos contenidos nos han de ayudar a adoptar una posición decidida y positiva hacia la persona. Nos van a ayudar no sólo a definir un diagnóstico sino, sobre todo, a establecer una evaluación global de toda la riqueza que adorna a una persona, a promover soluciones concretas en cada área o dimensión, y a realizar un seguimiento permanente para controlar los resultados de nuestra intervención.

En la exposición que presentamos a continuación hemos seguido estrechamente los conceptos elaborados por el Comité Técnico sobre Terminología y Clasificación de la *American Association on Intellectual and Developmental Disabilities* (AAIDD,

anteriormente AAMR), tal como quedaron expuestos en su libro *Discapacidad Intelectual*, 11ª edición (Alianza Editorial, Madrid 2011).

2. Definición y premisas

La definición oficial de discapacidad intelectual es la de la AAIDD. Dice así: *La discapacidad intelectual es un estado individual que se caracteriza por presentar limitaciones significativas tanto en el funcionamiento intelectual como en la conducta adaptativa, tal y como se manifiesta en las habilidades adaptativas conceptuales, sociales y prácticas, y por ser originada antes de los 18 años.*

Pero esta definición sólo se comprende si se tienen en cuenta las premisas que son parte explícita de ella, porque son las que clarifican el contexto en el que surge la definición e indican de qué forma hay que aplicarla. Por esta razón, la definición no debe aparecer sola sino acompañada de las siguientes cinco premisas que son indispensables para una correcta aplicación de la definición.

Premisa 1. *Las limitaciones en el funcionamiento presente deben considerarse en el contexto de ambientes comunitarios ordinarios, típicos de las personas que son iguales en edad y cultura.* Esto significa que los estándares con los que se compara el funcionamiento del individuo son ambientes comunitarios ordinarios, normales, no aislados o segregados en función de la habilidad. Y eso incluye a los hogares, barrios, colegios, empresas y cualquier otro entorno en el que los individuos de edad similar normalmente viven, juegan, trabajan, interactúan.

Premisa 2. *Una evaluación válida ha de tener en cuenta la diversidad cultural y lingüística, así como las diferencias en comunicación y en aspectos sensoriales, motores y conductuales.* Es decir, para que la evaluación tenga sentido debe contemplar la diversidad y la singularidad de la persona que ha

de responder. La cultura y el origen étnico (incluyendo el idioma familiar), la comunicación no verbal y las costumbres que pueden influir en los resultados de la evaluación, habrán de ser tenidos en cuenta para que la evaluación sea válida.

Premisa 3. *En una persona, las limitaciones coexisten habitualmente con capacidades.* Esto significa que la persona con discapacidad intelectual es un ser humano complejo que posee determinados talentos junto con ciertas limitaciones. Como todo el mundo, a menudo hacen unas cosas mejor que otras. Algunos tendrán capacidades y competencias con independencia de su discapacidad intelectual (p. ej., buenas habilidades sociales, o físicas, o especial capacidad adaptativa en determinadas situaciones).

Premisa 4. *Objetivo primordial de la descripción de limitaciones es el desarrollo de un perfil de necesidades de apoyo.* En consecuencia, el mero análisis de las limitaciones no es suficiente, y la especificación de limitaciones debe ser el primer paso que ha de dar el equipo para ofrecer una descripción de los apoyos que la persona necesita con el fin de mejorar su funcionamiento.

Premisa 5. *Si se mantienen apoyos personalizados apropiados durante un largo periodo, el funcionamiento en la vida de la persona con discapacidad intelectual mejora por lo general.* Por consiguiente, si mantenidos los apoyos la persona no mejora, se hace preciso reevaluar el perfil de necesidades de apoyo propuesto. Ocasionalmente, sin embargo, puede ocurrir que los apoyos adecuados sólo consigan mantener el funcionamiento, o detener y limitar una posible regresión. El concepto crítico es reconocer que el viejo estereotipo de que las personas con discapacidad intelectual nunca mejoran es falso. Con los apoyos pertinentes, su funcionamiento mejora, a veces de manera insospechada, salvo en casos excepcionales.

La definición de discapacidad intelectual antes citada es una definición *operativa*, imprescindible en tareas relacionadas con el diagnóstico y

la clasificación. Pero la realidad de la persona exige mucho más, se necesita una definición *constitutiva* de discapacidad intelectual que haga referencia, no a una condición interna sino a un estado de funcionamiento, que es algo vivo y complejo; esta definición constitutiva se expresa en términos de limitaciones en el funcionamiento humano, conceptualiza la discapacidad desde una perspectiva ecológica y multidimensional, y subraya el papel fundamental que los apoyos individualizados desempeñan en la mejora del funcionamiento humano.

El marco del *funcionamiento humano* consta de dos componentes principales:

- a) Las *dimensiones*. Se formulan las siguientes:
 - Las capacidades más estrictamente intelectuales.
 - La conducta adaptativa, tanto en el campo intelectual como en el ámbito social, o en las habilidades de la vida diaria.
 - La salud en su más amplia expresión: física y mental.
 - La participación, las interacciones con los demás y los papeles sociales que la persona desempeña.
 - El contexto ambiental y cultural en el que la persona se encuentra incluida.
- b) Los *apoyos*. Ejercen un rol fundamental en el funcionamiento humano.

La manifestación de la discapacidad intelectual, según reconoce este enfoque del funcionamiento humano, supone la interacción recíproca y dinámica entre habilidad intelectual, conducta adaptativa, salud, participación, contexto y apoyos individualizados.

El término funcionamiento humano abarca todas las actividades vitales e incluye estructuras y funciones corporales, actividades individuales y participación, en lo cual influyen, a su vez, la propia salud y los factores contextuales o ambientales.

Pero, como ya se ha dicho, intrínsecamente unida a esta definición se establece el marco global en el que la persona con discapacidad se encuentra ubicada. Es decir, el objetivo no se limita a definir o diagnosticar la discapacidad intelectual sino a progresar en su clasificación y descripción, con el fin de identificar las capacidades y debilidades, los puntos fuertes y débiles de la persona en esas áreas o dimensiones que abarcan aspectos diferentes, tanto de la persona como del ambiente en que se encuentra.

Es preciso insistir en que la definición y análisis de estas cinco dimensiones tienen como objetivo fundamental establecer y concretar los apoyos que han de favorecer el funcionamiento de cada individuo, como persona concreta ubicada en un entorno concreto y dotada de sus problemas y de sus cualidades.

A la vista de este enfoque, tan realista y positivo, es evidente que, desde la evaluación que tiene en cuenta las cinco dimensiones señaladas, se pretende buscar los apoyos más adecuados para conseguir el máximo funcionamiento individual.

3. Dimensiones sobre las que se identifica la discapacidad intelectual

3.1. La capacidad intelectual

La inteligencia se considera como la capacidad mental general que comprende las siguientes funciones (Luckasson et al., 2002):

- el razonamiento
- la planificación
- la solución de problemas
- el pensamiento abstracto
- la comprensión de ideas complejas
- el aprendizaje con rapidez
- el aprendizaje a partir de la experiencia

Como se puede apreciar, es un funcionamiento intelectual global que va más allá del rendimiento estrictamente académico o de respuesta a tests; se trata más bien de esa amplia y profunda capacidad para comprender nuestro entorno e interactuar con él. El concepto de inteligencia representa un intento de clarificar, organizar y explicar el hecho de que los individuos difieran en su habilidad para comprender ideas complejas, adaptarse eficazmente a los contextos, aprender de la experiencia, emplear varias formas de razonamiento y superar obstáculos mediante el pensamiento y la comunicación. Lo dicho no contradice el concepto y contenidos de la teoría de las inteligencias múltiples de Gardner.

La evaluación de este funcionamiento intelectual es un aspecto crucial para diagnosticar la discapacidad intelectual, y ha de ser realizada por personas con amplia experiencia y cualificación, que habrán de recabar en ocasiones la colaboración de diversos especialistas. Pese a sus limitaciones y al abuso que de él se ha hecho, se sigue considerando al *coeficiente intelectual* (CI) como la mejor representación de lo que aquí denominamos como funcionamiento intelectual de una persona. Pero ha de obtenerse con instrumentos apropiados que estén bien estandarizados en la población general. El criterio para diagnosticar discapacidad intelectual en el funcionamiento de una persona continúa siendo el de “dos desviaciones típicas o estándar por debajo de la media”.

En lo que se refiere a la evaluación del CI en las personas con síndrome de Down, recomendamos el artículo de Ruiz (2001).

3.2. La conducta adaptativa

Entendemos como conducta adaptativa “el conjunto de habilidades que se despliegan en el terreno de los conceptos (p. ej., lenguaje, lecto-escritura, dinero), en el ámbito social (p. ej., responsabilidad, autoestima, probabilidad de ser engañado o manipulado, seguimiento de normas), y en la práctica

(actividades de la vida diaria como son el aseo o la comida; actividades instrumentales como son el transporte, el mantenimiento de la casa, la toma de medicina o el manejo del dinero), y que son aprendidas por las personas para funcionar en su vida diaria” (Luckasson et al., 2002).

La capacidad de adaptación marca de modo especial la habilidad de funcionamiento del individuo, porque las limitaciones en la conducta adaptativa son las que más van a afectar tanto a la vida diaria como a la habilidad para responder a los cambios constantes e imprevistos que ocurren permanentemente en nuestras vidas y en las demandas que impone el ambiente en que vivimos.

Tres puntos clave: a) la evaluación de la conducta adaptativa se basa en el rendimiento habitual de la persona en tareas diarias y circunstancias variables, no en el rendimiento máximo; b) las limitaciones en habilidades adaptativas a menudo coexisten con puntos fuertes en otras áreas de habilidades adaptativas; y c) los puntos fuertes y las limitaciones en las habilidades adaptativas de una persona han de ser documentados en situaciones de ambientes comunitarios típicos de los iguales en edad y asociados con las necesidades de apoyo individualizados de la persona.

El criterio para considerar significativas las limitaciones en esta dimensión, al igual que al evaluar la inteligencia, debe ser el de dos desviaciones típicas por debajo de la media. Existen buenos instrumentos con propiedades psicométricas suficientes como para evaluar esta dimensión. En inglés: escalas de AAMR, Vineland, Bruininks, Adams. En español disponemos del ABAS II, publicado por TEA. Es un instrumento de evaluación de la conducta adaptativa desde el nacimiento hasta los 89 años. Su objetivo es proporcionar una evaluación completa de las habilidades funcionales diarias de una persona en distintas áreas o contextos con el fin de determinar si es capaz de desenvolverse en su vida cotidiana sin precisar la ayuda de otras personas. Las áreas que evalúa son Comunicación, Utilización de los recursos

comunitarios, Habilidades académicas funcionales, Vida en el hogar o Vida en la escuela, Salud y seguridad, Ocio, Autocuidado, Autodirección, Social, Motora y Empleo. Además de las escalas anteriores, el ABAS-II también ofrece puntuaciones en tres índices globales: Conceptual, Social y Práctico, así como un índice global de conducta adaptativa (CAG). También existe la adaptación de las Escalas ABS-S:2 y ABS-RC:2 Diagnóstico de la conducta adaptativa en personas con discapacidad intelectual. Disponemos de excelentes publicaciones para planificar los apoyos necesarios para trabajar y progresar en la adquisición de estas capacidades.

3.3. Salud física, salud mental, etiología

La salud es aquí entendida en su más amplio sentido: un “estado de completo bienestar físico, mental y social”. Todos tenemos amplia experiencia de que el funcionamiento humano se ve influenciado por cualquier condición que altere su salud física o mental. La discapacidad intelectual producida por una causa determinada puede ir acompañada inexcusablemente de una alteración de la salud (trastornos congénitos, epilepsia, etc.) que, a su vez, puede repercutir sobre el desarrollo de las demás dimensiones. Pero incluso cuando no es así, la preocupación por la salud de los individuos con discapacidad intelectual y los apoyos que debemos prestar se basan en que pueden tener dificultad para reconocer sus problemas físicos y de salud mental, para gestionar su atención en los servicios comunitarios de salud, para comunicar sus síntomas y sentimientos, para comprender y ejecutar los planes de tratamiento y su seguimiento.

Cuando hablamos de salud mental, no podemos prescindir de la incidencia con que el entorno y sus variables pueden influir sobre un terreno adaptativamente menos favorable y más vulnerable. De ahí que el bienestar emocional y psicológico deban ser considerados como objetivos a tener en cuenta en los planes dirigidos a mejorar los apoyos.

El tema de la salud mental en el síndrome de Down será ampliamente tratado en los capítulos 16 a 18.

3.4. Participación, interacción, roles sociales

Mientras que las otras dimensiones se centran en los aspectos personales o ambientales, en este caso el análisis se dirige a evaluar las interacciones del individuo con los demás, su funcionamiento en la sociedad. Es decir, se trata de destacar la importancia que se concede a estos aspectos en la vida de la persona; de resaltar el importante papel que juegan las oportunidades y restricciones que rodean a un individuo para participar en la vida de su comunidad: en el hogar, en el colegio, en el vecindario, en el trabajo, en el ocio y diversión.

Habrá un funcionamiento adaptativo del comportamiento de una persona en la medida en que se encuentre activamente involucrada con (asistiendo a, interaccionando con, participando en) su ambiente. El rol social deberá ser ajustado a las actividades que sean las normales para un grupo específico de edad: aspectos personales, escolares, laborales, comunitarios, afectivos, espirituales, etc. Por eso, es mucho más expresiva y definitiva la palabra española “integración” que la importada “inclusión”, por más que ésta se haya adoptado de forma generalizada. No basta con “incluir” a una persona en un colectivo, si no se realiza el esfuerzo de “integrarla” en él a todos los efectos.

Pero esta participación e interacción se pueden ver profundamente alteradas por la falta de recursos y servicios comunitarios, por la presencia de barreras físicas o sociales.

3.5. El contexto: los ambientes y la cultura

Se trata de contemplar las condiciones interrelacionadas en las cuales las personas viven

diariamente. Se describen tres niveles de acuerdo con su proximidad al individuo:

- el microsistema: familia, personas más próximas
- el mesosistema: vecindario, barrio, servicios educativos, laborales, etc.
- el macrosistema: los patrones generales de una cultura, la sociedad, la población.

Sin duda, los ambientes de integración –en educación, vivienda, trabajo, ocio– son los que mejor favorecen el crecimiento y desarrollo de las personas. Pero hay que valorar el grado real en que tal integración se puede llevar a efecto y ejecutar, porque dependerá de su presencia real en los lugares habituales de la comunidad, de la posibilidad de elección y de tomar decisiones, de la competencia (que proviene del aprendizaje y de la ejecución de actividades), del respeto al ocupar un lugar valorado por la propia comunidad, y de la participación comunitaria con la familia y amigos.

Los factores contextuales engloban factores ambientales y factores personales. Todos ellos influyen en la persona, por lo que es necesario considerarlos en la evaluación del funcionamiento humano.

Los recursos ambientales, en su más amplio sentido, condicionan el bienestar final de la persona, y comprenden realidades tan diversas como la salud, la seguridad, la comodidad material y la seguridad financiera, el ocio y las actividades recreativas, la estimulación cognitiva y el desarrollo, la disponibilidad de un trabajo que resulte interesante y sea adecuadamente remunerado. Este ambiente, por otra parte, ha de ser estable, predecible y controlado.

La dimensión cultural es otro elemento que debe ser tenido en cuenta, y más en esta época de grandes y rápidos flujos migratorios, con sus correspondientes problemas de adaptación para las personas con discapacidad.

Los factores personales son las características de un individuo: sexo, raza, edad, motivación, estilo de vida, hábitos, educación, estilos de afrontamiento, origen social, nivel educativo, acontecimientos vitales pasados y presentes, temperamento y carácter, recursos psicológicos.

Al evaluar los factores contextuales, hay que centrarse en la vida, la educación, el empleo, la seguridad, el bienestar material, la seguridad económica. Se podrán definir así los puntos fuertes y débiles del funcionamiento de una persona en cada una de las siguientes áreas: el entorno inmediato (familia, cuidador), la vecindad y comunidad (servicios asistenciales y residenciales), el mundo cultural y político de un país.

4. Los apoyos

Los apoyos son recursos y estrategias cuyo propósito es promover el desarrollo, la educación, los intereses y el bienestar personal necesarios para el funcionamiento personal.

Las personas con discapacidad intelectual se diferencian del resto de la población por la naturaleza e intensidad de los apoyos que necesitan para participar en la vida comunitaria. Su menor nivel intelectual y las limitaciones en su conducta adaptativa se manifiestan en la vida cotidiana. Se enfrentan a retos importantes en su aprendizaje y desarrollo, tienen con frecuencia dificultades para participar en actividades de la vida diaria dentro de sus respectivas comunidades, y son especialmente vulnerables a la explotación por parte de otros. De ahí la importancia que adquieren los apoyos: su patrón y su intensidad guardan relación con el grado en que la persona ha de participar en las actividades relacionadas con un funcionamiento individual estándar.

Se ha de considerar en primer lugar el desajuste que una persona determinada con discapacidad intelectual experimenta entre su competencia

personal y las demandas de su entorno concreto, tal como anteriormente se ha definido. Este desajuste señala las necesidades de apoyo que exigen unas intensidades y tipos específicos de apoyos individualizados. En la medida en que estos apoyos se basen en una planificación y aplicación adecuadas, aumentarán las probabilidades de que mejore el funcionamiento humano y los resultados personales. Los tipos e intensidad de los apoyos prestados a una determinada persona se ajustan a las necesidades, que pueden variar según las circunstancias y ser aplicadas durante espacios concretos de tiempo; en ocasiones pueden durar un espacio limitado de tiempo, pero en otras pueden ser permanentes ya que su retirada podría implicar una disminución en la calidad del funcionamiento personal.

5. Conclusión

La discapacidad intelectual no puede ser definida por un elemento único. Hace referencia a un estado de funcionamiento específico que comienza en la infancia, es multidimensional y es afectado positivamente por la aplicación de apoyos especializados. Su naturaleza es eminentemente multidimensional. En consecuencia, a) reconoce las inmensas complejidades biológicas y sociales a ella asociadas, b) capta las características esenciales de la persona con discapacidad, c) establece un marco ecológico (persona - entorno) para la provisión de apoyos, d) reconoce que la presencia de discapacidad intelectual incluye la interacción recíproca y dinámica entre habilidad intelectual, conducta adaptativa, salud, participación, contexto y apoyos individualizados.

Comprende un conjunto de condiciones que la van conformando hasta expresarse en un individuo determinado. Algunas de estas condiciones son inherentes a la persona, al síndrome o condición etiológica de su discapacidad intelectual, con sus puntos fuertes y sus puntos débiles, que es preciso descubrir para poder intervenir

adecuadamente. Pero otras son inherentes a su entorno y a los recursos de que dispone o de que deja de disponer.

Por eso la discapacidad intelectual de un individuo no es una entidad fija e incambiable. Va siendo modificada por el crecimiento y desarrollo biológicos del individuo y por la disponibilidad y calidad de los apoyos que recibe. En una interacción constante y permanente entre el individuo y su ambiente.

La tarea primordial es la detección de las limitaciones y de las capacidades, en función de su edad y de sus expectativas futuras. Con el único fin de proporcionar los apoyos necesarios en cada una de las dimensiones o áreas en las que la vida de la persona se expresa y se expone.

Bibliografía

- Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo (AAIDD). *Discapacidad Intelectual. Definición, clasificación y sistemas de apoyo*. 11ª edición. Alianza Editorial, Madrid 2011. 348 pág.
- Luckasson R, Borthwick-Duffy S, Buntix WHE, Coulter DL, Craig EM, Reeve A (eds). *Mental Retardation: Definition, Classification and Systems of Supports* (10th. ed). American Association of Mental Retardation, Washington DC, 2002.
- Perera J, Rondal J-A. ¿Handicap mental, intelectual o cognitivo? Hacia una terminología y una evaluación funcional en sintonía con las ciencias cognitivas. *Rev Síndrome Down* 2014; 31: 142-154.
- Ruiz E. Evaluación de la capacidad intelectual en personas con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 18: 80-88, 2001.
- Schalock RL, Luckasson R, Shogren KA. The renaming of mental retardation: understanding the change to the term intellectual disability. *Intellect Develop Disabil* 45: 116-124, 2007.
- Verdugo MA. Análisis de la definición de discapacidad intelectual de la Asociación Americana sobre Retraso Mental de 2002. *Rev Esp Discapac Intelec* 34, Núm 205: 5-19, 2003.

Capítulo 0

La atención

La atención

I. LAS BASES DE LA ATENCIÓN

I. Concepto

Definir la atención no es fácil a pesar de ser un concepto muy utilizado en nuestro lenguaje cotidiano. Se trata de un proceso psicológico básico e indispensable para el procesamiento de la información de cualquier modalidad (imágenes, palabras, sonidos, olores, etc.) y para la realización de cualquier actividad. Su función es seleccionar del entorno los estímulos que son relevantes para llevar a cabo una acción y alcanzar unos objetivos (Ríos-Lago et al., 2007). Asimismo, ayuda, facilita y participa en todos los procesos cognitivos superiores (Londoño, 2009).

Se trata de un proceso activo, no estático (Luria, 1984) que depende de los intereses, expectativas y experiencias previas del sujeto, por lo que exige una alta implicación conductual y emocional por parte del individuo. Asimismo, la motivación tiene un papel relevante en la capacidad atencional ya que impulsa nuestra conducta según los objetivos, intenciones, expectativas y/o premios que se quieran conseguir (Garrido, 2000).

No se trata de un proceso unitario, sino de un conjunto de diferentes mecanismos que trabajan de forma coordinada. Se trata, pues, de un sistema complejo de subprocesos específicos que incluye percepción selectiva y dirigida, interés por una fuente particular de estimulación y

esfuerzo o concentración sobre una tarea para poder realizarla lo mejor posible, así como memoria a corto y largo plazo. Constituye el “mecanismo de activación o alerta de los procesos cognitivos” (Fernández-Trespalacios, 2004). Por todo ello, la atención es una función neuropsicológica que exige un esfuerzo neurocognitivo, precede a la percepción, a la intención y a la acción y tiene un papel importante en la capacidad de memoria y aprendizaje.

Ver o escuchar, atender y percibir no son procesos sinónimos. Atender o prestar atención nos permite enfocar los órganos de los sentidos sobre determinada información y focalizar selectivamente nuestra consciencia, filtrando y rechazando la información que no es deseada para la realización de una tarea que se lleva a cabo, resolver la competencia entre estímulos para su procesamiento en paralelo, temporizar las respuestas apropiadas y, controlar la conducta, así como facilitar la percepción, memoria y aprendizaje (Cooley y Morris, 1990; Bench et al., 1993; Desimone y Duncan, 1995).

La cantidad de información exterior a la que continuamente nos vemos sometidos excede la capacidad de nuestro sistema nervioso para poder procesarla por completo; por ello, es necesario que exista un mecanismo neuronal regulador que seleccione y organice las percepciones para una

efectiva recepción de la información (Broadbent, 1958; Mesulam, 1985; Desimone y Duncan; 1995; Estevez-González et al., 1997). También, dicha recepción procede de factores internos tales como las expectativas, motivos e intereses personales. Por ello, de toda la información disponible en el medio externo e interno, sólo puede ser procesada una pequeña fracción en un tiempo dado (Perea y Ardila, 2009). La atención, por tanto, es el mecanismo regulador, que además de regular la entrada de información, estaría también implicada en el procesamiento de la misma (Cooley y Morris, 1990).

A grandes rasgos, la atención se puede dividir en dos grandes bloques: a) la *atención voluntaria*, que depende del individuo y de sus motivaciones personales, y b) la *atención involuntaria*, producida por la atracción del medio exterior (Rosselló-Mir, 1996).

Por todo ello, no es un proceso cognoscitivo como tal, ya que no tiene en sí mismo contenidos informativos; pero facilita y participa en toda la actividad cognoscitiva. Además, no se trata de un sistema homogéneo ni desde el punto de vista anatómico ni funcional, es decir, no es un proceso simple, ni fisiológica, ni psicológicamente hablando, ya que posee varios componentes (Téllez, 2002). Además, se ve influenciado por lo aprendido con anterioridad. Por ello, atención y memoria son dos procesos íntimamente ligados y necesarios para nuestro funcionamiento y adaptación en la vida cotidiana (Ruiz-Contreras y Cansino, 2005).

2. Características de la atención

La atención posee unas características particulares en el procesamiento de la información, en comparación al resto de los procesos cognitivos básicos como la memoria y la percepción, independientemente de que ocurra de manera simultánea con éstos.

Entre estas características se destacan:

- la **intencionalidad** que ayuda a activar, enfocar y mantener la atención en lo que es relevante para el aprendizaje actual o posterior
- las **expectativas** del individuo como función activadora y selectiva de la atención, cuyo componente anticipatorio, incide e influye significativamente en la atención, así como en la percepción y la cognición en general
- la **activación** o puesta en marcha y mantenimiento de los procesos cognitivos de procesamiento de la información
- la **orientación** o capacidad de dirigir los recursos cognitivos a objetos o acontecimientos de manera voluntaria, por ejemplo, decidir leer o escuchar música
- la **focalización** o habilidad en centrarse en uno o unos cuantos estímulos a la vez. Es decisivo el significado de los estímulos y sentido de la tarea para el sujeto
- la **concentración** se refiere a la cantidad de recursos de atención que se dedican a una actividad en concreto
- la **flexibilidad** se refiere a la capacidad para cambiar corrientes de pensamiento y acción con el objetivo de responder a situaciones de diferentes maneras
- la **ciclicidad** se refiere a la capacidad de atención según los ciclos básicos de actividad y descanso
- la **estabilidad** o mantenimiento de la atención se refiere al tiempo que una persona permanece atendiendo a una información o actividad.

Estas características ayudan a comprender mejor el funcionamiento de la atención, tanto en la realización de las tareas como en la adaptación que hace el individuo en cuanto a la dificultad o facilidad para poder realizarlas (Rivas, 2008). Por

ello, la respuesta al entorno depende en gran medida del proceso atencional, el cual participa en la codificación y el análisis de información de variada modalidad sensorial (Londoño, 2009).

Asimismo, se diferencian dos dimensiones de la atención: intensidad y selectividad. La **intensidad** tiene relación con el “grado de concentración” hacia una tarea o acontecimiento, así como la capacidad de atención sostenida. Ésta variará principalmente en función del grado de interés y el significado de la información. La **selectividad** se divide en focalizada y dividida.

En síntesis, la capacidad atencional se encarga de seleccionar de entre varios estímulos “el” o “los” más relevantes y, a su vez, ayudar a mantener la atención por períodos de tiempo limitado, e incluso alternando pasando de una tarea a otra, con el fin de lograr un objetivo (Londoño, 2009).

3. Tipos de atención

James (1890) fue el primero en hablar de la naturaleza múltiple de la atención; desde entonces, otros muchos autores han intentado describir los componentes que la conforman (Posner y Petersen, 1990; Ríos-Lago et al., 2004). La mayoría de investigadores están de acuerdo en que la atención no es simple ni única (Mesulam, 1986; Allport, 1993; Sohlberg y Mateer, 2001). Por ello, se han descrito al menos 9 tipos distintos de atención:

Alerta o “arousal”, vigilia o consciencia, corresponde al nivel de consciencia determinado o grado de alerta, en contraposición al sueño o al estado comatoso. Se refiere a la capacidad de estar despierto y mantener la alerta.

El *span atencional* o amplitud de atención especifica el número de estímulos o elementos evocados (golpes rítmicos, dígitos) que somos capaces de repetir inmediatamente tras la

presentación de la información, distinguiéndose diferentes modalidades (acústica, auditiva-verbal, visuoespacial).

La *atención selectiva o focalizada* es la habilidad mediante la cual podemos enfocar la atención en una sola fuente de información o bien en la realización de una tarea, mientras se ignoran los distractores que pueden interferir. Permite seleccionar, de varias posibles, la información relevante a procesar. Este tipo de atención se utiliza cuando, por ejemplo, un niño tiene que escuchar en clase las explicaciones del profesor e ignorar los ruidos externos que provienen del patio.

La *atención de desplazamiento* es la capacidad de enfocar o desenfocar información prioritaria existente en una u otra área del mismo o diferente hemisferio visual.

La *atención serial* es necesaria para llevar a cabo tareas de búsqueda y cancelación de un estímulo repetido entre otros que ejercen de distractores. Se trata de un subproceso de la atención selectiva.

La *atención alternante* es la habilidad que requiere o implica redirigir la atención y cambiar rápidamente en función de la demanda de las tareas, es decir, la capacidad que permite poder cambiar el foco atencional entre tareas que implican requerimientos cognitivos diferentes (Sohlberg y Mateer, citados por Ríos-Lago et al., 2007). Es precursora de la atención dividida.

La *atención dividida*, dual o compartida es la capacidad de responder simultáneamente a un doble estímulo, es decir, la capacidad de atender a dos cosas al mismo tiempo. Se trata de distribuir los recursos atencionales entre diferentes tareas (Sohlberg y Mateer, citados por Ríos-Lago et al., 2007). Este tipo de atención es la que permite a un niño escuchar en clase, tomar apuntes y reaccionar ante algún acontecimiento imprevisto que surja. Por tanto, requiere cierto dominio de las

tareas a realizar, es decir, es necesario haberlas practicado suficientemente para volverlas automáticas o independientes de la atención (Schneider y Shiffrin, 1977).

Por ello se cree que la limitación del sistema atencional no se encuentra en el procesamiento sino en la selección de la información adecuada para dirigir la ejecución de acciones ajustadas al contexto (Rosselló y Munar, 2004).

La *atención de preparación* es el proceso atencional para llevar a cabo una operación cognitiva, movilizandolos esquemas o respuestas más apropiadas a la tarea que tenemos que hacer, y que implica la activación de las zonas cerebrales donde debe realizarse el proceso neurocognitivo

La *atención sostenida* o capacidad atencional, concentración o vigilancia, es la capacidad de mantener una respuesta de forma consistente durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, atender la explicación en clase durante al menos 45 minutos. Para conseguir mantener la atención de manera eficaz es necesario que haya unos niveles mínimos de activación, a pesar de que existan ciertas fluctuaciones o cambios de intensidad de atención. En este tipo de atención pueden englobarse distintos aspectos: el mantener la atención a lo largo del tiempo, la organización y autodirección del proceso y la cantidad de esfuerzo o intensidad de la atención.

La *inhibición* o capacidad de inhibir respuestas automáticas o naturales. Por ejemplo, para llevar a cabo el test de Stroop (Golden, 2001) en el que es necesario inhibir la respuesta a la lectura de una palabra, que es el nombre de un color, para dar prioridad al color con la que se encuentra escrita.

Sin la capacidad de atención, nuestra percepción, memoria y aprendizaje o no tendrían lugar o se empobrecerían. La atención ha sido uno de los últimos procesos complejos cerebrales en adquirir la categoría de «función cerebral superior». Hoy en día se le da mucha importancia, así como

en su día se le dio al lenguaje, a la memoria y al aprendizaje.

4. Modelos teóricos de la atención

La atención es un estado neurocognitivo cerebral de preparación que precede a la percepción y a la acción, y el resultado de una red de conexiones corticales y subcorticales de predominio hemisférico derecho (Posner y Petersen, 1990; Estévez-González et al., 1997). Sin atención no sería posible almacenar información en la memoria ni acceder al aprendizaje. Por otra parte existe una clara relación entre atención, funciones ejecutivas e inteligencia (Charlton et al., 2008; Rabbit et al., 2007).

En la atención se integran componentes perceptivos, motores y límbicos o motivacionales, por lo que la complejidad conceptual, neuroanatómica y neurofuncional de la atención hace que no pueda quedar reducida a una simple definición, ni ligada a una única estructura anatómica o explorada con un simple test o prueba (Mesulam, 1990). Se trata, pues, de un conjunto de procesos complejos sustentado por diferentes redes neuronales que interactúan entre sí.

La mayoría de los investigadores se centran en aspectos muy específicos de la atención (Desimone y Duncan, 1995; Perriáñez et al., 2007) así como en el papel que desempeñan cada una de las estructuras cerebrales dentro de las redes que modulan la atención.

Desde un punto de vista neurofuncional, y en un intento de clarificar y organizar tanta diversidad de concepciones sobre la atención, Posner y colaboradores (Posner y Petersen, 1990; Posner y Rothbart, 1991; Posner y Dehaene, 1994) propusieron una estructura teórica útil en el contexto clínico. El modelo defiende que dicha variedad de manifestaciones atencionales está producida por sistemas atencionales

separados aunque relacionados entre sí. Fuentes y Lupiáñez (2003) postulan la existencia de tres redes atencionales: de alerta, de orientación y ejecutiva, que trabajan de forma coordinada y complementaria.

La red de *alerta* tiene que ver con los aspectos intensivos de la atención, la vigilancia en la preparación atencional dirigida a un objetivo. En este sistema, el hemisferio derecho y las regiones contralaterales asumen un papel importante (Fan et al., 2005). También incluye el denominado “arousal” que representa el suministrador del tono atencional y que se refiere a la activación general inespecífica de carácter involuntario, basado en una red córticosubcortical del hemisferio derecho, en la que el cíngulo anterior funciona como coordinador central (Bruna et al., 2011). Esta red de alerta se sustenta en el córtex frontal y parietal derecho jugando un papel importante en tareas en las que el sujeto debe mantener la atención durante ciertos periodos de tiempo. El papel “ejecutivo” de la corteza prefrontal derecha sería el de supervisor y regulador de los niveles de “arousal”, posiblemente junto con la participación del cíngulo anterior y otras estructuras mediales frontales (Fan et al., 2005).

La red de *orientación* está implicada en la dirección de la atención a determinadas localizaciones en busca de información relevante, así como en el ajuste de su foco (Fuentes y García, 2008). Se refiere, por tanto, a la capacidad para seleccionar información prioritaria y específica del entorno. También denominada *sistema de atención selectiva posterior*, *atención visuoespacial* o *atención posterior*. Depende de la integridad de zonas del córtex parietal posterior derecho y de sus conexiones, el colículo superior y el núcleo pulvinar del tálamo. Está relacionada con el tipo de atención de desplazamiento entre los hemicampos visuales. Incluye una atención endógena surgida desde el interior del sujeto (top-down) y una exógena que proviene del exterior (bottom-up), las cuales influyen en la actividad neural de un determinado sistema sensorial.

Cuando se atiende a determinados estímulos (por ejemplo caras) o a un aspecto determinado (color), las áreas del cerebro encargadas del procesamiento de estos específicos elementos sufre un incremento en su nivel de activación relativa (Kanwisher y Wojciulik, 2000; Kastner y Ungerleider, 2000). La atención puede ejercer su influencia desde las fases iniciales del procesamiento en áreas visuales (Martínez et al., 1999) e incluso antes en áreas subcorticales bajo determinadas condiciones (Kastner et al., 2004). Esta orientación de la atención (o selección) no sólo afecta a los estímulos externos y a las vías sensoriales, sino que también puede ser dirigida hacia “acontecimientos” internos o la memoria operativa (Griffin y Nobre, 2003). Incluye el núcleo pulvinar, los colículos superiores, la corteza parietal superior, la región temporoparietal, el lóbulo temporal superior y los campos oculares frontales (Raz y Buhle, 2006). Cada una de estas regiones está implicada en diferentes subrutinas del proceso de orientación de la atención. Así, una lesión en la corteza temporoparietal afecta a la capacidad para “desengancharse” del foco de la atención (generalmente una localización en el espacio). La corteza parietal superior participa en los cambios de atención encubiertos. Finalmente los campos oculares frontales y colículos superiores participan en la ejecución de los movimientos explícitos de los ojos en el momento del cambio atencional.

La *red de atención ejecutiva*, también denominada por Norman y Shallice (1986) *anterior* o *supervisora*, recluta y controla áreas cerebrales para ejecutar tareas cognitivas complejas (Trèmols, 2010). De este sistema dependería la integridad de las categorías clínicas de “atención dividida”, “atención de preparación”, “inhibición” y “atención sostenida”. Su disfunción daría lugar, entre otros síntomas, a perseveraciones, distractibilidad o trastornos de vigilancia o de concentración (Estevez-González et al., 1997). Integrada principalmente por zonas del cíngulo anterior y prefrontales laterales y sus conexiones, así como también el caudado, el orbitofrontal y el sistema frontal superior.

Por tanto, el funcionamiento del proceso atencional implica la participación de varias estructuras cerebrales. Según los conceptos propuestos por Posner (Posner y Dehaene, 1994), la atención comprende cuatro subprocesos:

1. La activación inicial a través de la capacidad de focalizar y ejecutar eficientemente. Tiene como objetivo dirigir la atención hacia los elementos relevantes de los estímulos, descartar aquellos que no son relevantes y efectuar una acción rápida y certera en respuesta a dichos estímulos. Las estructuras implicadas son la corteza temporal superior, el parietal inferior y el cuerpo estriado. relacionado con la capacidad de velocidad perceptivo-motriz.
2. Sostener la atención en el tiempo o capacidad de vigilancia. Las estructuras relacionadas son la formación reticular y algunos núcleos talámicos.
3. Codificar la información, es decir, mantener la información en la memoria operativa el tiempo suficiente como para que se incorpore en la memoria y pueda ser recuperada posteriormente cuando se necesite. La estructura implicada es el hipocampo.
4. Finalmente, cambiar la atención adaptativamente y resistir la tendencia a la perseveración. Permite cambiar el foco de atención a otro foco y volver a enfocar, iniciándose de nuevo el ciclo de la atención. Está asociado a la flexibilidad e implica la corteza prefrontal como estructura cerebral.

Algunos autores señalan que algunas dificultades de atención son reflejo de dificultades y lentitud en el procesamiento de la información (Ríos-Lago et al., 2004). La velocidad de procesamiento se entiende como la habilidad para procesar una cierta cantidad de información por unidad de tiempo. Aunque no se trata de una función atencional propiamente dicha, se puede considerar como un mecanismo relacionado (Ríos-Lago et al., 2008).

5. Bases neurales de la atención

A pesar de que la atención es una función bilateral, cada hemisferio parece estar funcionalmente especializado. El hemisferio izquierdo ejerce un control unilateral (contralateral) y el derecho ejerce un control bilateral; además de regular el sistema de "arousal" y mantener el estado de alerta (Posner y Driver, 1992) tiene un importante papel regulador de la corteza frontal y de sus conexiones con el estriado. El hemisferio derecho está mejor capacitado para regular la atención selectiva (Cooley y Morris, 1990). Heilman et al. (1980, 1986) enfatizaron el papel regulador del hemisferio derecho sobre la atención, apoyados en la observación de que, si bien cada hemisferio regula su propia activación, el derecho ejerce una mayor activación sobre el izquierdo que la que este último haría sobre el derecho. Los hemisferios cerebrales parecen tener una diferente especialización en la regulación atencional, destacando el papel del hemisferio derecho (Stefanatos y Wassertein, 2001). En esta línea, se ha descrito la base reguladora de la atención como subyacente al sistema frontoestriatal del hemisferio derecho, sobre todo a través de las vías noradrenérgicas y, en menor medida, las serotoninérgicas. El hemisferio izquierdo, a su vez, actúa mediante vías dopaminérgicas y, minoritariamente, colinérgicas. De este modo, a través de las vías noradrenérgicas, el hemisferio derecho tiene mayor capacidad que el izquierdo para regular la atención selectiva (Cooley y Morris, 1990).

La corteza prefrontal tiene un lugar destacado en el desarrollo de la atención, gracias a sus conexiones con el estriado y a las aferencias que recibe de otros importantes núcleos del tronco cerebral, como son el área tegmental ventral (fuente de transmisión dopaminérgica), el locus coeruleus (donde se originan las vías de transmisión noradrenérgica), el núcleo dorsal del rafe (donde surgen las vías serotoninérgicas) y el núcleo basal de Meynert (de donde parten las vías de proyección colinérgica) (ver más adelante).

La corteza prefrontal está formada por varias regiones anatómica y funcionalmente diferenciadas: la corteza orbitofrontal, la corteza prefrontal medial y la corteza anterior cingulada. Como tal, participa en una serie de funciones cognitivas y ejecutivas, y tiene un papel fundamental en el control voluntario de la atención, como etapa final filogenética y ontogenética de corticalización, permitiendo que la atención involuntaria del niño se transforme progresivamente durante su desarrollo en atención controlada y voluntaria. Presenta conexiones córtico-corticales (funciones de naturaleza asociativa integrando información multimodal) y córtico-subcorticales y límbicas. La corteza prefrontal juega un papel importante en la capacidad de priorizar estímulos, referenciar a representaciones internas, dirigir apropiadamente el «arousal», monitorizar la secuencia temporal de acontecimientos, formular conceptos abstractos y llevar a cabo otras funciones ejecutivas.

De los múltiples sistemas neuroquímicos que alcanzan e inervan dicha corteza, destacan las aferencias que surgen de los núcleos monoaminérgicos (noradrenalina, dopamina y serotonina) y colinérgicos (acetilcolina) (Chandler et al., 2013; Chandler et al., 2014). El noradrenérgico libera noradrenalina y tiene su origen principalmente en el locus coeruleus (LC), así como en unos pequeños grupos neuronales próximos a él, los núcleos subcoeruleus. El dopaminérgico libera dopamina y tiene su origen en el área tegmental ventral (ATV). Tanto las neuronas del LC como del ATV son estimuladas por impulsos extrínsecos e intrínsecos y, una vez activadas, emiten sus respuestas hacia zonas diversas de la corteza prefrontal y otras áreas corticales. La actividad noradrenérgica se relaciona principalmente con el estado de vigilia («arousal»), con tareas que demandan atención y cognición. La actividad dopaminérgica se responsabiliza más del tono de reforzamiento de una conducta en función de la satisfacción experimentada y de la motivación. Ambos sistemas actúan sinérgica y complementariamente, lo que explica la estrecha relación que existe entre atención y motivación: sin prestar

atención no es posible la motivación, pero la motivación refuerza la atención y el aprendizaje. El sistema serotoninérgico que accede a la corteza prefrontal y frontal proviene de las neuronas que se localizan en el núcleo dorsal del rafe (NDF), el cual se encuentra implicado en la regulación de los ciclos de sueño y la vigilia, así como en el estado de ánimo. Las terminaciones nerviosas de naturaleza colinérgica que alcanzan la corteza prefrontal nacen en el núcleo basal de Meynert. En general, el sistema colinérgico se encuentra ampliamente implicado en procesos de activación que incluyen la atención, la vigilia, la memoria y el aprendizaje. En lo que respecta a la atención, la acetilcolina liberada por las terminaciones colinérgicas activa distintos subtipos de receptores colinérgicos de naturaleza nicotínica (Poorthuis y Mansvelder, 2013). El subtipo de receptor nicotínico que contiene la subunidad $\alpha 7$ es un canal iónico implicado en la señalización de calcio en el cerebro y participa como mediador en la liberación de dopamina (Seipel y Yakel, 2010). Los fenómenos de atención están fuertemente asociados a los de la función ejecutiva que será analizada en el capítulo 13, dada la implicación de la corteza prefrontal en ambos procesos.

En la actualidad se está prestando particular atención al sistema dopaminérgico, por las implicaciones que pueda tener en el desarrollo y expresión del *trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH)*. El funcionamiento de la actividad dopaminérgica se realiza mediante la activación de dos familias de receptores dopaminérgicos, el receptor dopaminérgico D1 que estimula la adenililciclasa y la consiguiente formación de AMP cíclico (AMPC), y el D2 que ejerce una acción opuesta: inhibición del sistema. A la familia del receptor D2 pertenece un particular receptor, el D4 (DRD4) que es codificado en el cromosoma 11. Su función moduladora actuaría sobre el equilibrio de las redes y circuitos neuronales en la corteza prefrontal. De hecho, ha sido asociado frecuentemente a la expresión de la atención y la función ejecutiva, por su capacidad de modular la serie de cascadas

de señalización que dependen de la formación de AMPc. Precisamente, el DRD4 se expresa de modo selectivo en la corteza prefrontal, el lóbulo temporal medial y el cerebelo (Durstun et al., 2009). En el gen que codifica el DRD4 se han descrito varios polimorfismos consistentes en la repetición de un determinado segmento, repeticiones que pueden ser de 2 a 11. El alelo con 7 repeticiones (7R) se caracteriza por mostrar supresión de función; es decir, pierde afinidad y fuerza para ejecutar su función dopaminérgica. Pues bien, un meta-análisis elaborado por Faraone y Mick (2010) mostró la existencia de una asociación positiva entre la sobreexpresión de 7R y el TDAH.

Junto a estos sistemas situados en las áreas anteriores del cerebro, existe otro segundo sistema denominado “sistema de atención posterior”, o de atención selectiva, o de exploración de la información del entorno (Posner y Petersen, 1990). Es el que nos permite orientarnos hacia los estímulos, localizarlos. Su correlato fisiológico se localiza en zonas de la corteza parietal posterior (con predominio del hemisferio derecho), el núcleo pulvinar lateral del tálamo y el colículo superior. Específicamente el núcleo pulvinar está implicado en la supresión de los estímulos irrelevantes y potenciación de los significativos. La corteza parietal posterior está implicada en la atención de desplazamiento, es decir, la orientación voluntaria hacia la localización de interés (Posner y Dehaene, 1994; Corbetta et al., 2000). Respecto a las diferencias hemisféricas, la corteza parietal posterior izquierda controla la atención perceptiva del hemicampo espacial contralateral, mientras que la parietal posterior derecha controla ambos hemicampos (Posner y Driver, 1992; Corbetta et al., 1993; Posner y Dehaene, 1994).

La relevancia del hemisferio derecho en la atención está avalada por la observación de una mayor gravedad de la heminegligencia tras lesión del hemisferio derecho (Posner y Petersen, 1990; Posner y Dehaene, 1994). De este sistema

atencional posterior dependen los tipos clínicos de “atención del desplazamiento”, “atención selectiva espacial” o “atención serial” (Estevez-González et al., 1997).

6. Desarrollo de la atención

El niño, desde sus primeros días de vida, recibe multitud de estímulos que provienen del medio a través de los sentidos. La atención involuntaria comienza a desarrollarse en las primeras semanas de vida, poco después de que aparezcan el reflejo de orientación y la capacidad orientadora (Londoño, 2009). Paulatinamente irá mostrando su interés en relación a los objetos que le rodean y a las acciones realizadas con ellos. En la etapa infantil, comienza a dominar la atención voluntaria; en parte, gracias a la acción mediadora del adulto quien orienta, organiza y dirige la atención del niño a través de actividades y acciones que le sean llamativas. Por ello, las fuentes de la atención voluntaria son propiciadas por la acción del adulto, sobre todo a través del juego y las actividades propuestas, fomentando que mantenga la atención a un buen nivel (Ruíz, 2013).

Cuando los niños son pequeños les resulta difícil concentrarse mucho tiempo en una actividad, y más si ésta es monótona y poco atractiva; por ello, pocas veces logran ocuparse de una misma tarea durante un tiempo prolongado. Poco a poco, aumentarán el tiempo de su interés por algo (mantendrá su atención mientras no decaiga su interés) y dirigirán su atención hacia el objeto de su interés, a guiarla conscientemente y a mantenerla dirigida hacia el centro de su atención, siendo ésta cada vez más concentrada y estable. El niño llegará con posterioridad a guiar la atención por sí mismo.

En el segundo año de vida, la atención se hace más selectiva. Los niños de 3 y 4 años pueden jugar a un mismo juego durante 30 o 50 minutos, mientras que a los 5 o 6 años la duración

del juego aumenta hasta hora y media. Esto es debido a que en el juego se reflejan las relaciones e interrelaciones más complejas entre las personas, y el interés hacia él se manifiesta en la constante introducción de situaciones nuevas. El niño va aumentando su nivel de atención, sobre todo cuando observa láminas ilustradas, escucha cuentos, etc. De esta manera, el tiempo de permanencia en la contemplación de una lámina aumenta mucho al final de la etapa infantil. Pero un niño de seis años no sólo permanece más tiempo que uno de tres sobre una lámina sino que la capta mejor, destacando más detalles en ella.

A lo largo de la infancia aumenta notablemente el uso del lenguaje para organizar la atención. Al principio, los adultos organizan la atención del niño mediante indicaciones verbales, recordatorios y explicaciones. Más tarde, el niño comienza por sí solo a denominar verbalmente los objetos y fenómenos sobre los que debe prestar atención para lograr el resultado deseado. Esto se manifiesta, por ejemplo, por el hecho de que a la hora de cumplir las tareas siguiendo las instrucciones del adulto, los niños de 5 a 6 años se ponen de acuerdo en lo que van a hacer con una frecuencia diez o doce veces mayor que los niños de 4 a 5 años. De este modo, la atención voluntaria se forma a lo largo de la etapa infantil en relación con el aumento general del papel del lenguaje en

la regulación de la conducta del niño. A medida que se desarrolla la función planificadora del lenguaje, el niño es capaz de organizar previamente su atención en relación a las condiciones de la actividad a realizar, expresar verbalmente hacia qué se debe orientar (Bruna et al., 2011). El lenguaje, pues, juega un papel fundamental en el desarrollo de la atención, algo a tener en cuenta cuando se analice el desarrollo de la atención en el niño con síndrome de Down.

En síntesis, la primera infancia se caracteriza por una mayor elaboración de las conductas sensoriales y motoras, con un importante incremento en la capacidad de respuesta del niño respecto a los estímulos del medio ambiente (Londoño, 2009). La segunda infancia (entre los 6 y 12 años) y la adolescencia (entre los 12 y 18 años) se caracterizan por el desarrollo de funciones cognitivas cada vez más complejas (Roselli y Ardila, 1997). Por tanto, la atención se desarrolla durante la infancia y adolescencia, se dirige hacia estímulos relevantes y se hace cada vez más flexible (Téllez, 2002). A su vez, las habilidades cognitivas maduran y se vuelven más eficientes siendo el lenguaje el principal regulador de la atención cuando el niño es mayor ya que organiza la atención (Ruíz, 2013) y la motivación incide sobre la dirección y la estabilidad de la atención.

II. LA ATENCIÓN EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

I. Características de la atención

Son notorias las dificultades que, en general, muestran los niños pequeños con síndrome de Down para prestar atención y para mantenerla. Dependiendo de su propia constitución genética,

de la acción educativa que vayan recibiendo, y de la motivación que cada individuo sea capaz de generar, estas dificultades se pueden ir resolviendo en mayor o menor grado a lo largo de su desarrollo. Pero, sin duda, trabajar sobre la atención y la motivación va a ser una de las tareas más necesarias

y exigentes en los primeros años de la vida, como elementos indispensables que son para iniciar y avanzar en el largo camino del aprendizaje.

Como hemos visto, los procesos más elementales de la atención requieren: *a)* una iniciación mediante estímulos que proceden del entorno y acceden a lo largo de las vías sensoriales hasta activar la corteza cerebral, *b)* una percepción consciente que exige la actividad de la memoria operativa, y *c)* una decisión o respuesta, positiva o negativa, que es planificada por la función ejecutiva. Tales procesos requieren la actividad de múltiples vías y redes neuronales que funcionan e interactúan en cadena o en paralelo.

Estas redes se encuentran limitadas en el síndrome de Down, como hemos podido analizar en capítulos anteriores y será complementado en otros posteriores. Desde las dificultades de acceso de la información, especialmente la auditiva, hasta las de su realización ejecutiva, pasando por las de la memoria operativa, existe todo un complejo obstáculo para que se inicie la atención, se mantenga, se varíe, o se inhiba en función de las diversas circunstancias.

Apreciamos los problemas de atención desde las primeras etapas en el recién nacido y a lo largo de las diversas etapas de la infancia y de la niñez. De ahí la imperiosa necesidad de estimularla desde los primeros programas de atención temprana. Hemos de resaltar el hecho de que, si es importante despertar la atención exógena (down-top), mucho más es desarrollar la capacidad para mantenerla y, sobre todo, de constituir mecanismos de atención que surjan desde dentro (top-down). Cuando falla la aplicación educativa que trata de suscitar, entrenar y activar estos procesos que son inicialmente deficientes, aparece el niño permanentemente distraído, inconstante, veleidoso, incapaz de permanecer aplicado en una tarea. Esta es la razón de que con frecuencia se aplique al niño con síndrome de Down el diagnóstico del TDAH antes mencionado, un diagnóstico actualmente de moda al

que se recurre con demasiada frecuencia para definir la conducta de muchos niños sin síndrome de Down. Pero en el caso del niño con síndrome de Down, el diagnóstico ha de ser muy matizado como se explicará más adelante.

Las dificultades de atención, como las de memoria, de lenguaje, etc., derivan de alteraciones estructurales y funcionales que pueden y deben ser entrenadas por métodos que tanta eficacia están demostrando. En lo que a la atención se refiere, sus dificultades son subyacentes a las características neurobiológicas propias del síndrome, expresadas tanto a nivel estructural como funcional. Como hemos señalado, la atención requiere, para un correcto rendimiento, la integridad funcional del giro cingulado anterior, el tálamo, la corteza parietal inferior y la corteza prefrontal, con una mayor implicación de las estructuras del hemisferio derecho (Mesulam, 1990; Filley, 2002). En las personas con síndrome de Down se aprecia una irregularidad de estas redes neuronales así como de su lateralización, lo que conduce a la disfunción atencional de esta población. A ello se suma el retraso que, en general, padecen en el desarrollo del lenguaje, el cual, como se ha indicado, contribuye de forma importante al desarrollo de la atención.

En los primeros años, los niños con síndrome de Down muestran mayor dificultad que otros niños para mover su centro de atención de un objeto a otro y para llevar a cabo una atención conjunta con su madre hacia el juguete. Asimismo, la habituación al estímulo también reduce su capacidad de atención a pesar de que ésta es más lenta y los estímulos repetidos siguen llamando su atención. En este sentido, su cerebro puede considerarse como "menos eficiente" a la hora de instaurar los procesos de inhibición característicos de situaciones en los que los estímulos se repiten (Flórez, 1999).

La dificultad para atender no se debe confundir con la demora o latencia en la respuesta, dado que necesitan más tiempo para captar los

estímulos, procesar la información y responder adecuadamente a ella (Ruiz, 2013). Tienen dificultades tanto para reconocer las señales como a la hora de organizar la respuesta motora adecuada a cada estímulo concreto. Podríamos detenernos a pensar sobre el ritmo medio de respuesta de las personas con síndrome de Down, muy distinto al habitual en el mundo vertiginoso en el que vivimos. Ciertamente, nos encontramos ante dos realidades, en general su ritmo es lento pero, a su vez, la sociedad actualmente se muestra acelerada.

En general, tienen tendencia a la distracción, a una escasa diferenciación entre estímulos antiguos y nuevos, a una dificultad para mantener la atención y continuar con una tarea específica, y a una menor capacidad para inhibir la conducta, habilidades todas ellas relacionadas de manera directa o indirecta con la atención (Flórez y Ruiz, 1996; Flórez, 1999; Ruiz, 2009). Asimismo, muestran dificultad para seguir las indicaciones y las directrices que les marcan, lo cual está relacionado con la atención ejecutiva y la memoria verbal a corto plazo.

Las personas con síndrome de Down tienen dificultades en la atención focalizada y selectiva, es decir, en centrar el flujo de la conciencia en un determinado objeto con preferencia sobre cualquier otro tipo de estimulación simultánea. Asimismo, les cuesta trabajo mantener la atención a lo largo del tiempo concentrándose en ese objeto y/o en la actividad que están realizando (Roselló-Mir, 1996; Servera y Galán, 2001). Por ello, muestran dificultad tanto para centrar o focalizar su atención como para mantenerla durante un tiempo prolongado.

En la escuela, en concreto en la clase, la presencia de dos flujos paralelos de actividad puede limitar sus posibilidades de concentración. Por ejemplo, cuando el alumno con síndrome de Down percibe que su tarea es distinta a la de los demás, tiende a distraerse con mayor facilidad y a reclamar la atención del profesor (Ruiz, 2013). Les cuesta

también mantener la atención durante períodos prolongados de tiempo, por ejemplo, seguir la explicación en clase. El mantenimiento de la atención es requisito previo para cualquier aprendizaje y mantener la atención exige esfuerzo. Es posible que los niños con síndrome de Down se fatiguen pronto, por lo que necesitan períodos de descanso para recuperarse. Además, son más vulnerables a los estímulos del contexto ambiental que los otros niños y, por ello, tienen mayor facilidad para distraerse.

La atención varía en función de la motivación o interés por la tarea y, por supuesto, del grado de cansancio. La motivación en las personas con síndrome de Down parece ser más débil, más inconstante y menos robusta cuando se tienen que enfrentar a tareas más difíciles, menos agradables, como veremos en el siguiente capítulo. Entonces tienden a desarrollar conductas que tratan de desanimar o distraer a sus educadores, creando un repertorio de estrategias que les sirve para desviar el foco de atención; por ejemplo, dejar caer el lápiz al suelo o recolocar una y otra vez la lámpara, o mostrarse especialmente cariñosos para desviar la atención de su maestro. Esta actitud, si persiste, se convierte en un factor negativo en el proceso educativo y en el aprendizaje a largo plazo.

Procesan con mayor dificultad la información auditiva que la visual aunque muestran dificultades en fijar y mantener la mirada, lo que condiciona el control del acceso a la estimulación auditiva. El niño pequeño con síndrome de Down puede tener dificultades para fijar la mirada por la laxitud ligamentosa y por el bajo tono muscular que les dificulta mantener la cabeza erguida y en buena posición. Todo ello actúa en detrimento del nivel atencional.

A todo lo anterior, que puede también encontrarse en otras formas de discapacidad intelectual, debe sumarse en el síndrome de Down un problema adicional provocado por las dificultades que se aprecian en el área de la información

auditiva, una de las modalidades sensoriales que constantemente participan en el desarrollo de la atención. Se expresan como limitaciones en la percepción y discriminación auditivas, que pueden llevar al niño a no escuchar, a no atender auditivamente y preferir una acción manipulativa llevada a cabo según sus intereses (Flórez y Ruiz, 1996; Dierssen y Flórez, 2007), lo que reduce la entrada de este tipo de información (Ruiz, 2013). La información auditiva en buena parte es en forma de lenguaje y por ello, su complicación simbólica es un componente informativo que el niño debe descodificar, transformar y manipular para ir generando su propio conocimiento de la realidad.

El conjunto de esta problemática es complejo. Por una parte, está dificultada la entrada de la información auditiva y la posterior descodificación de los sonidos recibidos de manera secuencial tan necesaria para percibir bien, identificar y comprender los fonemas, las palabras y las frases, como consecuencia de las posibles alteraciones en las vías de entrada de los sonidos y de su procesamiento intracerebral, hechos ampliamente explicados en otro lugar. A ello se suma la deficiencia en la memoria operativa de carácter auditivo, necesaria para mantener la información y evaluarla, antes de proceder a la acción ejecutiva.

2. Trastorno de déficit de atención e hiperactividad en el síndrome de Down

Es creciente la preocupación, basada en los informes y estudios sobre el desarrollo, de que los niños con síndrome de Down muestren con mayor frecuencia que el resto de la población infantil una conducta que encaja dentro del denominado trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH). Como es sabido, este cuadro se presenta con una frecuencia que oscila entre el 2 y el 10% (5-6%) en los niños y 4,4% en los adultos. Sus síntomas principales son la falta

de atención, la hiperactividad y la impulsividad. Ciertamente, tales síntomas pueden ser simplemente consecuencia de la discapacidad intelectual, que impide al niño fijar su atención y mantener su interés, y le arrastra a atender al último estímulo sensorial que le llega. Incluso, el exceso de una estimulación temprana indiscriminadamente aplicada, que obliga al niño a acudir a múltiples y diversas tareas, sin darle tiempo a asimilarlas y reposar de forma gratificante, puede contribuir a desorientarle y sentir la necesidad de estar permanentemente en acción.

Pero hay estudios que apuntan la posibilidad de que algunos niños con síndrome de Down, dentro de esa tantas veces confirmada variabilidad fenotípica que incluye el fenotipo conductual, realmente desarrollen un TDAH como afectación comórbida añadida. Por ejemplo, en un estudio reciente en el que se aplicaron con todo rigor los criterios diagnósticos de la DSM-IV-TR (2000) para el TDAH, se comprobó que el 43,9% de los niños con síndrome de Down estudiados cumplían los requisitos de ese trastorno (Ekstein et al., 2011). La cifra es elevada y muy superior a la del resto de la población infantil, aunque no alcanza la mayoría. Ciertamente, las alteraciones morfológicas que se observan en la corteza prefrontal como uno de los rasgos característicos del cerebro con síndrome de Down, avalan la posibilidad de que se manifiesten conductualmente en un déficit relacionado con la atención y la función ejecutiva (ver capítulo 13). Es decir, la sintomatología propia del TDAH sería consecuencia de las alteraciones morfológicas de su cerebro. Ahora bien, ¿es descartable la posibilidad de que haya algún otro factor génico añadido, consecuencia del desequilibrio creado por la trisomía del cromosoma 21?

La pregunta tiene sentido porque los estudios de familia, de gemelos y de adopción en la población general demuestran que hay un factor genético indiscutible en el TDAH, con una heredabilidad que alcanza el 76% en el cuadro infantil. Numerosos estudios realizados en amplios sectores

poblacionales tratan de encontrar los factores genéticos que contribuyan a la aparición del trastorno en un determinado individuo; es decir, la posibilidad de definir marcadores biológicos del TDAH.

Por una parte se postulan posibles variantes de genes concretos, variantes consistentes en repeticiones de nucleótidos que originan los correspondientes polimorfismos. Entre varios posibles genes analizados en la relación con el TDAH, destacan dos relacionados con la transmisión dopaminérgica (Faraone et al., 2014; Hawi et al., 2015): a) el DAT1 o SLC6A3, que codifica la proteína transportadora de dopamina en la terminación dopaminérgica; muestra una diversidad de variantes en razón del número variable de repeticiones de un segmento de 40 pares de bases; los alelos más estudiados son el 10R y el 9R. b) El DRD4 codifica el subtipo de receptor dopaminérgico D4 localizado en el cromosoma 11p15.5, citado anteriormente; contienen un segmento altamente polimórfico en razón de la presencia de hasta 11 repeticiones de una secuencia de 48 pares de bases en su exon 3. El alelo cuya presencia muestra mayor relación con el TDAH es el 7R.

Por otra parte, se está prestando creciente atención a las llamadas variaciones raras en el número de copias (CNV, copy number variants), las cuales están siendo implicadas en diversos trastornos del desarrollo, similares al TDAH, y a trastornos psiquiátricos. Las CNV abarcan regiones genómicas relativamente grandes. Entre las posiblemente relacionadas con el TDAH infantil se encuentran, con exceso de duplicación, los sitios 16p13.11 y 15q13.3 (Williams et al., 2012); y con un exceso de deleciones y duplicaciones el sitio PARK2 en 6q25.2-q27 (Jarick et al., 2014). También en adultos con TDAH se han apreciado CNVs con duplicaciones de segmentos entre 100 y 500 kb en mayor proporción que en los adultos controles, si bien no coinciden con las infantiles (Ramos-Quiroga et al., 2014).

En ese contexto, interesa conocer si la mayor frecuencia de sintomatología propia del TDAH en

el síndrome de Down es consecuencia de su particular alteración morfológica cerebral, o si existe un factor añadido que coincida con alguno(s) de los biomarcadores arriba propuestos; ambas hipótesis no son contradictorias y podría haber una suma de ambos factores etiológicos. El hecho de que ninguno de los genes presuntamente implicados pertenezca al cromosoma 21 no es obstáculo para que se deba valorar también la posibilidad génica, pues ya hemos explicado en el capítulo 2 que la trisomía del cromosoma 21 ocasiona cambios cuantitativos en la expresión de genes de otros cromosomas. Como se comprende, se trata de un enfoque nuevo que habrá de ser sometido a estudios complejos hasta conseguir una información fiable.

El primero de estos estudios fue realizado por Mason et al. (2015). Analizaron la presencia de síntomas propios del TDAH y alteraciones en la función ejecutiva, incluida la atención, en 68 personas con síndrome de Down de edades entre 7 y 21 años. La evaluación fenotípica se llevó a cabo mediante pruebas de laboratorio y mediante la valoración de cuestionarios respondidos por familiares y educadores. Al mismo tiempo se analizó la presencia del alelo 7R del gen DRD4, presente en el cromosoma 11, que, como antes se ha explicado, es uno de los posibles marcadores relacionados con el TDAH. La tasa de aparición de la variante 7R en el grupo con síndrome de Down fue similar a la que se observó en un grupo control sin síndrome de Down, lo que indica que la presencia de 7R en el grupo con síndrome de Down es similar a la del grupo control. Estudiaron además si la presencia de 7R mostraba alguna asociación con los síntomas del TDAH en el grupo con síndrome de Down. No se apreció asociación cuando los síntomas fueron tomados en las pruebas de laboratorio, pero sí la hubo con la puntuación obtenida a partir de los cuestionarios de padres y profesionales, es decir, en una situación más ecológica y natural: mostraban mayor hiperactividad, ansiedad, dificultades de conducta y de la función ejecutiva. Las pruebas de laboratorio se realizan en condiciones muy

estandarizadas en las que hay un constante reforzamiento de objetivos, mientras que los informes parten de situaciones muy variadas y naturales, en condiciones muy diversas y sujetas a cambios e influencias de cambiante signo.

Se puede proponer como hipótesis que, en efecto, la realidad morfológica del cerebro con síndrome de Down ofrece un sustrato proclive a que se manifieste la sintomatología propia del TDAH. Pero aceptando la gran diversidad interindividual de esa realidad, lo que explica también la diversidad en la presencia de síntomas del TDAH en la población con síndrome de Down. La trisomía del cromosoma 21 no parece promover cambios en la expresión génica de posibles factores condicionantes, al menos asociados al DRD4, ya que su distribución, de acuerdo con el estudio recién descrito, es similar a la de la población general. Pero es posible que, en los individuos en que aparezca alguno de los factores condicionantes, surja una sinergia entre el factor morfológico y el génico, y ello explique la mayor frecuencia de sintomatología TDAH en la población con síndrome de Down.

En el capítulo 18 se expone la visión clínica y terapéutica del TDAH.

3. Estrategias de intervención de los procesos atencionales

La atención se debe trabajar desde los primeros años de vida en las personas con síndrome de Down. Durante los primeros meses se debe centrar la intervención en la atención visual, el contacto visual. Asimismo, se debe acompañar de atención auditiva utilizando diversos estímulos sonoros.

La mediación del adulto, sobre todo el papel de la familia, es fundamental para llamar la atención e interés del bebé. Todos los recursos posibles que la familia pueda emplear serán los más eficaces

para establecer y mantener el vínculo afectivo y potenciarán un desarrollo óptimo del niño. Las expresiones faciales, la voz humana, las canciones, etc., le preparan para poder seguir consignas e instrucciones verbales en las etapas posteriores.

Los niños que participan de los programas de atención temprana adquieren habilidades atencionales que les ayudarán a progresar. Muy pronto responderán cuando se les llame por su nombre, reaccionando y mirando a la persona con la que están interactuando. Es en ese momento cuando podrán atender también al objeto e incluso seguir alguna instrucción o consigna. Poco a poco irán progresando en su nivel atencional adquiriendo mayor capacidad para mantener su atención y durante períodos de tiempo cada vez mayores.

Para mejorar su atención es conveniente mirarles a la cara cuando se les habla, comprobar que atienden y evitar bombardearles con diferentes estímulos al mismo tiempo, evitando la participación de distractores que entorpezcan el trabajo que se está realizando. La distracción perturba directamente la efectividad del aprendizaje. Para conseguir momentos de concentración en la tarea es imprescindible buscar estrategias que favorezcan la motivación y el mantener la atención. Para ello se deben programar ejercicios que fortalezcan el mantenimiento de la atención del niño con síndrome de Down, de manera que vaya en aumento de manera paulatina, a ser posible con programas expresamente dirigidos hacia este objetivo. Asimismo, para favorecer su motivación y, por tanto, centrar su atención, se han de emplear actividades variadas y amenas, al alcance de sus posibilidades y adaptadas a su interés personal y en las que encuentren una utilidad inmediata o cercana. En los recuadros 1 y 2 se exponen pautas muy concretas dirigidas a promover, desarrollar y potenciar la atención en diversas etapas de la vida.

Es importante la influencia que puede ejercer la acción docente, particularmente mediante las estrategias de motivación. La motivación se

debe trabajar a través de acciones sorprendentes, utilizando variedad de material, actividades cortas, visualmente manipulables. El papel del lenguaje es también muy importante, tanto el uso de consignas cortas y claras como el uso de una adecuada y variada prosodia. Asimismo, las actividades de atención conjunta potenciarán el mantenimiento del interés por la actividad, promoverán la actitud activa (ponerse en marcha), asegurarán la comprensión y escucha, darán tiempo a seguir instrucciones en orden y a adquirir hábitos y rutinas más generales. Es importante animarles a que realicen actividades en común con otros niños, como ojear libros o compartir juegos dado que les ayuda a aumentar sus períodos de atención y además aprenden a escuchar, a implicarse en actividades conjuntas y a seguir instrucciones.

Las habilidades tempranas de autorregulación emocional deben tenerse en cuenta desde los

primeros años porque ayudarán en gran medida a que poco a poco adquieran mayor responsabilidad y autonomía personal, autocontrol y autorregulación (Whitebread y Basilio, 2012). El desarrollo de la autorregulación (la habilidad metacognitiva de la autorregulación) es fundamental para el desarrollo de la atención, el funcionamiento ejecutivo y el control cognitivo, la regulación social y emocional. Cuidar los aspectos emocionales, el hacerlos sentir capaces de hacer las cosas por ellos mismos para aumentar su autoestima, guarda una íntima relación con el desarrollo de la atención (v. Cuadrado, 2006).

Asimismo, no se debe olvidar el trabajar la memoria, en concreto, la memoria operativa (recordarle las cosas y a ser posible utilizar una agenda) y la metacognición ayudará en gran medida a mejorar los niveles atencionales.

RECUADRO I

La educación de la Atención

María Victoria Troncoso, Mercedes del Cerro, Emilio Ruiz

En: <http://www.down21.org/>

En el desarrollo durante los primeros meses de la vida extrauterina se trabaja en primer lugar la atención visual, con el objetivo de conseguir cuanto antes un buen contacto ocular y un adecuado seguimiento ocular. Simultáneamente, como refuerzo mutuo, se trabaja la atención auditiva —más desarrollada en el momento del nacimiento— utilizando diversos estímulos sonoros: sonajeros, música clásica, campanillas.

El estímulo más recomendado, por su interés y eficacia, es el rostro y la voz humanos, preferentemente los de la madre. Los ojos, los movimientos faciales que tanto interesan a los niños, los variadísimos sonidos, voces, canciones que una voz humana puede emitir, preparan al niño, mejor que ningún otro estímulo, para la atención a la persona y a las instrucciones y órdenes verbales, que tanto necesitará después, y sirven de enorme ayuda para reforzar el vínculo afectivo.

Muy pronto se planteará el objetivo de que el niño reaccione y atienda adecuadamente cuando se le llama por su nombre. Esta atención podrá mostrarla interrumpiendo su actividad, volviendo la cabeza al origen de la llamada, mirando a la persona que la llama, en actitud de alerta

y espera. En este momento, con el niño mirando, atendiendo y esperando, es cuando puede dársele la instrucción o información que precisa, o mostrarle y entregarle un objeto concreto.

La mayoría de los niños con síndrome de Down que han participado en un buen programa de atención temprana, ya han adquirido la habilidad de atender a su nombre y habitualmente responden a la llamada desde que son pequeños. Por tanto será preciso progresar más, adquiriendo niveles superiores de atención y manteniéndola durante periodos más prolongados. Tendrá que aprender a atender a la indicación física o instrucción verbal que le dé el educador, dirigiendo su mirada al lugar adecuado. Después desarrollará la capacidad de atender alternativamente a la persona y al objeto-estímulo, para ejecutar la acción que le indican, confrontando si lo hace bien y pidiendo ayuda en caso necesario.

Instrumentos para el desarrollo de la atención

Es frecuente que los niños con síndrome de Down comiencen a dar respuestas motoras a nuestras órdenes sin haber procesado bien la información recibida y haber elaborado la respuesta correcta. Conviene, por tanto, darles tiempo y enseñarles a controlarse para darse a sí mismos unos segundos de reflexión. Su cerebro procesa y asocia con cierta lentitud la información sensorial recibida, y les falla la «sincronización» de la respuesta motora que dan con la respuesta adecuada. Esto no se debe a falta de comprensión o de conocimientos, sino a sus diferentes «tiempos». Una estrategia sencilla consiste en que el educador sujete suavemente las manos del niño para que no actúe mientras se le da la orden y así el niño la recibe, la procesa, elabora la respuesta hasta que muestra con su actitud o con su mirada, que va a ejecutar la acción correcta. Si, a pesar de esos segundos de tiempo, el niño se dirige al objeto o estímulo que no corresponde, el adulto puede tapar con su mano dicho objeto, así el niño tiene la oportunidad de volver a pensar y responder con acierto. Si la actividad se realiza en una hoja de papel, antes de darle la pintura o el lápiz, se pedirá al niño que señale con el dedo dónde está el objeto que debe tachar o subrayar, o que siga con su dedo la trayectoria que debe realizar. Cuando lo haga bien, se le entregará el instrumento para escribir.

La posición y la postura del niño

Una buena preparación para el desarrollo de la atención con fines escolares, es que el niño con síndrome de Down comience a permanecer sentado adecuadamente en una silla, desde edades muy tempranas, en cuanto el niño es capaz de mantenerse sentado en el suelo, con la espalda recta, con buena estabilidad del tronco, sin caerse. La mayoría estarán maduros para sentarse en un banquito o silla baja antes de los 12 meses de edad. Desde el primer momento de sentarle en una silla, incluida la silla alta, conviene habituarle a una postura correcta, que convendrá vigilarla para que la mantenga siempre, porque, además de ser lo mejor para su cuerpo, le facilitará una buena ejecución de las tareas de mesa. El niño debe tener las piernas juntas con los pies apoyados en el suelo o en una plataforma con las rodillas flexionadas en el borde del asiento, formando un ángulo recto. No se permitirá que el niño suba las piernas y se coloque

en posición «buda» o que las separe una a cada lado del asiento. El apoyo permanente de los pies le da estabilidad, permitiéndole mover los brazos libremente y girar cabeza y tronco sin perder el equilibrio, y por tanto sin distraerse por ello. La altura de la mesa será la adecuada para el tamaño del niño, de modo que, sentado como se ha explicado, sus brazos pueden quedar apoyados sobre la mesa sin tener que levantarlos y sin que el niño se eche hacia delante. Conviene tener sillitas y mesas de diferentes alturas, o tacos de madera y cojines no muy blandos que permitirán comprobar que el niño tiene siempre el mobiliario adecuado a su estatura. El educador debe colocarse de modo que sea fácil el mantenimiento del contacto ocular con el niño y que éste pueda recibir con facilidad una ayuda gestual o física. Lo más adecuado es que el adulto se siente también en una sillita baja, frente al niño o a su lado. La cercanía física y la misma altura facilitan los aspectos afectivos y de motivación, evitando los de dominio e imposición.

Cada vez que el niño se canse y relaje su postura, echando su cabeza, separando las piernas, ocultando una mano, etc., habrá que recordarle que debe estar bien colocado, utilizando frases como: «¡Ponte bien!» «¡Siéntate bien!» «¡Levánta la cabeza!» «¿Dónde tienes los pies?» «¿Dónde está la otra mano?» «¿Estás bien sentado?».

Todo el tiempo que se emplee en la educación de la atención con las condiciones posturales que la facilitan, es una buena inversión para toda la vida. Por tanto, vale la pena dedicar el tiempo que sea preciso para este entrenamiento y no permitir que se retroceda en otros ámbitos o en otras actividades o en fases posteriores del programa. La mala posición del cuerpo termina molestando y distrayendo la atención del niño hacia la tarea que está realizando.

Realización de tareas

Con el niño bien sentado, tranquilo, mirando al adulto y en espera de la tarea, es cuando puede empezarse el trabajo. El primer paso es, evidentemente, que el niño mire al adulto y que éste le hable, proponiéndole la tarea, o el material. No debe empezarse una sesión de trabajo con un niño que no atiende, que mira a otro lado, que está moviéndose. A veces basta con sujetarle suavemente las manos y decirle «¡mírame!», «¿quieres que...?», y entonces se le indica que mire, y el niño tendrá que desarrollar y practicar la habilidad de mirar sucesiva y alternativamente al adulto o al material, según la necesidad del momento.

La acción manipulativa sobre los objetos y materiales es el medio fundamental por el que todos los niños aprenden conceptos y desarrollan capacidades lingüísticas y cognitivas. Por tanto, se tendrá un cuidado exquisito en todo cuanto se haga y diga durante el trabajo, con el objetivo de lograr la máxima eficacia durante la sesión. Después de que el niño ya está bien atento, dispuesto y se empieza el trabajo, conviene simultanear el estímulo visual con el auditivo. Debe mantenerse la comunicación verbal con el niño para mantener su atención y para que aprenda más y mejor sobre lo que ve y sobre lo que hace. A través de las acciones propias o ajenas, captará los conceptos. Las palabras que utilizamos para designarlos aumentarán sus capacidades cognitivas y lingüísticas.

El lenguaje del educador debe ser claro, conciso, firme, cordial, preciso, realizado en su entonación, pero sin gritos: «¡Mira aquí!» «¿Dónde está?» «Ponlo encima» «¡Abre-cierra!» «¡Dentro-fuera!», «¡Más-más!»

«Haz una raya» «Metelo dentro» «¡Fíjate bien!» «¡Se acabó!» etc. Se tendrá sumo cuidado en el uso de los términos de modo que la información verbal que el niño reciba sea la más exacta posible y no le induzca a error. Por ejemplo, en lugar de decirle «deja la pintura en la caja» o «pon tu mano en la mesa», será mejor decirle «deja la pintura dentro de la caja» y «pon tu mano encima de la mesa». Se evitará que el adulto sea un espectador silencioso ante un niño «aislado» en su tarea manipulativa. El educador interviendrá verbalmente, sin largos párrafos, para informar, ayudar, animar, corregir, llamar la atención, etc.

Siempre que sea posible, y lo es en muchas ocasiones, se dará a elegir al niño qué prefiere hacer. Un alumno que se «compromete» al decidir sobre una tarea, o un material, o un modo concreto de trabajo, es un alumno que mantendrá su atención con más facilidad o al que podemos ayudar a ser consecuente y responsable de sus decisiones: «Me lo has pedido», «Tú lo has elegido, por tanto vamos a acabar antes de...». Es cierto que el educador es quien tiene claro el objetivo u objetivos de la sesión, pero un buen educador sabe que esos objetivos pueden trabajarse de modos muy diferentes, con materiales variados y que un cambio en el orden de las actividades no tiene importancia. La flexibilidad controlada, permitirá un mejor aprovechamiento del tiempo. La imposición de una tarea que el niño no desea, es un fracaso seguro para todos. El truco educativo es conseguir que el niño «quiera» hacer aquello que el educador cree que le conviene hacer.

Al ofrecerle el material y explicarle la tarea, se seguirá ayudando al niño en su atención, que en estos momentos debe dirigirse visualmente al objeto que se le presenta. Si es preciso se le ayudará en su tarea de observación. Si se trata de una lámina, o un tablero, se comprobará que hace un rastreo visual completo. Conviene que adquiera el hábito de mirar de izquierda a derecha y de arriba abajo, no sólo para abarcar todos los dibujos o colores o huecos, sino para que se acostumbre al movimiento ocular necesario para nuestro sistema de lectura y escritura. Si se le ofrecen varias piezas pequeñas, maderitas, tacos, vasos, también se colocarán de modo que puede observarlos todos antes de pensar y realizar una acción. Si es suficiente la ayuda verbal, diciéndole por ejemplo: «¿Has mirado bien? ¿Las has visto todas?», no se le ayudará físicamente. El educador debe tener sumo cuidado en no dar pistas innecesarias que hacen que el niño las siga, sin pensar por sí mismo. Por ejemplo, es frecuente que el adulto mire al lugar adecuado sin darse cuenta, y el niño aprende muy pronto a seguir esa mirada en lugar de buscar por sí mismo. Sólo en caso necesario el adulto señalará con el dedo el lugar hacia donde debe mirar el niño o incluso le sujetará suavemente la cabeza para ayudarle a dirigir su atención al lugar indicado.

Algunos niños necesitan mucho entrenamiento, mientras que otros adquieren estas habilidades en pocas sesiones.

RECUADRO 2

Pautas para mejorar la atención

Emilio Ruiz

*En: Cómo mejorar la atención de los niños con síndrome de Down.
Rev Síndrome de Down 2013; 30: 63-75*

Algunas medidas educativas que pueden ayudar a focalizar y sostener la atención de los niños con síndrome de Down en las diferentes situaciones de aprendizaje a las que han de enfrentarse, son las siguientes:

- Evitar en lo posible toda fuente de estimulación que no proceda del propio material de trabajo. Por ejemplo, es conveniente colocar al alumno alejado de las ventanas, la puerta y los lugares del aula donde pueda distraerse, bien porque tenga acceso a otros materiales o porque reciba estímulos externos que puedan atraer su atención. En algunos casos, sentarle cerca del profesor puede permitir un mejor control de su nivel de concentración en cada momento. Es recomendable, también, retirar de su mesa los objetos que no vaya a utilizar en ese momento, por su posible efecto distractor.
- Estructurar al máximo las situaciones de aprendizaje y presentar la tarea que ha de realizar de forma muy definida, de manera que sepa en todo momento lo que ha de hacer y lo que se espera de él. El programa ha de ser predecible y lo más simplificado posible, alejado de situaciones de incertidumbre, para favorecer la concentración y el trabajo autónomo.
- La confección de paneles visuales o pictogramas con los horarios del niño, en los que quede claramente especificada la actividad que ha de realizar en cada momento, resulta sumamente eficaz para que organice su horario y centre más fácilmente su atención.
- El material de aprendizaje deberá estar detallado paso a paso y organizarse paulatinamente desde las situaciones más simples hasta las más elaboradas.
- Hacer comprender al niño cuáles son los estímulos importantes, que ha de determinar el profesor al comenzar la tarea. Mostrarle aquello que es esencial para completar la actividad y retirar o minimizar la presencia de información innecesaria.
- Se puede también aumentar la intensidad de los estímulos significativos para atraer visualmente la atención del niño. Los títulos, los gráficos, las imágenes, los esquemas y los organizadores previos de las lecciones son muy útiles para este cometido.
- En el caso de las fichas de lectura, por ejemplo, se ha de comenzar utilizando letras más grandes o marcadas de forma más intensa, con colores que recalquen claramente sus contornos sobre el fondo. Más tarde, se irán adaptando progresivamente a su nueva capacidad de atención, a medida que ésta vaya mejorando. En las actividades de pre-escritura, se comenzará con puntos y líneas más gruesas, que le resulten más fáciles de seguir para, poco a poco, ir reduciendo el tamaño y la presencia de esos apoyos visuales.

- Facilitarle material altamente estimulante y atractivo, de forma que llame su atención y le sea sencillo concentrarse en él. No obstante, también se ha de procurar no presentarle estímulos excesivamente intensos, que puedan originar estados de tensión o de ansiedad. Se da el caso de algunos niños con síndrome de Down a los que las situaciones excesivamente ruidosas o con multitud de estímulos, como fiestas, celebraciones o actos públicos, les ponen nerviosos y les resultan especialmente molestas.
- La duración de las tareas debe ser corta, de tal manera que se adecue al tiempo que puede mantener su atención. En este sentido, es más eficaz realizar muchos ejercicios de poca duración que se irán alternando cuando se compruebe que le cuesta continuar con ellos. También se ha de tener en cuenta que necesitarán tiempo para cambiar de una tarea a otra, por lo que los cambios han de estar bien planificados y se les ha de avisar de ellos con suficiente antelación.
- De forma complementaria, se ha de ir alargando paulatinamente la duración de los ejercicios, intentando que poco a poco se vaya acostumbrando a mantener su concentración durante periodos cada vez más largos de tiempo.
- Supervisar con bastante frecuencia el trabajo para orientar al alumno y centrarlo en la tarea. Es recomendable que el maestro tenga previstos determinados momentos a lo largo de cada sesión de clase para realizar comprobaciones periódicas de la actividad que está realizando. Al principio el niño requerirá de la presencia frecuente del profesor, que le dirá alguna frase o le conminará a continuar, pero más tarde un simple gesto o una mirada han de bastar.
- Como contrapunto a la anterior medida, es imprescindible ir disminuyendo el grado de dependencia del adulto progresivamente, de forma que el niño sea capaz de realizar las tareas sin la presencia y el ánimo permanente del educador. El trabajo autónomo ha de constituirse en un objetivo prioritario dentro de la planificación educativa con este tipo de alumnado.
- Insertar breves momentos de descanso entre aquellas actividades que exijan una fuerte concentración. Por ejemplo, tener previstos juegos, actividades lúdicas o periodos de deambulación controlada entre las tareas de clase.
- Intercalar ejercicios de diferente nivel de dificultad, de forma que uno que precise más esfuerzo de atención sea seguido por otro más sencillo, con menor exigencia atencional, o más motivador, de mayor interés para el niño.
- El entrenamiento en autoinstrucciones verbales puede también ser útil como estrategia para entrenar al alumno en el control autónomo de su atención (Kendall et al., 1980; Kirby y Grimley, 1986; Miranda et al., 1998; Orjales y Polaino, 2004). Con frecuencia, los niños con síndrome de Down se hablan a sí mismos en voz baja, repitiendo las instrucciones que han recibido para realizar una determinada actividad. Los pasos en el proceso de entrenamiento pueden ser:
- Modelado de la tarea por el educador, mientras describe en voz alta lo que está haciendo. El educador mostrará al niño lo que ha de hacer realizándolo en su presencia y expresando de viva voz cada uno de sus movimientos.
- Seguir siempre la misma secuencia a la hora de expresar el contenido de las verbalizaciones: a) Definición del problema o tarea (“¿qué tengo que hacer?”). b) Aproximación al problema planificando la estrategia general y focalizando la atención en cada uno de los pasos (“ahora tengo

- que...”). c) Mensajes de autorrefuerzo (“bien, lo estoy haciendo bien”; “tengo que seguir así”); d) Autoevaluación y generación de alternativas de corrección de errores (ej.: “eso es”; “debo ir más despacio”; “tengo que pensar antes de continuar”, etc.). Esta secuencia se puede resumir en un cartel o lámina en la que se recojan, bien por escrito o bien con imágenes o pictogramas, los pasos del proceso, de forma que esté siempre a la vista del niño cuando lo necesite.
- Realización de la tarea por el niño, con la dirección de las verbalizaciones del instructor en voz alta.
 - Realización de la tarea por el niño, mientras que se da las instrucciones a sí mismo en voz alta.
 - El alumno ejecuta la tarea al mismo tiempo que susurra las autoinstrucciones.
 - En la fase final el niño realiza la tarea bajo la dirección de las autoverbalizaciones internas, que acaba automatizando.
 - Es práctico también el entrenamiento en auto-observación de la propia conducta, haciéndole consciente de sus actuaciones y sus errores (Miranda et al. 1998). Hacer ver al niño su propia actuación le ayudará a centrarse en lo que hace y a mejorar su atención en las diferentes actividades.
 - Algunos ejercicios que pueden ser realizados para entrenar la atención, tanto en las sesiones de clase como en las de apoyo individual, son los siguientes (Miranda et al., 1998; Orjales y Polaino, 2004):
 - Rompecabezas de dibujos, letras y figuras geométricas simples.
 - Secuencias de trazos y ejercicios de punteado. Seguir rutas.
 - Detección de errores en dibujos sencillos y en dibujos con figuras geométricas.
 - Buscar diferencias.
 - Localización de dibujos repetidos y de dibujos y figuras enmascaradas u ocultas.
 - Laberintos.
 - Lottos.
 - Puzzles, rompecabezas y construcciones.
 - Series. Seriación de dibujos, figuras, letras o números.
 - Memorys.
 - Copia de modelos mediante puntos.
 - Copiar o completar figuras en el espacio.
 - Sopas de letras.
 - Búsqueda de palabras.
 - Búsqueda de dibujos, letras o números iguales o diferentes a uno dado.
 - Tachar una determinada letra, número o figura.
 - Ejercicios de comeletras.
 - Identificación de palabras, números o imágenes.
 - Ejercicios para completar palabras y frases.

- Organizar la distribución espacial de la clase de forma que se favorezca la atención de todo el alumnado (Vaello, 2011). La distribución en U o en círculo permiten distribuir equitativamente la atención entre todos los asistentes, centrar las corrientes de atención en el profesor y anulan las "zonas de camuflaje" de determinados alumnos. La movilidad del profesor por el aula le permite, de forma añadida, intervenir con gestos o mensajes en voz baja, centrando la atención de determinados alumnos, además de proporcionarle un mayor control visual de la situación de aprendizaje.
- Alternar diferentes modalidades de presentación de los contenidos (exposiciones orales, lecturas de textos o fragmentos de libros, planteamientos de debates, interrogantes, problemas, proyecciones audiovisuales o presentaciones multimedia, entre otros) sirven para combatir la monotonía, la fatiga y el aburrimiento del alumnado y ayudan a centrar la atención.
- Por último, los propios contenidos escolares son, en sí mismos, potentes entrenadores de la atención. Los niños con síndrome de Down acostumbrados a las tareas académicas van mejorando progresivamente su capacidad de atención a medida que se habitúan a completarlas. En ese aspecto, el proceso de enseñanza de la lectura conlleva, paralelamente y entre otros beneficios, una mejoría en la capacidad de concentración de los alumnos que se introducen en este aprendizaje (Troncoso y Del Cerro, 1998).

En casa también se puede trabajar la atención, sirviéndonos de las actividades diarias, los juegos y el entretenimiento:

- Procurar, dentro de lo posible, presentarle situaciones estructuradas en casa. Es conveniente establecer horarios constantes para las comidas, el baño, el sueño y otras rutinas cotidianas. También se ha de procurar evitar ambientes con una estimulación excesiva, de ruidos, luces o actividades y buscar lugares tranquilos para realizar las tareas que requieran concentración.
- Los padres han de crear un ambiente familiar estable, consistente, explícito y predecible (Polaíno-Lorente y Ávila, 2004). El ambiente estable implica que las normas instituidas han de ser firmes y su cumplimiento o incumplimiento por parte del niño ha de tener siempre las mismas consecuencias. Ha de ser consistente, de forma que las normas no varíen de un día a otro o en función del estado de ánimo de los progenitores. Las reglas han de estar explicitadas, siendo conocidas y comprendidas por las dos partes. Y un ambiente predecible supone que las normas están definidas antes de que se "incumplan" y no después, por lo que el niño ha de conocerlas con antelación. A la hora de aplicar la normativa, es esencial la constancia, es decir, que las consecuencias se apliquen siempre y, a ser posible, de inmediato (Ruiz, 2009).
- La atención se entrena y refuerza realizando tareas en el hogar de manera habitual. Desde recoger sus juguetes hasta colaborar, por ejemplo, colocando su ropa, poniendo la mesa o realizando compras o recados sencillos, todas estas responsabilidades desarrollan y refuerzan la atención. Es preciso ir exigiendo al niño cada vez más constancia en la realización de estas tareas, de forma que su atención se prolongue paulatinamente sea cual sea la actividad que lleve a cabo.
- Jugar. El juego continuado sirve de entrenamiento de la atención. Se les ha de enseñar a jugar y una vez aprendido el juego, practicar con ellos hasta que lo automaticen. La permanencia prolongada en el juego es la prueba de que su atención va mejorando. Existen multitud de

posibles juegos que los niños con síndrome de Down pueden practicar (Troncoso, 2005), aunque siempre se ha de ser consciente de que necesitarán que se les enseñe a jugar y que en la mayor parte de los casos no jugarán por propia iniciativa hasta que no interioricen y automatizan la dinámica del juego.

- A modo de ejemplo, si juegan a juegos de mesa, como la oca o al parchís, además de aprender a contar (del 1 al 6 en el dado), aprenden a centrar su atención. Se puede empezar con una sola ficha de un color, para pasar después a 2, 3 y 4, de forma que el ejercicio cada vez requiera más concentración.
- Ver la televisión de forma controlada. El niño pequeño apenas podrá permanecer unos minutos centrado en la pantalla, pero al final será capaz de estarse sentado disfrutando de una película completa, lo que le permitirá poder participar en diversas actividades de ocio, por ejemplo, yendo al cine con la familia o en un cumpleaños con otros niños.
- El ordenador y las demás herramientas tecnológicas han demostrado también su funcionalidad para mejorar la atención, empleadas, como en el caso de la televisión, con el correspondiente control por parte de los progenitores.
- Las actividades cotidianas: las conversaciones, la cocina, la compra y el ocio también permiten trabajar la atención y pueden y deben ser utilizadas siempre que se pueda para este fin.

Bibliografía

- Allport A. Attention and Control. Have we been asking the wrong questions? A critical review of twenty-five years. En Meyer ED y Kornblum S (Eds.), *Attention and Performance*, XIV (pp. 183-218). The MIT Press, Cambridge MA 1993.
- Bench CJ, Frith CD, Grasby PM, Friston KJ, Paulsen E, Frackowiak RS, Dolan RJ. Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychology* 1993; 1: 907-922.
- Broadbent DE. *Perception and communication*. London: Pergamon Press, 1958
- Bruna O, Roig T, Puyuelo M, Junqué C, Ruano A. *Rehabilitación neuropsicológica*. Barcelona: Elsevier Masson, 2011.
- Chandler DJ, Lamperski CS, Waterhouse BD. Identification and distribution of projections from monoaminergic and cholinergic nuclei to functionally differentiated subregions of prefrontal cortex. *Brain Res* 2013; 1522: 38-58
- Chandler DJ, Waterhouse BD, Gao WJ. New perspectives on catecholaminergic regulation of executive circuits: evidence for independent modulation of prefrontal functions by midbrain dopaminergic and noradrenergic neurons. *Front Neural Circuits*, published: 21 May 2014 doi: 10.3389/fncir.2014.00053
- Charlton RA, Landau S, Shrivastava F, Barrick TR, Clark CA, Markus HS, Morris RG. A structural equation modeling investigation of age-related variance in executive function and DTI measured white matter change. *Neurobiol Aging* 2008; 29: 1547-1555.
- Cooley EL, Morris RD. Attention in children: A neuropsychological based model for assessment. *Develop Neuropsychol* 1990; 6: 239-274.
- Corbetta M, Kincade JM, Ollinger JM, McAvoy MP, Shulman GL. Voluntary orienting is dissociated from target detection in human posterior parietal cortex. *Nature Neurosci* 2000; 3: 292-297.
- Corbetta M, Miezin FM, Shulman GL, Petersen SE. A PET study of visuospatial attention. *J Neurosci* 1993; 13:1020-1026.
- Cuadrado P. Inteligencia emocional. Canal Down21 (2006). En: http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=article&id=1132:inteligencia-emocional&catid=92:educacion&Itemid=2084

- Desimone R, Duncan J. Neural mechanisms of selective visual attention. *Annual Rev Neurosci* 1995; 18: 193-222.
- Dierssen M, Flórez J. Maduración neuronal en el síndrome de Down. *Mente y cerebro* 2007; 23.
- Durston S, Fossella JA, Mulder MJ, Casey BJ, Ziermans TB, Vessaz MN, et al. Dopamine transporter genotype conveys familial risk of attention-deficit/hyperactivity disorder through striatal activation. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008; 47 :61–67.
- Ekstein S, Glick B, Weill M, Kay B, Berger I. Down syndrome and attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD). *J Child Neurol* 2011; 26: 1290-1295.
- Estevez-González A, García-Sánchez C, Junqué C. La atención: una compleja función cerebral. *Rev Neurología* 1997; 25: 1989-1997.
- Fan J, McCandliss BD, Fossella J, Flombaum JI, Posner MI. The activation of attentional networks. *Neuroimage* 2005; 26: 471-479.
- Faraone SV, Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiat Clin North Am* 2010; 33: 159-180.
- Faraone SV, Bonvicini C, Scassellati C. Biomarkers in the Diagnosis of ADHD – Promising Directions. *Curr Psychiatry Rep* 2014; 16: 497. DOI 10.1007/s11920-014-0497-1.
- Fernández-Trespalacios JL. *Procesos psicológicos básicos*. Madrid: Editorial Sanz y Torres. (6a ed.), 2004.
- Filley CM. The neuroanatomy of attention. *Seminari Speech Language*, 23: 89-98, 2002.
- Flórez J. Bases neurobiológicas del aprendizaje. *Siglo Cero* 1999; 30(3): 9-27.
- Flórez J, Ruiz E. (1996) El síndrome de Down: aspectos biomédicos, psicológicos y educativos. Canal Down21. En: http://www.down21.org/vision_perspec/aspectos_biomedicos.htm
- Fuentes LJ, García J. *Manual de psicología de la atención: una perspectiva neurocientífica*. Madrid: Editorial Síntesis, 2008.
- Fuentes MJ, Lupiáñez J. La teoría atencional de Posner: una tarea para medir las funciones atencionales de orientación, alerta y control cognitivo y la interacción entre ellas. *Psicothema* 2003; 15: 260-266.
- Garrido, I. (2000). La motivación: mecanismos de regulación de la acción. *Rev Esp Motivación y Emoción* 2000; (3): 5-6. En <http://reme.uji.es>.
- Golden CJ. *Test Stroop de colores y palabras*. Madrid: TEA Ediciones, 2001.
- Griffin IC, Nobre AC. Orienting attention to locations in internal representations. *J Cognit Neurosci* 2003; 15: 1176-1194.
- Hawi Z, Cummins TD, Tong J, Johnson B, Lau R et al. The molecular genetic architecture of attention deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 289-297.
- Heilman KM, Van Den Abell T. Right hemisphere dominance for attention: The mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology* 1980; 30: 327-330.
- Heilman KM, Bowers D, Valenstein E, Watson RT. The right hemisphere: Neuropsychological functions. *J Neurosurg* 1986; 64: 693-704.
- James W. *The principles of Psychology*. Dover: New York, 1890.
- Jarick I, Volkmar AL, Pütter C, Pechlivaniss S, Nguyen TT et al. Genome-wide analysis of rare copy number variations reveals PARK2 as a candidate gene for attention-deficit hyperactivity disorder. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 115-121.
- Kanwisher N, Wojciulik E. Visual attention, insights from brain imaging. *Nature Rev Neurosci* 2000; 1: 91-100.
- Kastner S, Ungerleider LG. Mechanisms of visual attention in human cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23: 315-341.
- Kastner S, Connor DH, Fukui MM, Fehd HM, Herwing U, Pinsk MA. Functional imaging of the human lateral geniculate nucleus and pulvinar. *J Neurophysiol* 2004; 91: 438-448.
- Kendall PH, Padawer W, Zupan B. *Developing self-control in children. A manual of cognitive-behavioral strategies*. Minneapolis. Minnesota. 1980.
- Kirby EA, Grimley LK. *Understanding and Treating Attention Deficit Disorder*. Pergamon Press. New York. 1986.
- Londoño LP. La atención: un proceso psicológico básico. *Rev Facultad de Psicología Universidad Cooperativa de Colombia* 2009; 5: 91-100.
- Luria A. *Atención y memoria*. Barcelona: Kairos, 1984.
- Martínez A, Anllo-Vento L, Sereno MI, Frank LR, Buxton RB, Dubowitz DJ, Wrong EC, Hinrichs H, Heinze HJ, Hyllard SA. Involvement of striate

- and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nature Neurosci* 1999; 2: 364-369.
- Mason GM, Spanó G, Edgin J. Symptoms of attention-deficit/hyperactive disorder in Down syndrome: effects of the dopamine receptor D4 gene. *Am J Intellect Develop Disabil* 2015; 120: 58-71.
- Mesulam MM. *Principles of Behavioral Neurology*. Philadelphia: F.A. Davis, 1985.
- Mesulam MM. Frontal cortex and behavior. *Ann Neurol* 1986; 19: 320-325.
- Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language and memory. *Ann Neurol* 1990; 28: 597-613.
- Miranda Casas A, Roselló Miranda A, Soriano Ferrer M. *Estudiantes con deficiencias atencionales*. Promolibro. Valencia, 1998.
- Norman DA, Shallice T. Attention to action. Willed and automatic control of behaviour. En Davidson RI, Schwartz GE, Shapiro D (Eds). *Consciousness and Self Regulation*, (pp.1-18). New York: Plenum Press, 1986.
- Orjales Villar I, Polaino Lorente A. *Programas de intervención cognitivo-conductual para niños con déficit de atención con hiperactividad*. CEPE. Madrid. 2004
- Perea MV, Ardila A. *Síndromes neuropsicológicos*. Salamanca: Amarú Ediciones, 2009.
- Periáñez JA, Ríos-Lago M, Barceló F, Madrid E, Ruz M. Atención y neuroimagen. En Maestú F, Ríos M y Cabestrero R (Eds). *Neuroimagen: Técnicas y aplicaciones*. Madrid: Masson-Elsevier, 2007.
- Polaino-Lorente A, Ávila C. *Cómo vivir con un niño hiperactivo*. Narcea. Madrid. 2004
- Poorthuis RB, Mansvelder HD. Nicotinic acetylcholine receptors controlling attention: Behavior, circuits and sensitivity to disruption by nicotine. *Biochem Pharmacol* 2013; 86:1089-1098
- Posner MI, Dehaene S. Attentional networks. *Trends Neurosci* 1994; 17: 75-79.
- Posner MI, Driver J. The neurobiology of selective attention. *Current Opin Neurobiol* 1992; 2:165-169.
- Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci* 1990; 13: 25-42.
- Posner MI, Rothbart MK. Attentional mechanisms and conscious experience. En Milner AD y Rugg MD (Eds). *The Neuropsychology of Consciousness* (pp. 91-112), London: Academic Press, 1991.
- Rabbit P, Scott M, Lunn M, Thacker N, Lowe C, Pendleton N, Horan M, Jackson A. White matter lesions account for all age-related declines in speed but not intelligence. *Neuropsychology* 2007; 21: 363-370.
- Ramos-Quiroga JA, Sánchez-Mora C, Casas M, García-Martínez I et al. Genome-wide copy number variation analysis in adult attention-deficit and hyperactivity disorder. *J Psychiat Res* 2014; 49: 60-67.
- Raz A, Buhle J. Typologies of attentional networks. *Neuroscience*, 2006; 7: 367-379.
- Ríos-Lago M, Muñoz JM, Paúl N. Alteraciones de la atención tras daño cerebral traumático: evaluación y rehabilitación. *Rev Neurología* 2007; 44: 291-297.
- Ríos-Lago M, Periáñez JA, Muñoz-Céspedes JM. Attentional control and slowness of information processing after severe traumatic brain injury. *Brain Injury* 2004; 18: 257-272.
- Ríos-Lago M, Periáñez JA, Rodríguez-Sánchez JM. Neuropsicología de la atención. En Tirapu Ustarroz J, Ríos-Lago M, Maestú F (Eds). *Manual de Neuropsicología* (pp. 161-200). Barcelona: Viguera, 2008.
- Rivas M. *Procesos cognitivos y aprendizaje significativo*. Inspección de Educación. Madrid: Documentos de trabajo, 19, 2008.
- Rosselló-Mir J. *Psicología de la atención. Introducción al estudio del mecanismo atencional*. Madrid: Pirámide, 1996.
- Rosselló J, Munar E. Resolviendo el puzzle de la atención visual. ¿Hacia la desintegración del "homúnculo"? *Psicothema* 2004; 16: 64-69.
- Rosselli M, Ardila A. Desarrollo cognoscitivo y maduración cerebral. En Rosselli M, Ardila A, Pineda D, Lopera F (Eds). *Neuropsicología infantil. Avances en investigación, teoría y práctica*. Medellín: Prensa Creativa, 1997.
- Ruiz E. *Síndrome de Down: La etapa escolar. Guía para profesores y familias*. CEPE. Madrid. 2009
- Ruiz E. Cómo mejorar la atención de los niños con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2013; 30: 63-75.
- Ruiz-Contreras A, Cansino S. Neurofisiología de la interacción entre la atención y la memoria episódica: revisión de estudios en modalidad visual. *Rev Neurología* 2005; 41: 733-743.

- Schneider W, Shiffrin RM. Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search and attention. *Psychol Rev* 1977; 84: 1-66.
- Seipel AT, Yakel JL. The frequency-dependence of the nicotine induced inhibition of dopamine is controlled by the alpha7 nicotinic receptor. *J Neurochem* 2010; 114:1659-1666.
- Servera M, Galán MR. Problemas de impulsividad e inatención en el niño. Propuestas para su evaluación. Madrid: MECED, 2001.
- Sohlberg M, Mateer C. *Cognitive rehabilitation: an integrative neuropsychological approach: Introduction to cognitive rehabilitation*. Nueva York: The Guilford Press, 2001.
- Stefanatos GA, Wassertein J. Attention déficit/hyperactivity disorder as a right hemisphere syndrome-selective literatura review and detailed neuropsychological case studies. En Wassertein J, Wolf L, Lefever F (Eds). *Adult Attention Deficit Disorder: Brain Mechanisms and Life Outcomes*. *Ann N Y Acad Sci* 931: 172-195, 2001.
- Téllez H. *Atención, aprendizaje y memoria*. México: Trillas, 2002.
- Trèmols V. Efectos de un entrenamiento cognitivo sobre los circuitos cerebrales en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad a través de resonancia magnética funcional. Tesis doctoral. Barcelona, 2010.
- Troncoso MV, Del Cerro M. Síndrome de Down: Lectura y escritura. Masson. Fundación Síndrome de Down de Cantabria. 1998. Edición on-line. Fundación Iberoamericana Down21. 2009. <http://www.down21materialdidactico.org/librolectura/index.htm>
- Troncoso MV. El juego y los juguetes para los niños con síndrome de Down. *Revista Virtual Canal Down21*. Artículo profesional. Diciembre 2005. Ver en <http://goo.gl/GJNPN>
- Vaello J. *Cómo dar clase a los que no quieren*. Grao. Barcelona. 2011
- Williams NM, Franke B, Mick E, Anney RJ, Freitag CM, Gill M et al. Genome-wide analysis of copy number variants in attention deficit hyperactivity disorder: the role of rare variants and duplications at 15q13.3. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 195-204.
- Whitebread D, Basilio M. Emergencia y desarrollo temprano de la autorregulación en niños preescolares. *Rev Currículum Formación Profesorado* 2012; 16: 15-34.

Capítulo 9

La motivación

La motivación

I. LAS BASES DE LA MOTIVACIÓN

I. Definición

La motivación es indispensable para desarrollar cualquier tipo de actividad o de conducta volitiva, incluido el aprendizaje. Es preciso definir bien qué entendemos por motivación, qué elementos la constituyen y promueven, qué mecanismos influyen sobre ella. Posteriormente veremos cómo puede estar modificada en las personas con síndrome de Down, y de qué recursos podemos disponer para favorecer su acción benefactora.

La motivación es un proceso interno capaz de empujar a, o de tirar de, un individuo para ejecutar una acción externa, visible, constatable. Decimos: “Esa persona se ve empujada por la motivación de triunfar en su trabajo”, o “lo que más me motiva es agradar a la persona a la que amo”. En ambas frases se aprecia la existencia de un objetivo capaz de impulsar la conducta. Otras veces la motivación no es externa sino interna: una experiencia personal como puede ser el hambre que me induce a comer. En definitiva, la motivación puede surgir del interés por alcanzar un objetivo previsible, o por satisfacer un deseo experimentado y reconocido.

La motivación es una fuerza que impulsa nuestra conducta en un sentido determinado. En nuestra experiencia diaria comprobamos que muchas de nuestras acciones son respuestas a estímulos que

recibimos, generados fuera o dentro de nosotros mismos: órdenes, acontecimientos, ideas. Vemos, pues, a la motivación como una realidad dinamizadora porque nos impulsa a realizar una acción en una dirección determinada. No se debe confundir la motivación con el instinto, que es un condicionamiento innato. El instinto minimiza el papel de la posibilidad de que una conducta pueda ser modificada a base de experiencia y aprendizaje, que es algo consustancial a la naturaleza humana. Pero no cabe duda de que el instinto o la respuesta instintiva puede formar parte de todo el entramado motivacional.

La motivación, pues, es un proceso interno, intrínseco al individuo, que forma parte de ese conjunto de atributos propios de él y que, en términos de la moderna psicología, llamamos variables “intercurrentes”. Ejemplos de tales variables son la inteligencia, la memoria, las actitudes, la personalidad, el conocimiento (que comprende nuestro individual conjunto de saberes, creencias, expectativas, capacidad para resolver y decidir), o las tendencias biológicamente preprogramadas o emociones. Por eso las motivaciones son tan diferentes entre los diversos individuos.

La motivación es una variable más de este acervo de atributos individuales, y debemos por tanto diferenciarla de los otros. Todos ellos influyen en mayor o menor grado, según cada circunstancia,

sobre la conducta. Por supuesto, además de estas variables internas existen e influyen otras que son externas a nosotros, como son los estímulos ambientales, los premios, o los resultados que conseguimos con nuestra propia conducta y que influirán sobre ella misma (Flórez, 2004).

Entre todo este conjunto de variables, la motivación va a ser el proceso interno capaz de dotar de energía y de direccionalidad a nuestra conducta.

2. Características de la motivación

Por su propia naturaleza, la motivación es un proceso dinámico interno. Ahora bien, puede tratarse de un proceso momentáneo: entonces recibe el nombre de “estado” motivacional. O puede tratarse de una predisposición en relación con tendencias de acción dinámica, y la contemplamos entonces más bien como un “rasgo”. El análisis de los rasgos motivacionales nos lleva a destacar o subrayar las diferencias entre los distintos individuos. El estudio de los estados emocionales subraya las diferencias que pueden surgir en la dinámica momentánea de la acción.

Los cambios en la motivación pueden ser de intensidad (cantidad) o de cualidad. La intensidad hace referencia a la fuerza con que influye el impulso motivador. Los cambios de cualidad se refieren a la dirección que se elige para realizar una acción, es decir, qué camino sigue y hacia dónde se dirige la acción.

a) **La intensidad.** En la intensidad energizante de la motivación oscilamos desde la apatía o letargia hasta el estado de máxima alerta y de capacidad de respuesta. Muchos sufrimos este abanico de situaciones cada día: nos despertamos por la mañana incapaces de reaccionar y pensar, y poco a poco nos vamos entonando y cogiendo impulso para tomar decisiones a lo largo de la mañana. En muy pocas horas, a veces basta una hora, pasamos de la apatía

extrema a la acción vertiginosa. Es un proceso en el que se va incrementando nuestro estado interno de vigilia, un proceso de activación, de tensión dinamizadora, de movilización de nuestra energía.

- b) **La direccionalidad.** Este aspecto de la motivación se refiere a la cualidad de nuestras acciones y tendencias. Pertenece a las variaciones en los tipos de objetivos o de antecedentes a los que un individuo responde. Puede que un individuo realice un largo desplazamiento porque tiene hambre y necesita comprar comida, o puede que lo haga porque tiene ganas de acudir a un espectáculo.
- c) **La variabilidad.** La acción varía según los individuos y según las circunstancias del momento. ¿Qué es lo que suele motivar a esta persona? ¿Qué es lo que más le puede motivar en este momento? Puede tratarse de un momento circunstancial (me motiva ahora el hambre porque no he comido; o aunque tengo hambre no me voy a comer porque prefiero acudir a una cita interesante). O puede tratarse de una tendencia reflejada por la experiencia (me motiva especialmente el componente artístico).
- d) **La estabilidad.** Aunque la variabilidad es una propiedad indiscutible, es también evidente que el estado motivacional de un individuo puede variar considerablemente en cuanto a la duración del tiempo en que perdura la motivación. Hay estados motivacionales que duran muy poco tiempo: son breves estados marcados por una excitación o una reacción impulsiva, y se llaman estados *fásicos*. Frente a ellos, están los estados estables o *tónicos*, en los que la motivación persiste. Durante considerables espacios de tiempo, incluso durante años: el profesional, o el artesano, o el ama de casa que encuentra sentido día tras día a lo que ejecuta.

El estado fásico de la motivación contrasta con esa tendencia latente que expresa una predisposición

más o menos estable para mantenerse motivado, y que corresponde a lo que hemos denominado “rasgo”. Los rasgos son características eminentemente estables que pueden durar incluso toda la vida.

Cuando queremos estudiar o analizar la motivación como componente fundamental del aprendizaje y de la conducta, necesariamente habremos de atender a las características dinámicas, las cuales difieren de otras clases de variables psicológicas. No podemos confundir el aprendizaje y la memoria con la motivación. El aprendizaje exige motivación, al menos en muy buena parte. Es cierto que las circunstancias nos pueden obligar a aprender aun sin estar motivados, pero es indudable que con ella el aprendizaje se potencia en cantidad y, sobre todo, en calidad y permanencia de lo aprendido. Pero conviene también caer en la cuenta de que, a su vez, el aprendizaje se puede convertir en elemento sustancial y generador de motivación.

En conclusión, la motivación es la propiedad que nos transmite energía, nos dirige y nos empuja a ejecutar una acción determinada. Son muchas las variables que están íntimamente relacionadas con la motivación: las emociones, los incentivos, las intenciones, los objetivos, los premios y gratificaciones externas o internas, las ideas. El objetivo o incentivo capaz de provocar la motivación se convierte en la fuente de la motivación. Saber identificarlo, suscitarlo y desarrollarlo en cada circunstancia forma parte de la acción pedagógica.

3. Dimensiones de la motivación

3.1. Los objetivos

Si la motivación es el elemento que garantiza la provisión de la energía que es capaz de dirigirnos y conducirnos a realizar o ejecutar una acción, es porque existen unos objetivos que deseamos conseguir y que actúan como fuente de esa

motivación. Podemos afirmar que la motivación, en general, va dirigida a conseguir unos objetivos; es decir, es el incentivo que proporciona la energía necesaria para ejecutar una conducta dirigida hacia un objetivo.

Los objetivos son representaciones internas que funcionan en un momento determinado, con independencia de si realmente vamos a conseguir el resultado apetecido. Es evidente que el lenguaje de la motivación tiene que ver mucho con los resultados que se obtienen, pero no siempre éstos llegan a concretarse, y ni siquiera el hecho de que aparezca un resultado negativo es suficiente para modificar nuestra motivación. El objetivo está en el aquí y en el ahora, como una representación de un suceso futuro. Es una anticipación que **precede** a la acción, la dirige y la condiciona. Y en eso se diferencia del premio o recompensa, que **sucede** a la acción, ocurre una vez que la acción ha sido realizada.

Sin embargo, el premio puede funcionar como un **incentivo**, de manera motivadora, que será positivo si se trata de alcanzar algo, o negativo si se trata de evitarlo. Un incentivo, pues, es una promesa de premio que funciona de manera motivadora porque actúa de manera condicionada a la ejecución de una acción. Podemos hablar de motivación incentivada cuando el incentivo tira de nosotros de manera enérgica e inspiradora.

3.2. Energía, activación, vigilancia atenta, “arousal”

En la esencia de la motivación está su cualidad energizante y movilizadora que nos impulsa a realizar la acción. Movilizar la energía, utilizarla, y hacerlo en una dirección determinada son los elementos que conforman la motivación (Ferguson, 2000).

Esa energía o disposición energizante para la acción viene condicionada por un particular estado o situación psicofisiológica del individuo, que está

definida por su estado de vigilia, de estar alerta, atento, dispuesto a la acción, a responder con mayor o menor rapidez y vigor. A esta situación compleja, la literatura científica de lengua inglesa que tanto influye en la de lengua española le llama “**arousal**”.

Se trata de un estado corporal, con manifestaciones físicas que implican al sistema nervioso central, al sistema nervioso periférico, al sistema nervioso vegetativo y a los órganos por ellos inervados. El individuo se encuentra preparado con un grado mayor o menor de tensión, física y psíquica: se mantiene alerta.

Se acepta que la base neurobiológica de esta vigilia atenta se encuentra dentro del sistema nervioso central, en lo que los investigadores llaman el **sistema reticular activador** que se ubica en el tronco cerebral. Este sistema consta de varios grupos neuronales que, por una parte, reciben influencias aferentes desde el exterior y, por otra, las emiten de modo eferente hacia otras áreas del sistema nervioso: el tálamo, la corteza cerebral, otros núcleos del encéfalo e incluso, de manera descendente, hacia la médula espinal.

Este sistema reticular activador tiene la particularidad de ampliar la información que el organismo recibe de tal manera que, cuando penetra un estímulo sensorial en el sistema nervioso, el estímulo sigue la vía propia de esa sensación (visual, auditiva, etc.); pero, adicionalmente, el estímulo llega también al sistema reticular activador y éste lo re-transmite al tálamo y a la corteza, a los que activa de manera amplia y difusa: alertando al individuo y dotándole de energía para recibir mejor la información y obrar en consecuencia. Para eso, el sistema reticular se sirve de varias vías neuroquímicas cuyos orígenes se encuentran próximos a él y que proyectan de un modo extraordinariamente amplio y difuso tanto en dirección ascendente hacia el cerebro como descendente hacia la médula. Se trata de los sistemas *colinérgico* originados en núcleos de la base, *noradrenérgico* originado en varios núcleos y en especial el locus coeruleus, el *serotonérgico*

originado en los núcleos del rafe, y el *dopaminérgico* originado en varios núcleos del tronco.

Todo ello provoca un incremento en el estado de vigilia y unos cambios en las funciones vegetativas que van a conformar la preparación para la respuesta.

Aspectos de la reacción de vigilia

Como es natural, las diversas tareas y situaciones en las que se encuentra un individuo le demandan reacciones de grado diferente de atención y vigilia. Puede haber situaciones que exijan una atención y una respuesta que sea firme pero tranquila, mientras que otras exigen una respuesta muy activa y enérgica; la duración de la respuesta puede ser breve o puede alargarse en el tiempo.

Con frecuencia surge la duda de que, si un estado de alerta o de tensa vigilia es muy intenso y dura mucho tiempo, puede ser beneficioso para mantener la motivación y la consiguiente ejecución de una tarea; o si, por el contrario, a la larga la influencia va a ser perjudicial y alterar el resultado de la tarea. No es fácil responder a esta pregunta porque las situaciones son muy variables, y el resultado va a depender de factores múltiples: el temperamento de la persona, su capacidad para asimilar bien y beneficiosamente esa tensión, la dificultad de la tarea a realizar, etc. Pero no está de más dejar constancia de que el exceso de estímulo motivador que queremos introducir en un individuo, o el exceso de motivación y tensión que ese individuo desarrolla, pueden ser contraproducentes y contribuir a que su respuesta sea peor ejecutada. Es lo que se llama la **respuesta en U invertida**. Es decir, un nivel bajo de vigilia atenta origina una respuesta de baja intensidad; conforme aumenta la primera, también lo hace la segunda; pero a partir de un punto óptimo, el exceso de vigilia provoca un empeoramiento de la ejecución de la conducta. Y si ese exceso se prolonga en el tiempo, se convierte en un factor estresante que

origina consecuencias psicológicas contraproducentes de ansiedad y depresión.

En definitiva, es importante la acción energizante de la motivación para iniciar y mantener una conducta. Pero nuestros sistemas neurales tiene un límite, de forma que el exceso de activación (por ejemplo, una motivación absorbente o angustiada), puede originar su desequilibrio y la pérdida de su función.

3.3. Un lugar para las emociones

La emoción como experiencia vital se encuentra íntimamente relacionada con la motivación aunque cada una debe mantener su identidad. Por lo general, la emoción es más específica y está más influida por una situación inmediata. Realmente, la motivación establece, en un sentido amplio, la directriz o las pautas dentro de las cuales ha de aparecer la emoción.

Las emociones cambian con las situaciones. En una determinada situación, la emoción viene condicionada por la motivación y por los objetivos del individuo en ese momento. La emoción refleja la apreciación inmediata de nuestra relación con el ambiente, es decir, la evaluación de lo que consideramos que puede ser dañoso o beneficioso para nosotros. Como tal, esa apreciación se ve ampliamente influenciada por nuestra motivación, pero es evidente también que las emociones pueden modificar e influir sobre nuestra motivación. En ese sentido, las emociones son adaptativas por cuanto pueden ocasionar determinadas consecuencias. A su vez, las emociones guardan una estrecha relación con el conocimiento: se influyen mutuamente. Nuestra memoria, nuestros pensamientos, nuestra información —en definitiva, nuestra experiencia— van dando forma a nuestras emociones; y, a su vez, las emociones van conformando a nuestro conocimiento. Lo abordaremos más ampliamente en el capítulo siguiente.

En tanto en cuanto este conocimiento se comporta como base para establecer unos objetivos

y prioridades, que son el origen de nuestra motivación, resulta que motivación, emociones y conocimiento conforman la urdimbre de nuestra conducta, incluida aquella que va dirigida a la adquisición de nuevas experiencias, es decir, el aprendizaje.

3.4. Premios, incentivos y motivación intrínseca

Aunque recompensa o premio no es lo mismo que motivación, no se pueden desligar ambas realidades. La recompensa ejerce complejos y poderosos efectos sobre la conducta. Puede llevarnos a aprender conductas nuevas, pero también puede influir sobre la motivación y la ejecución de una tarea sin que ello suponga un aprendizaje nuevo.

Si la motivación nos lleva a aprender, la recompensa que aparece al final de la ejecución de una tarea facilita esa motivación porque se comporta como un **elemento reforzador**. Las técnicas de reforzamiento constituyen la base de lo que se llama **técnicas de modificación de la conducta**.

La neurobiología del premio es compleja y ha sido ampliamente analizada para profundizar en los sistemas cerebrales que rigen, de modo general, nuestra conducta ya que ésta viene condicionada en buena medida por el deseo u objetivo de alcanzar algo agradable o satisfactorio. El estudio de los circuitos cerebrales que, por ejemplo, controlan el apetito sexual, el afán de poder, o la conducta del drogadicto que abusa de drogas, se ha basado en la metodología psicológica experimental del condicionamiento operante, tal como aparece en las técnicas de autoestimulación cerebral y autoadministración de drogas. En estos circuitos cerebrales intervienen de manera muy activa, entre otros, algunos de los sistemas dopaminérgicos cerebrales como es el meso-límbico-cortical que proyecta desde el área tegmental ventral hasta el núcleo accumbens y la corteza prefrontal.

Los **incentivos** se comportan como elementos reforzadores que inducen la motivación, y los seres humanos se ven fuertemente motivados por los incentivos. Estos incentivos pueden consistir en satisfacciones internas por haber conseguido el objetivo propuesto, o pueden ser acontecimientos o instrumentos que se ofrecen externamente. En este sentido, pues, distinguimos el incentivo como *objetivo*, es decir, la representación cognitiva del destino hacia el que va dirigida nuestra conducta, y el incentivo como *premio* que se recibe al concluir la ejecución de la tarea. Por consiguiente, tan incentivo es el sentimiento íntimo de satisfacción (incentivo intrínseco), como el dinero o el dulce que otorgamos (incentivo extrínseco).

Los incentivos, además, movilizan al individuo por cuanto ese tirón motivacional ocurre antes de la ejecución de la tarea. Es la anticipación del futuro lo que promueve la motivación. Pero aunque el incentivo se refiera a algo futuro, la motivación resultante dota de energía y dirige el esfuerzo de la conducta que ahora y aquí realizamos. De este modo, los incentivos motivan a la persona.

La **motivación incentivada** que implica un resultado interno se llama *intrínseca*, y la que implica un resultado externo se llama *extrínseca*. Por resultado interno nos referimos a pensamientos o emociones generados en el propio individuo; resultado externo describe los objetos o hechos que ocurren o se dan al individuo desde el exterior.

El término **motivación intrínseca** cubre un amplio espectro: desde la anticipación o satisfacción íntimas sentidas tras la realización de una acción, hasta el placer intrínseco que se siente al ejecutar una actividad. Muchos educadores defienden la ventaja de la motivación intrínseca y recomiendan que los estudiantes estudien y trabajen duro en sus proyectos por el mero gozo de aprender y no por los premios o notas que vayan a conseguir. En la motivación intrínseca, el interés se centra en la tarea misma; se pone el énfasis en el placer de hacer la tarea, si bien puede estar también relacionada con otras necesidades o

motivaciones básicas del individuo: la necesidad de la competencia, la autodeterminación, el crecimiento personal, el bien común.

3.5. Las ventajas de la motivación intrínseca

Quienes defienden que los seres humanos deberíamos depender de las fuentes intrínsecas de la motivación, más que de las extrínsecas, se distinguen de quienes subrayan la modificación de la conducta mediante reforzadores u otros factores extrínsecos. Los primeros piensan que los procedimientos de condicionamiento y demás factores extrínsecos pueden debilitar la motivación intrínseca.

Hay muchos motivos para defender la importancia de las fuentes intrínsecas de la motivación. En la vida adulta, muchas son las tareas que hay que realizar, y realizarlas bien, sin que existan propiamente incentivos externos. Cuando existen, pueden variar en cualidad y cantidad y recibir menos de lo esperado. Por otra parte, acostumbrarse a actuar siempre en función de una recompensa, termina por reducir la motivación, la creatividad. Por el contrario, descansar en las propias satisfacciones, que nacen de uno mismo, es asegurar la motivación aun cuando no existan o desaparezcan los incentivos extrínsecos. La motivación intrínseca asegura una fuente permanente de motivación.

4. Sistemas cerebrales

Decidir la realización de una acción, iniciar su ejecución y mantenerla hasta acabarla exige tener una motivación, intrínseca o extrínseca. Por consiguiente, en términos neurobiológicos y neuropsicológicos, requiere que haya un nexo íntimo entre los mecanismos cerebrales implicados en la decisión de actuar en función de un objetivo, y los responsables de ejercer esa influencia que llamamos motivación (Somerville y Casey, 2011). Teniendo presente que la acción puede ser positiva

(hacer algo) o negativa (dejar de hacer algo). Hay, pues, un claro nexo entre los centros neurales que constituyen la base de la acción ejecutiva y los sistemas neurales que alimentan esos centros para mantenerlos activos en una dirección o en otra. A ello se suma la necesidad de diferenciar entre la decisión de ejecutar, es decir, de iniciar la ejecución en función de influencias motivacionales concretas que concurren en esa circunstancia, y la decisión o decisiones de seguir manteniendo la ejecución en el tiempo a tenor de los impulsos motivacionales que le van llegando: por ejemplo, en qué grado la ejecución está cumpliendo o satisfaciendo las expectativas previstas que han formado parte de la motivación inicial.

Detallar los sistemas y subsistemas cerebrales implicados en toda esta compleja trama de acciones rebasa los objetivos de esta obra que pueden ser consultados en otro lugar (Mars et al., 2012). De manera simplificada, determinar la ejecución de una tarea forma parte indiscutible de la función ejecutiva, y como tal exige la implicación de la corteza prefrontal y sus relaciones con otras áreas corticales de asociación, como la corteza parietal. Dentro de la corteza prefrontal, son diversas las áreas implicadas en función de los términos de decisión que ha de afrontar: la corteza cingulada anterior, la corteza prefrontal lateral, la corteza prefrontal orbitofrontal y la corteza prefrontal ventromedial. La ejecución se expresa frecuentemente a través de actividades motoras, unas veces de carácter activador (hacer algo) y otras de carácter inhibitor (abstenerse). Por eso, la corteza prefrontal conecta con áreas motoras y núcleos extrapiramidales.

Pero el control de la acción para que anticipadamente se vea dirigida hacia un objetivo exige esfuerzo; este componente energético es aportado por los incentivos motivacionales. Las influencias que se comportan como elementos motivadores, capaces de iniciar, mantener y reforzar la ejecución de una tarea o de un proyecto, provienen de muy diversas fuentes. Los mecanismos de premio y satisfacción (reward) han sido muy bien estudiados; en ellos intervienen

núcleos basales y del sistema estriado que conectan obviamente con la corteza prefrontal. Los sistemas internos relacionados con el hambre, la sed o el apetito sexual extienden sus propios circuitos. Pero la motivación abarca un sinnúmero de posibilidades y situaciones: los valores (superación, el bien y el mal, deseo de conocer, ambición de poder o de ganar), los sentimientos, las emociones, las aficiones, etc. Por tanto, son múltiples los engranajes y redes neurales que influyen y modelan desde sus respectivos engranajes la actividad final de la acción ejecutiva.

5. Una etapa especial en el desarrollo de la motivación

El control cognitivo, definido como la capacidad de realizar y mantener una conducta dirigida hacia un objetivo, pese a la presencia de atractivos estímulos y acciones que rivalizan o compiten con ella, mejora de forma estable desde la infancia hasta la adultez. En el mundo real, en el que surgen interacciones con alta carga emocional, este control cognitivo a veces disminuye. La reducción de este control es especialmente evidente durante la *adolescencia*, en donde se ha comprobado que determinados estímulos —p. ej., los estímulos sexuales y las conductas relacionadas con drogas— alcanzan su máximo nivel operativo. Es decir, la trayectoria del control cognitivo a lo largo del desarrollo es compleja y puede ser modulada por contextos calientes o emocionalmente cargados, en los que las demandas del control cognitivo interactúan con los impulsos o procesos motivacionales.

Se ha aceptado que la conducta arriesgada de la adolescencia se debe a que son todavía inmaduras las capacidades del control cognitivo ante los estímulos, debido a la correspondiente inmadurez de su sustrato neural: la corteza prefrontal (figura 9-1). Se piensa actualmente que los adolescentes muestran una peculiar y propia sensibilidad hacia signos motivacionales, sensibilidad que pone en entredicho al sistema de control cognitivo que no ha alcanzado su madurez. De este modo surge el

desequilibrio entre ambos sistemas, originándose patrones de conducta propias de los adolescentes.

Las inflexiones en la conducta del adolescente, diferentes de la conducta del niño o del adulto, representan la maduración de circuitos cerebrales que tienen que ver con los procesos cognitivos y motivacionales; la corteza prefrontal es clave para el control cognitivo, y el estriado es crítico para detectar y aprender sobre los signos nuevos y gratificantes que llegan del ambiente. ¿Cómo se comportan estos circuitos a lo largo del desarrollo?

En general, las capacidades de control cognitivo mejoran de una manera lineal desde la infancia a la adultez, como se ha comprobado en diversos estudios y por diversos métodos. Pero cuando sería ventajoso suprimir la respuesta a un estímulo relacionado con un incentivo, el control cognitivo de los adolescentes muestra un problema. Y es que la conducta de los adolescentes varía en contextos marcados por la motivación. Varios estudios conductuales han demostrado que durante la adolescencia, se incrementa notablemente la sensibilidad a determinados “premios”, considerados emocionalmente “calientes”. Esta sensibilidad aumenta desde la niñez a la adolescencia, para descender después durante la adultez, conformando así una U invertida, cuyo máximo se encuentra entre los 14 y 16 años. En conjunto los estudios sugieren que determinados estímulos motivacionales durante la adolescencia son particularmente dominantes y pueden resultar de mayor riesgo porque llegan a entorpecer la conducta orientada hacia un objetivo (Somerville y Casey, 2011).

Casey et al. (2008) han propuesto un modelo neurobiológico de los procesos cognitivos y motivacionales, que ha sido confirmado por abundantes estudios, incluidos los realizados con resonancia magnética funcional. Según este modelo, las regiones prefrontales responsables del “top down” se desarrollan de forma lineal, mientras que el desarrollo funcional de las regiones estriatales (especialmente la dorsal y ventral) y límbicas, especialmente las relacionadas con los sistemas de recompensa y gratificación, que responden a los estímulos motivacionales dominantes del ambiente (down-up), alcanzan ya el máximo en la adolescencia (figura 9-1). De esta forma, la relación funcional entre estímulos motivacionales y control cognitivo a lo largo del desarrollo muestra una curva en forma de U invertida.

La consecuencia de esta mayor sensibilidad del adolescente a responder a determinados estímulos motivacionales muestra una doble influencia sobre la capacidad de control cognitivo. Cuando el control cognitivo decide *suprimir* una conducta (por ejemplo, ingerir una droga), la mayor sensibilidad del adolescente al premio (la droga) obstaculiza la actividad del control cognitivo, lo debilita. Pero si el control cognitivo decide *ejecutar* una conducta, y esta realización se ve premiada, el control cognitivo del adolescente queda premiado, reforzado, por el elemento motivacional. En consecuencia, la capacidad del control cognitivo del adolescente puede ser alentada o debilitada según que las demandas de la tarea exijan supresión de, o atención hacia, los estímulos motivacionales.

II. LA MOTIVACIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN

La motivación como factor clave en el aprendizaje es uno de los aspectos más difíciles de estudiar y más controvertidos al analizarla en el contexto de las personas con síndrome de Down.

Sin ninguna ambigüedad ha de afirmarse que las personas con síndrome de Down tienen capacidad para estar motivadas, y con frecuencia muestran signos y conductas que demuestran

intensa motivación. Como a cualquier otra persona, les motiva lo que les agrada y atrae. En ese sentido, los estímulos habituales –comida, bebida, sentimientos de contenido sexual, elementos de diversión (música, cine, TV, cuentos, juegos de ordenador)– ejercen sobre ellos las mismas influencias y capacidad de generar respuestas que en las demás personas (Troncoso, 1999; 2000; 2003).

El análisis crítico de la motivación en las personas con síndrome de Down nos obliga a considerar un conjunto de factores que nos ayudará a comprender algunos de los problemas que se pueden plantear,

1. ¿Cómo se desarrolla la motivación desde las primeras etapas? Es decir ¿cómo se manifiesta el desarrollo de la motivación en sus primeros años, especialmente ante tareas propias del aprendizaje? Lo que apreciamos en esa etapa de su vida, ¿nos indicará el nivel de motivación que podrá desarrollar después?
2. ¿En qué grado las expectativas que nos hacemos ante una persona con síndrome de Down influyen sobre su grado de motivación?
3. ¿En qué grado sus limitaciones –para aprender, para adaptarse, para mantener relaciones– influyen sobre el desarrollo y dirección de su motivación?
4. Las nuevas generaciones ¿tienen mayores oportunidades para mejorar su grado de motivación?

I. La motivación del niño con síndrome de Down en las primeras etapas

A menudo se supone que los niños con discapacidad intelectual están menos motivados que los demás niños. Pero los estudios más recientes

sugieren que los niños con síndrome de Down puede sentirse tan motivados como los demás niños para una misma edad de desarrollo (Gilmore y Cuskelly, 2011; Glenn et al., 2001).

En la actualidad nadie pone en duda que los niños con síndrome de Down se sienten motivados por cosas agradables. Pero es preciso distinguir incluso durante la infancia los pasos que la motivación va dando a lo largo de esos primeros años. Por eso, no se puede generalizar ya que la maduración cerebral es un proceso lento, propio y personal de cada individuo.

Es cierto que su nivel interno de atención o de vigilia, que hemos llamado “arousal” puede ser inicialmente más bajo, y su capacidad de reacción para dirigirse hacia, o para tomar algo que le agrada, puede ser menor. Puede haber una lentitud de reacción, que es diferente en grado de un niño a otro. Sin embargo, podemos mejor hablar de un retraso en el desarrollo de este tipo de motivación, que avanza y progresa a lo largo de los primeros meses y años. Por consiguiente, a la hora de comparar el desarrollo de la motivación en los niños con síndrome de Down con el del resto de la población infantil, es preciso considerar la edad mental que es la que da un índice del desarrollo cerebral, y no la edad cronológica. No tener esto en cuenta ha supuesto el fracaso de muchos proyectos educativos en las escuelas de integración.

El modo de actuar de las personas que le rodean en este período es decisivo. La introducción sistemática de elementos, formas y acciones motivadoras constituye una parte fundamental de los programas de intervención temprana. Su correcta aplicación va a tener una influencia decisiva para “despertar” el interés por las cosas y los acontecimientos, y de ese modo contribuirá a desarrollar la motivación. No olvidemos que el conocimiento es fuente inagotable de motivación.

El problema surge cuando el niño pequeño se enfrenta a una tarea que exige cierto esfuerzo, o

que posee una mayor dificultad para aprenderla. Es decir, nos enfrentamos con la realidad de un aprendizaje que exige esfuerzo. ¿Hasta dónde llega entonces la motivación para iniciar, permanecer y avanzar en las tareas de aprendizaje?

No hay ninguna duda de que cuando el apoyo educativo se ajusta a sus necesidades educativas específicas, la mayoría de los niños con síndrome de Down se benefician abundantemente del tiempo que pasan en la escuela. Algunos niños concretos progresan hasta llegar a niveles que antiguamente se hubieran considerado inalcanzables. Pero es preciso afirmar que, para la mayoría, conseguir cada día las habilidades sociales y académicas resulta todavía una tarea muy cuesta arriba, por rigurosamente precisa y adecuada que sea la enseñanza. No significa que el niño no avance pero ciertamente lo hace con un elevado coste personal, de él mismo y de la comunidad educativa, y exige analizar muy bien y tratar una y otra vez de paliar las dificultades.

En un reciente estudio se emparejaron 33 niños con síndrome de Down, de 10-15 años de edad, con otros 33 niños con desarrollo regular de similares edades mentales y comprensión de vocabulario (edad cronológica entre 3 y 8 años). Realizaron diversas tareas para evaluar determinados aspectos de la motivación: la curiosidad, la preferencia por problemas y la persistencia en tareas dificultosas (Gilmore y Cuskelly, 2011). No se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos en estas tareas. En otras palabras, los niños con síndrome de Down estaban tan motivados como los niños con desarrollo regular, para una edad mental similar.

El estudio también incluyó niños con síndrome de Down que asistían a escuelas especiales y niños en escuelas ordinarias. No se apreció diferencias en la motivación de ambos grupos, aun cuando los que estaban en escuelas ordinarias podrían estar más acostumbrados a afrontar situaciones problemáticas, a experimentar más fracasos y ser más conscientes de las diferencias entre sus

logros y los de sus compañeros de clase. El estudio mostró también que los niños con síndrome de Down que se sentían más interesados en relacionarse socialmente lo hacían peor que los otros niños con síndrome de Down en una de las mediciones: la persistencia. Esto puede deberse a que esos niños buscan con mayor frecuencia y rapidez la ayuda del adulto y son más dependientes de él que los que están menos interesados en relacionarse socialmente con el adulto. Por eso, si no se dispone de la ayuda del adulto, se abandona la tarea más rápidamente.

Por último, el estudio mostró también que los padres de niños con síndrome de Down puntuaban la motivación de sus hijos con una puntuación menor que la que puntuaban los padres de los niños sin síndrome de Down. Una explicación posible es que los padres de niños con síndrome de Down valoraban a sus hijos en relación con la motivación que veían en los otros niños de edad cronológica similar (sin tener en cuenta la edad de desarrollo de los niños).

Otro trabajo realizado con niños pequeños muestra resultados similares (Glenn et al., 2001). Este estudio analizó la motivación en bebés y niños preescolares con síndrome de Down y los comparó con niños con desarrollo normal de similar edad mental. No observó diferencias de motivación entre ambos grupos, pero también comprobó que los padres de los niños con síndrome de Down puntuaron a sus hijos como menos motivados que los del otro grupo normal. También comprobaron que los padres de los niños con síndrome de Down eran más directivos que los del grupo normal. Esta mayor directividad quizá redujera la propia motivación de los niños si los padres se adelantaran demasiado rápidamente y promovieran una mayor dependencia hacia el adulto.

Hay otro estudio en niños con síndrome de Down de 4-6 años de edad que sugiere también que la directividad materna puede influir negativamente sobre la motivación de sus hijos, mientras que el apoyo a la autonomía tenía un efecto positivo

(Gilmore et al., 2009). Sin embargo, este estudio mostró que las madres de niños con síndrome de Down no diferían en sus conductas o lenguaje de apoyo a los de las madres de niños con desarrollo normal. Esto da una imagen compleja: quizá las conductas maternas de apoyo ejerzan efectos diferentes sobre los niños con síndrome de Down.

Demasiadas veces da la impresión de que los niños pequeños con síndrome de Down se salen de su camino, como si intentaran evitar o desentenderse de las oportunidades que se les brinda para aprender. Como si carecieran de motivación para superar dificultades cuando los demás niños siguen haciendo intentos una y otra vez para vencerlas. Más aún, cuanto mayor es su experiencia en el aprendizaje, más parecen confiar en que serán otros quienes les ayuden incluso en tareas que ya conocen, y menos es su esfuerzo por tomar la iniciativa para solucionarlas por sí mismos. Diríase que a veces adoptan las estrategias de aprendizaje menos productivas, menos consolidantes, las que hacen el aprendizaje más difícil de lo que realmente debería ser.

¿Por qué sucede esto? Es evidente que hay una base neurobiológica en las alteraciones que se observan en su cerebro; añádase a ello que su propia conciencia de dificultad, o de fracaso, o un ambiente educativo que da por aceptado que habrá poco progreso, constituyen elementos negativos que para nada favorecen un talante de superación y de esfuerzo. Es decir, la motivación intrínseca puede verse claramente afectada. Ahora bien, hay realidades que resultan difíciles de explicar. ¿Por qué hay tanta variedad en los resultados entre una sesión y otra? ¿Por qué con frecuencia los niños con síndrome de Down no responden en las situaciones de un test como lo hacen los demás, incluso cuando en ocasiones anteriores han demostrado que conocen la respuesta o saben ejecutar la tarea? Es relativamente frecuente que el contenido y calidad de las respuestas en dos sesiones idénticas y próximas en el tiempo fluctúen ampliamente, con éxito en la primera sesión y fracaso en la segunda, o viceversa.

A veces se observa que el niño con síndrome de Down acierta a solucionar un problema a la edad adecuada, pero falla en sesiones posteriores, o bien ejecutando mal la tarea o simplemente negándose a hacerla sin que se vea una razón lógica. Otras veces, sobre todo si aumenta el grado de dificultad de la tarea exigida, elabora conductas que no son nada eficientes para encontrar la solución por sí mismos: abandono tras uno o dos intentos, protestas, negación, resistencia que puede tomar varias expresiones (tirar lo que está sobre la mesa, tratar de levantarse y escapar), o recurrir a su “encanto” intentando “hacerse con” la maestra. Sencillamente, huyen de lo difícil, como si no funcionara ese mínimo de motivación que suele apreciarse en los demás niños para intentar superar por sí mismos ciertas dificultades que no sean extremas. No deja de ser significativo que la madre de una niña con síndrome de Down planteara su problema con el título “Cuando ellos quieren y deciden”.

Este tipo de conducta, que con cierta frecuencia se aprecia en los primeros años (pre-escolares y escolares) de los niños con síndrome de Down, indica que hay una motivación inestable, no siempre atribuible a factores externos, sino que resulta en parte constitutiva de su particular condición. No tener en cuenta esta realidad por parte del educador puede significar el fracaso en su tarea educativa, y muy particularmente en el caso de la enseñanza en régimen de integración en donde el tutor carece, a veces, de conocimientos sobre estos temas y casi siempre de tiempo suficiente para esperar, insistir y probar distintas estrategias capaces de vencer la inconstancia del niño.

En cambio, el conocimiento de esta realidad ayuda a que el educador recurra a estrategias diversas, a que no saque conclusiones demasiado rápidas sobre las posibilidades de aprendizaje del niño, y a que sepa cuándo debe mantener la tarea y cuándo debe cambiarla, sepa mantener la estructura y el tiempo de aprendizaje sin dejarse “conmover” por las estrategias “cariñosas” del alumno. Esto será particularmente necesario en las primeras

sesiones pedagógicas en las que es el niño el que trata de “examinar” o “poner a prueba” la capacidad y experiencia del educador (Troncoso, 2003).

Se comprende que esta aparente inconstancia en la actitud motivadora dificulta la consolidación del aprendizaje. La profesora Wishart (2002) llega a afirmar que, si no se aborda este problema con reflexión y acierto, conforme los niños con síndrome de Down crecen pueden aumentar su resistencia a tomar la iniciativa para aprender por sí mismos: es decir, mostrarán mayor pasividad, esperando a que les lleguen las oportunidades de aprendizaje en lugar de tomar la iniciativa, buscar tales oportunidades y aprovecharlas.

Como compañeros en su proceso de aprendizaje, es importante que estemos alertas ante estas formas de conducta, y que no fomentemos inconscientemente sus intentos de evitar las dificultades que surgen en el aprendizaje. En ese sentido, quedan algunas cuestiones por resolver:

- comprender por qué ciertas conductas de apoyo de la madre ejercen efectos diferentes en su hijo con síndrome de Down, si se comparan con los efectos en otros niños
- identificar cuál es el juego interactivo más eficaz y enseñar a las madres estrategias de motivación
- elaborar guías sencillas y asequibles que permitan a los padres aplicar estas estrategias
- identificar igualmente en las escuelas cuáles son las mejores estrategias de interacción para que los niños se mantengan en sus tareas y consigan mejores rendimientos en sus aprendizajes.

2. Conclusión y sugerencias

Los niños con síndrome de Down muestran motivación; pero en su inicio ésta parece más

débil, más inconstante y menos robusta cuando se tienen que enfrentar a tareas más dificultosas, menos agradables. Entonces tienden a desarrollar conductas que traten de desanimar o distraer a sus padres o educadores. Si eso persiste y el educador no lo contrarresta con sus recursos, puede resultar extraordinariamente negativo en el proceso educativo y en el aprendizaje a largo plazo. Ciertamente, aceptar y claudicar ante esa aparente falta de motivación reducirá las expectativas de vida autónoma y creativa en la adolescencia y en la edad adulta.

La acción educativa para el desarrollo de la motivación es un continuo que se inicia desde las primeras etapas de la vida y continúa. Los resultados se obtienen, pero no siempre de manera inmediata (Troncoso, 1992; 1994; 1995). Se ofrecen estas propuestas educativas:

- Respetar al niño y adolescente.
- Proponerle las actividades con confianza en él y con ilusión.
- Avisarle con tiempo de los posibles cambios: o porque se acaba el tiempo o porque se considera que la tarea ya está acabada.
- No cambiar de instrucciones con mucha frecuencia.
- No dar grandes explicaciones verbales sobre la tarea a realizar.
- Proponer tareas asequibles. Ofrecer ayuda si es posible.
- Proponer un refuerzo positivo como “premio” cuando realice lo propuesto.
- Conforme el niño crece y madura, darle pequeñas explicaciones y razonamientos, bien fundamentados, sobre la conveniencia del cambio o de la tarea a realizar.
- Darle tiempo suficiente para que comprenda la instrucción, la procese, elabore su respuesta y la muestre.
- Evitar siempre una imposición violenta o abusando de la autoridad, o del tamaño, o de la fuerza verbal y física del adulto.

- Avisar de una alternativa negativa para él, si se mantiene en su actitud. Cumplir con dicha alternativa si hay una oposición que no tiene justificación
- Mantener la calma y mostrar confianza al niño, diciéndole que en la próxima ocasión “seguro que lo entiende y está dispuesto a colaborar”.
- Perseverar en una actitud semejante en todos los ámbitos en los que se mueve el niño. Tiene que existir coherencia habitual.

3. Evolución posterior de la motivación en el síndrome de Down

3.1. ¿Qué nivel de motivación alcanzará?

La primera pregunta que nos hacemos es: Esto que hemos apreciado en sus primeros años, ¿nos indicará el nivel de motivación que podrá desarrollar después?

Los primeros años van marcados por la lentitud, asincronía y retraso en el desarrollo de su cerebro, y ello repercute en el desigual establecimiento del marco estructural en el que deben conformarse su conducta, sus reacciones, el establecimiento de normas y valores. De ahí que la dirección normativa de padres y profesores va a ser decisiva en esos primeros años en los que se van a establecer y consolidar las formas básicas de la motivación y de las conductas (Troncoso, 1990; 1991). Si el niño sabe que existen determinados límites, que va a haber exigencias claras, ajustadas, eso sí, a sus características, pero exigencias al fin y al cabo que van a “tirar” de él y no dejarlo parado, aunque le disgusten, irá elaborando su propia conciencia de lo que puede y no puede hacer y, sobre todo, de lo que debe y no debe hacer. Fijémonos que no es un proceso de “adquisiciones académicas”: actuará y aprenderá lo que realmente pueda aprender. Lo fundamental aquí es que conozca e interiorice

la realidad de que hay cosas que debe hacer, que debe aprender, en las que debe intervenir, porque de ellas se derivan resultados que le benefician a él y a las personas más próximas a las que quiere.

Es un proceso lento: lo es con todos los niños y lógicamente lleva más tiempo y exige más constancia en quienes tienen problemas de desarrollo y de comprensión. Saber involucrar el lado afectivo de la inteligencia y del pensamiento en esta tarea, va a ser un factor decisivo precisamente porque la tensión afectiva del niño con síndrome de Down es alta.

Hemos de estar convencidos, pues, que la educación y promoción de la motivación interna de las personas con síndrome de Down es tarea necesaria, importante, valiosa... y rentable; ya que permite que, al llegar a la adolescencia y a la juventud, el interesado disponga de un recurso sólido y bien trabajado para ir avanzando durante ese período, siempre más agitado.

En un estudio longitudinal realizado en 25 niños con síndrome de Down se vio que la motivación medida como persistencia en la tarea es una característica estable a lo largo de la infancia, y predice la actuación académica (Gilmore y Cuskelly, 2009). El estudio mostró que la persistencia medida a los 4-6 años predecía sus logros académicos en lectura y cálculo analizados a los 11-15 años, incluso después de tener en cuenta sus capacidades cognitivas.

¿En qué grado ayudan todos estos hallazgos? Esta demostración de la estabilidad de las conductas motivacionales desde la infancia y los años preescolares hasta la adolescencia tiene importantes consecuencias de cara a los programas de intervención temprana. Es importante que los padres, los profesionales de estos programas y los maestros comprendan que el exceso en su directividad y en prestar ayuda por parte del adulto con demasiada rapidez pueden en realidad debilitar la motivación del niño.

Es también importante que los padres y maestros sepan que los niños con síndrome de Down en edad escolar no están menos motivados o son menos persistentes en la resolución de problemas o en situaciones de aprendizaje que los demás niños de *similar edad mental*. Sucede, sin embargo, que en las clases ordinarias de integración los niños con síndrome de Down suelen convivir con compañeros de *similar edad cronológica*, y aparecerán por tanto diferencias en el nivel de motivación que el maestro habrá de tener en cuenta. Es el nivel cognitivo el que habrá de marcar la actitud a seguir.

Los padres y maestros necesitan dar suficiente tiempo a los niños a la hora de trabajar en una tarea antes de prestarles ayuda. Es importante que los niños sean capaces de experimentar la satisfacción que reporta su propio éxito, es decir, cuando ellos han conseguido algo por sí mismos. Una buena manera de trabajar por parte del adulto es que planifique tareas que conduzcan al éxito, a base de dividir las en pasos pequeños pero alcanzables.

3.2. ¿En qué grado las expectativas que nos hacemos ante una persona con síndrome de Down influyen sobre su grado de motivación?

Cada vez estamos más convencidos de la enorme influencia que tiene sobre nuestra conducta la visión que los demás se forman de nosotros, para bien o para mal. Por varios motivos.

Si los padres o maestros desconfían de lo que el niño pueda conseguir, el nivel de exigencia que apliquen caerá y cederá ante los primeros fracasos, y no insistirán mediante un cambio inteligente de estrategias. Es decir, los primeros inmotivados van a ser precisamente los educadores. Pero, además, nuestra actitud, nuestra conducta y nuestra forma de actuación —¡hasta nuestro semblante y nuestros gestos!— son captados con extraordinaria precisión por la persona con síndrome de Down, las interioriza y establece de inmediato el

grado de autoexigencia y de motivación. Cuando una y otra vez, a lo largo de meses y aun de años, el niño percibe la desconfianza y la poca estima con la que los adultos más próximos a él le tratan, es él mismo quien baja la guardia, quien acepta su fracaso antes, incluso, de iniciar el intento.

Hay muchas maneras de mostrar esa desconfianza y baja estima. La más tosca —que, desgraciadamente, observamos— es la riña constante o el repetido comentario peyorativo que del niño hacemos en su presencia. Hay otra en la que caemos con frecuencia: la de adelantarnos a hacer por él lo que bien podría aprender poco a poco. Es la llamada inutilidad aprendida.

Ya se ha explicado el valor que tienen el premio y la gratificación a la hora de establecer las coordenadas de la motivación. El primer premio que uno recibe es la constatación de la satisfacción que su conducta origina en las personas a quienes ama o en quienes le rodean, le observan y lo evalúan. Por ese motivo, como educadores de personas con síndrome de Down habremos de incorporar un conjunto de ideas que nos ayuden en nuestra acción promotora de la motivación (Troncoso 1999, 2000):

- a) Es preciso que los niños y jóvenes con síndrome de Down desarrollen un correcto nivel de autoestima.
- b) Para ello, somos nosotros los primeros que deberemos estimarlos y valorarlos.
- c) De entrada, alcanzan mucho más de lo que a primera vista parece (si tenemos en cuenta sus problemas de lenguaje, su inconstancia, etc.). Por consiguiente, hemos de tender a poner alto el listón de nuestras expectativas: ya la realidad se encargará de hacerlo descender un poco, si es preciso.
- d) Hemos de ser rápidos y constantes en la expresión de nuestro reconocimiento sobre sus valores y sus logros.

- e) Hemos de hacerles sentir nuestra felicidad y agrado por el hecho de que estén con nosotros y a nuestro lado.

Todo ello no significa que no reconozcamos sus fallos y limitaciones, y que se los hagamos ver y comprender y se los corriamos. Pero ha de hacerse con delicadeza y con inteligencia; eligiendo el momento para la reflexión (el mejor momento para él... y para nosotros, libres del enfado inmediato); con pocas palabras, bien dichas para que las entienda; no un sermón o un conjunto de tópicos. Cuanto más claras sean nuestras expectativas y más positivamente se reflejen en nuestros modos y maneras de tratar al niño, mayores serán las oportunidades de que vayan estableciendo las bases íntimas de su motivación interior.

Es así como irá adquiriendo conciencia de su propia valía y, en función de las nuevas exigencias que aparecen conforme va creciendo y haciéndose adulto, incorporará patrones de actitud y de conducta que han de hacerle un ciudadano feliz consigo mismo y socialmente responsable y aceptado. Nuestra motivación interna es consecuencia ineludible del conocimiento y la confianza en nuestras propias posibilidades. Se tenga o no síndrome de Down.

3.3. ¿En qué grado sus limitaciones –para aprender, para adaptarse, para mantener relaciones– influyen sobre el desarrollo y dirección de su motivación?

Es una pregunta que tiene un alto contenido porque nos sitúa en el nivel de realismo necesario. Todo nuestro aprecio por la persona con síndrome de Down y nuestra admiración por el esfuerzo que realiza para superar sus dificultades no ocultan la realidad de las limitaciones que, en diverso grado, muestran en su capacidad de adaptación, planificación, ejecución, etc. Quizá su conducta, tantas veces tan natural, nos hace olvidar que, en efecto, tienen “necesidades

especiales” en sus modos de aprender, de retener lo aprendido, de establecer relaciones, de saber guardar el equilibrio en la conducta, etc. Estas limitaciones influyen directa o indirectamente sobre el desarrollo de la motivación. ¿Por qué?

Por diversos motivos. La conciencia que tiene de sus fracasos, de sus deseos por conectar con sus compañeros en un régimen de igualdad y de reciprocidad que casi nunca consiguen, de vivir como los demás, son motivos para el desaliento y la pérdida de motivación que se agudizan cuando los años de la adultez transcurren sin especiales acontecimientos que les estimulen y hagan atractiva su vida. Esto significa que hace falta cambiar muchas actitudes y formas de comportamiento, en ellos y en nosotros, adaptadas a cada etapa de su vida. Pero antes y con mucha mayor profundidad, deben integrar el convencimiento de que son seres humanos dotados de una dignidad incuestionable y reconocida –con hechos, no con declaraciones–, y que las limitaciones forman parte integrante de toda persona.

Descendiendo de la esfera de los principios a la tierra de las realidades, es el desarrollo constante y sistemático de sus capacidades cognitivas, de su capacidad adaptativa, de sus habilidades sociales, de su capacidad de superación, lo que les va a dotar de más recursos a corto y largo plazo. Todo eso tiene un método cuya puesta a punto y aplicación sistemática son los que están consiguiendo que más y más personas con síndrome de Down alcancen grados crecientes de autonomía, de disfrute de oportunidades, de participación activa en la sociedad. La satisfacción que ello ocasiona retroalimenta positivamente la conducta y fomenta la motivación del individuo.

3.4. Las nuevas generaciones ¿tienen mayores oportunidades para mejorar su grado de motivación?

El cambio sustancial promovido en la orientación de la crianza y educación de las personas

con síndrome de Down permite contestar positivamente a esta pregunta. Hemos modificado en buena parte –no toda, ni siempre– nuestras actitudes, hemos incrementado nuestras expectativas y ampliado nuestras perspectivas, sabemos que se les puede exigir más porque rinden más y mejor, y sus vidas ya están siendo más realizadas y completas. Y ello repercute de forma inmediata en la motivación que muestran.

Es preciso que los objetivos que alcanzamos en los jóvenes adultos que ya han disfrutado de esta nueva orientación educativa sean dados a conocer a los padres y educadores de las nuevas generaciones, para que se sientan más seguros y deseosos de seguir trabajando. También ellos necesitan ser motivados. La motivación es contagiosa, tanto más cuanto más avalada está por una realidad vivida y experimentada.

Bibliografía

- Casey BJ, Getz S, Galvan A. The adolescent brain. *Develop Rev* 2008; 28: 62-77.
- Ferguson, ED. *Motivation. A Biosocial and Cognitive Integration of Motivation and Emotion*. Oxford University Press, New York 2000.
- Flórez J. Canal Down21 2004. En: <http://www.down21>.
- Gilmore L, Cuskelly M. A longitudinal study of motivation and competence in children with Down syndrome: early childhood to early adolescence. *J Intellect Disabil Res* 2009; 53: 484-492.
- Gilmore, L & Cuskelly, M. Observational assessment and maternal reports of motivation in children and adolescents with Down syndrome. *Am J Intellect Develop Disabil*. 2011; 116, 153-164
- Gilmore L, Cuskelly M, Jobling A, Hayes A. Maternal support for autonomy: relationships with persistence for children with Down syndrome and typically developing children. *Res Develop Disabil*; 30: 1023-1033.
- Glenn S, Dayus B, Cunningham CC, Horgan M. Mastery motivation in children with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*. 2001; 7: 52-59.
- Mars RB, Sallet J, Rushworth MFS, Yeung N (eds). *Neural Basis of Motivational and Cognitive Control*. MIT Press, Cambridge (MA) 2012.
- Somerville LH, Casey BJ. Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr Opin Neurobiol* 2011; 20: 236-241.
- Troncoso MV. Educación para la autonomía de las personas con síndrome de Down. En: *Síndrome de Down y Educación*. Eds. J Flórez, MV Troncoso. Masson y Fundación Síndrome de Down de Cantabria, Barcelona 1991, pág. 64-69.
- Troncoso MV. El desarrollo de las personas con síndrome de Down: Un análisis longitudinal. *Siglo Cero* 1999; 30 (4): 7-26.
- Troncoso MV. El proceso continuo de la integración. *Rev Síndrome de Down* 2000; 17: 39-40.
- Troncoso MV. La evolución del niño con síndrome de Down: de 3 a 12 años. *Rev Síndrome de Down* 2003; 20: 55-59.
- Troncoso MV. La intervención como principio educativo. *Rev Síndrome de Down* 1990; 7: 27.
- Troncoso MV. Problemas y soluciones en la educación de las personas con síndrome de Down. En: *Síndrome de Down: Para llegar a ser una persona autónoma*. Fundación Catalana Síndrome de Down, Barcelona 1992; pág. 405-414.
- Troncoso MV. Programación educativa en el niño con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 1995; 12: 7-11.
- Troncoso MV. Programas de estimulación temprana. En: *Bases psicopedagógicas de la educación especial*. En: S Molina ed. Editorial Alfíl, Alcoy 1994.
- Wishart JG. Learning in young children with Down syndrome: public perceptions, empirical evidence. En: M Cuskelly, A Jobling, S Buckley, eds. *Down Syndrome: Across the Lifespan*. London, Whurr Publishers 2002

El mundo de las emociones

El mundo de las emociones

Nunca como en esta época se ha destacado tanto la importancia que cobra el mundo emocional en el desarrollo y funcionamiento del mundo cognitivo (Panksepp, 1998). Y de qué manera la experiencia de las emociones y sentimientos influye sobre nuestra percepción de la realidad y sobre nuestra toma de decisiones. Por eso, al ir analizando las piezas que conforman el entramado de las bases cerebrales de la cognición, hemos de incorporar también el mundo cerebral que subyace en la vida emocional, y analizar de qué modo sus redes neuronales invaden y se incorporan en el funcionamiento de las redes neuronales que rigen los procesos mentales.

I. El entramado cerebral del mundo emocional

Hemos destacado que la atención y la motivación son bases imprescindibles de la memoria y la cognición, como elementos fundamentales para la recogida, retención y evocación de la información procedente del exterior y de nuestro propio interior. Pues bien, atención y motivación se encuentran profundamente condicionadas por la experiencia emocional (Anderson, 2005). Toda la arquitectura del cerebro muestra amplias vías de circulación para que exista una buena interacción e integración de la información; es decir, la estructura proporciona un adecuado sustrato para que la información fluya de manera coordinada, algo que caracteriza a las conductas

complejas tales como las que se desarrollan en los seres humanos, en especial cuando se han de tomar decisiones en las que influyen factores de diversa magnitud. Lógicamente, esta arquitectura ha de incluir también a las regiones cerebrales que están fuertemente vinculadas con el mundo emocional, como es el caso de las estructuras subcorticales: el hipotálamo y la amígdala. Pero también ha de incluir el telencéfalo basal, dada su influencia decisiva en los procesos de vigilia, así como las cortezas prefrontal lateral y orbitofrontal, y la ínsula (Mesulam, 2000; Fuster, 2008; Yeo et al., 2011).

Bien se puede afirmar con Pessoa (2014) que las regiones implicadas en los circuitos emocionales se encuentran entre las más ampliamente conectadas del cerebro, comprometiendo de este modo a áreas diferentes y distantes en un proceso que podríamos denominar “cuasi-global”. Y es que los procesamientos emocionales atañen en ocasiones a mecanismos que invaden amplios territorios cerebrales, mediante los cuales movilizan recursos tanto mentales como corporales relacionados con las operaciones perceptivas, motoras y cognitivas. En ese sentido, los conceptos de emoción y motivación pueden llegar a confundirse.

Aunque el *hipotálamo* ha estado considerado históricamente como ejecutor exclusivo de procesos descendentes o efectores, relacionados con el sistema nervioso autónomo (vegetativo), sabemos actualmente que se encuentra conectado

ampliamente y de forma bidireccional con la corteza cerebral. De él parte una importante proyección directa a todo el manto cortical; además emite un conjunto de proyecciones indirectas a la corteza a través de sus conexiones con el telencéfalo basal, el tálamo y la amígdala. De este modo, su influencia directa alcanza a la corteza prefrontal medial (corteza infralímbica, prelímbica y cíngulo anterior) y a la corteza insular. En consecuencia, el hipotálamo no es sólo el origen de funciones de control que consideramos básicas, sino que queda comprometido en un sistema de conectividad bidireccional que alcanza la corteza y otras estructuras subcorticales, lo que le permite participar en la integración de un amplio abanico de señales.

El *telencéfalo basal* comprende un conjunto heterogéneo de estructuras próximas a las superficies medial y ventral del cerebro. Entre ellas se encuentra el núcleo basal magnocelular que contiene el núcleo basal de Meynert y otros grupos celulares, el núcleo accumbens, etc. De estas estructuras surgen proyecciones colinérgicas y GABAérgicas que se expanden a lo largo y ancho de todo el cerebro: corteza visual, parietal, cingulada, frontal (regiones laterales y ventrales), insular, así como el hipocampo y la amígdala. Semejante expansión explica que sus efectos sean también de naturaleza “expansiva”: vigilancia, estado de alerta, atención. El telencéfalo basal recibe, a su vez, influencias provenientes de la corteza cerebral, de la amígdala, el hipotálamo y varios grupos celulares del tronco como son el dopaminérgico del área tegmental ventral o el noradrenérgico del locus coeruleus. Estos dos últimos adquieren particular trascendencia a la hora de elegir o resaltar determinadas propiedades de ciertos estímulos, como son los relacionados con los elementos gratificantes o placenteros, tanto endógenos como exógenos.

Pero, sin duda, la *amígdala* es quien ocupa dentro del cerebro emocional un lugar prominente por su extraordinaria capacidad de conectar con toda la corteza cerebral y de recibir directa

o indirectamente toda la información sensorial (Morrison y Salzman, 2010) (figura 10-1). Ella misma es una estructura compleja que contiene no menos de doce núcleos interconectados entre sí. Proyecta a todos los lóbulos corticales y a la subcorteza, y recibe la influencias de toda la información sensorial. Por su extensa conexión con la corteza prefrontal, ésta recibe la más rica información sensorial ya procesada e integrada, lo que en cierto modo facilitará a dicha corteza la selección que haya de hacer para proceder a llevar a cabo una determinada tarea ejecutiva: decisión, planificación, etc. Esto significa que la preselección en la amígdala ayuda —o condiciona— la decisión prefrontal (Pessoa, 2014). En este diálogo o equilibrio entre amígdala y corteza prefrontal se fundamenta buena parte de la interacción entre el mundo de las emociones y el mundo de la cognición y la función ejecutiva.

Debe tenerse en cuenta que esta interacción es bidireccional, lo que significa que también la experiencia y la evaluación previa de acontecimientos, prendidas en los correspondientes cónitos que se han ido estableciendo y reafirmando, han de influir sobre la selección o importancia que la amígdala pueda dar a los correspondientes flujos informativos que a ella acceden. E incluso pueden influir sobre el control del sistema nervioso autónomo. En ese sentido, la corteza prefrontal, cingulada, orbitofrontal y de la ínsula anterior muestran amplias interconexiones con diversos núcleos de la amígdala.

Aun cuando las estructuras subcorticales como el hipotálamo y la amígdala se han visto tradicionalmente implicadas en la emoción, resulta cada vez más evidente que el alto grado de su conectividad las dota de un gran potencial para interactuar con las estructuras corticales y subcorticales implicadas en la cognición, incluidas las funciones cognitivas superiores. También nuestra comprensión de la conectividad de la corteza prefrontal ha evolucionado, porque sabemos que amplios sectores prefrontales están fuertemente conectados con núcleos del tronco

cerebral responsables de controlar procesos vegetativos y endocrinos. Estos sectores están igualmente conectados con la amígdala, participando en circuitos ascendentes y descendentes que conforman una integración vertical de la información. Así es como se complementa la otra comunicación: la horizontal que se realiza mediante las vías cortico-corticales (por ejemplo, la fronto-parietales).

2. Las interacciones entre lo emocional y lo cognitivo

Intencionadamente hemos dedicado particular atención a describir la compleja arquitectura que permite considerar la existencia de la miríada de redes funcionales, en las que se integran sensaciones, percepciones, memorias, comparaciones, emociones, decisiones. La inteligencia emocional ha pasado a convertirse en el gran reclamo de la acción humana, y no faltan quienes tratan de distinguirla —advertida o inadvertidamente— como un contrapeso o alternativa a la «otra» inteligencia, la que más o menos trata de ser valorada con los clásicos test de inteligencia que terminan en una puntuación, el controvertido CI. Pero lo que la realidad de las redes funcionales arriba señaladas nos indica es que el entramado de redes fundamenta nuestra inteligencia como una compleja realidad donde elementos diferentes aportan su propia vida en interdependencia entre sí (Anderson et al., 2013; Yarkonio et al., 2010; Delcos et al., 2011). La inteligencia de un ser humano es una, con diferentes prismas en su visión, con diferentes y cambiantes predomios según los tiempos y los diversos contextos. En el mundo de la discapacidad intelectual, esta concepción adquiere dramática importancia porque, de manera simplificada y por referirnos a sus protagonistas más significativos, se establece un diálogo bidireccional corteza prefrontal-amígdala en donde resulta lógico que la pérdida de territorio de uno de los protagonistas sea ocupado por el otro.

Tradicionalmente, existe una tendencia a describir la cognición y la emoción como entidades que se antagonizan mutuamente, interfiriéndose una a la otra. Así ocurre en ocasiones. Pero las modernas técnicas de neuroimagen funcional demuestran que existen muchas interacciones entre ambas que no encajan en una simple relación de contraposición. Más bien, hay que pensar que las señales cognitivas y emocionales se combinan a través de sus complejas redes funcionales en la corteza prefrontal, de modo que ambas contribuyen a desarrollar una actividad e iniciar una conducta. Se trata de un modelo de integración que puede adaptar diversas formas. De hecho, la corteza prefrontal lateral, cuyo papel en la cognición queda fuera de toda duda, es también un lugar importante en el que convergen señales emocionales y cognitivas (Duncan y Owen, 2000). Es decir, en muchos casos la naturaleza cognitiva o emocional de los procesos mentales queda como difuminada.

Por otra parte, la capacidad que presenta la información emocional para influir sobre la realización de una tarea determinada es evidente, pudiendo modificar el curso de una ejecución. Pero esta capacidad de interferencia de ningún modo es absoluta: depende de la demanda que condiciona la tarea. Con otras palabras, cuando la decisión de ejecución o el objetivo propuesto son fuertes y quedan firmemente establecidos, la información emocional resulta incapaz de interferir o alterar el curso de la tarea. No se puede afirmar, como en ocasiones se hace, que el poder de las emociones supera al del conocimiento; los estudios experimentales demuestran que depende de cada situación concreta, de cada contexto, de cada experiencia pasada, de la historia personal (Somerville y Casey, 2010). En definitiva, en la interacción emoción-cognición queda inscrita la biografía personal.

Sin duda, la *motivación* y los sistemas de *gratificación* o premio se inmiscuyen y penetran en la conformación de una conducta determinada. Se ha afirmado que la motivación actúa mediante un

efecto de activación generalizada; sin embargo se ha comprobado que la motivación actúa de forma especializada, selectiva: puede influir sobre la ejecución de unas tareas y no de otras. Dependerá de la red funcional de neuronas que se establezca (Engelman et al., 2009), y de su eventual interacción e integración con las redes que sustentan el estado emocional y la función ejecutiva. De la misma manera, la propia gratificación, a través de sus mecanismos y sistemas mesencefálicos, se circunscribe frecuentemente a un determinado sector de la conducta en función del placer que esta misma proporciona al individuo: conductas relacionadas con el apego emocional, la comida, las drogas, el poder, el dinero, etc.

Como afirma Fuster (2014) (la cursiva es nuestra), «una decisión es el resultado de la evaluación, en la corteza, de múltiples inputs procedentes de diversos cógnitos activos, estímulos ambientales e impulsos internos. Cada uno lleva un distinto peso o grado de exigencia que depende de su pertinencia a un objetivo. Ese peso se traduce a sí mismo o consiste en la fuerza sináptica de input que va a los sustratos de acción. *La opción entre alternativas, que es la esencia de la libertad para decidir, depende de la fuerza de los diversos inputs en competencia o en cooperación que llegan en un momento dado a una repartida red de acción centrada en la corteza prefrontal*». Recordemos que para Fuster, un cógnito es una red de ensamblajes de células corticales o de redes más pequeñas que representan, como unidad, un elemento de memoria o de conocimiento. Esta unidad se compone de episodios sensoriales, motores y emocionales experimentados al mismo tiempo o casi al mismo tiempo (v. Recuadro I del capítulo II).

Cuando asumimos la perspectiva de redes funcionales para comprender el funcionamiento de la interacción cognitivo-emocional, comprendemos mejor la importancia que adquiere la cada vez mejor conocida arquitectura del cerebro, arriba descrita, y hasta qué punto sus diversas áreas y territorios conforman un todo debido al entramado de las múltiples conexiones directas

e indirectas (Zuo et al., 2012). Cuando decimos que «sólo ve lo que le interesa», o «todo depende del color que se mira», estamos expresando algo más que una opinión simbólica. Porque, efectivamente, existe una amplia conexión entre la amígdala y la corteza visual; de modo que la actividad amigdalara asociada a un determinado contexto emocional puede velar o, por el contrario, realzar una concreta imagen visual (Padmala y Pessoa, 2011). Calcúlese, pues, hasta qué punto los procesos mentales ejecutivos asociados a la corteza prefrontal han de verse sometidos a las extensas influencias de las regiones más implicadas en las tareas emocionales.

En conclusión, desde la perspectiva del funcionamiento cerebral basado en redes, resulta cada vez más difícil descomponer las funciones mentales en lo que es emoción y lo que es cognición. Más bien, siguiendo las propuestas de Pessoa (2014) y los planteamientos de Fuster (2014), habremos de favorecer la idea de que la base neural de la emoción y la cognición está gobernada no tanto por las propiedades intrínsecas de lugares específicos sino por las interacciones entre múltiples regiones cerebrales. Emoción y cognición, en ese sentido, son sistemas funcionalmente integrados; de modo que cada uno se ve impactado continuamente, en mayor o menor grado, por la intensidad con que el otro opera: la organización puntual de los sistemas y cógnitos sustituye al concepto estrictamente localista.

3. La emotividad en el síndrome de Down

Cuando se intenta describir el fenotipo más característico de las personas con síndrome de Down, en su imagen de conducta y personalidad y más allá de sus limitaciones cognitivas y de estereotipos comunes, no es infrecuente señalarles como individuos que poseen en diverso grado ciertas cualidades: disposición agradable, gran corazón, bondad, amabilidad, satisfacción fácil, lealtad,

felicidad por sus logros. Emilio Ruiz, en un artículo ampliamente difundido (Ruiz, 2011) destacaba un conjunto de cualidades que deberíamos aprender de ellos; entre otras, amar la vida, disfrutar de lo cotidiano, amar de forma desinteresada, sintonizar con los sentimientos de los demás. Los testimonio de los padres y hermanos, superado el desconcierto inicial en el momento del nacimiento, suelen coincidir en señalar la bondad, la simpatía, la ternura que evocan al menos en las primeras etapas de la vida (Skotko et al., 2011a, b). Y son las propias personas con síndrome de Down, ya adultas, quienes mayoritariamente indican la felicidad que sienten en sus vidas (Skotko et al., 2001c). Se aprecia, pues, en general y con las debidas excepciones, una tendencia a que la tonalidad que define a la persona con síndrome de Down, al margen de su discapacidad intelectual, está marcada por una referencia constante a la riqueza de su mundo emocional.

Si nos atenemos a lo que hemos expuesto en la sección primera del capítulo, la cuestión va mucho más allá de confirmar si existe o no una base real de lo que para muchos puede aparecer como un simple estereotipo. Desgraciadamente, los exámenes y estudios de imagen funcional del cerebro, que tan jugosos frutos nos han proporcionado para vislumbrar y definir la dinámica interactiva entre el mundo de lo cognitivo y el mundo de lo emocional en la población normativa, apenas existen en el campo del síndrome de Down. Y en ese sentido, nos vemos obligados a partir, por un lado, de los datos estrictamente estructurales del cerebro que nos indican la arquitectura de las áreas y núcleos cerebrales; y por otro, de los estudios neuropsicológicos que observan y analizan la conducta y las experiencias personales, comparándolas unas veces con la población normativa y otras con la población que presenta discapacidad intelectual de etiología distinta a la del síndrome de Down.

Los estudios de carácter estructural señalan unánimemente, como se ha mostrado en los capítulos 3 y 4, que en los cerebros síndrome de Down

existe una reducción, de intensidad variable según cada individuo, en las diversas regiones de la corteza prefrontal. Esta reducción es ya detectable en las primeras etapas de la vida, y se debe fundamentalmente a la disminución de la celularidad neuronal así como a la reducción del tamaño de sus prolongaciones dendríticas. Eso significa que hay un empobrecimiento relativo de las redes funcionales en que dichas neuronas participan; es decir, hay un fallo o brecha en un eslabón tan fundamental como es la corteza prefrontal, a la hora de fundamentar determinados elementos de carácter cognitivo y ejecutivo. Las consecuencias neuropsicológicas son ampliamente expuestas en los capítulos 7, 9, 11 y 12.

En clara contraposición, la estructura y arquitectura de núcleos subcorticales en el cerebro síndrome de Down se mantienen normales. En ninguno de los estudios se aprecia reducción de la amígdala o del hipotálamo. Es cierto que hay reducción neuronal en algunos de los núcleos basales del telencéfalo, como es el núcleo de Meynert y sus proyecciones colinérgicas, o en el locus coeruleus del troncoencéfalo con sus proyecciones noradrenérgicas; pero esto ocurre en etapas maduras de la vida de la persona con síndrome de Down, como consecuencia de la progresiva hipotrofia que marca el envejecimiento precoz.

Así las cosas, se puede afirmar que en el síndrome de Down existe un desequilibrio estructural entre las regiones asociadas a la vertiente emocional y las relacionadas con la vertiente cognitiva y ejecutiva, en beneficio de las primeras. Con otras palabras, la influencia de lo emotivo puede primar sobre otras influencias, de modo que la conducta resultante, como expresión final de la inteligencia global del individuo, se ve marcada por la influencia emocional, y ésta tendrá un mayor peso en la última decisión.

Tal interpretación se ve corroborada por el único estudio de resonancia magnética funcional del que tenemos noticia, en el que se analiza la

conectividad funcional en reposo entre estas estructuras cerebrales. Pujol et al. (2015) analizaron la conectividad funcional en reposo mediante resonancia magnética funcional en cerebros de 20 personas con síndrome de Down con una media de edad de 24 años, comparándola con la de otras 20 personas sin síndrome de Down de similar edad. Comprobaron que en los cerebros de la población con síndrome de Down la conectividad funcional era mayor en la amígdala/ región temporal anterior y en el aspecto ventral de las cortezas frontal y cingulada anterior que en los cerebros de la población normativa, mientras que la conectividad era inferior en la corteza prefrontal dorsal y las cortezas cingulada posterior e ínsula posterior. Es decir, en las personas con síndrome de Down en situación de reposo, hay una actividad de base mayor en las regiones más involucradas en la interacción emocional-cognitiva, y menor en las regiones más implicadas en las funciones ejecutivas.

4. Consecuencias

Es posible que todo este conjunto de datos nos arroje luz para comprender determinadas conductas que observamos en las personas con síndrome de Down a lo largo de su vida, desde la infancia hasta la edad adulta. Es sorprendente el salto cualitativo que se observa en los familiares quienes, con frecuencia, tras la fuerte impresión inicial debida al nacimiento del niño, comentan clara y rotundamente sobre la bondad, la sonrisa y la dulzura que el niño manifiesta. La riqueza afectiva se muestra ya durante los primeros años en la facilidad para la sonrisa, las conductas de apego traducidas en abrazos ofrecidos indiscriminadamente a cualquier persona, los gestos de complicidad afectiva con quien le obliga a realizar una tarea que le cuesta o no le satisface, para tratar de evitarla. Suple con el lenguaje corporal lo que no puede expresar verbalmente por sus dificultades de lenguaje y comunicación oral.

Todo ello tiene evidentes implicaciones de carácter social, pedagógico y educativo. Complacer y felicitar la buena disposición ayuda a construir la personalidad y promover la autoestima. En ocasiones habrá que frenar y educar la expresión de los afectos; otras veces, a través de ellos, se promoverán mejor la motivación, la atención y el interés para realizar y mantener una determinada tarea.

A partir de esta desigual contribución entre lo afectivo y lo cognitivo/ejecutivo, se derivan varios aspectos en los que debemos profundizar. Es frecuente escuchar a padres y educadores sobre la resistencia con que niños y jóvenes con síndrome de Down se resisten a dejar una actividad que estaban realizando para cambiar a otra. Es algo que también se ha incorporado a sus estereotipos, en forma de terquedad o tozudez. Cuando se embarca en una tarea y su realización le satisface, se siente a gusto con ella, le interesa, afectivamente le llena; de lo contrario notaríamos signos de rechazo, cansancio, distracción. La actividad cerebral asociada a esa experiencia afectiva alcanza un nivel contra el cual resulta difícil que la reflexión originada por una orden de cambio de tarea pueda superar. La facultad de inhibir una acción en marcha es propiedad inherente a la función ejecutiva dependiente de la corteza prefrontal, como se explica en el capítulo 12, que analiza rápidamente la necesidad y razones para el cambio, aunque no le guste. El desequilibrio entre lo afectivo y lo cognitivo explica esta forma de comportamiento que resulta necesario educar.

Son bien conocidas también la persistencia y la fuerza con que mantienen en el tiempo determinadas imágenes, agradables o desagradables (memoria selectiva); los pensamientos asociados al amigo imaginario; el duelo por la desaparición de una persona querida; las conductas obsesivas hacia una determinada persona (amigo, novio real o imaginario, cuidador). Hechos que en ocasiones se manifiestan en cambios radicales de conducta que no siempre somos capaces de identificar e interpretar. Todos ellos contienen una carga afectiva y emocional que acapara y

utiliza la riqueza que le ofrece su propia arquitectura cerebral.

Por otra parte, debemos considerar que la especial sensibilidad afectivo-emocional puede quedar velada por su dificultad de expresión verbal y por su menor capacidad para tomar la iniciativa, declarar sus preferencias o su estado de ánimo. Hemos de reflexionar sobre lo que deben herir las muestras de rechazo y de discriminación que detectan, la falta de una línea positiva y coherente que le ayude a elaborar su identidad, las expresiones negativas incluso sobre la oportunidad de su nacimiento y el valor de sus vidas, la carencia de relaciones afectivas. Sin duda, muchos de los problemas de conducta que observamos —con frecuencia ante determinadas exigencias— se deben a la respuesta que dan a una sensibilidad que está siendo particularmente herida y maltratada.

5. La cognición social en el síndrome de Down

No es infrecuente escuchar sobre la habilidad que muestran las personas con síndrome de Down para detectar los estados de ánimo de quienes conviven o con los que tratan e interesarse por ellos, o para apreciar la cualidad positiva o negativa del ambiente en que se encuentran. Los niños con síndrome de Down, se afirma, son muy sociales y tienen un buen don de gentes. Si los procesos sociales son el principal hilo conductor del desarrollo cognitivo en los niños con desarrollo normal, ¿cómo reconciliar, entonces, la naturaleza aparentemente extrovertida de los niños con síndrome de Down con su lento desarrollo cognitivo? Sospechamos que el desajuste entre el desarrollo progresivo de las áreas cerebrales relacionadas con lo socioemocional, y el desarrollo demorado y lento de las relacionadas con lo cognitivo, puede dificultar o entorpecer los beneficios de una fluida cognición social. Cebula et al. (2010) revisaron críticamente el estado

actual de nuestros conocimientos sobre la cognición social en las personas con síndrome de Down. De su trabajo extraemos las principales observaciones.

Se define la cognición social como la capacidad de dar sentido a, o captar el sentido de, otras personas (Kunda, 1999), y por tanto de planificar y ejecutar adecuadas respuestas en los contextos sociales diarios. Es preciso distinguir los procesos de nivel bajo (aunque esenciales) inducidos *perceptivamente*, de las habilidades más complejas inducidas *cognitivamente*. Los primeros aparecen tempranamente en el niño como episodios de conexión emocional, para ir posteriormente a interacciones de creciente complejidad apoyadas fundamentalmente en las habilidades de comunicación y lenguaje. Pero más adelante los niños desarrollan su capacidad interpretativa: los demás tienen intenciones, pensamientos, creencias y emociones que influyen en su conducta y en el modo de interactuar con ellos. Estas habilidades del desarrollo requieren un cierto grado de interpretación por lo que son denominadas habilidades socio-cognitivas.

Muchos de los primeros estudios sobre las habilidades sociales de los niños con síndrome de Down tuvieron lugar en las décadas de los setenta y ochenta del pasado siglo. En muchos aspectos, se comprobó que el desarrollo en estas primeras etapas es muy similar al de los demás niños en términos de la secuencia con la que afloran las primeras habilidades (Cicchetti y Beeghley, 1990). Pero se veía que también existían sutiles diferencias en el modo en que atienden al mundo social que los rodea, diferencias que bien podrían influir sobre el desarrollo de habilidades socio-cognitivas posteriores, más complejas, como son el reconocimiento de las emociones, la teoría de la mente y la empatía.

La *mirada mutua* con sus cuidadores (cómo se cruzan las miradas del uno con la del otro) surge de manera lenta en los niños con síndrome de Down, si bien a lo largo del primer año, conforme los demás niños se centran en ese mundo más vasto

social y físico que los rodea y la mirada mutua comienza a disminuir, continúa manteniéndose a un alto nivel (Berger y Cunningham, 1981; Carvajal e Iglesias, 2000). Esta persistencia de la atención hacia las personas puede indicar un mayor grado de su propia sociabilidad (Ruskin et al., 1994), pero puede indicar también una menor capacidad para desplazar su atención de forma eficiente hacia las personas, los objetos y el ambiente.

Aunque los bebés con síndrome de Down desarrollan la *atención conjunta o compartida* (la capacidad de dirigir su mirada en la dirección en la que otros miran o señalan), su adquisición se consigue más lentamente que en los demás bebés (Legerstee y Weintraub, 1997). Incluso cuando los bebés son capaces de iniciar episodios de atención compartida, tienden a pasar más tiempo como participantes pasivos, compartiendo su atención entre los objetos y los adultos más que coordinando la atención mediante señales dirigidas a los objetos propiamente. Estas diferencias pueden hacerse más marcadas con la edad.

A partir de la segunda mitad del primer año en adelante, los niños con desarrollo normativo desarrollan gradualmente la capacidad de usar *gestos no verbales*, como los de *señalar o preguntar*. Éstos ayudan a la adquisición del lenguaje y abren todo un mundo de posibilidades para aprender acerca de los objetos y de las personas, dentro del ambiente que les rodea. En general, se ha visto que los niños con síndrome de Down utilizan los gestos de señalar y de preguntar de forma competente para comunicarse con los demás. Pero, de nuevo, se aprecian sutiles diferencias, particularmente en los gestos para preguntar, haciendo los niños con síndrome de Down menos gestos espontáneos que sus compañeros de su misma edad mental (Mundy et al., 1988; Franco y Wishart, 1995; Fidler et al., 2005).

Se acepta ampliamente que *la imitación de los demás* es una conducta crucial para el aprendizaje durante los primeros años. El mismo John L. Down (1866) llamó la atención sobre la capacidad de los

niños con síndrome de Down para imitar a otros, y ciertamente, numerosos estudios sugieren que éste puede ser un punto relativamente fuerte. Sin embargo, existen marcadas diferencias en el crecimiento de la imitación vocal a lo largo de los 3 primeros años de vida de estos niños, con un claro enlentecimiento en la adquisición de hitos clave conforme avanza la edad (Dunst, 1990), así como en el modo de utilizar la imitación, cuando se han de aplicar estrategias de imitación para solucionar tareas cognitivas en situaciones en las que sería más apropiado y tendría más éxito utilizar estrategias más independientes y de dirección cognitiva, tal como lo hacen niños de desarrollo ordinario y de nivel cognitivo comparable. Este “sesgo” imitativo puede deberse a una predisposición para atender a los aspectos sociales del mundo, más que a los no sociales (Wright et al., 2006).

Otro instrumento socio-cognitivo importante para interactuar y aprender a partir de los demás es la *referencia social*, es decir, la capacidad para utilizar las señales emocionales que emiten los demás para interpretar contextos compartidos. Los niños con síndrome de Down pueden hacer menos miradas de referencia social y más cortas que los demás niños, siendo a menudo sus propias respuestas incongruentes con las reacciones afectivas de sus padres (Kasari et al., 1995).

Todo este conjunto de datos sugiere que, incluso en las primeras etapas de su vida, los niños con síndrome de Down pueden tener dificultades en el reconocimiento de las emociones, así como en el uso que hacen de esa información para guiar su propia conducta.

En la edad escolar se ha comprobado también una cierta dificultad para el *reconocimiento de la emoción*, en ejercicios que emplean emparejamiento de fotografías o muestras de rostros para reconocer algunas de las expresiones faciales fundamentales de la emoción; por ejemplo, en el reconocimiento del miedo, la sorpresa y el enfado (Wishart y Pitcairn, 2000; Kasari et al., 2001; Williams et al., 2005; Wishart et al.,

2007a), hallazgos similares a los descritos también en adultos (Hippolyte et al., 2008). Aunque las dificultades encontradas han sido relativamente sutiles, si se compara con las de grupos bien emparejados de niños con desarrollo normal, se aprecian ciertas diferencias en este aspecto importante de la comprensión social.

En otras áreas de la percepción y conocimiento social, como es el dominio de la *teoría de la mente*, los estudios sugieren que los escolares con síndrome de Down pueden experimentar dificultades en este dominio, si bien son menos obvias y más sutiles que las que se ven en los niños con autismo (Yirmiya et al., 1996; Zelazo et al., 1996; Kasari y Sigma, 1997; Abbeduto et al., 2001; Binnie y Williams, 2002).

En conjunto, pues, los estudios hasta la fecha sugieren que, mientras parece que el desarrollo socio-cognitivo en el síndrome de Down se despliega de un modo semejante al que se ve en el desarrollo del resto de los niños, aunque a una velocidad más lenta, existen también algunas diferencias cualitativas importantes. A pesar de la frecuente afirmación de que tienen predisposición a ser sociables, se aprecian sutiles diferencias que existen en todo un espectro de habilidades socio-cognitivas, desde la primera infancia en adelante. Estas diferencias se dan en combinación con dificultades para desarrollar estrategias eficientes orientadas a la realización de tareas, en tareas que tienen por objeto la resolución de problemas (Wishart, 1993, 1996; Kasari y Freeman, 2001), dificultades para mantener una conducta dirigida hacia un objetivo (motivación), en tareas que suponen un reto para bebés y niños pequeños (Glenn et al., 2001, pero v. también resultados de contraste en Gilmore et al., 2003, a edades algo mayores), y niveles más bajos de motivación, medida mediante puntuaciones de los padres desde la infancia a los primeros años escolares (Ruskin et al., 1994; Glenn et al., 2001; Gilmore et al., 2003). Tomados en su conjunto, estas diferencias pueden explicar, al menos parcialmente, las diferencias que se observan en

las interacciones con sus compañeros o con los adultos en contextos tanto sociales como educativos (p. ej., Wishart et al., 2007b).

Dada la importancia que ha adquirido la educación escolar integrada, resulta especialmente importante analizar la naturaleza y grado de las interacciones con sus compañeros de aula. Wishart et al. (2007b) estudiaron el modo en que solucionaban los problemas tres grupos de niños emparejados por su capacidad de ejecución: niños con desarrollo normal, niños con discapacidad intelectual inespecífica y niños con síndrome de Down en forma colaboradora. En función de la ejecución individual pre-test en una tarea de elección de formas, se formaron parejas de colaboración en la que uno de los miembros era ligeramente más capaz de elegir que el otro, aunque esto no se les explicó a los niños. Después de tener una sesión en colaboración (trabajando conjuntamente en una tarea de selección de muebles), las puntuaciones individuales post-test de la selección mostraron una mejoría significativa en los miembros de habilidad más baja de las parejas en las que ambos tenían un desarrollo normal, y en los miembros de mayor habilidad de las parejas en las que ambos niños tenían una discapacidad intelectual. Pero ninguno de los miembros mejoró significativamente en las parejas en las que uno de ellos tenía síndrome de Down y el otro una discapacidad intelectual inespecífica, lo que sugiere que la sociabilidad atribuida a los niños con síndrome de Down no apoyaba necesariamente ni su aprendizaje ni el de su pareja en este contexto socio-cognitivo concreto. De hecho las interacciones se caracterizaron por mostrar bajos niveles tanto de comunicación social como de comunicación relacionada con la tarea, con los compañeros a veces trabajando simplemente en paralelo sobre su tarea. La interacción colaboradora estuvo claramente más limitada y fue iniciada menos frecuentemente por parte del miembro con síndrome de Down.

No se ha investigado suficientemente todavía el grado en que las dificultades en el desarrollo

socio-cognitivo impacta sobre las interacciones con los compañeros en edades más avanzadas, pero hay constancia de que en la adolescencia, muchos chicos con síndrome de Down experimentan soledad, incluso en la escuela y en ambientes comunitarios en los que se trata de que haya inclusión (D'Haem, 2008). Sólo una minoría de muchachos mantiene auténticas amistades, algunos tienen amigos imaginarios bien entrados en la adolescencia, y bastantes prefieren con frecuencia su propia compañía a la de otros (Buckley y Sacks, 1987; Byrne et al., 1988; Sloper et al., 1990; Carr, 1995; Dykens y Kasari, 1997; Cuckle y Wilson, 2002).

Las importantes dificultades de habla y lenguaje que acompañan al trastorno cognitivo incrementan las dificultades interpersonales del individuo. En una gran encuesta a padres de niños con síndrome de Down, más del 95% informó que las personas de fuera de la familia tenían dificultades para comprender el habla de su hijo (Kumin, 1994; Buckley y Sacks, 1987). De ahí la necesidad de incrementar las estrategias para aumentar la inteligibilidad del habla y el funcionamiento ordinario en la escuela, en las líneas claramente indicadas por Kumin (2014).

En resumen, es esencial comprender mejor las causas y los perfiles de desarrollo de las dificultades socio-cognitivas en el síndrome de Down si se desea aplicar intervenciones bien dirigidas a objetivos concretos. El equivocado concepto de que la cognición social es buena, especialmente si se compara con otras formas de discapacidad intelectual, no hace más que entorpecer el análisis y la búsqueda de soluciones. Tomando como base, una vez más, el modelo neurobiológico que demuestra el desigual desarrollo de las estructuras cerebrales que contribuyen a la sociabilidad afectiva y a la cognición, hemos de aceptar las dificultades que surgen cuando ambas han de interactuar. Tiene que haber un emparejamiento entre ellas que permita aprovechar la fortaleza de una para compensar la debilidad de la otra. Tal es el reto al que se enfrenta la acción educativa, en la que han de intervenir todos los agentes que acompañan a cada persona con síndrome de Down

a lo largo de su desarrollo. Y es la base sobre la que se fundamentan los programas dedicados a desarrollar sus habilidades sociales (Ruiz, 2010) y su inteligencia emocional (Cuadrado, 2005).

Bibliografía

- Abbeduto L, Pavetto M, Kesin E, Weissman MD, Karadottir S, O'Brien A. et al. The linguistic and cognitive profile of Down syndrome: evidence from a comparison with fragile X syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 2001; 7: 9-15.
- Anderson AK. Affective influences on the attentional dynamics supporting awareness. *J Exp Psychol General* 2005; 134: 258-281.
- Anderson ML, Kinnison J, Pessoa L. Describing functional diversity of brain regions and brain networks. *Neuroimage* 2013; 73: 50-58.
- Berger J, Cunningham CC. Development of eye contact between mothers and normal versus Down syndrome infants. *Develop Psychol* 1981; 17: 678-689.
- Binnie LM, Williams JM. Intuitive psychological, physical and biological knowledge in typically developing preschoolers, children with autism and children with Down's syndrome. *Brit J Develop Psychol* 2002; 20: 343-359.
- Buckley SJ, Sacks BI. *The Adolescent with Down Syndrome: Life for the Teenager and Family*. Portsmouth Polytechnic Institute, Portsmouth UK 1987.
- Byrne EA, Cunningham CC, Sloper P. The children and their parents. En: *Families and Their Children with Down's Syndrome: One Feature in Common* (eds EA Byrne, CC. Cunningham & P Sloper), pp. 48-64. Routledge, London. 1988
- Carr J. *Down 's Syndrome: Children Growing Up*. Cambridge University Press, Cambridge 1995.
- Carvajal F, Iglesias J. Looking behavior and smiling in Down syndrome infants. *J Nonverbal Behavior* 2000; 24: 225-236.
- Cebula KR, Moore DG, Wishart JG. Social cognition in children with Down's syndrome: challenges to research and theory building. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 113-134.

- Cicchetti D, Beeghly M (eds). *Children with Down Syndrome: A Developmental Perspective*. Cambridge University Press, New York 1990.
- Cuadrado P. Inteligencia emocional. Canal Down21, 2005. En: <http://www.down21.org/>
- Cuckle P, Wilson J. Social relationships and friendships among young people with Down's syndrome in secondary schools. *Brit J Special Education* 2002; 29: 66-71.
- D'Haem J. Special at school but lonely at home: an alternative friendship group for adolescents with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 2008; 12, 107-111.
- Delcos F, Iordan AD, Delcos S. Neural correlates of emotion-cognition interactions: a review of evidence from brain imaging investigations. *J Cogn Psychol* 2011; 23: 669-694.
- Down J. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital Clinical Lectures and Reports* 1866; 3: 259-262.
- Duncan J, Owen AM. Common regions of the human frontal lobe recruited by diverse cognitive demands. *Trends Neurosci* 2000; 23: 475-483
- Dunst CJ. Sensorimotor development. En: *Children with Down Syndrome: A Developmental Perspective* (eds D. Cicchetti & M. Beeghly), pp. 180-230. Cambridge University Press, New York 1990.
- Dykens EM, Kasari C. Maladaptive behaviour in children with Prader-Willi syndrome, Down syndrome and non-specific mental retardation. *Am J Ment Retard* 1997; 102: 228-237.
- Engelman JB, Damaraju EC, Padmala S, Pessoa L. Combined effects of attention and motivation on visual task performance. *Transient and sustained motivational effects*. *Front Human Neurosci* 2009; 3: doi: 10.3389/neuro.09.004.2009
- Fidler DJ, Philofsky A, Hepburn SL, Rogers SJ. Non-verbal requesting and problem-solving by toddlers with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2005; 110: 312-322.
- Franco F, Wishart JG. The use of pointing and other gestures by young children with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1995; 100: 160-82.
- Fuster JM. *The Prefrontal Cortex*, 4ª ed. London, Academic Press 2008.
- Fuster JM. *Cerebro y Libertad. Los cimientos cerebrales de nuestra capacidad para elegir*. Barcelona, Ariel 2014.
- Gilmore L, Cuskelly M, Hayes A. A comparative study of mastery motivation in young children with Down's syndrome: similar outcomes, different processes? *J Intellect Disabil Res* 2003; 47: 181-190.
- Glenn S, Dayus B, Cunningham C, Horgan M. Mastery motivation in children with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 2001; 7: 52-59.
- Hippolyte L, Barisnikov K, van der Linden M. Face processing and facial emotion recognition in adults with Down syndrome. *Am J Men Retard* 2008; 113: 292-306.
- Kasari C, Sigman M. Linking parental perceptions to interactions in young children with autism. *J Autism Develop Disord* 1997; 27: 39-57.
- Kasari C, Freeman S, Mundy P, Sigman MD. Attention regulation by children with Down syndrome: coordinated joint attention and social referencing looks. *Am J Ment Retard* 1995; 100: 128-136.
- Kasari C, Freeman SFN. Task-related social behavior in children with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2001; 106: 253-264.
- Kumin L. Intelligibility of speech in children with Down syndrome in natural settings: parents' perspective. *Perceptual Motor Skills* 1994; 78: 307-13.
- Kumin L. Síndrome de Down: Habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. Fundación Iberoamericana Down21, santander 2014. En <http://www.down21materialdidactico.org/libroHabilidadesTempranasComunicacion/index.html>
- Kunda Z. *Making Sense of Other People*. Bradford/MIT Press, Cambridge, MA 1999.
- Legerstee M, Weintraub J. The integration of person and object attention in infants with and without Down syndrome. *Infant Behav Develop* 1997; 20: 71-82.
- Mesulam M-M. Behavioral neuroanatomy: large-scale networks, association cortex, frontal syndromes, the limbic system, and hemispheric specializations. En: M-M Mesulam, ed. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*, 2ª ed. New York, Oxford Univ Press, 2000.
- Morrison SE, Salzman CD. Re-valuing the amygdala. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20: 221-230.

- Mundy P, Sigman M, Kasari C, Yirmiya N. Nonverbal communication skills in Down syndrome children. *Child Develop* 1988; 59: 235-249.
- Padmala S, Pessoa L. Reward reduces conflict by enhancing attentional control and biasing visual cortical processing. *J Cogn Neurosci* 2011; 23: 3419-3432.
- Panksepp J. *Affective Neuroscience: The Foundation of Human and Animal Emotion*. New York, Oxford Univ Press 1998.
- Pessoa L. *The Cognitive-Emotional Brain: From Interactions to Integration*. Cambridge, MA. The MIT Press 2014.
- Pujol J, del Hoyo L, Blanco-Hinojo L, de Sola S, et al. Anomalous brain functional connectivity contributing to poor adaptive behavior in Down syndrome. *Cortex* 2015; 64: 148-156.
- Ruiz E. Habilidades sociales. Canal Down21 2010. En: <http://www.down21.org/>
- Ruiz E. Tenemos tanto que aprender: lo que nos enseñan las personas con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2011; 28: 130-139.
- Ruskin EM, Kasari C, Mundy P, Sigman M. Attention to people and toys during social and object mastery in children with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1994; 99: 103-111.
- Skotko BG, Levine SP, Goldstein R. Having a son or daughter with Down syndrome: perspectives from mothers and fathers. *Am J Med Genet A*. 2011a; 155A: 2335-2347.
- Skotko BG, Levine SP, Goldstein R. Having a brother or sister with Down syndrome: perspectives from siblings. *Am J Med Genet A*. 2011b; 155A: 2348-2359.
- Skotko BG, Levine SP, Goldstein R. Self-perceptions from people with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011c; 155A: 2360-2369.
- Sloper P, Turner S, Knussen C, Cunningham C. Social life of school children with Down's syndrome. *Child: Care, Health, Develop* 1990; 16: 235-251.
- Somerville LH, Casey BJ. Developmental neurobiology of cognitive control and motivational systems. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20: 236-241.
- Williams KR, Wishart JG., Pitcairn TK, Willis DS. Emotion recognition in children with Down syndrome: investigation of specific impairments and error patterns. *Am J Ment Retard* 2005; 110: 378-392.
- Wishart JG. The development of learning difficulties in children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1993; 37: 389-403.
- Wishart JG. Avoidant learning styles and cognitive development in young children with Down's syndrome. En: *New Approaches to Down Syndrome* (eds B Stratford, P Gunn), pp. 173-205. Cassell, London 1996.
- Wishart JG, Pitcairn TK. Recognition of identity and expression in faces by children with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2000; 105: 466-479.
- Wishart JG, Cebula KR, Willis DS, Pitcairn TK. Understanding facial expressions of emotion in children with intellectual disabilities of differing aetiology. *J Intellect Disabil Res* 2007a; 51: 551-563.
- Wishart JG, Willis DS, Cebula KR, Pitcairn TK. Collaborative learning: a comparison of outcomes for typically developing and intellectually disabled children. *Am J Ment Retard* 2007b; 112: 361-374.
- Wright I, Lewis V, Collis G. Imitation and representational development in young children with Down syndrome. *Brit J Develop Psychol* 2006; 24: 429-450.
- Yarkonio T, Poldrack RA, Van Essen DC, Wager TD. Cognitive neuroscience 2.0: Building cumulative science of human brain function. *Trends Cognit Sci* 2010; 14: 489-496.
- Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011; 106: 1125-1165.
- Yirmiya N, Solomonica-Levi D, Shulman C, Pilowsky T. Theory of mind abilities in individuals with autism, Down syndrome, and retardation of unknown etiology: the role of age and intelligence. *J Child Psychol Psychiat* 1996; 37: 1003-1014.
- Zelazo PD, Burack JA, Benedetto E, Frye D. Theory of mind and rule use in individuals with Down syndrome: a test of the uniqueness and specificity claims. *J Child Psychol Psychiat* 1996; 37: 479-484.
- Zuo XN, Ehmke R, Mennes M, Imperati D et al. Network centrality in the human functional connections. *Cerebral Cortex* 2012; 22: 1862-1875.

Capitolo 11

La memoria

La memoria

I. LAS BASES DE LA MEMORIA

I. Aspectos conceptuales

La memoria es un elemento fundamental del desarrollo cognoscitivo de la misma manera que lo son la percepción, la atención, el razonamiento o el lenguaje (Anderson, 1990; Howes, 1990). El estudio del desarrollo de la memoria ha sido una de las áreas de investigación más activas dentro de la psicología evolutiva después del lenguaje, y ello se debe al gran interés por entender los procesos y actividades cognitivas que la generan.

No es fácil precisar la etapa en que se inicia el desarrollo de la memoria; se cree que, coincidiendo con el desarrollo del lenguaje, la memoria empieza a organizar y a almacenar datos para que puedan ser después recuperados. Percibir de manera selectiva, razonar, clasificar y en general avanzar hacia conceptos más complejos son procesos que se dan junto con la maduración del cerebro, de las bases neurales que la sustentan, y la iniciación de los procesos de memoria, como ocurre también con el desarrollo de los demás procesos cognoscitivos.

Desde un punto de vista neuropsicológico se define la memoria como una función neurocognitiva que permite registrar, codificar, consolidar, retener, almacenar, recuperar y evocar la información previamente almacenada (Flórez, 1999). Mientras

que el aprendizaje es la capacidad para adquirir nueva información, la memoria es la capacidad para retener la información aprendida de modo que pueda ser evocada. De esta definición de memoria se desprende que existen multitud de procesos necesarios para que el funcionamiento de la memoria sea óptimo, así como también son necesarias varias estructuras neurales tanto corticales como subcorticales que fundamentan y sustentan esos procesos. En efecto, puesto que la memoria es una función supramodal, no unitaria, depende del funcionamiento integrado de numerosos circuitos que se localizan en distintas estructuras del sistema nervioso central.

2. Formas de memoria

A lo largo de la historia del estudio científico de la memoria, unos teóricos han acentuado sus aspectos estructurales, otros los procesos mnésicos implicados y otros los sistemas diferentes de memoria que existen en el cerebro humano (Atkinson y Shiffrin, 1968; Craik y Lockhart, 1975; Squire, 1987, 1992, 2009; Roediger, 1990; Tulving y Schacter, 1994).

Desde una aproximación cognitiva, William James (1842-1910) fue uno de los pioneros en el estudio de la memoria y ofreció la primera clasificación

de la memoria en tres modalidades: primaria, secundaria y terciaria. Esta clasificación inspiró el desarrollo de las clasificaciones actuales de la memoria. Más adelante, en la década de los 50, las ideas de Broadbent (1958) sobre la atención sirvieron de antecedente para el *modelo modal* o multi-almacén de Atkinson y Shiffrin (1968) que ha sido uno de los más conocidos e influyentes para explicar el funcionamiento de la memoria. Su modelo entendía la memoria desde una concepción *estructural*, como una estructura que almacena información y la recupera cuando es necesario. El modelo modal o estructural proponía que el procesamiento de la información se produce de una manera secuencial a lo largo de tres estructuras: a) el almacén sensorial, b) el almacén a corto plazo o memoria a corto plazo, y c) el almacén a largo plazo o memoria a largo plazo.

Hablamos de *memoria sensorial* para referirnos a almacenes de gran capacidad y duración muy limitada en los que se retiene brevisimamente información sensorial (fracciones de segundo) que llega en paralelo a partir de diversas modalidades sensoriales, por ello se le llama modal. Se trata de un tipo de memoria muy próxima a la percepción. Las memorias sensoriales más estudiadas hasta el momento han sido la visual o memoria icónica y la auditiva o memoria ecoica, y tienen la función de almacenar rápidamente toda la información posible en bruto para que esté disponible para su procesamiento posterior. Lo que no queda en el almacén sensorial, se pierde irremediamente.

Dedicaremos una mayor atención a los otros dos tipos de memoria: la memoria a corto plazo y la memoria a largo plazo.

2.1. Memoria a corto plazo. Memoria operativa (*working memory*)

En la *memoria a corto plazo*, una fracción de la información pasa del almacén sensorial a esta nueva estructura llamada almacén a corto plazo

o memoria a corto plazo, donde se evalúa si la información es pertinente y si vale la pena enviarla al almacén más permanente (almacén a largo plazo). Por tanto, tiene como funciones la retención, el procesamiento y la consolidación de la información. Este tipo de memoria, según el modelo modal, tiene una capacidad limitada ya que sólo puede guardar hasta 7 unidades de información (letras, palabras, números, etc.) y su duración es limitada. La información se estructura mediante procesos diversos de codificación que pueden ser verbales, visuales, semánticos, etc.

El modelo estructural de memoria concedía gran importancia al almacén de memoria a corto plazo o estructura de memoria que sirve para mantener activa la información unos cuantos segundos mientras el sistema realiza otras tareas cognitivas. A partir de los modelos estructurales, en la década de los 70 surgieron los modelos *funcionales*, cuyo mayor representante fue el modelo *working memory* ideado por Baddeley y Hitch (1974). Su denominación ha sido traducida al español de distintas formas: memoria de trabajo (Navalón et al., 1989), memoria en funcionamiento (Sebastián, 1983) o memoria operativa (Ruíz Vargas, 1991). Nos inclinamos por el término memoria operativa. Propusieron en este modelo que la memoria a corto plazo, en lugar de ser una memoria unitaria, estaba formada por múltiples subsistemas y formalmente la definieron como un sistema de capacidad limitada, que es capaz de almacenar y manipular la información, necesaria para el desempeño de tareas complejas, tales como el *aprendizaje, la comprensión, la resolución de problemas y el razonamiento*. Con este modelo, los autores pretendían dar una visión coherente sobre la memoria a corto plazo y sus funciones de almacén temporal y procesal, junto con su participación en tareas cognitivas que el ser humano lleva a cabo, como las ya citadas.

El modelo de Baddeley y Hitch (1974) se ha convertido en una referencia común en psicología

de la memoria y, especialmente, en la psicología cognitiva actual. Este constructo ha sustituido el tradicional concepto de *memoria a corto plazo* por la idea de un mecanismo activo denominado *memoria operativa, funcional o activa*.

Tal y como hemos definido anteriormente, la memoria a corto plazo se refiere al tipo de memoria involucrada en la retención de una pequeña cantidad de información durante un período de pocos segundos. Para algunos autores, memoria a corto plazo y memoria de trabajo u operativa no son términos equivalentes ya que atribuyen al primero su carácter pasivo y destacan del segundo su carácter activo. Sin embargo, Baddeley (1999) asimila ambos términos considerando que la memoria a corto plazo representa no uno, sino un conjunto complejo de subsistemas interactivos, al cual engloba bajo el término *working memory*. Además, la tendencia actual se inclina a considerar la memoria como un proceso activo y, en este sentido, el constructo que mejor la representa sería el de memoria activa u operativa y al cual nosotros nos acogemos en este capítulo.

El término de **memoria operativa** se aplica a un sistema de capacidad limitada, que es capaz de almacenar y manipular información necesaria para el desempeño de tareas complejas, tales como el aprendizaje, la comprensión, la resolución de problemas y el razonamiento. Daneman y Carpenter (1980) definieron las tareas de memoria operativa, como aquellas que simultáneamente requerían capacidad de almacenamiento temporal y capacidad de manipulación de la información. Este tipo de memoria interesa especialmente por su probable implicación en las diferencias individuales observadas respecto a las principales habilidades cognitivas y en relación a distintos dominios y competencias. Desde un punto de vista evolutivo, la memoria operativa se ha considerado como uno de los aspectos claves involucrados en el desarrollo cognitivo y en los procesos de aprendizaje. Por tanto, se entiende como *memoria operativa* la

que se encarga del control y el almacenamiento temporal de la información mientras está siendo procesada en el contexto de tareas cognitivas, especialmente en las más complejas, como el razonamiento, la comprensión lectora o la solución de problemas, gracias al mantenimiento y a la disponibilidad temporal de las informaciones. Se describe, por tanto, un sistema de memoria que permite mantener la información mientras está siendo procesada.

Bajo esta concepción, no es de extrañar que se considere fundamental la memoria operativa en los modelos vigentes sobre el funcionamiento intelectual, hasta el punto de que en las últimas décadas se viene estudiando como factor explicativo de primer orden en importantes campos; por ejemplo, en el *ámbito educativo*, en relación con los determinantes del desarrollo y el aprendizaje y, en el *ámbito clínico*, en relación con el deterioro cognitivo asociado al envejecimiento. Tanto es así, que en el estudio de la memoria operativa se destaca la importancia de otros procesos tales como son la atención, el lenguaje y el procesamiento consciente que conduce al aprendizaje.

En la propuesta inicial de Baddeley y Hitch (1974), el constructo *working memory* se trataba de un modelo multiunitario cuya estructura podía desglosarse en al menos tres componentes, que incluían dos sistemas subordinados, el *bucle articulatorio o fonológico* y la *agenda visuoespacial*, controlados por un tercer componente, el *ejecutivo central* (figura 11-1), componente que puede relacionarse con el *sistema atencional anterior* de Posner (1980) o el de Norman y Shallice (1986). Los dos primeros se diferenciaban entre sí por el tipo de información que procesan, pero también por las características de su operación. Así pues, estarían especializados en el mantenimiento y manejo de la información verbal y viso-espacial respectivamente; mientras que el ejecutivo central sería el subsistema encargado de controlar y coordinar el funcionamiento de los dos anteriores a través de una capacidad atencional de amplitud limitada.

En concreto, el bucle articulatorio o fonológico cobra especial importancia en la codificación de los aspectos fonético-articulatorios del lenguaje en la memoria operativa. Estaría formado por: a) un componente activo que consiste en un *proceso de control articulatorio* basado en el habla interna o repetición subvocal y que prolonga el mantenimiento del material verbal y, b) un componente pasivo o *almacén fonológico* que es un sistema de almacenamiento con capacidad para retener información de material verbal durante unos segundos. Estos dos subcomponentes del bucle fonológico operan tanto con el lenguaje oral cuando escuchamos hablar, como con el lenguaje escrito que recibimos cuando leemos. Este componente pretende dar una explicación a la importancia de la codificación del lenguaje en la memoria a corto plazo y esto significa que está directamente implicado en procesos tales como el aprendizaje de la lengua oral y escrita, así como en la comprensión del lenguaje y en la adquisición de vocabulario.

Posteriormente Baddeley (2000) propuso un nuevo componente, el almacén episódico (*episodic buffer*), que constituye un subsistema de almacenamiento limitado de información multimodal integrada en escenas, episodios, o modelos mentales (figura 11-2).

2.2. Memoria a largo plazo

Utilizamos el término memoria a largo plazo (MLP) para referirnos a la información que se almacena durante períodos considerables de tiempo, gracias a una codificación, seguida de un almacén organizado de carácter multimodal (semántica, espacial, temporal, afectiva). Facilita el aprendizaje y la consolidación de las informaciones en función de su importancia emocional y su repetición (Ruiz Vargas, 1994). La memoria a largo plazo, según el modelo estructural, tiene una capacidad “casi” ilimitada y la información se guarda indefinidamente. Su función es básicamente retentiva y práctica, puesto que guarda

información que es útil siempre. Almacena las propiedades semánticas de los estímulos, preserva también otro tipo de información (visual, musical, motora, etc.). Se considera como la base de datos en la que se inserta la información a través de la memoria operativa, para poder posteriormente hacer uso de ella.

Con el paso del tiempo, los investigadores fueron perdiendo interés en el modelo estructural o modal y surgieron otros enfoques en los años setenta y comienzo de los ochenta como el de los niveles de procesamiento (Craick y Lockhart, 1975) que explican el paso de la información de la memoria a corto plazo a la memoria a largo plazo y se basa en los procesos de codificación y almacenamiento, pero también en el proceso de recuperación. Afirman que la duración de la “huella” de memoria perdura en función de la forma de codificación. Una codificación superficial del material se olvida rápidamente, mientras que si es codificado de modo profundo y elaborado, será mejor retenido (Soprano y Narbona, 2007). Otros propusieron un esquema alternativo para el estudio de la memoria (Tulving, 1983) que se centran en la naturaleza de los procesos de codificación que tiene lugar en la memoria humana. Al abordar en la siguiente sección la neuroanatomía de la memoria, aportaremos y completaremos una visión más compleja, acorde con los fundamentos neurobiológicos más actuales.

Existen distintas y variadas clasificaciones de la memoria a largo plazo (figura 11-3). Squire (1992) propone que la memoria se divide, según el tipo de información, en dos grandes sistemas, declarativo o explícito y no declarativo o implícito, cada uno de los cuales incluiría a su vez otras formas de memoria. Por un lado, la *memoria declarativa o explícita* es aquella en la que se almacena información sobre hechos. Contiene información referida al conocimiento sobre el mundo y las experiencias vividas por cada persona (*memoria episódica*), así como información referida al conocimiento general, a conceptos extrapolados de situaciones vividas (*memoria*

semántica). Tener en cuenta estas dos subdivisiones de la memoria declarativa es importante para entender de qué modo la información está representada y es recuperada diferencialmente. La distinción inicial entre memoria semántica y episódica la propuso Tulving (1972) y Tulving y Schacter (1994). Por otro lado, la *memoria procedimental o implícita* sirve para almacenar información acerca de procedimientos y estrategias que permiten interactuar con el medio ambiente, pero que su puesta en marcha tiene lugar de manera inconsciente o automática, resultando prácticamente imposible su verbalización. La memoria procedimental puede considerarse como un sistema de ejecución, implicado en el aprendizaje de distintos tipos de habilidades que no están representadas como información explícita sobre el mundo. Consisten en una serie de repertorios motores (escribir) o estrategias cognitivas (hacer un cálculo) que llevamos a cabo de modo inconsciente.

Los innumerables estudios llevados a cabo con personas que tienen alguna alteración en la memoria, conducen a pensar que, aunque la participación cerebral en el proceso de la memoria es muy extensa, las distintas zonas no juegan el mismo papel.

3. Neuroanatomía de la memoria

La investigación en torno a la memoria ha cambiado y evolucionado notablemente en las últimas décadas. La aportación de nuevas disciplinas del ámbito de las neurociencias ha permitido profundizar en las bases neurales de la memoria y de esta forma entender mejor la relación de ésta con otros procesos cognitivos tales como la percepción, el lenguaje, el reconocimiento, la planificación, etc., dado que la capacidad de almacenamiento de cualquier sistema cognitivo es una parte integral de su capacidad para percibir, atender y razonar y, sin duda, entender la memoria.

Asimismo, no se puede estudiar la memoria sin relacionarla con el *aprendizaje* que, desde la neurociencia, se entiende como el proceso mediante el cual las experiencias generan modificaciones en el sistema nervioso del individuo y, consecuentemente, modifican sus formas de conocer y de comportarse. El individuo, a partir de sus experiencias de interacción, avanza en su desarrollo. Dichas experiencias intervienen decisivamente en sus futuras formas de respuesta, se fortalecen determinadas conexiones sinápticas y se crean otras nuevas. Las interconexiones cerebrales a modo de red que se van creando, registran, guardan y recuperan información mediante el aumento de probabilidad de activar una representación similar a la experiencia anterior. De esta forma, lo que se aprende constituye la *memoria*. Por todo ello, la experiencia es necesaria para que ciertas regiones neuronales generen cambios neuroquímicos y estructurales en el sistema nervioso que posibiliten la memoria a largo plazo.

¿Cuáles son los mecanismos neurales que nos permiten recordar nombres, caras, lugares, músicas e incluso ir en bicicleta, aunque esto último sea algo que hagamos muy de vez en cuando? Y ¿cuáles son las estructuras neurales que sustentan todo ese conjunto de memorias en nuestro cerebro? Hoy se sabe que amplias zonas cerebrales, interconectadas mediante redes neuronales con sus múltiples conexiones sinápticas, juegan un rol importante en la memoria (figuras 11-4 y 11-5) Baddeley et al., 1995; Goldman-Rakic, 1999; Petrides, 2000; Fuster, 2014).

Además de la intensa investigación experimental con animales que se ha realizado en torno al estudio de la memoria, en los últimos cincuenta años se han llevado a cabo numerosos estudios con pacientes que presentaban alteración en esta función cognitiva debido a una lesión cerebral y, todos ellos, hacen pensar que son varias las estructuras neurales que participan en los procesos de memoria (Aggleton y Brown, 1999; Brown y Aggleton, 2001).

3.1. La organización de la memoria y el conocimiento

Llegados a este punto, es preciso ofrecer una visión actualizada e integrada de cómo se van modelando en el cerebro las percepciones e influencias que van a convertirse en recuerdos y elementos de conocimiento. Para ello, nada mejor que seguir la exposición de Fuster en su libro *Cerebro y Libertad* (2014) con sus mismas

palabras. Por ello, hemos seleccionado y reunido en el recuadro I un conjunto de párrafos ofrecidos por Fuster con sus propias palabras. Su lectura es fundamental para poder profundizar en los mecanismos por los que se van conformando las unidades de memoria y los elementos de conocimiento, dentro del proceso de integración cerebral. Ello nos ayudará a comprender mejor y entender después las dificultades que encontraremos en el síndrome de Down.

RECUADRO I

Establecimiento y desarrollo de cognitos

Joaquín M. Fuster: Cerebro y libertad, 2014

*Cada recuerdo o elemento de conocimiento, a los que llamaremos **cognito**, (el conocimiento es también memoria, fundamentalmente memoria semántica) se define estructuralmente mediante una red de ensamblajes neuronales de la corteza cerebral que se ha formado en la experiencia vital mediante un proceso de coactivación; es decir, de activación simultánea de redes más pequeñas o de ensamblajes neuronales que representan los rasgos constituyentes de este recuerdo o elemento de conocimiento. En el origen de su formación hay dos principios biofísicos básicos comprobados en la corteza: 1) las células que están en contacto entre sí y se activan conjuntamente fortalecerán sus contactos sinápticos, de tal manera que, 2) más adelante transmitirán impulsos de una a otra con más facilidad que antes. Cuando dos impulsos de entrada («inputs») convergen al mismo tiempo en la membrana de una neurona de salida («output»), provocan cambios en esa membrana a fin de reducir el umbral (o sea, facilitación sináptica) para la futura transmisión de cualquier «input» a través de la célula «output». Éste es el fundamento del carácter asociativo de todo recuerdo y conocimiento. Como se ha dicho, «las células que se activan juntas, se cablean juntas».*

A medida que un recuerdo o un elemento de conocimiento se organiza en el cerebro con la experiencia vital y que proliferan sus vías asociativas, crece en la corteza de asociación donde forman recuerdos y elementos de conocimiento más complejos con lo que se vuelven cada vez más generales y más abstractos. Convergen, a su vez, con otros elementos preexistentes suscitados por estímulos sensoriales, emocionales y viscerales. De este modo, una vez fabricados, encuentran su nicho en una jerarquía cortical que va desde el recuerdo sensorial concreto en la corteza de asociación de rango más inferior, hasta el elemento abstracto de conocimiento que ocupa grandes extensiones de la corteza de asociación superior, donde convergen influencias procedentes de muchas fuentes.

Un elemento de conocimiento como es «manzana» consta de una red que, mediante experiencias anteriores, relaciona la representación neuronal de ciertas cualidades sensoriales o semánticas (color, forma, sabor) con una palabra o símbolo. Estas cualidades están representadas en redes más pequeñas, dentro o cerca de las áreas de asociación sensorial. Pero el cognito «manzana» está interconectado también por

la experiencia con elementos parcialmente coincidentes de recuerdo personales (la tienda preferida donde la compra). Conocimiento y memoria están absolutamente entremezcladas en la experiencia subjetiva y en la corteza cerebral, no se pueden ni se deben separar. Unas redes que los conforman están alojadas en otras redes de mayor tamaño; p. ej., red «manzana» en red «fruta»; la «tienda» donde la compra se aloja en «experiencias personales» como paseo, compra, vecinos.

De estas consideraciones se deduce que el tamaño y la complejidad de las redes que conforman memorias y elementos de conocimiento, los cógnitos, varían muchísimo. Algunos, como ocurre con en un recuerdo autobiográfico, unen elementos muy diversos que se extienden por varias áreas corticales contiguas o distantes, otros contienen información específica, sensorial o motora, y están circunscritas a áreas corticales pequeñas. De todo ello se pueden entresacar varias deducciones o conclusiones. 1) La absoluta complejidad de la estructura cognitiva de la corteza cerebral. 2) La dificultad de localizar recuerdos o conocimientos en su seno, pues las redes se encuentran muy repartidas, se solapan por confluencias parciales pero minuciosamente entrelazadas, de modo que comparten nódulos reticulares de asociación entre sí. 3) Es inmensa la variedad de «inputs» potenciales que van a nuestros cógnitos y, por tanto, a la libertad de la corteza para elegir entre ellos. La libertad estriba no sólo en la capacidad para seleccionar acciones sino también la capacidad para seleccionar la información que guiará esta acción: libertad, pues, en la percepción y en la acción.

Los estímulos activan de modo concomitante —por asociación— los cógnitos preexistentes (sensoriales, motores o ambos) formados en el pasado por los mismos estímulos u otros similares. De este modo, los estímulos nuevos amplían o, si no, modifican la experiencia vieja; es decir, los nuevos amplían o modifican los viejos. Es así como el conocimiento nuevo complementa, completa o sustituye al viejo.

Para la consolidación de recuerdos en la neocorteza, el hipocampo y demás partes del lóbulo temporal medial —en particular, la amígdala, corteza perirrinal y entorrinal, corteza parahipocampal— desempeñan un papel crucial. Estas estructuras actúan consolidando los recuerdos nuevos y facilitando la recuperación de recuerdos viejos. Sin la amígdala, en concreto, los recuerdos y los conocimientos carecen del poder recuperador y consolidativo del afecto y la emoción.

Un concepto importante a destacar aquí es que el almacenado código cognitivo de conocimiento, así como de memoria, es un código anatómico, definido conforme a relaciones en el espacio cerebral, no un código temporal. Está «escrito» en la corteza mediante fuerzas —conexiones— sinápticas entre neuronas afines. Por lo tanto es un código relacional que se vuelve funcional y se despliega en el tiempo cuando se usa en una función cognitiva como la memoria operativa, la percepción, el lenguaje o la adquisición de más conocimiento. Retenemos conocimiento recuperable en la medida en que nuestros cógnitos «pegan» neuronas con la suficiente fuerza sináptica. Esta fuerza sináptica depende de la solidez con que se formó: es la fuerza sináptica de la red. Y esto depende, a su vez, de la fuerza grabadora de la experiencia que lo formó, incluyendo la prominencia de los estímulos y/o las acciones que suscitaron la experiencia, sus repeticiones y la experiencia emocional.

Topografía general y jerarquización de los cógnitos. Aun cuando los cógnitos tienen fronteras difusas, existe un cierto orden topográfico, un cierto patrón impreciso y definido a grandes rasgos que nos permiten identificar, aunque sea de forma aproximada, los dominios corticales de diferentes

redes cognitivas en la corteza cerebral humana. Podemos identificar las áreas corticales en las que estas redes presentan la mayor concentración. Esta topografía viene determinada por dos factores que determinarán el análisis: el origen del cógnito en cuestión y la generalidad o grado de abstracción de la información que contiene.

En la corteza existen dos categorías de memoria en el sentido más amplio de la palabra memoria: la primera categoría se compone de cógnitos perceptuales, repartidos sobre todo por la parte posterior de la corteza (parietal, temporal y occipital). Abarca todos los cógnitos adquiridos mediante los sentidos. Esto incluye todas las experiencias sensoriales y todo lo aprendido a través de ellas: los estudios y las experiencias sociales. En suma, todos los recuerdos y los conocimientos adquiridos con alguno de los cinco sentidos. Se suman y adhieren a los cógnitos propios, innatos, evolutivos, de la memoria filética sensorial

La segunda categoría de memoria consta de los cógnitos ejecutivos: el conocimiento y el recuerdo de acciones, de hacer cosas, adquiridas por el organismo gracias a su experiencia de actuación sobre el entorno y otros seres humanos. Estos cógnitos ejecutivos están distribuidos sobre todo por las partes anteriores, frontales, de la corteza. Se suman y adhieren a la memoria innata, evolutiva, presente en las áreas motoras primarias, a la memoria filética motora.

Más allá de las cortezas primarias, el resto de la neocorteza, donde se formará la memoria individual, es la amplísima corteza de asociación: alberga los cógnitos de memoria personal. Al llegar al cerebro de forma simultánea, los estímulos portadores de elementos de conocimiento —tanto perceptual como ejecutivo— y recuerdos nuevos se relacionan de inmediato entre sí y se juntan con los cógnitos ya creados. Por tanto, el conocimiento nuevo entra en la corteza de asociación y encuentra su sitio ahí, donde por afinidad se unirá a redes viejas. Este nuevo conocimiento se consolidará bajo el control e influencia del hipocampo: le marcará su sello; pero el conjunto del proceso de adquisición de conocimiento y memoria será en buena medida autónomo, y tendrá lugar por asociación autoorganizadora. Por supuesto, esta grabación de conocimiento nuevo en redes viejas no se produce siguiendo caminos arbitrarios: siguen tractos de fibras propios de cada modalidad sensorial o motora, que cruzan las redes de la corteza, pasando de un área a otra, de las áreas sensoriales y motoras a las redes superiores, más profusamente interconectadas, de las cortezas de asociación. Hay una profunda interconexión y solapamiento de redes, marcados por sus propios intereses.

El ascenso jerárquico de la formación y depósito de recuerdos en áreas asociativas superiores y más amplias conduce a cógnitos gradualmente más abstractos: desde los que representan sensaciones y movimientos concretos hasta los que representan recuerdos perceptuales, reglas y planes de acción más amplios. Así, pues, en la corteza posterior habrá una paulatina transición: de la memoria perceptual a la memoria unimodal y plurimodal, a la memoria episódica, a la memoria semántica, a conceptos perceptuales y a conocimiento en la corteza de asociación superior. A la inversa, en la corteza frontal, existirá una transición gradual desde la representación de actos motores en la corteza motora hasta la representación de actos definidos por el objetivo y la trayectoria en la corteza premotora. Y además, en la corteza prefrontal, hasta programas y planes de acción así como cógnitos ejecutivos conceptuales, es decir, amplios conceptos de acción con objetivos.

3.2. La función del lóbulo temporal medial

Del conjunto de estructuras relacionadas con la memoria, el papel del hipocampo está siendo objeto de abundante debate actualmente (Nadel y Hardt, 2011); no sólo el hipocampo sino, en general, toda la llamada *memoria dependiente del lóbulo temporal medial* (LTM). Es ahí donde se encuentra una parte importante del cerebro límbico, concretamente el hipocampo, la amígdala y regiones afines (figura 11-5). Inicialmente se consideró que el hipocampo representaba contextos espaciales, no semánticos; de ahí su importancia en la memoria visuo-espacial y en la memoria episódica, que necesariamente requieren información contextual. La memoria semántica no exige ese contexto. El hipocampo aportaría una consolidación celular en los cambios estructurales de los engramas, lo que sería necesario para la consolidación de una información recientemente adquirida (al decir recientemente, puede incluir años). Pero una vez bien consolidado el proceso, las memorias más remotas ya no estarían ligadas a la servidumbre hipocampal. Por otra parte, tampoco la memoria a corto plazo y, dentro de ella, la memoria operativa necesitaría la actividad del hipocampo. Es decir, la memoria LTM se referiría exclusivamente a la memoria a largo plazo, preferentemente la episódica, que con el tiempo dejaría de depender del LTM.

Estas ideas parecen verse superadas por el análisis de casos clínicos con lesiones cerebrales, la experimentación animal, y el estudio con técnicas de neuroimagen funcional. En primer lugar, y empezando por uno de los procesos más tempranos dentro de la cascada informativa, la percepción, no se mantiene la idea de separar la percepción de la experiencia ya acumulada. Con otras palabras, y quizá a excepción de las muy tempranas experiencias vitales, la percepción va acompañada casi siempre de experiencias previas que se encuentran acumuladas y previamente comprometidas por la actividad de la memoria LTM; por consiguiente, las estructuras del lóbulo temporal medial no sólo se encuentran

funcionando en la memoria a largo plazo sino también en los procesos de la percepción y de la memoria operativa. Dentro del LTM, las distintas partes que lo componen pueden actuar de manera selectiva; sea, por ejemplo, la amígdala para influencias con carácter emocional y afectivo, sea la corteza perirrinal para procesar representaciones de rasgos que exigen una fina discriminación visual (figura 11-5).

Igualmente se puede afirmar que la actividad del LTM contribuye a conformar la memoria operativa. La representación y memoria de objetos quedan asegurados más firmemente cuando van acompañados de activación hipocampal. Eso no significa que el LTM intervenga necesariamente en todas las formas de memoria operativa; pero muchas de sus tareas, y en especial las relacionadas con ciertas formas de procesamiento espacial, requieren la participación del hipocampo, así como las relacionadas con la discriminación de objetos requieren la corteza perirrinal. Es decir, visualizamos el papel de los sistemas de memoria más en relación con la naturaleza de las representaciones (espacio, objeto) que con la etapa de memoria (a corto o largo plazo).

De todo lo expuesto podemos obtener algunas conclusiones. En lugar de considerar un cerebro organizado en sistemas separados para percibir y después almacenar los registros de la experiencia, es mejor imaginarlo como una entidad organizada en *sistemas que representan tipos de conocimiento*, y reciben esas representaciones para procesar, almacenar y después utilizar la información. Esto es válido tanto para la memoria episódica como la semántica, la de hábitos como la emocional. En cada uno de estos casos, lo que se ha adquirido es un cierto tipo de información, sean respuestas o emociones, y los sistemas cerebrales que intervienen en cada una de ellas son capaces tanto de procesar como de almacenar esa información.

II. LA MEMORIA EN EL SÍNDROME DE DOWN

I. Sistemas de memoria en el síndrome de Down

Si nos hemos detenido en describir con relativa amplitud las bases estructurales de la memoria y los sistemas en que queda impresa, ha sido para destacar la complejidad con que se manifiesta la propiedad que es base fundamental de nuestro conocer y planificar. La estructuración en forma de redes y sistemas que abarcan amplias zonas de la corteza cerebral y su compleja interconexión y dependencia, las unas de las otras, exigen la actividad incesante y precisa de conexiones sinápticas. El mantenimiento y la permanencia de estas conexiones, si queremos que el conocimiento no sea impreciso e inconstante, exigen, a su vez, la fortaleza de la sinapsis que depende de su correcta conformación espacial, del buen encaje entre el aparato emisor de una neurona y el aparato receptor de la otra, de la correcta presencia de los sistemas neuronales, y de la adecuada puesta en marcha y posterior funcionamiento de las vías neuroquímicas de señalización.

En los capítulos de este libro dedicados a la Neurobiología han quedado descritos con detalle los principales problemas que aparecen en la estructura cerebral del síndrome de Down, unos observados directamente en las personas, y otros deducidos de lo observado en los modelos animales:

- La reducción del número de neuronas, del número y longitud de sus prolongaciones, del número y propiedades de las espinas dendríticas, y del número de sinapsis.
- Las modificaciones en la presencia y actividad de sistemas neuroquímicos.
- La relativa debilidad de la funcionalidad sináptica, origen de la inestabilidad e inconstancia que la caracterizan.

La aparición de estos problemas, sin embargo, debe ser matizada. Por una parte, no es generalizada para todo el cerebro; como se ha explicado en otros capítulos, afecta de manera más acusada al hipocampo, la corteza prefrontal, algunas áreas de asociación y el cerebelo. Y por otra, una vez más será preciso recordar la variabilidad con la que estas alteraciones se presentan en las personas concretas, tanto en su intensidad como en su distribución por la corteza cerebral. Pero, en cualquier caso, es fácil comprender que, como resultado de todo ello y en mayor o menor grado, han de surgir problemas en el modo en que la memoria y los elementos de conocimiento —cógnitos— se organizan en cada individuo desde las primeras etapas de la vida. Los mecanismos de percepción, la elaboración de redes, su crecimiento e interconexión conforme van penetrando nuevos impulsos perceptivos para originar memorias, su almacenamiento, consolidación y evocación, la elaboración de respuestas, etc., son procesos duramente condicionados por la perturbación de la maquinaria celular. Ciertamente, juega un papel indeclinable la singularidad con que la trisomía 21 afecta a un individuo concreto.

Un problema serio es que la torpeza con que el cerebro va a recibir y procesar las influencias sensoriales se encuentra ya presente en las primeras etapas de la vida. Teniendo en cuenta que es a partir de esas influencias como se inician la constitución y organización de las redes que se van a sumar a la llamada memoria filética del sistema (ver recuadro I), nos encontramos con una debilidad de inicio que puede marcar el desarrollo posterior. Afortunadamente, la neuroplasticidad ampliamente descrita en el capítulo 5 aparece como factor corrector, aunque sea limitado. El resultado de todo ello tiene una expresión: el fenotipo conductual propio del síndrome de Down, descrito en el capítulo 3.

Vistas las peculiaridades neurobiológicas del síndrome de Down, no nos puede extrañar que afecten a los mecanismos fundamentales de la memoria y de la capacidad cognitiva desde sus primeros meses. Y dada la importancia de esas primeras etapas para el desarrollo cognitivo posterior de la persona, es lógico que se haya centrado la investigación neuropsicológica durante los últimos decenios en evaluar, precisar y conocer el funcionamiento de los procesos más elementales que subyacen en la memoria y el aprendizaje de las personas con síndrome de Down. Por razones lógicas, la inmensa mayoría de los trabajos se ha centrado en las etapas del niño y el adolescente, y sólo en los últimos tiempos aparecen trabajos sobre memoria y aprendizaje en adultos. Pero la realidad nos advierte que la vida transcurrida por cada individuo, con toda la carga de experiencias personales —su educación, su temperamento, sus sucesos vitales, sus motivaciones, sus preferencias temáticas y afectivas— juegan un importante papel para definir cómo se van a establecer y perdurar muchas de esas redes corticales a las que consideramos como sustrato funcional de los distintos tipos de memoria y, por ende, de conocimiento. Eso nos obliga a tener enorme prudencia a la de hora de definir posibles fallos, y sobre todo, de predecir lo que pueda prevalecer a lo largo de la vida.

Las personas con síndrome de Down muestran dificultades para retener información, tanto por limitaciones al recibirla y procesarla (memoria a corto plazo) como al consolidarla y recuperarla o evocarla (memoria a largo plazo). Buena parte de la investigación se ha centrado en la capacidad de la memoria a corto plazo y el aprendizaje de nuevas tareas, y por el contrario, ha habido muy poca investigación hasta ahora sobre la memoria a largo plazo. Además, las personas con síndrome de Down muestran mayores dificultades para retener la información verbal que la visual, sobre todo, en la memoria a corto plazo. Este aspecto no es exclusivo de las personas con síndrome de Down sino que también aparece en otros grupos de población con discapacidad

intelectual (Marcell y Armstrong, 1982; Hulme y Mackenzie, 1992; Hulme y Roodenrys, 1995). Pero los resultados en memoria verbal a corto plazo son peores en las personas con síndrome de Down que en los otros grupos de personas con discapacidad intelectual. Se ha querido comprobar si este déficit es específico en la memoria verbal a corto plazo más que en la memoria verbal a largo plazo, comprobándose que persiste en ambos tipos de memoria (Carlesimo et al., 1997; Vicari et al., 2000; Pennington et al., 2003; Nichols et al., 2004).

1.1. Principales formas de memoria

En diferentes estudios se ha comprobado que las personas con síndrome de Down obtienen peores puntuaciones en las tareas de **memoria a corto plazo**, en concreto, en memoria verbal a corto plazo, evaluada mediante la repetición de dígitos, que otros grupos con retraso mental (Marcell y Weeks, 1988; Hulme y Mackenzie, 1992; Jarrold y Baddeley, 1997; Numminem et al., 2001). En general, un niño de siete años es capaz de recordar más de seis dígitos. Las personas con síndrome de Down demuestran una capacidad de recordar dígitos igual o inferior a cuatro. Esto, probablemente indica que las personas con síndrome de Down tienen un déficit específico en la memoria verbal a corto plazo o, dicho de otra forma y siguiendo el modelo de Baddeley (1999), en el bucle fonológico. Sin embargo, la pobre realización de las personas con síndrome de Down en este tipo de tareas no prueba que se trate de un déficit específico en este tipo de memoria. De hecho, hay otros factores que podrían influenciar claramente la realización en tareas de memoria verbal a corto plazo, incluso si ésta se mantuviera intacta; por ejemplo, la audición y el habla, que frecuentemente se encuentran alteradas en el síndrome de Down (Jarrold et al., 1999).

Los test de memoria verbal a corto plazo, como el recuerdo de dígitos, son presentados

auditivamente. Si un individuo tiene dificultades en la audición, discriminación e identificación del estímulo, es probable que tenga dificultades en recordarlo, independientemente de cómo sea el estado de su memoria a corto plazo. Sin embargo Jarrold y Baddeley (1997) demostraron que no correlaciona el déficit auditivo con el “span” de dígitos o número de dígitos que pueden recordar.

Otra posible influencia negativa en la realización de la memoria verbal a corto plazo en la población con síndrome de Down es la velocidad con la cual los individuos pueden producir una respuesta verbal a la tarea, dados los problemas de articulación que presentan las personas con síndrome de Down. El modelo de Baddeley y Hitch (1974) asume que la fuerza de la memoria decae bajo el factor tiempo (medido en segundos). Es decir, si las primeras palabras de una lista «gastan» mucho tiempo para ser producidas, es fácil que las últimas se hayan olvidado antes de ser producidas. El modelo de la memoria operativa u operacional de Baddeley (1999) propone que el bucle fonológico consiste en un proceso de control articulatorio que es usado para la subvocalización y en un almacén fonológico. Quizá el problema articulatorio podría contribuir a la reducción observada en la memoria verbal. No es así, sin embargo; la pobre realización en el span de dígitos y palabras no está causada por problemas auditivos ni articulatorios que afecten del input al (o output desde el) bucle fonológico, por lo que el locus del déficit parece encontrarse dentro del bucle fonológico en sí mismo (Jarrold et al., 1999; Fernández-Olaria y Gràcia-García, 2013). Probablemente, los ítems podrían decaer más rápido en el almacén fonológico; o la capacidad del almacén podría estar reducida en las personas con síndrome de Down. Cuestión que todavía hoy está por resolver.

Para evitar cualquier influencia del lenguaje en la memoria a corto plazo, Brock y Jarrold (2004) usaron tareas de reconocimiento en las que se quería comprobar tanto la capacidad de recuerdo

de los ítems como la capacidad del orden de los ítems en que eran presentados. Observaron que las personas con síndrome de Down mostraban un déficit mayor en las tareas de recuerdo de ítem. Estos resultados fueron interpretados como que la razón fundamental del déficit en la memoria verbal a corto plazo en el síndrome de Down es debido a pobre habilidad en la discriminación fonológica. El nivel de memoria operativa verbal en la población con síndrome de Down tiene enorme influencia sobre el desarrollo del lenguaje, como demostraron recientemente Fernández-Olaria y Gràcia-García (2014).

A pesar de que existen pocos estudios de investigación en cuanto a la **memoria a largo plazo**, se sabe que en las personas con síndrome de Down la memoria implícita o no declarativa es mejor que la explícita o declarativa (Vicari, 2001); de ahí que puedan realizar conductas complejas que son incapaces de explicar o describir (Vicari et al., 1995; Carlesimo et al., 1997). Esto puede ser debido a que la memoria explícita requiere generalmente el lenguaje, lo que hace que resulte más dificultoso. Esto no significa que las personas con síndrome de Down no recuerden hechos, o que no relacionen datos; una vez más, la variedad de capacidades es muy grande, y ni que decir tiene que la buena intervención educativa consigue desarrollar sus capacidades. Pero es frecuente constatar en ausencia de una adecuada intervención:

- a) la escasa capacidad para indicar con precisión hechos y fechas;
- b) la dificultad para generalizar una experiencia de modo que les sirva para situaciones similares;
- c) los problemas que tienen para recordar conceptos que parecían ya comprendidos y aprendidos;
- d) la lentitud con que captan la información y responden a ella, es decir, aun pensando

correctamente, necesitan un tiempo para procesar la información y decidir de acuerdo con ella;

- e) el tiempo que necesitan para programar sus actos futuros.

En cuanto a la **memoria implícita**, la procedimental está bien desarrollada, por lo que pueden realizar tareas secuenciadas con precisión; por tanto, un gran número de actividades de la vida diaria. Como buena parte de este aprendizaje utiliza sistemas de transmisión refleja, condicionamientos y asociaciones entre estímulos y respuestas, cobra una particular importancia la probabilidad de que concurren simultáneamente varios estímulos. Factores tales como premio y castigo, satisfacción y motivación cumplen su función perfectamente y resultan altamente eficaces en los procesos de aprendizaje. Es importante todo ello porque tienen alto valor pedagógico y deben ser promovidos de manera especial.

Esto no significa que el aprendizaje sea rápido; es probable que, atendiendo a la desorganización difusa de las redes neurales, ciertos aprendizajes cuesten más que otros y que, una vez aprendidos, sean retenidos suficientemente bien. No en vano, los sistemas cerebrales que intervienen en este tipo de aprendizaje como es el estriado, se encuentran bien conservados.

Pero puede haber problemas añadidos por el hecho de que la instrumentación de lo que hay que aprender presente también problemas. Por ejemplo, una respuesta motora como puede ser la realización de trazos y grafismos no solamente requiere entender lo que hay que hacer y saber hasta dónde hay que llevar la mano (digamos, unir dos figuras con un trazo, recorrer con lápiz un camino con curvas) sino apreciar visualmente el campo y orientarse en él, mantener el equilibrio, controlar la presión del lápiz y realizar el trazo sin desviaciones por exceso o por defecto, etc.; es decir, esta operación exige la participación de muchas áreas y núcleos cerebrales y cerebelosos

que han de actuar simultánea y secuencialmente. Alguna o algunas pueden estar alteradas en el síndrome de Down, o bien el sistema de coordinación entre todas ellas (p. ej., las que dirigen la orientación visoespacial, o las que mantienen el tono muscular y el equilibrio), y aunque el niño sepa perfectamente a dónde tiene que llevar la mano, la ejecución será imperfecta y requerirá numerosas sesiones de aprendizaje y entrenamiento. De hecho, y manteniéndonos en el ejemplo descrito, las personas con síndrome de Down aprenden a escribir mucho más tarde que a leer y su escritura muestra mayores signos de imperfección.

A la hora, pues, de establecer aprendizajes, será preciso distinguir cuándo el individuo no entiende la orden y cuándo la dificultad estriba en su ejecución; porque si la dificultad de ejecución es grande puede inducirle a negarse a realizarla: el educador puede interpretar la situación como que no ha entendido la orden (problema de inteligencia), o que no quiere ejecutarla (terquedad: problema de conducta), cuando en realidad no es ni lo uno ni lo otro, y el énfasis habrá de ponerse en facilitar paso a paso el aprendizaje de la instrumentación y ejecución.

La capacidad de la memoria a largo plazo de las personas con síndrome de Down en cuanto a recordar acontecimientos y habilidades aprendidas, son buenas. Seguramente, esta es un área en la que se necesita investigar más y, de esta manera, en un futuro se dispondrá de una importante base para mejorar la intervención.

1.2. Memoria visuo-espacial en el síndrome de Down

Se afirma que uno de los rasgos típicos del fenotipo del síndrome de Down es el de poseer una buena habilidad visuo-espacial en comparación con la habilidad verbal. La habilidad visuo-espacial es la capacidad para procesar la información visual que implique relaciones espaciales; es decir, la capacidad para generar, almacenar, recuperar

y transformar imágenes visuales bien estructuradas. Por ejemplo, los niños con síndrome de Down funcionan mejor en las tareas de memoria a corto plazo si han de recordar información visuo-espacial, como son las secuencias de localizaciones de objetos, mejor que si han de recordar información verbal suministrada en forma de secuencias de dígitos o de palabras. Disponer de una relativa fortaleza en la habilidad visuo-espacial supondría una clara ventaja para ciertos aspectos de la vida y haría más fácil distinguir entre derecha e izquierda, atarse los zapatos, coger una pelota, ordenar un escritorio o un armario, o encontrar el camino a casa desde la escuela o el trabajo. En muchas situaciones, para las personas con síndrome de Down la utilización visual resulta claramente mejor que la verbal. Ciertamente, es por esta razón por la que se ha promovido la utilización visual para acceder a la lectura y mejorar la memoria. De ahí que se considera frecuentemente la habilidad visuo-espacial como una de las áreas fuertes en el síndrome de Down.

Conviene, sin embargo, precisar a qué llamamos área fuerte en un fenotipo conductual de una determinada discapacidad intelectual. ¿Supera a lo que cabría esperar de su capacidad cognitiva general? ¿O la llamamos fuerte sólo porque supera a otras habilidades más débiles, como son la habilidad y la memoria verbal en el síndrome de Down? Con el fin de precisar hasta qué punto la memoria visuo-espacial puede ser considerada como un punto fuerte en el síndrome de Down, Yang et al. (2014) realizaron un meta-análisis sobre diversas habilidades visuo-espaciales, en que se analizaron solo aquellos trabajos publicados en los que se comparaban dichas habilidades de individuos con síndrome de Down con el nivel cognitivo general: generalmente, con grupos control que tenían similar edad mental.

Uno de los factores que sin duda contribuyen a conformar las habilidades visuo-espaciales es la *memoria visuo-espacial* que se define como la capacidad para recuperar información sobre objetos

o aspectos de objetos en relación de uno con otro en el espacio, y recordar la localización de los objetos. El meta-análisis anteriormente citado evaluó dicha memoria en el síndrome de Down en sus diversas formas: memoria espacial secuencial, memoria espacial simultánea, memoria de localización, y memoria espacial operativa (de trabajo). Los resultados fueron los siguientes. La memoria espacial secuencial de los niños con síndrome de Down parece mantenerse al nivel de su capacidad cognitiva general. Es posible que su crecimiento con la edad sea algo más plano que en los niños control de similar edad mental, entre los 3 y 8,5 años. La memoria secuencial espacial o recuerdo de patrones y la memoria de localización corresponden a la edad de desarrollo o quedan algo por debajo de su edad mental. La memoria espacial operativa es la que más se resiente en el síndrome de Down, tanto más cuanto las tareas exijan un mayor nivel de control cognitivo. En la bibliografía del artículo original se citan todos los trabajos analizados para cada una de estas modalidades de memoria visuo-espacial.

1.3. La memoria en el adulto con síndrome de Down

La memoria visual ha sido destacada como una forma de memoria que permanece fuertemente adherida y estable en el adulto con síndrome de Down. Es un punto fuerte. Como tal, puede ser muy bien aprovechada en múltiples circunstancias de la vida personal, y puede ser motivo de la instauración de algunos problemas. Esta doble cara y sus consecuencias han sido largamente descritas por McGuire y Chicoine (2009).

La memoria visual se manifiesta en el recuerdo preciso de personas, lugares y acontecimientos del pasado, tanto más cuanto más les interese. A veces son fragmentos de información que se concreta en los nombres y fechas de cumpleaños, aniversarios, nombres y títulos asociados a sus actividades favoritas (deportes, películas,

canciones). En ocasiones, esta memoria se concreta con extraordinaria precisión, como si estuvieran reviviendo una imagen. Por eso, cuanto más vividas sean sus experiencias, más intensos serán los recuerdos: los buenos y los malos. De ahí que puedan sufrir más intensamente la ansiedad postraumática o determinadas fobias.

Las características clave de la capacidad evocadora de las personas con síndrome de Down son:

1. La dificultad para situar los recuerdos en el tiempo
2. La tendencia a revivir los recuerdos pasados como algo presente
3. La tendencia a repetir recuerdos específicos.

Aunque tengan una memoria excepcional para los hechos pasados, también es frecuente que posean un corto entendimiento respecto a cuándo acaecieron estos hechos en el tiempo. Esto se debe a sus dificultades para comprender nociones más abstractas del tiempo: entienden el tiempo en términos precisos, como por ejemplo, la cena es a las seis, pero tienen dificultades para aprehender conceptos más abstractos del tiempo y de su transcurso, en términos de meses o de años pasados. En consecuencia, no tienen buen sentido para discernir que los hechos que recuerdan pertenecen al pasado, o forman parte de una secuencia histórica de hechos.

La combinación de su buena memoria visual con la ausencia del sentido del tiempo, tiene como resultado que muchas personas con síndrome de Down dan la impresión no tanto de recordar un acontecimiento pasado, como de revivirlo o volver a experimentarlo como si estuviera sucediendo en la actualidad, y muy a menudo con los sentimientos y las emociones experimentados en el momento del hecho original.

Vuelven a traer a su memoria una y otra vez recuerdos específicos; suelen ser recuerdos que

provocan fuertes emociones, positivas o negativas, con sus respectivas consecuencias. Por eso, les encanta ver las imágenes de los álbumes fotográficos, vídeos, etc. Pero también tienden a recordar las experiencias negativas. Éste es en particular el caso para las personas con síndrome de Down, que tienen una tendencia preexistente a la repetición y a la rumia, que se ve después incrementada con la presencia de experiencias negativas. La intensidad de los acontecimientos con gran carga emocional no parece disminuir con el transcurso del tiempo.

2. Estrategias de intervención de la memoria en el síndrome de Down

A estas alturas, el lector es plenamente consciente de la inusitada importancia que la memoria tiene en el desarrollo cognitivo de cualquier persona, desde sus primeras etapas, y de los problemas con que se enfrentan las personas con síndrome de Down en el desarrollo y consiguiente utilización de las distintas formas de memoria. Asumiendo que cada individuo presenta su propio perfil, existe un marcado consenso para afirmar que, en general, la discapacidad intelectual en el síndrome de Down cursa con una reducción de su capacidad de memoria y que uno de sus puntos más débiles es la *memoria operativa verbal*. En la medida en que esta memoria se muestra fundamental para conseguir el desarrollo del lenguaje y del habla, su importancia adquiere una mayor expresión. En contraposición, destaca comparativa o relativamente la memoria visual por su buen nivel de desarrollo.

Pero esta situación no es inamovible. En la población no discapacitada existe un desarrollo natural progresivo de las habilidades de memoria; pero, por supuesto, este desarrollo se acentúa si tales habilidades son sometidas a entrenamiento e intervención. Lo mismo sucede en el síndrome de Down, aun aceptando que las respuestas neurobiológicas a la intervención y el ejercicio

resultan más perezosas y exigen un mayor esfuerzo por parte de quien proporciona el estímulo y de quien es estimulado.

¿Cuándo y dónde intervenir sobre la memoria? Si todo el mundo neural de la percepción que penetra en el cerebro por las vías sensoriales promueve la creación y expansión de las redes desde el nacimiento, es evidente que los programas de atención temprana juegan un papel muy especial a la hora de configurar el desarrollo de estas redes. De ahí la importancia de la estimulación plurisensorial realizada en los ambientes naturales, que habrá de seguir dos principios básicos: a) aprovechar los puntos mejor desarrollados, como es la memoria visual, para conseguir la implantación y vigorización de las interconexiones, y b) atender cuidadosamente los puntos más débiles, como es la memoria verbal, mediante ejercicios y métodos específicamente diseñados para conseguir restaurar, hasta donde sea posible, la gran área de la memoria auditiva y del lenguaje.

Todo desarrollo conlleva una secuencia natural, desde la infancia y la niñez a la adolescencia y la edad madura. Cuanto más firmes y bien acabados sean los cimientos, mejores y más logrados serán los resultados a largo plazo. Pero estos resultados no son inmediatos ni instantáneos. El desarrollo de la memoria en el síndrome de Down exige mucho tiempo, ejercicio y constancia, precisamente para asegurar que las conexiones sinápticas adquieran una fortaleza que asegure su permanencia y, por tanto, su utilidad. De esta manera, los problemas que advertimos de manera constante en la niñez podemos verlos superados en la adultez. Es así como vamos observando en las nuevas generaciones a personas que han adquirido solidez en su memoria visual y visuo-espacial, en el ejercicio del lenguaje y el habla que les permite ser buenos comunicadores, en la calidad lectora. Todo esto es enriquecimiento personal que dota al individuo de la calidad de vida que la educación persigue.

2.1. Intervención de la memoria operativa

La intervención en la memoria verbal viene habitualmente asociada a la intervención en el área de la comunicación y el lenguaje dado que las estrategias y actividades que se utilizan están basadas en el conocimiento de cómo estos sistemas cognitivos se desarrollan en los niños en las primeras edades.

En relación con la intervención sobre la memoria verbal operativa en niños con síndrome de Down, destacan los primeros "programas de entrenamiento" llevados a cabo en la Universidad de Portsmouth en los años 90 (Broadley y MacDonald, 1993; Broadley et al., 1994). El objetivo de estos estudios era adaptar el programa de entrenamiento a niños con síndrome de Down en edad preescolar y comprobar los efectos de éste cuando eran mayores para observar si se mantenía el aprendizaje de las estrategias. Observaron los cambios en la capacidad de memoria a corto plazo antes y después de haber aplicado un programa de entrenamiento que incluía estrategias para mejorar la subvocalización y la organización de los ítems que se debían recordar. Los resultados obtenidos al final del entrenamiento demostraron que las estrategias eran efectivas ya que aumentaron el *span* o número de palabras que podían recordar; pero al cabo de unos meses, a pesar de que los resultados seguían siendo mejores que antes del entrenamiento, se había reducido el *span*, por tanto, no mantenían la mejora. Comprobaron que los resultados eran mucho mejores si la presentación de los ítems se hacía también por vía visual, además de auditiva. Esto demuestra que la pobre capacidad en la memoria verbal a corto plazo mejora significativamente en las tareas en las que se utiliza además la modalidad visual. Los resultados eran mejores si la ayuda visual se hacía con números en lugar de palabras: los números son gráficamente más concretos que la representación de una palabra, ya que tanto la foto como el dibujo que la represente siempre puede variar mucho y exige cierta capacidad de abstracción. Esto indica

la importancia de utilizar códigos visuales para recordar información verbal y demuestra la importancia de usar variedad de métodos en casa y en la escuela, sobre todo en las primeras edades.

Los estudios de Broadley y MacDonald (1993) y otros anteriores (Hulme y Mackenzie, 1992) demostraron que las personas con síndrome de Down necesitan más tiempo de entrenamiento para aprender las estrategias y consolidarlas. Indicaron también la importancia de otros factores que operan paralelamente y que son, por ejemplo, el aprendizaje de la lectura, el aprendizaje de aspectos específicos del lenguaje, etc. En un estudio posterior, Broadley et al., (1994) repitieron la investigación un año más tarde en la que se entrenaron estrategias de subvocalización y organización a niños con síndrome de Down facilitando el hecho de que los sujetos pudieran mantener el recuerdo a largo plazo. Para ello, les explicaron de manera clara las tareas y utilizaron métodos y materiales variados para lograr un mayor nivel de atención y motivación y, de esta manera, una actitud más activa para conseguir mejores resultados y mayor capacidad de generalización y transferencia de lo aprendido. Dedicaron múltiples sesiones de entrenamiento que consistían en repetir listas de palabras de una, dos y tres sílabas durante varias semanas. Se comprobaron los resultados a los 2 y 8 meses del entrenamiento. Lo más interesante de este estudio es que los sujetos que habían sido entrenados por sus padres o maestros obtenían mejores resultados en cuanto al mantenimiento del recuerdo que los que habían recibido el entrenamiento por especialistas. La razón de esta diferencia se debe a que tanto las familias como los maestros podían realizar repetidamente las tareas además de generalizarlas y contextualizarlas. La habilidad de mantener la información en la memoria verbal a corto plazo incrementa con la edad y el desarrollo general de la persona (Case et al., 1982).

En un estudio posterior, Laws et al. (1995) comprobaron los efectos del entrenamiento en

estrategias de subvocalización y organización a largo plazo, a los 8 meses y a los 3 años. Los resultados obtenidos mostraron que a los 8 meses mantenían la información pero a los 3 años había decrecido aunque seguían siendo mejores que antes del entrenamiento. Asimismo, comparando la memoria auditiva y visual, la diferencia entre una y otra había disminuido. Estos autores añaden un aspecto importante y es que el aprendizaje de la lectura es una buena herramienta para mejorar la memoria auditiva.

Asimismo, en otro estudio Laws et al., (1996) describieron los efectos de un programa de entrenamiento de la memoria con niños con síndrome de Down en sus respectivas escuelas. Los resultados que obtuvieron fueron significativamente importantes en cuanto al incremento de memoria que se había alcanzado. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a si el estímulo se había presentado visualmente o auditivamente, ni tampoco si las respuestas en las tareas de entrenamiento eran verbales o manuales. Un resultado interesante que está en relación con el anterior de Laws et al. (1995) fue el hallazgo de una correlación significativa entre la lectura y la memoria después de las sesiones de entrenamiento.

La estrategia de la subvocalización en niños y adolescentes con síndrome de Down fue también analizada por Comblain (1994). Se aplicaron tareas de repetición de palabras y repetición de dígitos, una hora y media a la semana durante 8 semanas. Los sujetos entrenados mejoraron el *span* de memoria significativamente, pero si no seguían las sesiones de entrenamiento, decrecía progresivamente el uso de la estrategia dado que no la consolidaban como propia, no era un aprendizaje funcional. Sobre la capacidad de utilizar la estrategia de subvocalización de manera espontánea, Gathercole y Baddeley (1993), Hitch et al., (1993) y Gathercole et al., (1994) constataron que los niños con desarrollo ordinario de 4/5 años no usan esta estrategia ni tampoco el lenguaje interno para ayudarse en las tareas de memoria. Estos autores concluyen que las

personas con síndrome de Down de edad mental de 5 años no utilizan tampoco el ensayo subvocal, pero pueden mejorar estas estrategias si son entrenadas.

Como demostraron Conners et al., (2001), los padres pueden llevar a cabo el entrenamiento de la memoria operativa verbal de sus hijos si son debidamente instruidos. Los autores señalan que es relativamente sencillo entrenar los patrones de memoria a corto plazo en las personas con discapacidad intelectual pero lo que no es tan sencillo es que estas personas puedan transferir esos patrones mnésicos a otros dominios y otras tareas.

La conclusión de todos estos estudios es que el entrenamiento mejora tanto el *span* de memoria verbal como visual de los niños, jóvenes y adultos con síndrome de Down, sobre todo a partir de los 7 años en los que se empieza a utilizar espontáneamente la estrategia de subvocalización; es cierto que con la edad todas las personas mejoran la memoria verbal a corto plazo. Los efectos del entrenamiento de la memoria visual a corto plazo son mejores que los de la memoria verbal a corto plazo.

Cobra particular interés el análisis de la influencia beneficiosa del aprendizaje de la lectura. En un estudio en el que se aplicó un programa de entrenamiento a largo plazo durante un período de cuatro años, el progreso en la lectura de los niños fue significativo y predictivo de los logros alcanzados en el área de la memoria (Laws et al., 1995). Comparando lectores y no lectores, los primeros consiguieron resultados mucho mejores que los no lectores, y mejor *span* de memoria visual que verbal. Los autores argumentan que estos resultados pueden justificarse por el tipo de escolarización recibida por parte de los sujetos, dado que los lectores eran estudiantes de escuelas ordinarias mientras que los no lectores estaban escolarizados en escuelas especiales. Consideran, además, que con ayuda del personal de apoyo de las escuelas ordinarias que les

entrenaban en los patrones de repetición subvocal, además de la instrucción en la lectura y escritura y del uso de actividades de aprendizaje que usaban en las clases ordinarias de todas las áreas del currículum, los alumnos mejoraban el uso de los patrones de memoria. Incluso los niños que no eran del todo independientes en el uso de la lectura y la escritura, al estar expuestos día a día a tareas de lectoescritura, mostraban beneficios en el desarrollo del habla y del lenguaje y en el desarrollo de la memoria. Añaden que los niños con síndrome de Down escolarizados en las escuelas ordinarias en régimen de inclusión escolar están más estimulados y disfrutan de un entorno de lenguaje hablado normal; por tanto, disponen de modelos correctos que pueden imitar y repetir a diferencia de las escuelas de educación especial donde la mayoría de los niños muestran un retraso del habla y del lenguaje. La instrucción en la lectura, por tanto, y un entorno normalizado y estimulante, es particularmente importante.

En resumen, los estudios citados concluyen que las personas con síndrome de Down son capaces de mejorar sus patrones de funcionamiento mnésico y que éste repercute positivamente en el procesamiento del lenguaje. Destacan tres aspectos principales: 1) el aprendizaje de la lectura influye positivamente en la mejora de la memoria verbal operativa; 2) la importancia del papel de la familia y de los maestros de las escuelas en los procesos de entrenamiento y el trabajo en colaboración que debe desarrollarse; 3) la importancia de que los niños estén escolarizados en escuelas ordinarias en régimen de integración escolar dado que los beneficios son mucho mayores.

Dada la importancia del desarrollo de la memoria operativa para toda actividad cognitiva, incluida la comprensión y desarrollo del lenguaje, y su constante alteración en el síndrome de Down especialmente en lo que concierne a la de carácter auditivo, es fundamental que los programas de entrenamiento y las estrategias

que se utilicen para mejorar la memoria verbal operativa se lleven a cabo en el contexto natural y significativo del niño (familiar, escolar, social) y que se utilicen tareas con variedad de material, adecuado a sus intereses y relacionado con el vocabulario adecuado a su nivel de comprensión.

Es de destacar la necesidad de intervenir, desde las primeras edades y a lo largo de la escolaridad, adolescencia y edad adulta, con estrategias adecuadas de memoria a corto plazo tanto visuo-espacial como verbal, para favorecer el lenguaje expresivo verbal en estas personas.

RECUADRO II

Programa para ejercitar el desarrollo de la memoria

Emilio Ruiz, Ada Afane, Mercedes del Cerro, María Victoria Troncoso.

Reproducido de Canal Down21: <http://www.down21.org/>

Tanto los familiares como los educadores han de aprovechar las situaciones ordinarias de sus relaciones e interacciones cotidianas para «trabajar» las diversas formas de memoria a corto, medio y largo plazo, y tanto las de naturaleza visual, auditiva o temporal como las de naturaleza espacial, de acontecimientos, etc.

- *Un modo sencillo y eficaz de realizarlo es iniciar cualquier actividad con la presentación visual o con la enumeración verbal de los objetos que son necesarios para el desarrollo de esa actividad, llamando previamente la atención del chico para que, después de fijarse unos instantes, pueda recordarlos y evocarlos, nombrándolos y preparándolos. Esto se puede hacer en casa cuando se pone la mesa, o se prepara el desayuno, o al elegir la ropa que debe ponerse, o se eligen los materiales que ha de llevar al colegio, o qué debe hacer a continuación.*
- *Otro modo sencillo de ejercitar es hacerle participar en la recogida de la compra, o en la preparación de la comida. En el primer caso, el niño o joven puede guardar dos o tres cosas en el armario y después decir qué es lo que ha recogido. En el segundo caso se le pueden pedir dos o tres utensilios o ingredientes, y el chico ha de entregarlos.*
- *En el colegio puede ser el encargado de repartir entre sus compañeros los objetos que le diga la profesora, o puede ir a la oficina a pedir el material que se necesite. También puede ser el encargado de coger el teléfono y dar los recados.*
- *Otras situaciones ordinarias, muy beneficiosas para el ejercicio de la memoria y para la ordenación temporal de acontecimientos son aquellas en las que el alumno, en cuanto termina de realizar sus actividades, las relata paso a paso.*
- *En las clases de apoyo individual, para un buen profesional es muy fácil hacer trabajar la memoria del alumno. Siempre debe tener presente como objetivo permanente el desarrollo de la memoria de su alumno durante su sesión de trabajo.*
- *Unas veces lo hará en forma de juego con material expresamente preparado para ello, y otras veces lo incorporará de manera natural, ofreciéndole dos actividades para que elija una, dándole una instrucción verbal -sin repetirla- y esperando el tiempo necesario para que el alumno la recuerde y ejecute,*

enumerando dos o tres objetos para que los seleccione y empiece una tarea. Al acabar el trabajo se le pregunta qué ha realizado, qué material ha utilizado, qué palabras o frases ha leído o escrito, de qué tema ha conversado, etc.

- Todas estas actividades y otras muchas que pueden y deben vivir habitualmente, son una poderosa ayuda para ejercitar la memoria de un modo natural, asistemático, aunque claramente eficaz. Pero también conviene estudiar y analizar los efectos de un entrenamiento más técnico y profesional, para incidir en aquellos ejercicios o actividades que hayan mostrado una mayor eficacia.
- Si se complementan las oportunidades habituales de la vida ordinaria que permiten múltiples ejercicios de memoria, con actividades diseñadas específicamente, es indudable y evidente que los participantes en estos programas incrementarán su capacidad memorística que les permitirá un mejor funcionamiento personal y un mayor desarrollo cognitivo.

Programas específicos

El desarrollo de los programas requiere el planteamiento de unos objetivos, seguir unas directrices y realizar evaluaciones, inicial y final, con registros cuantificados que permitan valorar los progresos.

- Es conveniente que el trabajo se realice de forma individual, adaptando los ejercicios y estrategias a las características de cada alumno.
- Hay que asegurarse de que el alumno conoce previamente el nombre de los colores, objetos e imágenes que se le van a presentar, para que la comprensión no interfiera la memorización. Lo mismo debe suceder con las expresiones y conceptos que se le hayan de presentar.
- Es recomendable tener preparados previamente los objetos e imágenes que se le van a presentar, incluso teniendo apuntada por escrito la secuencia que se va a presentar en cada momento, sobre todo cuando va aumentando el número de objetos que forman la secuencia.
- En las pruebas de repetición de frases, se recomienda preparar las frases, realizando una fase de estudio para comprobar las que se van a utilizar (al menos 5 frases de modelo para cada edad).
- Conviene anotar las anécdotas o condiciones variables que aparecen con cada uno de los alumnos, así como añadir comentarios a los resultados, sin centrarse de forma exclusiva en la obtención de datos cuantitativos.
- Hay que crear un ambiente cómodo, agradable, de juego, en el que el alumno se sienta a gusto y no en situación como de examen.

Vamos a presentar, a modo de ejemplo, algunas de las pruebas que realizamos a nuestros alumnos con síndrome de Down de edades entre 4 y 23 años. La dificultad de estas pruebas se va ajustando lógicamente a la edad.

Memoria visual

Prueba 1

De entre 10 objetos (6 para los alumnos más pequeños) que hay en una caja, coger el mismo que se acaba de presentar. Lo mismo con 2, 3, 4... objetos.

Instrucción: «Coge los mismos objetos que he cogido yo».

Prueba 2

Reproducir una serie de imágenes (2, 3...), presentadas por el examinador, colocándolas en el mismo orden en que se le presentan. Para esta prueba se utilizan 10 parejas de imágenes.

Instrucción: «Haz una fila como ésta», «Coloca los dibujos como los coloco yo».

Prueba 3

Lo mismo que la prueba anterior, con colores, utilizando objetos (cubos, fichas) con los 4 colores básicos, repetidos dos o tres veces.

Prueba 4

Tras presentarle el instructor una serie de imágenes (2, 3...), recordar al ocultárselas dónde estaba situada cada una de ellas.

La instrucción es: «¿Dónde está...?»

Material básico: objetos variados, memorias, lotos, cubos de colores.

Memoria auditiva

Prueba 1

Realizar órdenes sencillas. Aumentar paulatinamente el número de acciones que componen la orden. Índices de dificultad:

- a) Acciones corporales con una sola palabra (levántate, siéntate, sopla, salta, bosteza, ríe, canta, llora, tose, etc.).
- b) Acciones corporales de dos palabras (cierra - abre los ojos, la boca, la mano, etc.; saca - mete la lengua; mueve la mano - la pierna, la cabeza, etc.).

- c) *Una acción más un objeto (colócate junto a la puerta, la mesa, la ventana, la silla; toma el lápiz, la goma, el cuaderno; púsalo en la mesa, la silla, etc.; colócalo encima, debajo, detrás, delante de...; dentro o fuera de una caja, etc.).*

Prueba 2

Repetir palabras; aumentar paulatinamente el número de palabras que han de repetir.

- d) *Monosílabas: Sí, no, pez, pan, sol, sal, luz, mar, pie.*
 e) *Bisílabas: Pato, mesa, silla, taza, sopa, vaso, bota, dedo, dado, casa, mano, pipa, seta, pelo.*
 f) *Trisílabas: Bañera, camisa, paloma, cuchara, cuchillo, helado, tenedor, conejo, pelota, nevera, zapato, muñeca.*

Prueba 3

Repetir frases oralmente, aumentando paulatinamente el índice de dificultad de los diversos enunciados:

- g) *Sujeto + verbo*
 h) *Sujeto + verbo + complemento*
 i) *Sujeto + complemento + verbo*
 j) *Sujeto + verbo + complemento + complemento*
 k) *Etc.: Complicación creciente de la frase.*

La forma de trabajar puede ser la siguiente: La maestra dice una frase que el alumno debe repetir. Se comienza con frases de sujeto + verbo o, según la edad, de sujeto + verbo + complemento con artículo; y poco a poco se van haciendo más largas. Se pueden ir añadiendo complementos en mitad de la frase y al final, para comprobar en qué lugar estaban las palabras que recuerdan y cuáles son las que olvidan con mayor facilidad.

Estrategias que llevan al éxito:

- *Mantener la fijación visual durante unos segundos en cada imagen.*
- *Favorecer la subvocalización (decir en voz baja el nombre de la imagen).*
- *La repetición.*
- *Asociación de la repetición con el conteo de dedos (una imagen para cada dedo; cuentan cuántas imágenes hay y, al colocarlas, se apoyan contando los dedos).*
- *Repetición con situación espacial.*

- Si un alumno no es capaz de repetir una frase, al razonar el significado con él es muy posible que consiga repetirla.
- Las frases relacionadas con sus intereses son más fáciles de recordar: motivación especialmente importante en alumnos con un bajo nivel de éxito.
- La situación o posición del instructor puede ir variando: desde estar situado en frente del alumno y repitiendo las órdenes dos veces, a repetir sólo una o dar la orden desde otro lugar.
- Puede ser útil la estrategia de que el alumno, desde el momento en que se empieza dar la orden, haga un rastreo o barrido visual, buscando los objetos que ha de utilizar para realizar la orden.

Estrategias de repetición

Favorecer las estrategias de repetición o ensayo en las órdenes verbales

Diversos investigadores proponen que la utilización de estrategias de repetición o ensayo pueden ir mejorando la memoria operativa. Pueden ser de carácter visual o auditivo pero, dada la especial dificultad de la memoria auditiva a corto plazo en los las personas con síndrome de Down, se está insistiendo más en el entrenamiento auditivo. Uno de los métodos utilizados es el de ensayo o repetición acumulada y abierta. El alumno escucha un primer nombre de una lista preparada y lo repite. Al escuchar el segundo nombre repite el anterior y el nuevo. Al escuchar el tercero repite los dos anteriores y el nuevo, y así sucesivamente. En lugar de nombres (de objetos o de personas) se utilizan también dígitos.

2.2. Un ejemplo de intervención

En el recuadro 2 se expone un ejemplo de programa de intervención para mejorar la memoria, ofrecido a familiares y profesores de personas con síndrome de Down de edades comprendidas entre 4 y 25 años.

Bibliografía

- Aggleton JP, Brown MW. Episodic memory, amnesia and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behav Brain Sci* 1999; 22: 425-489.
- Anderson JR. *Cognitive Psychology and its implications*. New York: W.H. Freeman and Co, 1990.
- Atkinson RC, Shiffrin RM. Human memory. A proposed system and its control processes. En Spence KW y Spence JT (Eds). *The Psychology of Learning and Motivation*, vol. 2 (pp. 89-195). New York: Academic Press, 1968.
- Baddeley AD. *Memoria humana. Teoría y práctica*. Madrid: McGraw-Hill, 1999.
- Baddeley AD. The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends Cognit Sci* 2000; 4: 417-423.

- Baddeley AD, Hitch GJ. Working memory. En Bower G. (Ed). *The Psychology of Learning and Motivation* (pp. 47-89). New York: Academic Press, 1974.
- Baddeley AD, Wilson BA, Watts FN. *Handbook of memory disorders*, Sussex: Wiley, 1995.
- Broadbent D, *Perception and communication*. New York: Pergamon Press. Edición española (1983), Madrid: Editorial Debate, 1958.
- Broadley I, MacDonald J. Teaching short-term memory skills to children with Down's syndrome. *Down's Syndrome: Res Practice* 1993; 1: 56-62.
- Broadley I, MacDonald J, Buckley S. Are children with Down's syndrome able to maintain skills learned from a short-term memory training programme. *Down's Syndrome: Res Practice* 1994; 2: 116-122.
- Brock J, Jarrold C. Language influences on verbal short-term memory performance in Down syndrome: Item and order recognition. *J Speech Lang Hearing Res* 2004; 47: 1334-1346.
- Brown MW, Aggleton JP. Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Rev Neurosci* 2001; 2: 51-61.
- Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. *N Eng J Med* 2005; 352: 692-699.
- 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.
- Case W, Kurland MD, Goldberg J. Operational efficiency and the growth of short term memory span. *J Exper Child Psychol* 1982; 33: 386-404.
- Comblain A. Working memory in Down's syndrome: Training the rehearsal strategy. *Down's Syndrome: Res Practice* 1994; 2: 123-126.
- Conners FA, Rosenquist CJ, Taylor LA. Memory training for children with Down syndrome. *Down Syndrome Res Practice* 2001; 7: 25-33.
- Craik FI, Lockhart RS. Levels of processing. A framework for memory research. *J Verbal Learn Verbal Behav* 1975; 11: 671-684.
- Daneman M, Carpenter PA. Individual differences in working memory and reading. *J Verbal Learn Verbal Behav* 1980; 19: 450-466.
- Fernández-Olaria R, Gràcia-García M. Lenguaje expresivo y memoria verbal corto plazo en las personas con síndrome de Down: memoria de ítem y memoria de orden. *Rev Síndrome de Down* 2013; 30: 122-132.
- Fernández-Olaria R, Gràcia-García M. Lenguaje expresivo y memoria verbal corto plazo o memoria operativa (working memory) en las personas con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2014; 31: 118-130.
- Florez J. Bases neurobiológicas del aprendizaje. *Revista Siglo Cero* 1999; 30(3): 9-27.
- Fuster JM. *Cerebro y Libertad: los cimientos cerebrales de nuestra capacidad para elegir*. Editorial Planeta (Ariel), Barcelona 2014.
- Gathercole SE, Adams AM, Hitch GJ. Do young children rehearse? An individual differences analysis. *Memory Cogn* 1994; 22: 201-207.
- Gathercole SE, Baddeley AD. *Working memory and language*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates, 1993.
- Goldman-Rakic PS. The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiat* 1999; 46: 650-661.
- Hitch GJ, Halliday MS, Littler JE. Development of memory span for spoken words: the role of rehearsal and item identification processes. *Br J Develop Psychol* 1993; 11: 159-169.
- Howes C. Can the age on entry into child care and the quality of child care predict adjustment in kindergarten? *Develop Psychol* 1990; 26: 292-303.
- Hulme C, Mackenzie S. *Working memory and severe learning difficulties*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates, 1992.
- Hulme C, Roodenrys S. Practitioner review verbal working memory development and its disorders. *J Child Psychol Psychiat* 1995; 36: 373-398.
- Jarrold C, Baddeley AD. Short-term memory for verbal and visuo-spatial information in Down's syndrome. *Cogn Neuropsychiat* 1997; 2: 101-122.
- Jarrold C, Baddeley AD, Philips C. Down syndrome and the phonological loop: The evidence for, and importance of, a specific verbal short-term memory deficit. *Down Syndrome Res Practice* 1999; 6: 61-75.
- Laws G, MacDonald J, Buckley S, Broadley I. Long-term maintenance of memory skills taught to children with Down's syndrome. *Down's Syndrome Res Practice* 1995; 3: 103-109.

- Laws G, MacDonald J, Buckley S. The effects of a short training in the use of a rehearsal strategy on memory for words and pictures in children with Down syndrome. *Down's Syndrome Res Practice* 1996; 4: 70-78.
- Marcell MM, Armstrong V. Auditory and visual sequential memory of Down syndrome and nonretarded children. *Am J Ment Defic* 1982; 87, 86-95.
- Marcell MM, Weeks SL. Short-term memory difficulties and Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1988; 32: 153-162.
- McGuire D, Chicoine B. La memoria en los jóvenes y adultos con síndrome de Down: aspectos positivos y negativos. *Síndrome de Dow: Vida adulta* 2009; 1: 5-13.
- Nadel L, Hardt O. Update on memory systems and processes. *Neuropsychopharmacol Rev* 2011; 36: 251-273.
- Navalón C, Ato M, Rabadán R. El papel de la memoria de trabajo en la adquisición lectora en niños de habla castellana. *Infancia Aprendizaje* 1989; 45: 85-105.
- Nichols S, Jones W, Roman MJ, Wulfeck B, Delis DC, Reilly J, Bellugi U. Mechanisms of verbal memory impairment in four neurodevelopmental disorders. *Brain Lang* 2004; 88: 180-189.
- Norman DA, Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. En *Consciousness and self-regulation* 1986; 4: 1-18. New York, NY: Plenum Press.
- Numminen H, Service E, Ahonen T, Ruoppila, I. Working memory and everyday cognition in adult persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45: 157-168.
- 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.
- Petrides M. Dissociable roles of mid-dorsolateral prefrontal and anterior inferotemporal cortex in visual working memory. *J Neurosci* 2000; 20: 7496-7503.
- Posner MI. Orienting of attention. *Quart J Exp Psychol* 1980; 32: 3-25.
- Roediger HL. Implicit memory: Retention without remembering. *Am Psychol* 1990; 45: 1043-1056.
- Ruiz-Vargas JM (1991). *Psicología de la memoria*. Madrid: Alianza Editorial, 1998.
- Ruiz-Vargas JM. *La memoria humana: Función y estructura*. Madrid: Alianza Editorial, 1994.
- Sebastián MV (1983). *Lecturas de Psicología de la memoria*. Madrid: Alianza Editorial, 1991.
- Soprano A, Narbona J. *La memoria del niño. Desarrollo normal y trastornos*. Barcelona: Elsevier, 2007.
- Squire LR. *Memory and brain*. Oxford: Oxford University Press, 1987.
- Squire LR. Declarative and nondeclarative memory: Multiple brain systems supporting learning and memory. *J Cogn Neurosci* 1992; 4: 232-243.
- Squire LR. Memory and brain systems: 1969-2009. *J Neurosci* 2009; 29: 12711-12716.
- Tulving T. Episodic and Semantic Memory. En Tulving E, Donaldson W (Eds). *Organization of Memory*, Nueva York: 1972.
- Tulving E. *Elements of episodic memory*. Oxford: Oxford University Press, 1983.
- Tulving E, Schacter DL. Priming and human memory systems. *Science* 1994; 247: 301-306.
- Vicari S. Implicit versus explicit memory function in children with Down and Williams syndrome. *Down Syndrome Res Practice* 2001; 7: 35-40.
- Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Implicit and explicit memory: a functional dissociation in persons with Down syndrome. *Neuropsychologia* 2000; 38: 240-251.
- Vicari S, Carlesimo GA, Caltagirone C. Short-term memory in persons with intellectual disabilities and Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1995; 39: 532-537.
- Yang Y, Conners FA, Merrill EC. Visuo-spatial ability in individuals with Down syndrome: Is it really a strength? *Res in Developl Disabil* 2014; 35: 14-73-1500.

Capítulo 12

Lenguaje y comunicación

Lenguaje y comunicación

I. LAS BASES DEL LENGUAJE

I. Introducción

El lenguaje, cuya máxima expresión en el ser humano es el habla, es una capacidad mediante la cual nos relacionamos, compartimos conocimientos, accedemos a la vida social, al aprendizaje y al pensamiento. El habla es la expresión verbal del lenguaje, una función cognitiva fundamental en el patrimonio neurobiológico de nuestra especie. Es, en palabras de Fuster (2014), “la más humana de las facultades humanas, el logro supremo de la evolución de los organismos en sus largos viajes de adaptación a los diversos entornos”. Es, sin duda, un instrumento decisivo para el desarrollo personal y social de los individuos. Permite expresar intenciones y contenidos relacionando significados y sonidos, siendo, además, una poderosa herramienta para el aprendizaje. Por tanto, consideramos el lenguaje como un fenómeno social y cultural. El niño es un ser activo que, mediante procesos interactivos de carácter verbal y no verbal con su entorno, va desarrollando el lenguaje en sus distintas dimensiones: forma, contenido y uso lingüístico, propio de su comunidad. El lenguaje, tanto verbal como no verbal, nos acompaña e interviene en la mayoría de las actividades, sin que su adquisición y uso parezcan requerir un esfuerzo especial.

El lenguaje ha sido una de las funciones cognitivas más estudiadas. Adopta dos dimensiones

principales: la comprensión y la producción o expresión, que tienen lugar de manera simultánea y combinada durante la conversación. En el curso de la adquisición y desarrollo del lenguaje, la comprensión antecede a la expresión. Somos capaces de entender y conocemos el modo correcto de expresión antes de poder saber producir esas expresiones de manera satisfactoria. A medida que mejora la expresión del lenguaje, varía la relación entre comprensión y expresión. Por lo tanto, existe un claro vínculo entre los procesos receptivos y expresivos del lenguaje (Nygaard y Pisoni, 1995).

Es evidente que el lenguaje abarca más que la comprensión y la expresión estrictamente del habla. La expresión corporal, el lenguaje de signos, los sistemas de comunicación alternativa y aumentativa son versiones no habladas; y sin embargo, tienen un mismo fundamento: la palabra, el *verbum*. Por eso, en el desarrollo de este capítulo no haremos distinciones especiales entre los términos lenguaje y habla. Con una excepción: tanto el procesamiento del habla que se escucha como la ejecución del habla que se expresa requieren órganos ajenos al proceso mental que pueden verse seriamente afectados en el síndrome de Down. La presencia de estos factores extracognitivos añade un grado mayor de complejidad que obliga a que el habla de las personas con síndrome de Down deba ser

examinado más allá de lo que exigiría el análisis del lenguaje.

El desarrollo del lenguaje no depende únicamente de factores madurativos o neurobiológicos, sino que es indispensable una relación adecuada y efectiva con el ambiente en el que el sujeto interactúa. Para que el aprendizaje vaya teniendo lugar, es necesario que progresen los niveles de organización cerebral, pero la influencia del entorno ayuda en gran medida al desarrollo de la arquitectura cerebral. Por ello, el desarrollo cognitivo y el desarrollo del lenguaje están fuertemente relacionados. El lenguaje afecta la cognición y viceversa, pero el desarrollo de uno no afecta directamente el desarrollo del otro, como lo demuestran estudios en población con retraso mental (Narbona y Chevrie-Muller, 1997; Miller et al., 2001). Otras funciones cognitivas como son la atención, memoria, secuenciación, análisis y síntesis, organización y planificación, juegan un papel muy importante en el desarrollo y procesamiento del lenguaje. La atención permite comparar el modelo proporcionado por el adulto o experto con el propio, para corregirlo si es necesario; la percepción auditiva consigue discriminar los sonidos, identificar y reconocer las palabras nuevas para poder asociarles los significados que expresan y las características lingüísticas que les sean propias; y la memoria logra reconocer las formas de las palabras y sus variaciones, asociándoles los usos y las categorías correspondientes. Por tanto, la comprensión y la producción del lenguaje requieren operaciones mentales complejas y superpuestas.

En síntesis, los factores que mejor explican la adquisición y desarrollo del lenguaje en el niño son la maduración neurológica, el desarrollo cognitivo y el desarrollo socioafectivo-relacional. Asimismo, tienen una influencia decisiva la influencia del entorno, la interacción social que se establece con el adulto y la función mediadora que ejerce éste en contexto natural (Rivero, 2003). Prácticamente no hay ninguna parte del cerebro que no esté involucrada en el lenguaje de una manera o de otra.

2. Aproximación neuropsicológica al desarrollo de la comunicación y el lenguaje. Bases neurales

El lenguaje, como actividad psicológica superior, ha sido uno de los primeros procesos cognitivos que se han estudiado relacionando directamente la función con los mecanismos neurales que la sustentan. Sin embargo, por diversas causas la información neurocientífica acerca de la maduración encefálica y los mecanismos neurales que permiten que emerjan en el niño el lenguaje y el habla son escasos y fragmentarios, y provienen del estudio de casos infantiles con lesiones estructurales tempranas (Beeghly y Cicchetti, 1987; Bishop y Mogford, 1993; Broman y Grafman, 1994; Tager-Flusberg, 1994, 1999; Thal y Reilly, 1997; Leonard, 1998; Broman y Fletcher, 1999) y de experiencias de privación ambiental (Wells, 1985; Hart y Risley, 1995) que han aportado datos sobre los mecanismos de reestructuración y plasticidad neural. Algunos autores (Benedet, 1986; Habib, 1994; Paterno, 1994; Santana, 1999) han hecho el esfuerzo de recopilar datos que son de gran utilidad para muchos neurocientíficos y, sobre todo, profesionales que dedican su trabajo en el campo de la intervención.

Si resulta complejo entender la base neural que sustenta el cerebro en desarrollo, mucho más complicado resulta cuando se trata de un cerebro con alteraciones estructurales y funcionales en el sistema nervioso central por causa de una sobrecarga génica en las células, como es el caso del síndrome de Down (Rondal et al., 1997). La complejidad del sistema lingüístico se hace aún más patente por la gran diversidad o ámbitos que pueden estar afectados y por la variabilidad y heterogeneidad dentro de la misma población. De todo ello nos ocuparemos más adelante.

El lenguaje es la culminación del proceso de corticalización o desarrollo de la corteza cerebral existente en el ser humano. Aunque en su procesamiento intervienen numerosas estructuras encefálicas, la corteza cerebral es la que

adquiere mayor protagonismo. Para la mayoría de la población, el hemisferio izquierdo es el responsable de los procesos lingüísticos, aunque no en su totalidad ya que ambos hemisferios se complementan en sus aspectos fonológicos, semánticos y prosódicos para lograr una armonía en el procesamiento del lenguaje.

2.1. Neurobiología del lenguaje

Las bases neurobiológicas del lenguaje se articulan mediante el funcionamiento sincronizado de componentes centrales (en el cerebro) y periféricos (extracerebrales). Los componentes centrales son responsables de la gestión del lenguaje y el habla como actividad simbólica y se localizan en diversas estructuras del encéfalo, especialmente la corteza cerebral asociativa. Los componentes periféricos, como elementos auxiliares de lenguaje y el habla, están situados fuera del sistema nervioso e incluyen los órganos fonatorios y los sistemas visual y auditivo (Portellano, 2008).

Los primeros estudios sobre los centros responsables del lenguaje se basaron en el análisis de las consecuencias derivadas de lesiones específicas de determinados centros nerviosos. Una afasia u otro trastorno del habla es el “negativo fotográfico” de la función que el área cerebral afectada realiza normalmente antes de la lesión (Santos y González, 2000). Las modernas neuroimágenes funcionales aportan, en cambio, el “positivo” de la implicación del cerebro en el habla y en las funciones cognitivas afines. Prácticamente no hay ninguna parte del cerebro que no esté involucrada en el lenguaje de una manera o de otra. Ciertos trastornos del lenguaje, por sutiles que sean, pueden deberse a alguna lesión física de cualquier estructura del cerebro o cerebelo, los ganglios basales, el sistema límbico, de la corteza o subcorteza; pero como cualquier otra función cognitiva, tiene su base más firme y amplia en la corteza cerebral. Ciertas áreas son cruciales para la semántica y la producción del habla, al tiempo

que participan en otras funciones cognitivas, especialmente el pensamiento lógico.

Por tanto, múltiples regiones, entre las que también figuran el área de Broca y el área de Wernicke a las que nos referiremos enseguida, organizadas como un sistema, controlan los componentes de las funciones del lenguaje. Pero no se puede separar el lenguaje de las otras funciones cognitivas porque el lenguaje, en sus diversas formas, depende de todos los demás procesos cognitivos que son necesarios para guiar el habla, guardarla en la memoria, adquirir conocimiento semántico, recuperar este conocimiento, realizar cualquier tarea que requiera inteligencia verbal y tomar decisiones sobre opciones de lenguaje. En consecuencia, el lenguaje y el habla se sirven de las mismas redes corticales que otras funciones cognitivas utilizan. Y, como veremos, asumirá un papel fundamental la corteza prefrontal como sede de la capacidad organizativa y planificadora del lenguaje y su gramática.

2.1.1. El procesamiento del lenguaje

Aunque la localización anatómica no equivale a la explicación del funcionamiento, nos resulta de gran utilidad describir de manera localizacionista las principales estructuras cerebrales que subyacen al procesamiento del lenguaje. Presentamos una breve descripción del procesamiento del lenguaje desde dos vertientes distintas, aun admitiendo que sólo serán aproximaciones simplistas dada la complejidad del lenguaje y la cantidad de funciones diferentes que interactúan en él. En primer lugar describiremos el procesamiento de la *recepción* y *comprensión* del lenguaje, así como el procesamiento de la *producción* del lenguaje, teniendo en cuenta las bases neurales que sustentan dichos procesos. En segundo lugar, nos centraremos en la descripción de las estructuras neurales implicadas en el procesamiento de los tres niveles psicolingüísticos del lenguaje: la forma, el contenido y el uso.

La descripción por separado de las áreas implicadas en los procesos lingüísticos, tanto receptivos como productivos o expresivos, es puramente práctica pero resulta altamente simplista ya que en cualquier procesamiento cognitivo, y más cuando se trata del lenguaje, no tendría sentido si olvidamos la globalidad e interconexión constante de las distintas áreas implicadas en su funcionamiento. La descripción anatómica expuesta a continuación sigue el texto de Neuroanatomía Humana, de García-Porrero y Hurlé (2014).

- a) *Centros del habla.* Los centros relacionados con el habla se encuentran principalmente en la corteza de los lóbulos frontal y temporal, y en el área de asociación parietotemporal (figura 12-1).

El área de Broca está situada en el giro frontal inferior izquierdo donde ocupa la porción opercular (área 44) y la porción triangular (área 45). Aunque implicada en diversas funciones, es un área fundamental para la producción del habla pues en ella se localizan las representaciones de las imágenes motoras de las palabras. Para pronunciarlas correctamente, es preciso que el área active las correspondientes áreas motoras que controlan el aparato de la fonación y la articulación verbal. El área de Wernicke ocupa la posición posterior del giro temporal superior y del surco temporal superior (área 22). Es esencialmente receptora para reconocer las imágenes sonoras de las palabras. El área premotora 6 en su parte inferior interviene también en la planificación motora del aparato articulatorio y fonatorio y en otros aspectos del lenguaje. La corteza del lóbulo parietal inferior, especialmente el giro angular (área 39), constituye una interfase en las redes lingüísticas. La corteza de los giros temporales medio e inferior (áreas 21, 20 y 37) y del polo temporal (área 38) está relacionada con el significado de las palabras y la mediación con los conceptos. La corteza de los giros cortos de la ínsula (ínsula anterior) es importante para la planificación

y la coordinación de los movimientos articulatorios necesarios para emitir los fonemas de forma secuencial y para pronunciarlos correctamente. El área motora suplementaria y la corteza cingulada anterior (área 24) contribuyen de forma importante a la iniciación y ejecución del habla

Procesamiento del lenguaje. Los principales centros del lenguaje se encuentran conectados mediante dos vías: la vía dorsal y la vía ventral. Ambas, dentro del actual modelo neurolingüístico denominado corriente dual para el procesamiento auditivo del lenguaje, tienen distinta significación funcional. En la corteza auditiva primaria (áreas 40-41 en la figura 12-1) y circunvoluciones de Heschl tiene lugar la fase más temprana de recepción del lenguaje, es decir, el análisis acústico-fonológico de identificación primaria del sonido como fonema para diferenciarlo de sonidos que no son lenguaje. Desde esa área auditiva bilateral la señal es enviada al área de Wernicke del hemisferio dominante, en donde se ejecuta el análisis perceptivo de los fonemas.

A partir de aquí, el sistema diverge en dos vías de procesamiento: una ruta dorsal de carácter fonológico y otra ventral de carácter semántico.

La *ruta dorsal* se proyecta hacia el lóbulo frontal pero lo hace por dos vías: dorsal I y II (figura 12-1). La dorsal I conecta el área de Wernicke con el área premotora, y la dorsal II lo hace con la porción opercular del área de Broca (área 44). Ambas conexiones tienen una estación intermedia en la corteza parietal inferior. El conjunto de la ruta dorsal subyace la interacción entre el sistema auditivo del lenguaje y el sistema productor de la articulación motora del habla. es decir, transforma las representaciones fonológicas en representaciones motoras y viceversa. La vía dorsal I ya está presente en el nacimiento y permite al bebé percibir el habla y repetir articulando

fonemas. La dorsal II va madurando durante los primeros años ya que se mieliniza más tarde, y es fundamental para el procesamiento de sintaxis más complejas.

La *ruta ventral* proyecta desde el área de Wernicke hacia la corteza de los giros temporales medio e inferior y el polo temporal, y desde ahí conecta con la porción triangular de Broca (área 45). Esta vía codifica las representaciones fonológicas en representaciones léxico-conceptuales, es decir, lleva a cabo el procesamiento semántico, la comprensión y significado de las palabras; quizá participe también en la sintaxis.

De acuerdo con este modelo, el área de Broca se comporta como módulo integrador de ambas rutas. No se limita, pues, a producir lenguaje sino que aparece como espacio de unificación de diferentes aspectos del lenguaje, tanto sintácticos como semánticos.

- b) *Recepción y comprensión del lenguaje.* Consisten en el procesamiento auditivo y en la decodificación de símbolos lingüísticos. El procesamiento auditivo está relacionado con la naturaleza de la señal auditiva entrante, mientras que la decodificación de símbolos tiene que ver con el significado representativo y con los conceptos subyacentes. El procesamiento lingüístico auditivo comienza cuando se atiende a un estímulo auditivo. La formación reticular del tronco del cerebro provoca la activación del cerebro y determina qué es lo que será atendido. Sin ninguna duda, esta orientación y nivel atencional está dirigida por el cerebro que ha de racionalizar esta capacidad, centrando su atención en ciertos estímulos e ignorando otros. Principalmente, los centros para el lenguaje receptivo se localizan en la zona posterior del cerebro, por detrás de la cisura de Rolando; incluyendo los lóbulos parietales, temporales y occipitales y su función consiste en la regulación del lenguaje comprensivo.

Las señales auditivas que se reciben en el tronco del cerebro por el tálamo, se remiten a un área de cada corteza auditiva que se denomina circunvolución de Heschl (figura 12-2) y está situada en el tercio posterior de la cara externa del lóbulo temporal: corresponde al área auditiva primaria.

La mayor parte de la señal nerviosa que recibe la circunvolución de Heschl proviene del oído del lado opuesto del cuerpo. Su función consiste en la recepción de las cualidades primarias de los sonidos del lenguaje (intensidad, tono y timbre) garantizando la audición de las palabras. Por tanto, la tarea de esta zona y de las áreas asociativas adyacentes es analizar la información auditiva, para diferenciar la información lingüística significativa del ruido de fondo irrelevante. Evidentemente, esta decisión se basa en el conocimiento adquirido mediante la experiencia, pero la información lingüística seleccionada todavía requiere un procesamiento posterior. El *input* lingüístico codificado se envía o procesa al lóbulo temporal izquierdo, mientras que el *input* paralingüístico (componentes melódico-emocionales como la entonación, énfasis, ritmo, velocidad) se dirige al lóbulo temporal derecho (se decodifican en el hemisferio derecho). De esta manera, un procesamiento diferenciado de la información lingüística y paralingüística da lugar a un almacenamiento diferenciado aunque interrelacionado (Gow y Gordon, 1993).

El análisis lingüístico tiene lugar en el área de Wernicke (figura 12-2), localizada en el lóbulo temporal izquierdo. El área de Wernicke se asienta sobre el plano temporal, en la zona posterosuperior del lóbulo temporal. La información que llega al plano temporal izquierdo también procede de su homóloga en el hemisferio derecho, y lo hace a través del esplenio, situado en la zona posterior del cuerpo calloso. La función principal del área de Wernicke consiste en codificar los sonidos, dotando de significado al lenguaje oral y escrito, mediante

el adecuado análisis fonológico y semántico que permite la transformación auditiva en unidades de significado a palabras.

La función principal del área de Wernicke consiste en codificar los sonidos, dotando de significado al lenguaje oral y escrito, mediante el adecuado análisis fonológico y semántico que permite la transformación auditiva en unidades de significado a palabras. La *circunvolución o giro angular* y la *circunvolución supramarginal* colaboran en este proceso, integrando la información visual, auditiva y táctil, con la representación lingüística (Owens, 2003). Ambas están situadas en la mitad posterior del lóbulo parietal. Aunque todavía no se comprende por completo su funcionamiento, la circunvolución angular colabora en el recuerdo de palabras, mientras que la circunvolución supramarginal está relacionada con el procesamiento de unidades sintácticas más grandes, como la oración. De manera más precisa, se entiende que la circunvolución supramarginal está encargada de realizar la integración de las informaciones sensoriales que facilitan la comprensión de la lectoescritura y la circunvolución angular es el centro de la lectura, ya que se responsabiliza de coordinar las informaciones sensoriales para albergar los modelos visuales de letras y palabras, convirtiendo los estímulos visuales en formas auditivas adecuadas. Ambas circunvoluciones, junto con el área de Wernicke, actúan “extrayendo significados a partir de reglas lingüísticas”. La corteza occipital permite la identificación visual de las palabras escritas; en concreto, en el área visual primaria, se procesa las sensaciones visuales que intervienen en los procesos de identificación de la lectura y de la escritura. El córtex visual asociativo, situado en la parte superior del área visual primaria, realiza el análisis perceptivo de las palabras escritas o leídas, dotando de significado a las mismas.

Evidentemente, el análisis dirigido a la comprensión depende de las palabras y los

conceptos almacenados en la memoria, en el almacén léxico de significados, necesario para realizar la interpretación semántica y ubicado fundamentalmente en el lóbulo temporal, entre otras áreas. La información entrante se transmite al hipocampo y a otras estructuras relacionadas para proceder a su consolidación, antes de ser almacenada (figura 12-2).

No se ha descrito todavía la forma exacta en la que tiene lugar el análisis lingüístico. El procesamiento de las oraciones podría consistir en una serie de procesos autónomos, que no interactúan entre sí hasta que cada uno se ha completado. Sin embargo, también podría tratarse de un proceso de carácter muy interactivo en el que todos los componentes interactúan desde el principio. En cualquier caso, el sistema de procesamiento es tan eficaz que podemos llegar a comprender frases grabadas, donde el orden de las palabras ha sido electrónicamente invertido (Owens, 2003).

- c) *Producción del lenguaje*. Los procesos de producción están localizados a *grosso modo*, en la misma zona del cerebro en que lo están las funciones de comprensión, si bien, como hemos indicado, se extiende a otras zonas más anteriores del cerebro, a pesar de que ambas comparten alguna estructuras (Owens, 2003). En general, los centros del lenguaje expresivo están situados en la parte anterior del cerebro, en el territorio ocupado por el lóbulo frontal y están encargados de diversos procesos que se inician en la intención y motivación lingüística y finalizan en la articulación verbal de las palabras y de la escritura. Los centros del lenguaje expresivo básicamente comprenden tres áreas neuroanatómicas diferenciadas: área prefrontal, área de Broca y corteza motora primaria.

Una de las dificultades para describir el procesamiento del lenguaje es que “el lenguaje oral es extremadamente redundante, de manera que sólo una pequeña parte de la señal

es realmente necesaria para la transmisión del significado” (Mateer, 1983). La base conceptual del mensaje que se pretende producir se origina en alguna de las muchas áreas de memoria de la corteza, mientras que la estructura del mensaje se organiza en el área de Wernicke. El mensaje se transmite a través del *fascículo arqueado*, una vía de fibras que se encuentra debajo de la circunvolución angular, hacia el *área de Broca*, situada en el lóbulo frontal, en la zona posterior de la tercera circunvolución frontal izquierda (figura 12-3). El área de Broca se encarga de coordinar los detalles necesarios para verbalizar el mensaje; en concreto, es responsable de la preparación de los programas motores necesarios para la adecuada expresión del lenguaje oral y escrito. Posteriormente, la señal pasa a las zonas de la corteza motriz que activan los músculos responsables de la respiración, la fonación, la resonancia y la articulación. Se trata pues de un proceso activo de selección de símbolos y construcción de mensajes.

La lesión en cualquiera de estas áreas provoca problemas en la producción del lenguaje, aunque con diferentes efectos. El daño en el área de Wernicke provoca dificultades, principalmente en las capacidades receptivas-comprensivas pero también en las capacidades expresivas (Habib, 1994; Junqué y Barroso, 1995; Heilman y Valenstein, 2003). Si el daño tiene lugar en el fascículo arqueado, probablemente la forma de hablar apenas resulte afectada, pero es posible que el mensaje no tenga sentido y afecta a la capacidad de repetición de una palabra o de una frase (Santos y González, 2000). Por último, los daños en el área de Broca provocan dificultades en la producción del habla, pero no afectan a la comprensión oral y escrita (Heilman y Valenstein, 2003). Las lesiones en torno a esos centros también originan afasias esencialmente de las dos mismas clases (de comprensión y expresión) aunque más sutiles y benignas.

La corteza prefrontal, que es la parte más anterior del cerebro, es responsable del proceso de motivación lingüística, generando estrategias adecuadas para iniciar la comunicación verbal, oral o escrita. Esta región se encuentra estrechamente relacionada con el sistema límbico, facilitando el control consciente del habla. En la parte superior del área prefrontal, se encuentra el área motora suplementaria, que tiene una importancia excepcional para el inicio del habla, además de la ejecución de movimientos complejos en el brazo contralateral. La corteza prefrontal izquierda se activa también durante la identificación de palabras (Fritch et al., 1991) y en las tareas de decisión léxica y generación de palabras. Ciertas lesiones de la corteza prefrontal originan trastornos del lenguaje que debilitan gravemente la flexibilidad, la libertad del habla; altera las propiedades proposicionales del lenguaje, el habla se encuentra empobrecido, carece de espontaneidad, fluidez y perspectiva de futuro; muestra una ausencia casi total de recursividad, es decir, de la capacidad de insertar frases subordinadas. En suma, es lo contrario de la creatividad (Fuster, 2014).

Asimismo, cabe destacar también el papel de la corteza motora primaria, situada por delante de la cisura central, responsable de iniciar los movimientos bucofonatorios para pronunciar con precisión las palabras y los movimientos que guían la escritura. A través de los fascículos que se inician en la corteza cerebral primaria y finalizan en el tronco cerebral y la médula espinal, se transmiten las correspondientes órdenes motoras para la correcta articulación o la escritura de las palabras.

Evidentemente, estos procesos son mucho más complejos de lo que se ha descrito de manera breve en este apartado. Tal y como hemos explicado al principio, muchas de las áreas mencionadas tienen funciones múltiples, e incluso, todavía desconocidas. Y es que las redes corticales que representan el lenguaje están muy

repartidas y coinciden en gran parte con las redes que representan la información utilizada por cualquier otra función cognitiva. Estas mismas redes ayudan no sólo a adquirir el lenguaje sino también a que cristalice su expresión hablada.

Pero en el lenguaje y en el habla hay algo más. Porque imágenes y conceptos presentes en el cerebro han de ser verbalizados. Lo hacen mediante el llamado *sistema conceptual*: un conjunto de sistemas ampliamente distribuidos por la corteza asociativa y secundaria de ambos hemisferios cerebrales, los cuales albergan las representaciones de los conceptos, de los significados y de las imágenes. Las interacciones tienen lugar fundamentalmente en los giros temporales medio e inferior y en el área de Broca. De esta manera, cuando imaginamos o pensamos algo, las representaciones conceptuales acceden a las redes neuronales específicas del lenguaje para poder transformar los conceptos en palabras, y ordenarlas en enunciados lógicos y bien articulados. Si las representaciones conceptuales -el pensamiento- están bien ordenadas, será más fácil su expresión y comprensión; pero es necesario a su vez que los sistemas de captación del concepto y de su expresión se encuentren en buen estado funcional para emitir con fluidez y hacerlos comprensivos al interlocutor.

La prosodia y la pragmática del lenguaje quedan fuera de los esquemas semánticos y sintácticos aquí descritos. Fluidez, modulación y habilidad conversacional exigen la participación de muy diversas estructuras cerebrales localizadas en ambos hemisferios.

2.1.2. Las dimensiones del lenguaje

Por otra parte, la descripción de la localización de una función no explica cómo se realiza esa función. Por ese motivo, y para profundizar un poco más, desde una perspectiva quizás más psicolingüística, trataremos de describir las bases neurales del procesamiento en relación a las tres dimensiones

del lenguaje: los procesos fonológicos que incluyen tanto aspectos suprasegmentales (prosodia, melodía,...) como segmentales (fonemas,...); los procesos léxico-semánticos (relacionados con el nivel de vocabulario y su significado) y los procesos sintácticos, que conciernen a la relación gramatical de las palabras en la frase.

- a) Los *procesos fonológicos* se basan en información acústica-fonética y fonológica (Kuhl, 2004). Desde muy pronto los niños son capaces de diferenciar los sonidos del habla de los sonidos que no provienen del habla. Estudios que han utilizado neuroimagen en niños de 3 meses de edad han podido comprobar una fuerte activación en el giro temporal superior del hemisferio izquierdo comparando el contraste silencio-habla (Dehaene-Lambertz et al., 2002). Esta activación incluye la circunvolución de Heschl y la extensión del surco temporal superior y el giro angular izquierdo. Otros investigadores han observado activación en la región frontal derecha en niños despiertos lo cual refleja factores atencionales (Opitz et al., 2002; Doeller et al., 2003). Ambos estudios sugieren dominancia hemisférica izquierda para el habla en niños pequeños, similar a la de los adultos (Friederici, 2006).

También se han estudiado mediante técnicas de neuroimagen funcional los aspectos prosódicos del lenguaje en niños de 3 meses de edad (Homae et al., 2006), y se ha descrito activación bilateral en la corteza tèmpero-parietal y frontal para las condiciones de habla normal y habla con acentos prosódicos exagerados. Se destaca una fuerte activación del hemisferio derecho para el procesamiento de la prosodia en el habla similar a la de los adultos (Meyer et al., 2004). Por otro lado, la discriminación fonética parece que se instaura entre los 6 y los 12 meses de edad (Cheour et al., 1998; Rivera-Gaxiola et al., 2005).

- b) Los *procesos léxicos-semánticos* se han estudiado a través de potenciales evocados (N400).

En adultos se localizan en la corteza auditiva bilateral (Halgren et al., 2002) o en el surco frontal inferior izquierdo (Maess et al., 2006). Las investigaciones con resonancia magnética funcional (RMNf) en población adulta han mostrado activación en el giro medial y superior temporal con mayor activación en el hemisferio izquierdo (Ni et al., 2000; Friederici et al., 2003) y también en los ganglios basales.

Asimismo, para el procesamiento de pseudopalabras usando RMNf se ha descrito activación en las porciones anterior e inferior del lóbulo temporal izquierdo (Mummary et al., 1999) y en las porciones anterior y media del giro temporal superior izquierdo y del giro bilateral inferior frontal (Mummary et al., 1999; Rossell et al., 2001).

Estudios realizados con niños muy pequeños han descrito que hacia los 13 meses ya son capaces de diferenciar palabras familiares de las no familiares mostrando activación bilateral (en los dos hemisferios) y, a partir de los 20 meses, mayor activación en el hemisferio izquierdo (Mills et al., 1997). Estos datos demuestran que los niños a partir del año de vida son capaces de diferenciar palabras familiares de las no familiares, pero no queda claro a qué edad procesan la información semántica de las palabras.

Los niños procesan de manera más lenta que los adultos debido a que su nivel de activación frontal es mayor porque su procesamiento se basa en imágenes mentales (West y Holland, 2002) y para ello necesitan mayor nivel atencional (Opitz et al., 2002). El incremento de activación frontal se interpreta como reflejo de la búsqueda semántica y la activación temporal como acceso a las representaciones léxico-semánticas. Usando tareas de categorización semántica con niños de 5 a 10 años, se encontró activación en las regiones frontales y temporales del hemisferio izquierdo y en el giro fusiforme izquierdo, lo cual sugiere que el

lenguaje ya está lateralizado en el hemisferio izquierdo a los 5 años (Balsamo et al., 2006).

El procesamiento de la información semántica a nivel de frase se establece entre los 30 y 36 meses de edad y muestran una alta activación en el giro temporal superior tanto para los procesos semánticos como para los sintácticos, a diferencia de los adultos que muestran activación tanto en el giro temporal superior y en el opérculo frontal como en zonas específicas de procesamiento semántico (Silva-Pereyra et al., 2005; Friederici y Friederici, 2005).

Los estudios que se han realizado con neuroimagen no sólo recogen información semántica de manera aislada sino también la comprensión del texto. Los datos de RMNf provienen de estudios realizados a niños de entre 6 y 10 años a los que se les pidió que escucharan un texto y han revelado activación bilateral en las cortezas auditivas, específicamente en la circunvolución temporal superior, así como en la frontal inferior, la región del cíngulo anterior y en regiones parietales (Ulualp et al., 1998). Cuando escuchaban historias (comparado con escucha de habla inversa), a los 6 años muestran activación en el giro temporal superior y en el surco que se extiende hacia atrás hacia el giro angular y el giro medial temporal (Ahmad et al., 2003). Cuando niños de 4 a 6 años escuchaban historias en las que faltan palabras se observaba activación en la corteza temporal anterosuperior y en las áreas bilaterales posteriores temporales así como en las áreas del lenguaje clásicas de la corteza frontal inferior (Wilke et al., 2005). Este estudio señaló activación frontal por su implicación en el acceso a la memoria semántica para completar las palabras que faltaban en el texto.

- c) Los *procesos sintácticos* se analizaron usando RMNf y algunos investigadores han descrito activación temporal superior (incluyendo la porción anterior y posterior) así como activación en el giro frontal inferior (incluyendo

el área de Broca y el opérculo frontal) (Boo-kheimer, 2002; Friederici, 2002; Grodzinsky y Friederici, 2006). La porción anterior del giro temporal superior y el opérculo frontal se han identificado como regiones del cerebro que están relacionadas con la estructura sintáctica de la frase. Existen, sin embargo, muy pocas investigaciones realizadas con población infantil y los resultados hallados no contradicen las anteriores conclusiones.

2.2. Conclusiones

A modo de síntesis, y una vez revisada la aproximación localizacionista del funcionamiento del cerebro en el procesamiento de la comprensión y la producción del lenguaje por un lado, y de los distintos niveles del lenguaje por otro, cabe destacar que los sistemas cerebrales que subyacen al procesamiento lingüístico pueden ser transferidos y útiles, a *grosso modo*, para entender el desarrollo de éste en las primeras edades. Los procesos que sustentan los sistemas lingüísticos cambian cuantitativamente a lo largo del desarrollo más que cualitativamente en las primeras edades (Friederici, 2006). Por el contrario, ciertas alteraciones en el desarrollo del lenguaje correlacionan con patrones neurofisiológicos anormales de diferentes aspectos del procesamiento lingüístico además de anomalías en ciertas estructuras cerebrales que sustentan el procesamiento del lenguaje (Friederici, 2006).

Una vez más, es necesario destacar el papel holístico y global del cerebro. Por ajustada que la descripción utilizada parezca para explicar cómo funciona el cerebro en relación al procesamiento del lenguaje, se debe reiterar que estos procesos son mucho más complejos e interconectados. No se trata de unidades separadas, individuales y aisladas, sino que requiere de una gran cantidad de funciones distintas. Muchas de las áreas mencionadas tienen múltiples funciones, e incluso, todavía desconocidas. Por otra parte, la descripción de la localización de una función no

explica cómo se realiza esta función. Además, al igual que las demás conductas humanas y otras funciones cognitivas, el lenguaje es posible gracias a la atención, la memoria operativa, la memoria a largo plazo y la capacidad de control de la respuesta. Y el lenguaje suscita pensamientos y emociones emanados desde sus respectivos cógnitos, que se suman y colorean a la estricta actividad lingüística (v. recuadro I del capítulo II). Por tanto, debemos asumir ineludiblemente que el lenguaje y el habla se valen de las mismas redes corticales, de los mismos cógnitos, que otras funciones cognitivas utilizan. Los cógnitos lingüísticos se solapan en gran medida, si es que no coinciden, con los cógnitos representantes en los sujetos y objetos del habla, y el reconocimiento y el uso de estos sujetos y objetos activan las mismas áreas corticales que se activan durante su expresión hablada.

Por último es preciso insistir de nuevo en que las relaciones entre los aspectos neuropsicológicos y los aspectos sociales y relacionales son fundamentales y, a pesar del planteamiento de éstos en apartados diferentes, no podemos considerar unos aspectos sin tener en cuenta los otros.

II. COMUNICACIÓN Y LENGUAJE EN EL SÍNDROME DE DOWN

I. Características generales

Analizados la naturaleza y funcionamiento del lenguaje, y constatada la implicación de las redes cerebrales en su totalidad para su correcta ejecución, no nos puede extrañar que la discapacidad intelectual curse con problemas del lenguaje y del habla en alguno o varios de sus diversos componentes. Por eso, caracterizamos a una determinada persona con discapacidad intelectual mediante una determinada edad verbal, como lo hacemos con su edad cronológica y con su edad mental. El síndrome de Down, por consiguiente, entra de lleno en esa problemática. Y sin embargo, todos los autores y la experiencia práctica generalizada concuerdan en que el desarrollo y la calidad del lenguaje y el habla en las personas con síndrome de Down son inferiores, como grupo, a los de las personas con otros tipos de discapacidad intelectual, para una misma edad mental. Es un innegable punto débil de su fenotipo conductual, que exige una intervención decididamente específica. Abordaremos a continuación sus características y posibles causas.

No existe un patrón único en el desarrollo y en las características del habla y lenguaje en el síndrome de Down (Kumin, 2003). Pero, ciertamente, los problemas específicos que muestra el conjunto de esta población en el aprendizaje y desarrollo del lenguaje van más allá del déficit cognitivo asociado (Stoel-Gammon, 1990).

En general, las personas con síndrome de Down muestran las siguientes alteraciones en su comunicación verbal, en mayor o menor grado:

1. Tienen problemas persistentes para producir un habla inteligible
2. Tienen mejores habilidades de comprensión que de producción del lenguaje

3. El desarrollo de producción de vocabulario suele ser más lento de lo que cabe esperar de sus restantes habilidades cognitivas
4. La producción de sintaxis está claramente retrasada

Cabe señalar que existe una gran variabilidad entre estas personas, no sólo en cuanto a su dotación biológica sino también a las enormes diferencias en cuanto a la influencia de sus características ambientales, educativas y sociales. Por tanto, es preciso destacar que las generalizaciones descriptivas respecto al síndrome de Down a veces pueden resultar imprecisas. Sin embargo, algunas características sí que se dan con relativa constancia y ello nos permite dibujar un perfil neuropsicológico determinado.

1.1. Desarrollo del lenguaje

Existen numerosas publicaciones que describen el desarrollo del lenguaje en los niños con síndrome de Down (Rondal, 1985, 1986, 1988, 1995; Miller, 1987, 1999; Fowler, 1990; Stoel-Gammon, 1990; Del Barrio, 1991; Buckley, 1993; Hurtado, 1993; Chapman, 1991, 1995, 1997, 2006; Kumin 1996, 1999, 2003, 2014; Caselli et al., 1998; Laws y Gunn, 2002; Abbeduto et al., 2006, 2007; Roberts et al., 2007; Kumin et al., 1999). En todas ellas se pone de manifiesto que el desarrollo del lenguaje, en primer lugar, evoluciona con lentitud; en segundo lugar, no es armónico, en el sentido de que los diferentes componentes (forma, contenido y uso) no evolucionan al mismo ritmo y no siguen, por tanto, el perfil habitual; y, en tercer lugar, existe una gran variabilidad interindividual, incluso con nivel cognitivo similar (Gràcia, 1999). A pesar de la gran variabilidad individual, la mayoría de las personas con síndrome de Down muestran serias dificultades en el desarrollo del lenguaje y

en la inteligibilidad de su habla. Si bien no existe un patrón único de puntos fuertes y débiles en la comunicación, tienden a mostrar ciertas peculiaridades en el desarrollo de los diferentes niveles lingüísticos. Dichas diferencias, se concretan, por lo general, en déficits en el desarrollo del lenguaje y habla, pero en cambio, muestran niveles más altos en cuanto a la competencia comunicativa.

En las personas con síndrome de Down la comprensión supera a la expresión (Miller et al., 2001). Además, la comprensión del vocabulario es mayor que la comprensión sintáctica y suele ser apropiada a la edad mental en jóvenes, mientras que la comprensión de la sintaxis presenta mayor retraso (Chapman et al., 1991; Abbeduto et al., 2003). Es decir, en la adolescencia muestran mayor comprensión de vocabulario que la población típica de la misma edad mental (pero lógicamente de menor edad cronológica), debido a que, por tener mayor edad cronológica, han adquirido mayor experiencia (Rosin et al., 1988; Chapman et al., 1991). También la comprensión sintáctica en la infancia parece similar a la de los niños con desarrollo típico y misma edad mental. Sin embargo, es en la adolescencia cuando aparece mayor retraso y, por ello, parecen tener especiales dificultades en la comprensión sintáctica (Chapman et al., 1991; Abbeduto et al., 2003; Kumin, 2012). Dichos estudios han comprobado que existe una clara relación si se comparan la comprensión gramatical y estructura sintáctica con otras habilidades como son la capacidad de imitación o repetición de frases, el vocabulario expresivo y la memoria auditiva a corto plazo; eso probablemente explica las dificultades en comprensión sintáctica que tiene la población con síndrome de Down respecto al resto de la población.

Existe, pues, una clara disociación entre comprensión y producción del lenguaje en las personas con síndrome de Down. Algunos autores han formulado la hipótesis de que esta población muestra una marcada disociación entre la percepción del habla (hemisferio derecho) y la producción del habla (hemisferio izquierdo), lo

que dificulta completar cualquier tarea que implique a ambas (Elliott et al., 1987; Heath et al., 2000), y ello afecta a la capacidad de producir un habla fluida (Heath y Elliott, 1999) provocando dificultades en el procesamiento secuencial (Rosin et al., 1988; Fowler, 1995, 1999). La técnica de los potenciales evocados y los tiempos de reacción indican que los niños con síndrome de Down procesan más lentamente ciertos tipos de información auditiva que los de igual edad cronológica o de igual edad mental (Lincoln et al., 1985). En este sentido, Miezjeski et al., (1994) observaron la presencia de una lateralización inversa del procesamiento auditivo mediante la técnica de los potenciales evocados en el tronco cerebral en algunas personas con síndrome de Down, como son los patrones en la preferencia de las respuestas auditivas izquierda-derecha diferentes de las que se aprecian en las demás personas.

El lenguaje expresivo suele ser reducido y, en general, muestra un trastorno específico (Fowler, 1990; Stoel-Gammon, 1990; Chapman, 1995, 1997; Miller et al., 2000). A pesar de que en este aspecto se da una amplia variabilidad entre los individuos, suelen mostrar un nivel de vocabulario relativamente más avanzado que el nivel que presentan en la sintaxis (Fowler, 1990; Chapman et al., 1991; Kumin, 1999; Rondal, 2010). Así, el perfil de lenguaje se caracteriza por la mayor presencia de dificultades en el uso de la morfosintaxis y limitación en el dominio sintáctico que en la semántica y la pragmática (Chapman et al., 1998; Eadi et al., 2002; Kumin, 2014).

En cuanto al habla, la articulación y la inteligibilidad representan el gran desafío o reto para bastantes personas (Miller et al., 2001; Kumin, 2014). Algunas de las causas se deben a alteraciones en la cavidad oral y vías respiratorias, bajo tono lingual, hipotonía de los músculos respiratorios y problemas auditivos. Eso es lo que produce la *disartria* verbal, que se aprecia sobre todo cuando coinciden varias consonantes, o las frases son largas. Pero no son solo los problemas

“periféricos” los que están implicados en la pobre articulación e inteligibilidad. No es nada infrecuente que aparezca la llamada *apraxia del habla*: se trata de un problema de programación motora, no de debilidad muscular; por tanto es un problema del sistema nervioso central en donde las alteraciones del cerebelo, siempre presentes en el síndrome de Down, pueden contribuir a su producción. Los individuos saben lo que quieren decir, tienen capacidad motora para pronunciar sílabas y palabras, pero muestran dificultades para iniciar la palabra o continuar la frase (una especie de tartamudeo), o repiten la primera palabra, o alteran el orden secuencial de las sílabas. A veces parece que se trata de tartamudeo y otras se muestran más como atropellamiento. Tales problemas empiezan a observarse ya durante las etapas más tempranas del desarrollo del lenguaje, o bien aparecen más tardíamente cuando el lenguaje se encuentra más desarrollado y exige mayor complejidad en su formulación (Kumin, 2014). Sus causas son muy complejas y probablemente multifactoriales en donde confluyen problemas de programación conceptual, de programación motora y de propiocepción de los músculos implicados en el habla (Miller et al., 2001).

En general, el lenguaje de las personas con síndrome de Down muestra habitualmente asincronía entre los diferentes niveles lingüísticos: forma, contenido y uso del lenguaje a lo largo de su desarrollo, como analizaremos a continuación. No debemos olvidar la importancia de la familia en el desarrollo, teniendo en cuenta que las particularidades de las familias condicionan las prácticas educativas, y que es a través del proceso de desarrollo donde se configuran las características particulares de cada uno (Giné, 1998). Cada persona, con sus características personales determinadas (biológicas, sociales, etc.), participa de las oportunidades y experiencias que los adultos y demás personas le brindan en los distintos contextos de vida (familiar, escolar), y el lenguaje y el habla se desarrollan a partir de las interacciones que se establece.

El proceso de desarrollo del lenguaje y cognitivo continúa en los adultos jóvenes (Chapman y Hesketh, 2001). Eso significa que muestran capacidad para seguir mejorando en su perfil de lenguaje. A partir de los 40 años, algunas personas inician un declive cognitivo que incluye la habilidad lingüística, y puede alcanzar el estado de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, independientemente de los casos de personas que lo manifiestan, no se observan cambios rápidos y marcados en el funcionamiento cognitivo ni en el lenguaje. Por ello, es fundamental que se mantengan activos y sigan trabajando sus capacidades cognitivas para mantener y prevenir un posible declive cognitivo y para favorecer las mejores condiciones de vida.

Algunos autores han descrito importantes avances en el desarrollo del lenguaje receptivo y comprensivo en la edad adulta (Rondal y Comblain, 1996, 2002; Chapman et al., 1998; Chapman y Hesketh, 2000). Se ha comprobado que la morfosintaxis a nivel expresivo y el vocabulario expresivo no decrece entre la adolescencia y la edad adulta. Asimismo, se ha demostrado en un estudio longitudinal que los patrones de morfosintaxis receptiva, incluida la comprensión de las inflexiones de tiempo y los artículos, tampoco declinan con la edad. Sin embargo, como ya se ha indicado, en ocasiones los patrones comunicativos pueden declinar una vez entrada la edad adulta. Prasher (1996) demuestra en su estudio que el 20% de los individuos con síndrome de Down de edades comprendidas entre 50-70 años experimentan un declive en los patrones del habla, mientras que Nelson et al., (2001) señalan un declive en el vocabulario receptivo y pragmático en algunos adultos (media de edad de 40 años) que presentaban también signos evidentes de demencia.

1.2. Asimetría cerebral para el lenguaje en el síndrome de Down

Se conoce que los hemisferios cerebrales no son exactamente simétricos ni en su estructura ni

en su función. Esto significa que determinadas funciones corporales tienen una representación preferente en uno de los dos hemisferios. Por ejemplo, por lo que respecta a la habilidad motora la mayoría de la población es diestra y una minoría zurda, lo cual significa que en esta actividad motora el predominio funcional es del hemisferio izquierdo. La lateralización de la preferencia manual aparece a partir de los 18 meses de edad y queda bien definida en el cuarto año de vida en más del 50% de los sujetos, mientras que en el resto de la población lo hace hacia los 5-8 años. Otras de las funciones más estudiadas en cuanto a la asimetría hemisférica es el lenguaje. Generalmente, el hemisferio izquierdo es dominante en los aspectos formales del lenguaje y de modalidades cognitivas como la deductiva, la analítica y la temporosecuencial, mientras que el hemisferio derecho predomina en tareas de atención y orientación en el espacio, en el conocimiento sintético e inductivo, en la prosodia y en el uso contextual del lenguaje. La lateralización de los patrones lingüísticos empieza alrededor de los 2 años de edad. El hemisferio derecho adquiere funciones lingüísticas si las áreas perisilvianas izquierdas están dañadas antes de los 8-10 años (Devinsky y D'Esposito, 2004). En muchas personas diestras, el hemisferio derecho tiene unos patrones lingüísticos rudimentarios, que son mejores para la comprensión que para la producción o la escritura. Se conoce que el hemisferio derecho está más involucrado en adquirir una segunda lengua en la infancia.

En relación a las personas con síndrome de Down, algunos investigadores han estudiado la especialización hemisférica y sugieren que las características genéticas asociadas a este síndrome son directamente responsables del patrón del síndrome específico de organización cerebral (Chua et al., 1996). El estudio de dicho patrón atípico ayuda a comprender las dificultades cognitivas en esta población. Elliott y Weeks (1993) sugieren una dominancia auditiva izquierda y hemisférica derecha para la percepción del habla en las personas con síndrome de Down. Heath

y Elliott (1999) mantienen que las personas con síndrome de Down muestran disociación entre la percepción del habla (hemisferio derecho) y la producción del habla (hemisferio izquierdo).

2. Estructuras neurales del lenguaje en el síndrome de Down

La peculiaridad con que el lenguaje y el habla se presentan en el síndrome de Down, en contraste con otros tipos de discapacidad intelectual, obliga a postular que la trisomía 21 provoca alteraciones que son específicas de este síndrome. En ocasiones pueden ser simples y fácilmente subsanables. Pero es frecuente que los problemas sean más complicados, se inicien ya en el primer año de vida con evidentes retrasos en el inicio de la emisión de la primera palabra, y continúen a lo largo de la niñez, la adolescencia y la adultez. Las alteraciones pueden ser diversas en distribución y en intensidad, y, como siempre, varían de un individuo a otro. Sin duda, son el resultado de un complejo enjambre de anomalías que se presentan dentro y fuera del sistema nervioso central, sin que podamos evaluar muchas veces cuánto contribuye cada una de ellas en un individuo determinado.

La iniciación en el habla exige un condicionante sustancial: la audición. Ésta puede fallar porque las ondas sonoras se transmitan mal por el conducto auditivo externo, el tímpano y la cadena de huesecillos del oído medio; o porque estimulen inadecuadamente el aparato neurológico y sus anexos en el oído interno; o porque falle la conducción por las vías nerviosas que han de alcanzar la corteza auditiva primaria en el lóbulo temporal; o porque las redes neuronales que conforman todo el sistema intracortical de procesamiento y desentrañamiento fonético de las sílabas y palabras resulten ineficientes. Pues bien, todos y cada uno de estos sucesivos pasos pueden ofrecer un obstáculo para la transmisión verbal en el síndrome de Down: desde los

simples tapones de cera inadvertidos en un conducto particularmente estrecho, pasando por las frecuentes otitis medias mucosas que inhabilitan el juego articulado de la cadena de huesecillos, hasta la reducción de tamaño y, por ende, de riqueza neuronal de la corteza temporal, todo ello conspira para dificultar que el mensaje llegue y sea elaborado de manera nítida por el cerebro. Los resultados inmediatos son dos: a) lo oído es insuficientemente procesado y, por tanto, incompletamente interpretado; y b) lo oído es retenido y reproducido de forma deficiente, por lo que la memoria verbal operativa, analizada en el capítulo anterior, queda afectada con las consecuencias allí explicadas. El problema se agrava si se tiene en cuenta que, a su vez, esta memoria operativa verbal va a condicionar a la larga el desarrollo del lenguaje en los jóvenes y adultos con síndrome de Down (Fernández-Olaria y Gràcia-García, 2013, 2014).

No se puede minusvalorar la importancia que tiene la contribución de la patología del oído externo y medio al mal desarrollo de la audición en los primeros meses/años del niño con síndrome de Down. Todo retraso en los primeros años repercute en la evolución posterior del lenguaje. No obstante, diversos estudios han demostrado que niños con síndrome de Down cuyo funcionamiento auditivo es plenamente normal en la transmisión y acceso de los sonidos a las estructuras centrales, muestran problemas en el lenguaje de diverso grado y categoría. Lo cual indica que la problemática más decisiva es la que deriva de la deficiente estructuración de los sistemas neurales que conforman la programación y ejecución del habla.

Como ya hemos explicado anteriormente, los estudios de resonancia magnética funcional confirmaron algo que los estudios clínicos habían evidenciado: la variedad de regiones implicadas en el habla y lenguaje, que supera con creces el modelo inicial de los centros de Broca y Wernicke como centros de la expresión y la comprensibilidad verbales, respectivamente. Son muchos más los

centros y áreas cerebrales que participan en la recepción y expresión verbales: áreas próximas a los centros de Broca y Wernicke, circunvolución angular, algunas zonas de la corteza prefrontal, la corteza cingulada, algunas áreas de asociación temporoparietales, y regiones del cerebelo y de los ganglios basales. Muchas de estas regiones se encuentran afectadas en el síndrome de Down, como se ha explicado en capítulos anteriores, por la reducción del número de neuronas y de sus conexiones, lo que condiciona negativamente la producción y consistencia de las redes indispensables para elaborar el lenguaje y el habla. Es cierto, sin embargo, que el grado en que se encuentran alteradas una o más de estas unidades cerebrales en la trisomía 21 en un determinado individuo es enormemente diverso y repercutirá con mayor o menor intensidad sobre una o más de las propiedades de su particular habla. A ello ha de sumarse la alteración que puede haber — también diversa — en las estructuras «periféricas» que intervienen en el habla y lenguaje, como son la estructura de la boca, la funcionalidad y tono de los músculos bucales y la lengua, la estructura y función de las vías respiratorias superiores e inferiores, el tono, energía y sincronización de los músculos respiratorios.

Es muy posible que, por sus especiales características, las áreas nerviosas de las personas con síndrome de Down que intervienen en el procesamiento del lenguaje, tanto receptivo como expresivo, no sean idénticas ni se comporten del mismo modo que las de las personas del resto de la población. Especialmente significativo resulta el estudio de Jacola et al. (2013) que, mediante resonancia magnética funcional, exploraron la activación neural durante el procesamiento del lenguaje en un grupo de jóvenes con síndrome de Down de edad cronológica entre 12 y 26 años y edad mental entre 4 y 6 años, y compararon su actividad con la de un primer grupo de jóvenes sin síndrome de Down de similar edad cronológica pero, lógicamente, de mayor edad mental, y un segundo grupo de niños sin síndrome de Down con similar edad mental a la del grupo

síndrome de Down y, lógicamente, menor edad cronológica. Se les hizo escuchar pasivamente un relato o cuento para el que previamente habían mostrado capacidad de entenderlo. Esta tarea implica múltiples mecanismos cognitivos. Se la considera como un método eficaz para detectar la actividad de importantes regiones de la corteza cerebral, tanto en la población pediátrica con normalidad en su desarrollo como en la que presenta problemas de desarrollo (Patel et al., 2007; Vannest et al., 2009). Se descartaron del estudio personas que tuvieran problemas de audición u otros síntomas neurológicos. Los resultados de este estudio quedan descritos ampliamente en el capítulo 4.

En definitiva, lo que se observó en jóvenes adultos con síndrome de Down es la presencia de unos patrones atípicos de activación y funcionamiento en regiones cerebrales relacionadas con el lenguaje. Algunas de estas regiones eran claramente menos activas y, en cambio, aparecieron otras alternativas. Es decir, se aprecia una marcada diferencia en la organización de las redes neuronales responsables de recibir e interpretar la información auditiva de un relato. Es importante destacar, sin embargo, que al final la información llega y se hace consciente; pero lo consigue por procedimientos y mecanismos diferentes, aparentemente más sinuosos y débiles. El estudio, aunque realizado en jóvenes adultos, hace pensar que esta disfunción organizativa, debida a la menor riqueza de redes neuronales en los sitios críticos de procesamiento del lenguaje, se encuentra ya presente desde la infancia y la niñez, justo en las etapas que son vitales para iniciar dicho procesamiento. Tal puede ser una de las causas por las que se aprecian marcadas dificultades en el aprendizaje y posterior utilización del lenguaje y del habla en las personas con síndrome de Down.

El desarrollo del lenguaje no depende únicamente de factores neurobiológicos, aunque son fundamentales, sino que son indispensables las interacciones entre el niño y las personas de su

entorno. Sin duda, son necesarios distintos niveles de organización cerebral para que el aprendizaje del lenguaje vaya teniendo lugar, pero la influencia del entorno es fundamental en el desarrollo de la arquitectura cerebral.

3. Programas de intervención dirigidos al desarrollo de la comunicación y el lenguaje

Siguiendo en la línea de considerar el desarrollo desde la perspectiva sociohistórica e interactiva, gran número de investigaciones del desarrollo de la comunicación y el lenguaje infantil otorgan un papel fundamental a la interacción social como factor explicativo (Moerk, 1977, 1992; Rondal, 1985; Bruner, 1986; Kumin, 1996, 2012; Rivero, 2003). Las primeras interacciones socioafectivas entre el adulto y el niño, y específicamente el lenguaje que el adulto dirige al niño, tienen un papel determinante en el desarrollo de las primeras etapas de la comunicación y el lenguaje. Los intercambios lingüísticos que se establecen, tanto en calidad como en cantidad, son muy importantes para todos los niños pero, sobre todo, para quienes presentan algún retraso en el desarrollo del lenguaje (Vilaseca, 2006).

En cuanto a la intervención en la comunicación y el lenguaje en las primeras edades en los niños con dificultades de desarrollo, en los años 80-90 algunos profesionales adoptaron una nueva línea de trabajo, que pretendía resolver los problemas a los que no habían dado respuesta otros enfoques de intervención de carácter directivo llevados a cabo en contextos clínicos y centrados exclusivamente en el niño. Esta nueva orientación fue denominada de manera genérica *intervención naturalista o natural* (Vilaseca, 1991; Tannock y Girolametto, 1992; Sánchez-Cano, 1994; Basil y Soro-Camats, 1996; Kumin, 1996; McLean y Cripe, 1997; Vilaseca y del Rio, 1997; Gràcia y del Rio, 1998; Soro-Camats, 1998; Gràcia, 1999; Vilaseca 2002, 2006; Mahoney y Perales, 2012).

El objetivo principal de la intervención naturalista es mejorar la calidad de vida de los niños con trastornos del desarrollo y las personas de su entorno mediante la mejora de las habilidades comunicativas y lingüísticas (Vilaseca, 1999). Este tipo de intervención procura minimizar las dificultades que algunos niños presentan a partir de cambios que se generan en el entorno y la adopción de estrategias por parte de las familias y educadores que mejoran la calidad de las interacciones (Gràcia, 1999). Determinadas estrategias interactivas, de ajuste lingüístico y control de la conversación empleadas de forma natural e implícita por los adultos, sobre todo por las madres que son las que más se relacionan habitualmente con el niño, tienen un carácter educativo y promueven el desarrollo infantil (Gràcia y Vilaseca, 2008; Guralnick et al., 2008; Mahoney y Perales, 2012).

La intervención de enfoque naturalista en el área de la comunicación y el lenguaje consiste en ayudar a las familias y/o a los maestros o educadores a impulsar el desarrollo del lenguaje de los niños, mejorando las estrategias que espontáneamente emplean al interactuar con ellos en contextos naturales, como son el familiar o el escolar (Basil, 1994; Kumin, 1997, 1999, 2014; Gràcia, 1999; Gràcia y del Rio, 2000).

Consideramos a la comunicación como una actividad propia de la vida diaria, es decir, habla, lenguaje y comunicación se aprenden mejor si se practican en las actividades de cada día. Mediante programas de tratamiento global del habla y del lenguaje, que estén centrados en la familia y en las actividades cotidianas, se enseña a las familias las herramientas que necesitan para ayudar a su hijo (Kumin et al., 1994) y provocan grandes avances en el lenguaje. En definitiva, una buena intervención en el habla y el lenguaje debe ser sensible a las adaptaciones que se requieren en función de las características que presentan los niños y sus familias pero sólo tiene valor si las habilidades que se aprenden son después utilizadas en la vida cotidiana, en la escuela, en casa, en el entorno

(Kumin, 2003, 2014). La mejor manera de conseguirlo es trabajando conjuntamente con la familia.

Presentamos las principales características de la intervención en el ámbito de la comunicación y el lenguaje en tres contextos distintos: el logopédico, el familiar y el escolar. Lo hacemos brevemente por separado, pero insistimos en la importancia de la mutua colaboración, indispensable para que la intervención sea adecuada y próspera para el desarrollo de la comunicación y el lenguaje de los niños.

3.1. Contexto logopédico

Aceptada la importancia de las familias en la intervención en el ámbito de la comunicación y el lenguaje, por ser las que habitualmente interactúan con los niños a lo largo del día, no debemos prescindir de la labor de los profesionales —logopedas y otros educadores— que contribuyen a promover mejoras en las competencias comunicativas y lingüísticas de los niños, en colaboración con las familias y los maestros que están en contacto diario con ellos.

En los últimos años se han producido cambios relevantes por parte de numerosos logopedas que han constatado la necesidad de situarse en el enfoque interactivo. Esto ha significado un gran logro por varias razones. En primer lugar, priorizan la naturaleza y la calidad comunicativa y social del lenguaje; en segundo lugar, intervienen en los aspectos lingüísticos en los que los niños necesitan más ayuda; y, por último, establecen lazos de colaboración, coordinación y trabajo compartido con los padres y el resto de profesionales que también participan en la competencia comunicativa y lingüística de los niños.

Por ello, el propósito de la intervención llevada a cabo por los especialistas en lenguaje se basa fundamentalmente en evaluar las necesidades del niño en cada etapa, valorar su progreso y establecer objetivos a corto plazo, que se trabajarán

conjuntamente y de manera coordinada, consensuada y colaborativa con los padres y los maestros de la escuela. De esta manera, padres y profesores modelan las actividades y las interacciones que se establecen para que sean más eficaces, y promueven día a día el desarrollo del lenguaje durante las rutinas cotidianas mediante la planificación de los juegos y actividades a desarrollar (Buckley et al., 2005; Kumin, 2014). Desde esta perspectiva, los niños con síndrome de Down se benefician de una intervención dirigida por un profesional especialista en comunicación y lenguaje siempre que ésta sea compartida, elaborada y planificada por todo el equipo que configuran los adultos significativos para el niño.

Las sugerencias y propuestas del especialista se basan principalmente en el conocimiento de los procesos que afectan el desarrollo del habla y lenguaje en niños de desarrollo típico y en el conocimiento de las dificultades que la mayoría de los niños con síndrome de Down muestran, además de los resultados de investigaciones recientes en estudios que evalúan estrategias terapéuticas efectivas (Kumin et al., 1991; Kumin, 1997; Miller, 1987, 1999; Miller et al., 2000).

Durante mucho tiempo se ha considerado fundamental el trabajo centrado en el habla (aspectos fonéticos, articulatorios, etc.) y en definitiva, en los aspectos formales, sobre todo en las escuelas. Actualmente, gracias a la influencia positiva de las teorías interactivas y funcionales, se considera que se debe priorizar la comunicación, valorando el contenido y el uso antes que la forma. Cuando no se les entiende y ello se hace explícito, los niños se sienten frustrados y reducen sus intentos de comunicarse. En este caso, si sus interlocutores corrigen siempre la forma del mensaje del niño, lo que el niño aprende es que dicha forma es más importante que su contenido (Miller et al., 2000) y provoca bloqueo e inhibición a la hora de comunicarse. Los profesionales pueden trabajar colaborativamente con los padres proponiendo una serie de actividades familiares que facilitan la conversación, el lenguaje y la comunicación

en cada período del desarrollo del niño. Destacamos el libro de Kumin (2014) como un texto que incluye también descripciones útiles sobre las técnicas para poder trabajar conjuntamente con los profesionales y hacer un seguimiento diario y una valoración longitudinal.

De esta manera, el tipo de intervención de carácter más tradicional que iba dirigida más al sujeto que a su entorno ha evolucionado hacia un tipo de intervención de tipo naturalista y contextual que permite un intercambio más asiduo y continuado con las personas del entorno natural del niño, y además facilita el poder aplicar las estrategias pragmáticas, fonológicas y gramaticales que, sobre todo los niños con síndrome de Down, necesitan.

Actualmente, el aprendizaje de la lectura y la escritura es considerado un instrumento vinculado a la enseñanza del habla y del lenguaje, así como mediador del desarrollo cognitivo, especialmente cuando nos referimos a personas con discapacidad intelectual. Algunos estudios indican que aprender a leer durante los primeros años de escolarización acelera el desarrollo del lenguaje y de la memoria en niños con síndrome de Down (Hulme y Mackenzie, 1992; Laws et al., 1995; Buckley et al., 1997). Además, algunos autores han puesto de manifiesto la existencia de una correlación entre la memoria verbal a corto plazo y la decodificación de no-palabras, por lo que recomiendan que la intervención no se centre exclusivamente en mejorar la memoria a corto plazo en el síndrome de Down sino en desarrollar los patrones responsables de la conciencia fonológica (Lahey, 1988; Kay-Raining et al., 2000; Kennedy y Flynn, 2003). El aprendizaje de la lectura sirve para estabilizar y mejorar el lenguaje hablado tanto en la producción de sonidos (fonemas), como de palabras y frases. Asimismo, el aprendizaje de la lectura, ayuda a incrementar vocabulario y a mejorar la memoria auditiva, además de la gramática (Buckley, 1995, 1999; Troncoso y del Cerro, 1998). El hecho de leerles y enseñarles a leer es un tratamiento muy

efectivo para el desarrollo del lenguaje desde la infancia hasta los años de escolarización, aunque las personas con síndrome de Down pueden aprender a leer a cualquier edad, incluso en la edad adulta. En relación al lenguaje escrito, cada vez más se hace necesario establecer objetivos concretos y planificar actuaciones adecuadas de intervención desde los primeros años para las personas con síndrome de Down. También en este caso, el trabajo del logopeda y la colaboración y coordinación con la familia y los maestros es imprescindible en el trabajo de la lectura y la escritura.

Algunos autores recomiendan empezar con el aprendizaje de la lectura en el momento en que los niños pueden usar dos palabras juntas y son capaces de entender unas 50 palabras y producir algunas. En cuanto a la metodología a utilizar para enseñar a leer a los niños con síndrome de Down, no existe un método específico para su enseñanza pero sí es importante tener en cuenta sus particularidades en cuanto al nivel de lenguaje adquirido o conocimiento del lenguaje, sus características perceptivas, atencionales y memoria (Gathercole y Baddeley, 1993; Buckley et al., 1997; Troncoso y del Cerro, 1998). Asimismo, algunos investigadores han constatado la importancia de utilizar distintos recursos educativos subrayando los estímulos visuales para apoyar y mejorar el aprendizaje y la comunicación, es decir, el uso de fotografías, lenguaje escrito, programas de ordenador y lápiz y papel, etc. (Kumin et al., 1999). El uso de las tecnologías de la información y comunicación con personas con discapacidad, en concreto con personas con síndrome de Down, se entiende como una herramienta potenciadora de la enseñanza aplicada a estas personas, entre otras cosas porque también puede contrarrestar la fatiga o falta de motivación y atención (Ortega, 2003). Se proponen actividades como crear textos, escribir cartas, leer el periódico digital, crear un diario personal, utilizar el correo electrónico, etc., procurando enfatizar que las actividades de lectura y escritura sean funcionales. Asimismo, actualmente existe una gran variedad

de programas para ayudar al aprendizaje del lenguaje y el desarrollo de la lectura y escritura, así como otras materias curriculares. Además, la sociedad actual se basa cada vez más en medios electrónicos para realizar las actividades de la vida diaria y por ello es necesario la incorporación a esta cultura cada vez más dominante.

Por encima de todo, queremos subrayar la relevancia de los enfoques naturalistas en la intervención sobre el desarrollo de la comunicación y el lenguaje, y el aprendizaje de la lectura y escritura, entre otros aspectos del desarrollo. Por eso insistimos en la colaboración con las familias y/o los maestros o educadores.

3.2. Contexto familiar

Como ya se ha comentado, la característica principal de la intervención naturalista es que se lleva a cabo en contextos cotidianos naturales, es decir, en los que se producen interacciones naturales de los niños con las personas habituales de su entorno. Adoptar un enfoque naturalista e interactivo implica tener en cuenta sobre todo a las familias como agentes educativos naturales y, de este modo, las interacciones cotidianas ejercen un papel educativo de máxima importancia, sobre todo en el caso de niños con problemas en el desarrollo. En este sentido, las situaciones que se presentan día a día proporcionan un escenario apropiado para poder aplicar todo tipo de estrategias educativas. Por ello, muchos trabajos de intervención naturalista destacan la importancia de introducir cambios en los entornos lingüísticos naturales con la finalidad de aumentar el valor de las intervenciones y las posibilidades de generalización y mantenimiento. Se trata de aumentar el valor educativo de las interacciones que se producen en el entorno habitual y con las personas que se relacionan usualmente con el niño o que están muchas horas en contacto cotidiano con él (del Rio, 1997). Estas peculiaridades se diferencian de la intervención directa (en la que el niño es el sujeto directo de la

intervención) ya que aumentan las posibilidades de generalización que, como se sabe, es uno de los problemas con que se encuentran los especialistas de lenguaje a la hora de transferir los logros conseguidos en sesiones tradicionales al entorno natural del niño (Rondal, 1993).

En el caso de los niños con discapacidad intelectual con retraso en el área del lenguaje, como es el caso de los niños con síndrome de Down, es necesaria una intervención directa con el niño, posiblemente en la mayoría de casos, y paralela al trabajo de la familia, de manera que los padres vayan incorporando patrones interactivos y estrategias adecuadas para potenciar los avances que se van consiguiendo, siempre desde una perspectiva de trabajo en colaboración, sin adoptar una posición de “experto”. Una vez más, se destaca el papel de la familia como contexto de desarrollo que tiene la función básica y primordial de la socialización de los niños a través de su participación en actividades que facilitan que éstos puedan apropiarse de los conocimientos propios del grupo social al que pertenecen.

Algunos estudios han puesto de manifiesto que las interacciones entre un adulto y un niño con discapacidad, poco a poco, van perdiendo riqueza y se van alejando de aquellas que parecen ser las más adecuadas para el desarrollo de la comunicación y el lenguaje (Mahoney y Powell, 1988). Por ello, se debe hacer lo posible para que estas interacciones mejoren y de esta forma aceleren el desarrollo. Los padres y madres, cuando interactúan con ellos, tienden a ser más directivos y no son sensibles a los actos de los niños, lo cual les lleva a ignorar sus intentos comunicativos. Según estos autores, este tipo de estilo interactivo, a largo plazo, puede suponer un retraso en el desarrollo del lenguaje.

En el contexto del asesoramiento a las familias de niños con dificultades en el desarrollo del lenguaje y también a los profesionales, educadores y maestros, para complementar el trabajo directo

con el niño, destacan varios trabajos que se remontan a los años 70 y 80, como es el caso del *Mother Child Home Program* (Levenstein, 1976) o los programas dirigidos a las madres para mejorar las habilidades comunicativas y lingüísticas de sus hijos de McDonald (McDonald, 1989) y de Manolson (Manolson, 1979, 1992, 1994). De este último destaca uno de los programas más conocidos, el *Programa Hanen*, cuyo objetivo esencial es propiciar la comunicación mediante la acción indirecta, para evitar la resistencia del niño (Pepper y Weitzman, 2007). Este método se concentra en las interacciones responsables que ayudan al niño a comunicarse y a aprender; por ejemplo, propiciar a que tome la iniciativa, compartir el momento de juego o actividad con él y agregar lenguaje y experiencia para estimular la comunicación.

Las actividades cotidianas son el mejor momento para que aprendan, puesto que pueden escuchar las mismas palabras, una y otra vez, en situaciones familiares como: al subir y bajar escaleras, al despertar, al peinarse, al vestirse, al recoger los juguetes, durante el baño, etc., y otras cotidianas como poner la mesa, preparar la comida, ir a comprar al supermercado, arreglar la casa, etc. En los momentos en que se comparte la actividad se describe lo que está sucediendo, se le enseñan las palabras que necesitan para comprender el lenguaje y, más adelante, para emplearlo. Todas estas experiencias enriquecen sus oportunidades de comprender y aprender. Se agrega información cuando el niño muestra interés por un objeto o actividad concreta, cuando sucede algo fuera de lo común, cuando las cosas salen mal (se explica qué pasó, por qué sucedió). Por tanto, cada momento en la vida del niño se vuelve una oportunidad para comunicarse. Por ello, el programa Hanen desarrolla formas y estrategias que ayudan a los padres a que esas actividades de la vida diaria se conviertan en oportunidades para que los niños desarrollen su lenguaje. El libro de Kumin (2014) ofrece igualmente numerosas aportaciones sobre las actividades que se pueden realizar en casa para promover el desarrollo de

los diversos procesos del lenguaje: semántica, sintaxis, pragmática.

Además, existen momentos del día o la semana en que la mayoría de familias se implican en actividades de carácter más instructivo o educativo de manera intencionada con sus hijos; por ejemplo, los momentos de mirar cuentos, hacer los deberes, enseñar los colores, etc. Este tipo de actividades, día a día, se vuelven más habituales en el contexto familiar. Por ejemplo, una de las actividades que estimula el desarrollo del lenguaje y la memoria es la lectura de cuentos (Snow y Goldfield, 1983; DeLoache y Mendoza, 1987) dado que facilita el aprendizaje del vocabulario, el desarrollo de la gramática e incluso la lectura. Además, Moerk (1985) sugiere que las regularidades rítmicas y redundancia prosódica de la lectura de cuentos es una buena ayuda para la atención sostenida, la memoria a corto plazo, el mantenimiento de la motivación del niño y, a la vez, para el almacenamiento a largo plazo de las características estructurales de la frase. En primer lugar, se utiliza soporte visual junto con la palabra y esto ayuda a elaborar la información, el lenguaje concreto y la comunicación receptiva (Mirenda y Erikson, 2000; Stahl, 2004), y, en segundo lugar, se usan preguntas y respuestas sobre el contenido de la historia como elemento clave de la importancia de la interacción social.

En resumen, existe una gran relación entre el desarrollo del lenguaje y la lectura (Whitehurst y Lonigan, 1998) ya que la lectura de cuentos o pequeñas historias incrementa la comprensión del lenguaje y la adquisición de vocabulario, ayuda a iniciar conversación y a crear una comunicación entre el adulto y el niño y, en definitiva, a mejorar el lenguaje oral (Norris y Hoffman, 1990; Roth et al., 2002). Además, la lectura en voz alta incluye la identificación de importantes elementos de la historia y éstos al sintetizarlos ayuda de gran modo a la comprensión del significado de la historia, favorece la memoria a corto plazo y ayuda a entender la estructura narrativa del cuento o texto en general (McNeill y Fowler,

1999; Crain-Thoreson y Dale, 1999; Crowe et al., 2000; Morrow y Brittain, 2003). Incluso mejora el silabeo de palabras más difíciles, porque la visión de la palabra escrita supera a la audición de la palabra hablada. Esto también se ha observado en el caso de niños con discapacidad intelectual o dificultades en el desarrollo del lenguaje (Hockenberger et al., 1999).

Existen muchos ejemplos de experiencias llevadas a cabo con familias y maestros de niños con discapacidad desde un enfoque naturalista (Girolameto, 1988; Mahoney y Powell, 1988; Tannock y Girolameto, 1992; Sánchez-Cano, 1994; Urquía, 1998; Gràcia, 1999, 2001). En todas ellas se tiene en cuenta las necesidades y los intereses del niño para ayudarlo en sus interacciones comunicativas y se utilizan estrategias que ayuden a mejorar dichas interacciones. En el caso de niños con problemas de desarrollo del lenguaje, como es el caso de los niños con síndrome de Down, se hace imprescindible tener en cuenta estrategias clave que consisten, entre otras, en observar atentamente al niño para conocer el modo en que se comunica, seguir su iniciativa, interpretar sus actos verbales o no verbales, adecuar el entorno para facilitar que se comunique, expandir los enunciados, etc. (Lezcano y Troncoso, 1998; Gràcia y del Río, 2000, Gràcia, 2007). En este tipo de actividades el adulto sigue la iniciativa e interés del niño en una situación de interacción natural, como el juego o las actividades de cuidado de los niños (el baño, la hora de la comida...) en contexto natural familiar o escolar (Gràcia, 1999) y favorece el incremento de las habilidades comunicativas por parte del niño, mejorando la calidad de las interacciones con él.

En nuestro país cabe señalar el trabajo de Gràcia (2001, 2007) como ejemplo del tipo de intervención que se ha realizado con familias de niños con síndrome de Down en relación al contexto de la comunicación y el lenguaje. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que el trato con las familias es necesario porque incrementa sus habilidades y la de los niños, además de promover

la seguridad y autonomía de las madres. Por tanto, se valora muy positivamente su participación desde el primer momento de la intervención. Sin embargo, uno de los retos que todavía queda por superar es la falta de recursos y apoyos necesarios para proporcionar a los niños oportunidades de interacción a diario con las personas con quien se relacionan y, si es necesario, recibir atención logopédica adicional para favorecer el desarrollo del lenguaje, sea en el ámbito de la atención temprana como en la escuela. Por tanto, la familia y la escuela constituyen los dos contextos de desarrollo principales del niño hasta que llega a la edad adulta.

3.3. Contexto escolar

Los maestros, en el contexto escolar, necesitan estrategias que les ayuden a desarrollar la competencia pragmática de sus alumnos y gestionar la participación en el diálogo para que aprendan cuándo y de qué manera intervenir. En este sentido, algunas estrategias les son muy útiles para ayudar a que los alumnos, sobre todo aquellos con dificultades comunicativas y lingüísticas, participen más activamente en las conversaciones. Por ejemplo, se puede dejar alguna frase inacabada, hacer pausas o formular preguntas abiertas para favorecer que utilice su turno comunicativo. También, reducir o ajustar la longitud de las intervenciones para favorecer la densidad de turno similar y dar oportunidades para que el alumno escoja el tema de conversación así como para fomentar que tome la iniciativa (Sánchez-Cano y del Río, 1999). Algo muy importante es que el alumno tome conciencia y se sienta parte activa del intercambio comunicativo, y encuentre momentos en que tiene que hablar, escuchar, preguntar, responder, tener en cuenta lo que dicen sus interlocutores y saber que aquello que él comunica también se tiene en consideración. De esta manera, la intervención se basa en ajustar las respuestas del maestro en función de las del alumno para potenciar el gusto por comunicarse.

Por todo ello, se entiende el trabajo de la comunicación y el lenguaje en la escuela como un elemento integrado e integrador de la totalidad de los aprendizajes y que contribuye al objetivo de la inclusión educativa. Por este motivo, en la escuela se deben utilizar estrategias para ayudar al alumnado en el desarrollo de las habilidades comunicativas y lingüísticas y, para ello, se debe reflexionar sobre cómo se aprende y cómo se enseña el lenguaje en los contextos naturales, desde la concepción interactiva de la adquisición del lenguaje y desde la teoría socio-histórica, entendiendo el lenguaje como una actividad que se desarrolla gracias a un proceso interactivo de enseñanza y aprendizaje (Sánchez-Cano, 2007). De esta manera, el contexto escolar, además de la influencia del entorno familiar y natural del día a día, amplía el marco de interacciones y multiplica las posibilidades de usar el lenguaje. Como ya hemos comentado reiteradamente, es necesaria la colaboración y participación de “todos” los que configuran el equipo de intervención en el área de la comunicación y lenguaje y otras áreas del desarrollo y entender el papel esencial de la familia en dicho proceso.

También para la enseñanza y el aprendizaje de la lectura y escritura, de entre otros aprendizajes, la colaboración con un especialista contribuye a establecer los objetivos apropiados basados en la comprensión del lenguaje del niño y sus necesidades expresivas en el habla procurando lograr una buena comunicación, participación y colaboración entre los maestros y los padres, aplicando las actividades diariamente para lograr la consolidación de los aprendizajes (Miller et al., 2000). Ambos aprendizajes, el de la lectura y el de la escritura, se realizan paralelamente aunque en los niños con síndrome de Down se empieza mucho antes la lectura y se van trabajando paulatinamente las estrategias grafomotrices necesarias para la escritura.

En resumen, destacamos la necesidad de planificar un trabajo en colaboración entre la familia, la escuela y los distintos profesionales en el ámbito

de la intervención en el área de la comunicación y el lenguaje. Esto significa que desde el principio es básico incorporar en el equipo a los padres y a los maestros en la toma de decisiones de la intervención dado que el contexto familiar y también el escolar son los entornos más adecuados para incorporar estrategias que promuevan el desarrollo de las habilidades comunicativas y lingüísticas. Dicha consideración ha de formar parte de la práctica logopédica, tanto la intervención que se realiza en el centro escolar como la que se realiza desde centros específicos, y promover que los padres y los maestros participen activamente en el planteamiento de los objetivos y procedimientos que se diseñen para favorecer el desarrollo de la comunicación y lenguaje de sus hijos (Gràcia et al., 2010).

Bibliografía

- Abbeduto L, Murphy M, Cawthon E, Richmond E, Weissman M, Karadottir S, O'Brien A. Receptive language skills of adolescents and young adults with Down or Fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2003; 108: 149-160.
- Abbeduto L, Murphy M, Cawthon E, Richmond E, Weissman S, Karadottir S, O'Brien A. Collaboration in referential communication: Comparison of youth with Down or Fragile X syndrome. *Am J Ment Retard* 2006; 111: 170-183.
- Abbeduto L, Warren SF, Connors FA. Language Development in Down syndrome from the prelinguistic period to the acquisition of literacy. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 2007; 13: 247-261.
- Ahmad Z, Balsamo LM, Sachs BC, Xu C, Gaillard WE. Auditory comprehension of language in young children. Neural networks identified with fMRI. *Neurology* 2003; 60: 1598-1605.
- Balsamo LM, Xu B, Gaillard WD. Language lateralization and the role of the fusiform gyrus in semantic processing in young children. *Neuroimage* 2006; 31: 1306-1314.
- Basil C. Family involvement in the intervention process. En: Brodin J, Njörck-Akesson N (Ed.). *Methodological Issues in Research in Augmentative and Alternative Communication*. Jönköping: Jönköping University Press, 1994.
- Basil C, Soro-Camats E. Supporting graphic language acquisition by a girl with multiple impairments. En: Von Tetzchner S, MH Jensen (Eds.). *Augmentative and alternative communication: european perspectives*. London: Whurr Publishers Ltd, 1996.
- Beeghly M, Cicchetti D. An organizational approach to symbolic development in children with Down syndrome. En: Cicchetti D, Beeghly M (Eds.), *Atypical symbolic development*. San Francisco: Jossey-Bass, 1987.
- Benedet MJ. *Evaluación Neuropsicológica*. Bilbao: Desclée de Brouwer, 1986.
- Bishop D, Mogford K. *Language development in exceptional circumstances*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1993.
- Bookheimer S. Functional MRI of language: New approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci* 2002; 25: 151-188.
- Broman S, Fletcher JM. (Eds.) *The changing nervous system: Neurobehavioral consequences of early brain disorders*. New York: Oxford University Press, 1999.
- Broman S, Grafman J. (Eds.) *Atypical cognitive deficits in developmental disorders: Implications for brain function*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1994.
- Bruner JS. *El habla del niño*. Barcelona: Paidós, 1986.
- Buckley S. Developing the speech and language skills with Down's syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 1993; 1: 63-71.
- Buckley S. Improving the expressive language skills of teenagers with Down's syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 1995; 3: 110-115.
- Buckley S. Improving the speech and language skills of children and teenagers with Down syndrome. *Down Syndrome News Update* 1999; 1: 111-128.
- Buckley S, Bird G, Byrne A. La importancia de la práctica y teórica de enseñar a leer y escribir a los niños con síndrome de Down. En Rondal J, Perera J, Nadel L, Comblain A (Eds.). *Síndrome de Down: Perspectivas psicológica, psicobiológica y socio-educacional*. Madrid: IMSERSO, 1997.
- Buckley S, Bird G, Perera J. *Habla, Lenguaje y Comunicación en Alumnos con Síndrome de Down. Recursos y Actividades para Padres y Profesores*. Madrid: CEPE, 2005.

- Caselli MC, Vicari S, Longobardi E, Lami L, Pizzoli C, Stella G. Gestures and words in early development of children with Down syndrome. *J Speech Lang Hear Res* 1998; 41: 1125-1135.
- Chapman RS. Models of language disorder. En: Miller JF (Ed.) *Research on Child Language Disorders: A Decade of Progress*. Austin: Pro-ed, 1991.
- Chapman RS. Language development in children and adolescents with Down syndrome. En: Fletcher P, MacWhinney B (Eds). *Handbook of Child Language*, p. 641-663. Oxford, U.K.: Blackwell, 1995.
- Chapman RS. El desarrollo del lenguaje en el adolescente con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 1997; 14: 87-93.
- Chapman RS. Language learning in Down syndrome: the speech and language profile compared to adolescents with cognitive impairment of unknown origin. *Down Syndrome Res Pract* 2006; 10: 61-66.
- Chapman RS, Hesketh LJ. The behavioral phenotype of individuals with Down syndrome. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 2000; 6: 84-95.
- Chapman RS, Hesketh LJ. Language, cognition, and short-term memory in individuals with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 2001; 7: 1-7.
- Chapman RS, Schwartz S, Kay-Raining Bird E. Language skills of children and adolescents with Down Syndrome: Comprehension. *J Speech Lang Hear Res* 1991; 34: 1106-1120.
- Chapman RS, Seung H, Schwartz S, Kay-Raining Bird E. Language skills of children and adolescents with Down Syndrome: production deficits. *J Speech Lang Hear Res* 1998; 41: 861-873.
- Cheour M, Ceponiene R, Lehtokoski A, Luuk A, Allik J, Alho K, Näätänen R. Development of language-specific phoneme representations in the infant brain. *Nat. Neurosci* 1998; 1: 351-353.
- Chua R, Weeks DJ, Elliott D. A functional systems approach to understanding verbal-motor integration in individuals with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 1996; 4: 25-36.
- Crain-Thoreson C, Dale PS. Enhancing linguistic performance: parents and teachers as book reading partners for children with language delays. *Topics Early Child Special Educ* 1999; 19: 28-39.
- Crowe LK, Norris JA, Hoffman PR. Facilitating story-book interactions between Mathers and their preschoolers with language impairment. *Commun Disord Quart* 2000; 21: 131-146.
- Dehaene-Lambertz G, Dehaene S, Hertz-Pannier L. Functional neuroimaging of speech perception in infants. *Science* 2002; 298: 2013-2015.
- DeLoache JS, Mendoza OAP. Joint picturebook interactions of mothers and 1-year-old children. *Br J Develop Psychol* 1987; 5: 111-123.
- Del Barrio JA. Evaluación del desarrollo psicolingüístico en los niños con síndrome de Down en edad escolar. En: Flórez J, Troncoso MV (Dirs). *Síndrome de Down y Educación*. Barcelona: Salvat y Fundación Síndrome de Down de Cantabria, 1991.
- Del Rio MJ. *Lenguaje y comunicación en personas con necesidades especiales*. Barcelona: Martínez Roca, 1997.
- Devinsky O, D'Esposito M. *Neurology of cognitive and behavioral disorders*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
- Doeller CF, Opitz B, Mecklinger A, Krick C, Reith W, Schröger E. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence. *Neuroimage* 2003; 20: 1270-1282.
- Eadi PA, Fey ME, Douglas JM, Parsons CL. Profiles of grammatical morphology and sentence imitation in children with specific language impairment and Down syndrome. *J Speech Lang Hear Res* 2002; 45: 720-732.
- Elliott D, Weeks DJ, Elliott C. Cerebral specialization in individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1987; 92: 263-271.
- Elliott D, Weeks DJ. A functional systems approach to movement pathology. *Adapted Physical Activ Quart* 1993; 16: 312-323.
- Fernández-Olaria R, Gràcia-García M. Lenguaje expresivo y memoria verbal corto plazo en las personas con síndrome de Down: memoria de ítem y memoria de orden. *Rev Síndrome de Down* 2013; 30: 122-132.
- Fernández-Olaria R, Gràcia-García M. Lenguaje expresivo y memoria verbal corto plazo u memoria operativa (working memory) en las personas con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2014; 31: 118-130.
- Fowler AE. Language abilities in children with Down syndrome: evidence for a specific delay. En:

- Cicchetti D, Beeghly M (Eds). *Children with Down Syndrome: a developmental perspective*. Cambridge: Cambridge University Press, 1990.
- Fowler AE. Language in mental retardation: Associations with and dissociations from general cognition. En: Burack JA, Hodapp RM, Zigler E (Eds). *Handbook of mental retardation and development*. Cambridge, England: Cambridge University Press, 1995.
- Fowler AE. The challenge of linguistic mastery in Down syndrome. En: Hassold TJ, Patterson D (Eds). *Down Syndrome: A Promising Future, Together*. NY: Wiley-Liss, 1999.
- Friederici AD. Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends Cogn Neurosci* 2002; 6:78-84.
- Friederici AD. The neural basis of language development and its impairment. *Neuron* 2006; 52: 941-952.
- Friederici M, Friederici AD. Semantic sentence processing reflected in the event-related potentials of one and two year-old children. *Neuroreport* 2005; 16: 1801-1804.
- Friederici AD, Rüschemeyer SA, Hahne A, Fiebach CJ. The role of the Leith inferior frontal and superior temporal cortex in sentence comprehension: Localizing syntactic and semantic processes. *Cerebral Cortex* 2003; 13: 170-177.
- Fritch CD, Liddle KJ, Frackowiak PE. A PET study of word finding. *Neuropsychologia* 1991; 29: 1137-1148.
- Fuster JM. *Cerebro y libertad. Los circuitos cerebrales de nuestra capacidad para elegir*. Editorial Planeta (Ariel), Barcelona, 2014.
- García-Porrero JA, Hurlé JM. *Neuroanatomía Humana*. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2014.
- Gathercole SE, Baddeley AD. *Working memory and language*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates, 1993.
- Giné C. El paper de la família i l'entorn microcultural en els processos d'integració. *Educar* 1998; 22-23: 119-137.
- Girolameto L. Improving the social-conversational skills of developmentally delayed children: An intervention study. *J Speech Hear Disord* 1988; 53: 156-167.
- Gow D, Gordon PC. Coming to terms with stress: effects of stress location in sentence processing. *J Psycholing Res* 1993; 22: 545-578.
- Gràcia M. Interacció social en contextos naturals i desenvolupament de la comunicació i el llenguatge: aspectes teòrics. *Suports* 1999; 3: 6-18.
- Gràcia M. Intervención naturalista en la comunicación y el lenguaje en el ámbito familiar: un estudio de cuatro casos. *Infancia Aprendizaje* 2001; 24: 307-324.
- Gràcia M. Comunicación y lenguaje en atención temprana. En: Miñán A (Coord.). *De la Atención temprana a la escuela*. Granada: Nativola, 2007.
- Gràcia M, Ausejo R, Porrás M. Intervención temprana en comunicación y lenguaje: colaboración con las educadoras y familias de dos niños. *Rev Logop Foniat Audiol* 2010; 30: 186-195.
- Gràcia M, del Río MJ. Intervención naturalista en la comunicación y el lenguaje para familias de niños pequeños. *Rev Logop Fonol Audiol* 1998; 18: 19-30.
- Gràcia M, del Río MJ. Intervención naturalista en la comunicación y el lenguaje para familias de niños con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2000; 17, 2-14.
- Gràcia M, Vilaseca R. Cómo mejorar la calidad de vida de las familias de niños con discapacidad intelectual: algunas propuestas. *Siglo Cero* 2008; 39(2): 44-62.
- Grodzinsky Y, Friederici AD. Neuroimaging of syntax and syntactic processing. *Current Opinion Neurobiol* 2006; 16: 240-246.
- Guralnick MJ, Neville B, Hammonf MA, Connor R. Mother's social communicative adjustments to young children with mild developmental delays. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 1-18.
- Habib M. *Bases neurobiológicas de las conductas*. Barcelona: Masson, 1994.
- Halgren E, Dhond RP, Christensen N, Van Petten C, Marinkovic K, Lewine JD, Dale AM. N400-like magnetoencephalography responses modulated by semantic context, word frequency, and lexical class in sentences. *Neuroimage* 2002; 17: 1101-1116.
- Hart B, Risley T. *Meaningful differences in the everyday experience of young American children*. Baltimore: Brookes, 1995.

- Heath M, Elliot D. Cerebral specialization for speech production in persons with Down syndrome. *Brain Lang* 1999; 69: 193-211.
- Heath M, Elliot D, Weeks D, Chua R. A functional systems approach to movement pathology in persons with Down syndrome. En: Weeks D, Chua R, Elliott D (Eds). *Perceptual Motor Behavior in Down Syndrome*, Champaign IL, Human Kinetics, 2000.
- Heilman KM, Valenstein E. *Clinical Neuropsychology*, Oxford: Oxford University Press, 2003.
- Hockenberger EH, Goldstein H, Haas LS. Effects of commenting during joint book reading by mothers with low SES. *Topics Early Child Spec Educ* 1999; 19: 15-27.
- Homae F, Watanabe H, Nakano T, Asakawa K, Taga G. The right hemisphere of sleeping infant perceives sentential prosody. *Neurosci Res* 2006; 54: 276-280.
- Hulme C, Mackenzie S. *Working memory and severe learning difficulties*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates, 1992.
- Hurtado F. *Estimulación temprana y síndrome de Down*. Valencia: Promolibro, 1993.
- Jacola LM, Byars AW, Hickey F, Vannest J, Holland SK, Schapiro MB. Functional magnetic resonance imaging of story listening in adolescents and young adults with Down syndrome: evidence for atypical neurodevelopment. *J Intellect Disabil Res* 2014; 58: 892-902.
- Junqué C, Barroso J. *Neuropsicología*. Madrid: Editorial Síntesis, 1995.
- Kay-Raining Bird E, Cleave P, McConnell L. Reading and phonological awareness in children with Down syndrome: A longitudinal study. *Am J Speech-Lang Pathol* 2000; 9: 319-330.
- Kennedy EJ, Flynn MC. Early phonological awareness and reading skills in children with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 2003; 8: 100-109.
- Kuhl PK. Early language acquisition: Cracking the speech code. *Natural Neurosci* 2004; 5: 831-843.
- Kumin L. Intelligibility of speech in children with Down syndrome in natural settings: Parent's perspectives. *Perceptual Motor Skills* 1994; 78: 307-313.
- Kumin L. Speech and language skills in children with Down syndrome. *Ment Retard Develop Disabil Resh Rev* 1996; 2: 109-116.
- Kumin L. ¿Cómo favorecer las habilidades comunicativas de los niños con síndrome de Down? Una guía para padres. Barcelona: Editorial Paidós, 1997.
- Kumin L. Comprehensive speech and language treatment for infants, toddlers, and children with Down syndrome. En: Hassold TJ, Patterson D. *Down syndrome: A promising future, together*. New York, NY: Wiley-Liss, 1999.
- Kumin L. Progreso en el habla y el lenguaje de los niños y adolescentes con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2003; 20: 132-141.
- Kumin L. Language Skills for School Success. *Down Syndrome News* 2012; 35: 24-27. En español: http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2013/03/revista116_15-19.pdf
- Kumin L. Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. Fundación Iberoamericana Down 21 y Editorial CEPE. Madrid, 2014. En: <http://www.down21materialdidactico.org/libroHabilidades-TempranasComunicacion/SindromeDownHabilidadesTempranas.pdf>
- Kumin L, Councill C, Goodman, M. Expressive vocabulary in young children with Down syndrome: From research to treatment. *Infant-Toddler Intervention* 1999; 1: 87-100.
- Kumin L, Councill C, Goodman M. Desarrollo de vocabulario expresivo en los niños con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 1999; 16: 7-23.
- Kumin L, Goodman M, Councill C. Comprehensive communication intervention for infants and toddlers with Down syndrome. *Infant-Toddler Intervention* 1991; 1: 275-96.
- Kumin L, Goodman M, Councill C. Comprehensive communication assessment and intervention for school-aged children with Down syndrome. *Down Syndrome Quart* 1996; 1: 1-8.
- Lahey M. *Language disorders and language development*. New York, NY: MacMillan Publishing, 1988.
- Laws G, Buckley SJ, Bird G, MacDonald J, Broadley I. The influence of reading instruction on language and memory development in children with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 1995; 3: 59-64.
- Laws G, Gunn D. Relationships between reading, phonological skills and language development

- in individuals with Down syndrome: A five year follow-up study. *Read Writing* 2002; 15: 527-548.
- Leonard LB. *Children with Specific Language Impairment*. Boston MA: MIT Press, 1998.
- Levenstein P. The Mother Child Home Program. En: Day MC, Parker RK (Eds). *The Preschool in Action*. Boston, MA: Allyn and Bacon, 1976.
- Lezcano A, Troncoso MV. Un modelo de intervención lingüística. *Rev Síndrome de Down* 1998; 15: 55-62.
- Lincoln AJ, Courchesne E, Kilman BA, Galambos R. Neuropsychological correlates of information-processing by children with Down syndrome. *Am J Ment Defic* 1985; 89: 403-414.
- Maess B, Hermann CS, Hahne A, Nakamura A, Friederici AD. Localizing the distributed language network responsible for the N400 measured by MEG Turing auditory sentence processing. *Brain Res* 2006; 1096: 163-172.
- Mahoney G, Perales, F. El papel de los padres de niños con síndrome de Down y otras discapacidades en la atención temprana. *Rev Síndrome de Down* 2012; 29: 46-64.
- Mahoney G, Powell, A. Modifying parent-child interaction: enhancing the development of handicapped children. *J Spec Educ* 1988; 22: 82-96.
- Manolson A. Parent training: A means of implementing pragmatics in early language remediation. *Human Communic* 1979; 4: 275-281.
- Manolson, A. *It takes two to talk*. Hanen Early Language Resource Centre. Toronto, Ontario, 1992.
- Manolson, A. *Hablando nos entendemos los dos*. Hanen Early Language Resource Centre. Toronto, Ontario, 1994.
- Mateer, C. Motor and perceptual functions of the left hemisphere and their interaction. En S. Segalowitz (Ed). *Language functions and brain organization*. New York. Academic Press, 1983.
- McDonald JD. *Becoming partners with children*. San Antonio, TX: Special Press, 1989.
- McLean LK, Cripe JW. The effectiveness of early intervention for children with communication disorders. En Guralnick MJ (Ed.). *The effectiveness of Early Intervention*. Baltimore: Paul H. Brookes, Pub. Co, 1997.
- McNeill JH, Fowler SA. Let's talk: Encouraging mother-child conversations Turing story Redding. *J Early Intervent* 1999; 22: 51-69.
- Meyer M, Steinhauer K, Alter K, Friederici AD, Von Cramon DY. Brain activity varies with modulation of dynamic pitch variance in sentence melody. *Brain Lang* 2004; 89: 277-289.
- Miezejeski C, Hearney G, Belser R, Sersen E. Aberrant lateralization of brainstem auditory evoked responses by individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1994; 98: 481-489.
- Miller JF. Language and communication characteristics of children with Down syndrome. En: Pueschel SM, Tingey C, Rynders JE, Croker AC, Crutcher DM (Eds). *New Perspectives on Down Syndrome*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing, 1987.
- Miller JF. Profiles of language development in children with Down syndrome. En Miller J, Leddy M, Levitt LA (Eds). *Improving the communication of people with Down syndrome*. Baltimore: Brookes Publishing, 1999.
- Miller JF, Leddy M, Leavitt LA. Mejorar la comunicación de las personas con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2000; 17: 102-108.
- Miller JF, Leddy M, Leavitt LA. *Síndrome de Down: comunicación, lenguaje, habla*. Barcelona: Masson, 2001.
- Mills DL, Coffey-Corina S, Neville HJ. Language comprehension and cerebral specialization from 13 to 20 months. *Develop Neuropsychol* 1997; 13: 397-445.
- Mirenda P, Erikson KA. Augmentative Communications and Literacy. En Wetherby AM, Prizant BM (Eds). *ASD Autism Spectrum Disorders: A transactional developmental perspective*. Baltimore: Paul H. Brookes, 2000.
- Moerk EL. *Pragmatic and semantic aspects of early language development*. Baltimore: University Park Press, 1977.
- Moerk EL. Picture-book reading by mothers and young children and its impact upon language development. *J Pragmat* 1985; 9: 547-566.
- Moerk EL. *A first language taught and learned*. Baltimore: Brookes, 1992.
- Morrow LM, Britain R. The nature of storybook reading in the elementary school: Current practices. En Van Kleeck A, Stahl SA, Bauer EB (Eds). *On Reading books to children*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates 2003.
- Mummery CJ, Patterson K, Wise RJS, Vandenberg R, Price CJ, Hodges JR. Disrupted temporal lobe

- connections in semantic dementia. *Brain* 1999; 122: 61-73.
- Narbona J, Chevrie-Muller C. *El lenguaje del niño. Desarrollo normal, evaluación y trastornos*. Barcelona: Masson, 1997.
- Nelson LD, Orme D, Osann K, Lott IT. Neurological changes and emotional functioning in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45: 450-456.
- Ni W, Constable RT, Menci WE, Pugh KR, Fullbright RK, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Gore JC, Shankweiler D. An event-related neuroimaging study distinguishing form and content in sentence processing. *J Cognit Neurosci* 2000; 12: 120-133.
- Norris JA, Hoffman PR. Language intervention within naturalistic environments. *Lang Speech Hear Serv Schools* 1990; 21: 72-84
- Nygaard LC, Pisoni DB. Speech perception: New directions in research and theory. En: Miller JL, Eimas PD (Eds). *Speech, language, and communication*. San Diego: Academic Press, 1995.
- Opitz B, Rinne R, Mecklinger A, Von Cramon DY, Scroger E. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage* 2002; 15: 167-174.
- Ortega JM. *Nuevas tecnologías y aprendizaje matemático en niños con síndrome de Down*. II Premio en investigación no médica en síndrome de Down, Madrid: FEAPS, 2003.
- Owens R. *Desarrollo del lenguaje*. Madrid: Pearson Educación, 2003.
- Patel AM, Cahill LD, Ret J, Schmithorst V, Choo D, Holland S. Functional magnetic resonance imaging in hearing-impaired children under sedation before cochlear implantation. *Arch Otolaryng Head Neck Surg* 2007; 133: 677-683.
- Paterno RM. *Neuropsicología Infantil: Hoy*. En: Mare Nostrum (Organo de Diffusione della Fondazione Colosseo). Año 2. No 2. Roma – Buenos Aires, 1994.
- Pepper J, Weitzman E. *Hablando... nos entendemos los dos. Una guía práctica para padres de niños con retraso del lenguaje*. The Hanen Centre, Toronto, 2007.
- Portellano JA. *Neuropsicología infantil*. Madrid: Editorial Síntesis, 2008.
- Prasher VP. The effect of age on language in people with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 484-485.
- Rivero M. Los inicios de la comunicación: la intencionalidad comunicativa y el significado como procesos graduales. *Anuario Psicol* 2003; 34: 337-356.
- Rivera-Gaxiola M, Klarman L, García-Serra A, Kuhl PK. Neural patterns to speech and vocabulary growth in American infants. *Neuroreport* 2005; 16: 495-498.
- Roberts JE, Price J, Malkin C. Language and communication development in Down syndrome. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev* 2007; 13: 26-35.
- Rondal JA. *Adult-child interaction and the process of language acquisition*. New York: Praeger, 1985.
- Rondal JA. Lenguaje y comunicación en los niños pequeños trisómicos 21. *Rev Logop Foniat Audiol* 1986; 2: 52-66.
- Rondal JA. Language development in Down's syndrome: a life span perspective. *Int J Behav Develop* 1988; 11: 21-36.
- Rondal JA. *Exceptional language development in Down syndrome: Implications for the cognition-language relationship*. Cambridge: Cambridge University Press, 1995.
- Rondal JA. La modularidad del lenguaje. Datos, teorías e implicaciones terapéuticas. *Rev Logop Foniat Audiol* 1993; 1: 14-22.
- Rondal JA. Lexical and grammatical development. *Down Syndrome Res Pract* 2010; Reviews, Abril, 1-4.
- Rondal JA, Comblain A. El lenguaje de los adultos con síndrome de Down. *Rev Logop Fonol Audiol* 1996; 16: 193-208.
- Rondal JA, Comblain A. Language in ageing persons with Down syndrome. *Down Syndrome Res Pract* 2002; 8: 1-9.
- Rondal JA, Perera J, Nadel L, Comblain A. *Síndrome de Down: Perspectivas psicológicas, psicobiológica y socioeducacional*. Madrid: IMSERSO, 1997.
- Rossell SL, Bullmore ET, Williams SCR, David AS. Brain activation during automatic and controlled processing of semantic relations: a priming experiment using lexical-decision. *Neuropsychologia* 2001; 39: 1167-1176.
- Rosin M, Swift E, Bless D, Vetter DK. Communication profiles of adolescents with Down syndrome. *J Child Commun Disord* 1988; 12: 49-63.

- Roth FP, Speece DL, Cooper DH. A longitudinal analysis of the connection between oral language and early reading. *J Educ Res* 2002; 95: 259-274.
- Sánchez-Cano M. L'adquisició del llenguatge en alumnes amb necessitats educatives especials, al marc escolar. Un estudi interactiu. Tesis doctoral no publicada. Departament de Psicologia Evolutiva i de l'Educació. Universitat de Barcelona, 1994.
- Sánchez-Cano M. El alumnado y el trabajo de la lengua oral. En Bonals J, Sánchez-Cano M (coord). *Manual de Asesoramiento Psicopedagógico*. Barcelona: Graó, 2007.
- Sánchez-Cano M, del Río MJ. La gestió de la conversa a l'aula de suport. *Suports* 1999; 3: 38-49.
- Santana RA. *Aspectos neuropsicológicos del aprendizaje escolar*. San Juan, Puerto Rico: Editorial ISIED, 1999.
- Santos B, González A. *La afasia, diagnóstico y tratamiento*. Madrid: CEPE, 2000.
- Silva-Pereyra J, Klarman L, Lin LJ, Kuhl PK. Sentence processing in 30-month-old children: An event-related potential study. *Neuroreport* 2005; 16: 645-648.
- Snow CE, Goldfield B. Turn the page please: Situation specific language learning. *J Child Lang* 1983; 10: 551-570.
- Soro-Camats E. Intervención precoz del lenguaje con el soporte de la comunicación aumentativa. *Rev Logop Fonol Audiol* 1998; 18: 42-51.
- Stahl KAD. *Reading and understanding: Toward and RD Program in Reading Comprehension*. Santa Monica, Ca: RAND, 2004.
- Stoel-Gammon C. Down syndrome. Effects on language development. *Asha* 1990; 32: 42-44.
- Tager-Flusberg H. *Constraints on language acquisition: Studies of atypical children*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 1994.
- Tager-Flusberg H. *Neurodevelopmental Disorders*. MIT Press, Cambridge, MA, 1999.
- Tannock R, Girolameto L. Reassessing parent-focused language intervention programs. En: Warren SF, Reichle J (Eds). *Causes and Effects in Communication and Language Intervention*. Baltimore: Paul Brookes Publishing, 1992.
- Thal D, Reilly J. Special issue: Origins of language disorders. *Develop Neuropsychol* 1997; 13: 233-238.
- Troncoso MV, Del Cerro M. *Síndrome de Down: lectura y escritura*. Barcelona: Masson, 1998.
- Ulualp SO, Biswal BB, Yetkin FZ, Kidder TM. Functional magnetic resonance imaging of auditory cortex in children. *Laryngoscope* 1998; 108: 1782-1786.
- Urquía B. Intervención naturalista en contexto de aula en una escuela de educación especial. *Rev Logop Foniat Audiol* 1998; 18: 31-41.
- Vannest JJ, Karunanayaka PR, Altaye M et al. Comparison of fMRI data from passive listening and active-response story processing tasks in children. *J Magn Resonance Imag* 2009; 29: 971-976.
- Vilaseca RM. La adquisición del lenguaje: Un modelo interactivo de intervención. Tesis doctoral no publicada. Departament de Psicologia Evolutiva i de l'Educació. Universitat de Barcelona, 1991.
- Vilaseca RM. Intervención naturalista en l'atenció precoç: context familiar i escolar. *Suports* 1999; 3: 19-27.
- Vilaseca RM. La intervención logopédica en niños con dificultades en el área del lenguaje y de la comunicación. Un enfoque naturalista. *Rev Logop Foniat Audiol* 2002; 22: 143-150.
- Vilaseca RM. Las características del lenguaje de los padres dirigido a niños y niñas con síndrome de Down en situaciones de juego natural. *Rev Logop Foniat Audiol* 2006; 26: 146-153.
- Vilaseca RM, del Río MJ. La intervención en el área del lenguaje: un modelo interactivo y naturalista. *Infancia Aprendizaje* 1997; 77: 3-17.
- Wells R. *Language development in the preschool years*. Cambridge University Press, 1985.
- West WC, Holcomb PJ. Event-related potentials during discourse-level semantic integration of complex pictures. *Cogn Brain Res* 2002; 13: 363-375.
- Whitehurst GJ, Lonigan CJ. Child development and emerge literacy. *Child Develop* 1998; 69: 848-872.
- Wilke M, Lidzba K, Staudt M, Buchenau K, Grodd W. Comprehensive language zapping in children, using functional magnetic resonance imaging: what's missing counts. *Neuroreport* 2005; 16: 915-919.

Capítulo 1

Funciones ejecutivas

Funciones ejecutivas

I. BASES DE LA FUNCIÓN EJECUTIVA

I. Concepto

El término *función ejecutiva* hace referencia a un conjunto de procesos que tienen por objeto el modo en que una persona es capaz de manejarse a sí misma y de utilizar sus propios recursos con el fin de conseguir un nuevo objetivo. Es una especie de término “paraguas” bajo el cual se agrupan toda una serie de habilidades capaces de regular la acción y la conducta, mediante la asignación de recursos cognitivos dirigidos a explorar, asociar, decidir, controlar y evaluar las situaciones (Grieve y Gnanasekaran, 2009).

Su base neurológica en el cerebro se extiende en el lóbulo frontal, especialmente en la corteza prefrontal, como se expondrá más adelante. Las funciones ejecutivas son la esencia de nuestra conducta, son la base de los procesos cognitivos y constituyen el elemento con mayor valor diferencial entre el ser humano y las restantes especies (Portellano, 2005) ya que incluyen un grupo de habilidades cuyo objetivo principal es facilitar la adaptación del individuo a situaciones nuevas y complejas, yendo más allá de conductas habituales y automáticas (Collette et al., 2006).

Las habilidades resguardadas bajo el paraguas de la función ejecutiva son las siguientes, de acuerdo con Gioia et al. (2000a, b).

Inhibición. Es la capacidad para interrumpir nuestra propia conducta en el momento oportuno, lo que incluye tanto acciones como pensamientos o actividad mental. Lo opuesto de la inhibición es la impulsividad. Si tenemos debilidad para interrumpir la acción dirigida por nuestros impulsos, somos entonces “impulsivos”.

Cambio. Es la capacidad para pasar libremente de una situación a otra, y para pensar con flexibilidad con el fin de responder adecuadamente a una situación.

Control emocional. Es la capacidad para modular respuestas emocionales, de modo que utilizemos pensamientos racionales para controlar los sentimientos.

Iniciación. Es la capacidad para comenzar una tarea o actividad y para generar de manera independiente ideas, respuestas o estrategias capaces de solucionar los problemas.

Memoria operativa. Es la capacidad para retener la información en nuestra mente con el propósito de cumplir una tarea. Es la forma de memoria responsable de almacenar temporalmente y procesar la información en tanto se llevan a cabo las tareas cognitivas relacionadas con esa información.

Planificación. Es la capacidad de manejar las exigencias de una tarea orientadas tanto al presente como al futuro.

Organización de materiales. Es la capacidad para poner orden en el trabajo, en el juego y tiempo libre y en los espacios dedicados al almacenamiento.

Seguimiento de uno mismo. Es la capacidad para hacer el seguimiento de nuestras propias realizaciones y de medirlas o evaluarlas en relación con un estándar previamente fijado sobre lo que se necesita o lo que se espera.

Las funciones ejecutivas promueven un funcionamiento adaptativo y autónomo ya que operan como un sistema de autocontrol y guía en el desempeño de conductas con intención. Abarcan una serie de procesos cognitivos entre los que destacan la planificación, decisión y evaluación o reajuste de conductas adecuadas para formular y alcanzar objetivos, así como de anticipar los posibles resultados (Tirapu et al., 2011; Grieve y Gnanasekaran, 2009; Lezak, 2004; Diamond, 2013). Corresponden a constructos independientes pero moderadamente relacionados (Miyake et al., 2000). Pueden agruparse en varios componentes:

- a) las habilidades necesarias para *formular metas u objetivos*, en las que se requiere la capacidad de *iniciar la conducta* o una actividad con propósito y de *inhibir* la respuesta automática o conducta inducida por el entorno. Requiere, por tanto, cierto conocimiento de las capacidades de uno mismo en cuanto a la habilidad de llevar a cabo una tarea,
- b) las habilidades implicadas en la *organización y planificación* de los procesos y las estrategias para lograr los objetivos. Asimismo, las tareas requieren la formulación de subobjetivos o pasos específicos que deben secuenciarse de manera correcta para alcanzar el objetivo y modificar el plan si es preciso
- c) las habilidades implicadas en la ejecución de los planes y la *anticipación* o reconocimiento del alcance de éstos y
- d) las habilidades de *adaptación y flexibilidad* para alterar la actividad, detenerla, cambiar de estrategia y generar nuevos planes de acción si es necesario para conseguir alcanzar los objetivos. Para ello, se debe estimar también la dificultad de la tarea y el tiempo que se requiere en realizarla.

Por ello, un buen desarrollo de las funciones ejecutivas durante la infancia y adolescencia implica el desarrollo de una serie de capacidades cognitivas que permiten la regulación del pensamiento, las acciones y las emociones. Se alcanza una capacidad ejecutiva similar a la observada en el adulto entre la adolescencia y principios de la segunda década de la vida (García-Molina et al., 2009).

Además, las funciones ejecutivas engloban un amplio conjunto de habilidades que se podrían sintetizar principalmente en las siguientes:

- a) la *memoria operativa* que permite tener en mente y de manera activa la información mientras se trabaja en una tarea, es decir, mantener la información, manipularla y actuar en función de ésta
- b) la *interiorización del habla* que permite a uno pensar para sí, seguir reglas e instrucciones, así como autorregular la conducta, logrando actuar de forma reflexiva y no impulsiva
- c) la *autorregulación*, el *control de las emociones* y la *motivación* que ayuda a conseguir metas y modular la intensidad de las emociones que nos interfieren
- d) la *flexibilidad mental* que nos ayuda a adaptar el comportamiento a los cambios que puedan producirse en el entorno, así como a la capacidad de ser creativos y combinar nuevamente

los distintos componentes para lograr nuevas acciones.

En síntesis, las funciones ejecutivas comprenden una serie de procesos cognitivos entre los que destacan la anticipación, la elección de objetivos, la planificación, la selección de la conducta, la autorregulación, el autocontrol y el uso de la retroalimentación o *feedback* (Sholberget al., 1993) para lograr llevar a cabo una conducta eficiente. Son muy importantes en el ámbito emocional, conductual y funcional y operan en función del contexto (externo, interoceptivo y metacognitivo) y de la previsión de nuestros objetivos futuros (Verdejo-García y Bechara, 2010).

Como se puede observar, las funciones ejecutivas son un conjunto de habilidades diversas pero relacionadas e imbricadas. Para comprender a una persona, es importante observar cuáles son sus habilidades ejecutivas problemáticas y en qué grado lo son. De hecho, se dispone de escalas de evaluación que se utilizan para crear el “perfil ejecutivo” de una persona (ver más adelante).

2. Neuroanatomía de la función ejecutiva

Tanto los estudios realizados sobre las funciones cognitivas tras lesiones de determinadas partes del cerebro (visión negativa), como los de neuroimagen funcional obtenida durante la realización de determinadas tareas (visión positiva), coinciden en señalar a la corteza prefrontal como la región por excelencia donde reside la capacidad para que surjan y se desarrollen las funciones ejecutivas. Como se ha repetido en anteriores capítulos, la corteza prefrontal es la gran corteza de asociación del lóbulo frontal, que atiende a los aspectos ejecutivos de la cognición, en especial la organización temporal de acciones en las esferas de la conducta, el lenguaje y el razonamiento (Fuster, 2014). Esta corteza ejecutiva se desarrolla al máximo en el cerebro humano

donde ocupa casi una tercera parte de toda la neocorteza.

La corteza prefrontal tiene tres regiones anatómicas: lateral, medial y ventral u orbital (Fuster, 2002). El territorio prefrontal se caracteriza en todos los mamíferos por una capa IV granular prominente y una firme conectividad recíproca con el núcleo dorsolateral del tálamo. La corteza del lóbulo frontal está excepcionalmente bien conectada con otras estructuras cerebrales, tanto corticales como subcorticales. En particular, la corteza prefrontal es la zona mejor conectada. Las tres regiones prefrontales, medial, lateral y orbital, están conectadas recíprocamente unas con otras, y con los núcleos del tálamo dorsal y anterior (Verdejo-García y Bechara, 2010; Grieve y Gnanasekaran, 2009; Tirapu et al., 2011; García-Molina et al., 2009).

Adicionalmente, la corteza prefrontal dorsolateral, situada en la cara lateral del lóbulo frontal y anterior del área premotora, selecciona información relacionada con la tarea desde memorias almacenadas en otras áreas cerebrales, y la retiene en la memoria operativa para la planificación de la acción apropiada en relación con los objetivos. La corteza prefrontal medial, se encuentra en la parte interior de cada lóbulo frontal, y está asociada al sistema límbico, el cual guía la valoración afectiva de la conducta. La corteza cingulada anterior se encuentra en la cara medial del lóbulo frontal sobre el cuerpo calloso. Esta área activa el sistema supervisor de la atención cuando la tarea requiere otra operación o estrategia. Actúa como sistema de control y resuelve conflictos en los requerimientos de tareas.

Las regiones medial y anterior están además conectadas con el hipotálamo y otras estructuras límbicas; algunas de estas conexiones son indirectas, a través del tálamo. Las regiones laterales envían conexiones a los ganglios basales y están conectadas con las cortezas de asociación de los lóbulos occipital, parietal y temporal (Fuster, 2002). El circuito prefrontal dorsolateral se ha

implicado básicamente en la función ejecutiva, incluyendo capacidades de resolución de problemas complejos como aprender nueva información, planificar, activar memorias remotas, regular la acción de acuerdo con estímulos del entorno, cambiar el patrón de conducta de forma apropiada, generar programas motores y ordenar temporalmente los eventos recientes. Las disfunciones de este circuito ocasionan problemas de razonamiento y flexibilidad mental. Se ha propuesto diferenciar las principales habilidades de la función ejecutiva en dos clases: las “cálidas” que se refieren a las que tienen relación con el afecto y la motivación y dependerían fundamentalmente de las regiones ventromediales de la corteza prefrontal, y las “frías”, relacionadas fundamentalmente con las funciones de carácter cognitivo y estarían asociadas con la corteza prefrontal dorsolateral (Hongwankishkul et al., 2005).

En resumen, las áreas prefrontales están asociadas a los procesos cognitivos superiores que planifican, controlan y modifican la acción y la conducta, y desempeñan un importante papel en la memoria operativa y el lenguaje. De todas las grandes vías de conexión intracerebral, ninguna es más importante para la cognición que la que enlaza, en cada hemisferio, la gran área de asociación parieto-temporo-occipital situada en el cerebro posterior, de carácter eminentemente perceptual, con la corteza prefrontal ejecutiva: es el fascículo longitudinal superior. En este tracto, las conexiones son bidireccionales; es decir, van en ambos sentidos, de atrás adelante y de delante atrás. Van a ser esenciales para toda clase de conductas estructuradas de manera temporal en que la percepción guiará la acción y viceversa, a través del entorno.

3. Desarrollo de las funciones ejecutivas

Dicho de forma sencilla, los lóbulos frontales y la corteza prefrontal constituyen la base anatómica

o biológica de la función ejecutiva. Aunque no son sólo éstas las regiones del cerebro responsables de las habilidades de control mental, los lóbulos frontales son los últimos en madurar de forma completa. Puesto que la corteza prefrontal es la que se desarrolla más tardíamente y no alcanza su pleno crecimiento y mielinización hasta la tercera o cuarta década en la vida de un individuo, es lógico que las funciones a las que atiende vayan desarrollándose progresivamente a lo largo de ese espacio temporal. Las consecuencias de éste hecho son importantes, sobre todo en lo relativo a la madurez cognitiva y, por supuesto, a la libertad de acción y la responsabilidad ligadas a la misma (Fuster, 2014). En gran medida, el extraordinario crecimiento evolutivo de la corteza prefrontal en la especie humana, el cerebro humano se abre “al futuro”. En personas con retraso en estas áreas, el desarrollo puede continuar después de ese periodo.

Así como esperamos que los niños anden y hablen a determinadas edades, también confiamos que aprendan a planificar, organizarse y ejecutar las tareas de forma más eficaz e independiente conforme se hacen mayores, es decir, conforme va evolucionando, enriqueciéndose, la corteza prefrontal.

El desarrollo de las funciones ejecutivas está relacionado tanto con los procesos biológicos de la maduración del cerebro (naturaleza) como con la experiencia (educación), así como con factores motivacionales y emocionales. Este desarrollo conduce y traslada a los niños desde la dependencia de estructuras y apoyos elaborados por el adulto, a modos más independientes y flexibles de pensar y de actuar. Existe una gran variabilidad en la velocidad a la que los niños desarrollan el control ejecutivo. Algunos experimentan retrasos en el desarrollo de estas importantes habilidades. Algunos consiguen superarlos pero otros siguen arrastrando debilidades ejecutivas en la edad adulta.

Resulta difícil medir y valorar cómo se desarrolla la función ejecutiva. En primer lugar, la variedad

de tests que se han aplicado para su evaluación en edades más avanzadas no siempre resultan válidos para las primeras edades. En segundo lugar, es complejo el papel del contexto en la realización de las funciones ejecutivas; puede haber una disparidad en la evaluación de unos determinados componentes de la función ejecutiva, según que los evaluadores sean los padres que juzgan las tareas del niño en el ambiente familiar y cotidiano, o los maestros en el ambiente escolar. Por otra parte, es frecuente que la evaluación se haga en un ambiente tranquilo, de laboratorio, donde se aplica un determinado test para medir una determinada dimensión valorada por un profesional; ¿en qué grado el resultado es comparable al del funcionamiento multidimensional dentro de un contexto ordinario? (Gioia et al., 2010).

El desarrollo de las funciones ejecutivas son de inicio temprano (Sastre-Riba, 2006) y éste se prolonga hasta la edad adulta; por tanto, son las que tardan más en desarrollarse. El rendimiento en diversas tareas consideradas ejecutivas, experimenta mejoras significativas en los primeros años de vida (Carlson, 2005) y presentan distintos “picos” madurativos a lo largo de su desarrollo.

Aun así, y en breve referencia al desarrollo de las distintas habilidades que engloban las funciones ejecutivas, cabe destacar que antes del año, el niño reacciona a los estímulos que le proporciona el entorno inmediato casi de manera automática. Sin embargo, antes de los dos años pueden observarse los primeros indicios de conducta ejecutiva. Progresivamente, hacia los tres años, el niño muestra mayor capacidad de controlar su conducta y mejorar el control de la inhibición para contener impulsos, resistir a la distracción y no responder impulsivamente (Bausela, 2010).

Es a partir de los cuatro años aproximadamente cuando empieza a autorregular los propios procesos cognitivos, es decir, se inicia en el proceso de la *metacognición* (García-Molina et al., 2009) gracias al proceso de mediación que ejercen las personas con las que interactúa. Todo ello

favorece la capacidad de controlar y manejar sus emociones para lograr una adaptación adecuada al entorno, siendo el lenguaje su mayor herramienta.

Entre los 6 a 8 años de edad se adquiere la capacidad de autorregulación de la conducta siendo capaz de anticiparse a los eventos sin perder las instrucciones externas, aunque está presente cierto grado de descontrol e impulsividad (Bausela, 2010). La función reguladora del lenguaje es importante para los procesos de inhibición motora y control de impulsos, aunque no es hasta los 10 años cuando alcanza el pleno dominio de la capacidad inhibitoria.

Al igual que otros procesos ejecutivos, la capacidad de planificación y organización sigue un proceso de desarrollo que abarca un amplio período evolutivo, y alrededor de los 12 años alcanza una organización cognoscitiva similar a la que se observa en el adulto.

Las funciones ejecutivas se desarrollan a lo largo de la infancia y la adolescencia en paralelo con los cambios madurativos que moldean la corteza prefrontal y sus conexiones con el resto del cerebro. Desde un punto de vista neuroevolutivo, la corteza prefrontal es conocida por ser la región del cerebro de desarrollo más lento y que muestra cambios significativos en su desarrollo incluso hasta en la edad adulta. En los primeros 5 años, gracias a la neuroplasticidad, ocurren cambios cruciales en el desarrollo de funciones cognitivas básicas que tienen amplias implicaciones para el desarrollo posterior (Whitebread y Basilio, 2012).

4. Causas y expresión de las dificultades en la función ejecutiva

Hay niños y adultos que muestran debilidad en su función ejecutiva. En la mayoría de ellos no existe una causa conocida. Los describimos como debilidad del desarrollo porque no aparece ningún

hecho o factor que se pueda identificar como responsable de haber interferido el desarrollo del cerebro. En la mayoría de estos niños que experimentan retrasos en su función ejecutiva, probablemente su debilidad se debe a que la comunicación entre las regiones del cerebro resulta ineficiente, y no a un problema claro y localizado, como podría ser la lesión de una determinada área del cerebro.

Sabemos ciertamente que la exposición al alcohol, a ciertos fármacos o toxinas durante el embarazo, así como el nacimiento prematuro, son factores de riesgo en el retraso del desarrollo cognitivo. Niños que han sufrido de forma prematura el abuso, el abandono familiar u otras experiencias traumáticas son también vulnerables a retrasos en el desarrollo. Sabemos también que la debilidad ejecutiva (relacionada, por ejemplo, con el déficit de atención/trastorno de hiperactividad y otras discapacidades de aprendizaje) cursa en familias aunque desconocemos cómo funciona exactamente la transmisión genética. Sabemos igualmente que un proceso patológico o una lesión en el cerebro pueden provocar una disfunción ejecutiva adquirida en niños que previamente tenían un desarrollo normal. También se dan retrasos y déficit en la función ejecutiva en niños y adolescentes con todo un espectro de problemas del neurodesarrollo, psiquiátricos y médicos. Así, por ejemplo, podemos observar esta debilidad en la discapacidad de aprendizaje no verbal, síndrome de Tourette, trastornos epilépticos, trastornos y privación del sueño, síndrome de Turner, síndrome velocardiofacial, síndrome X-frágil; en trastornos psiquiátricos como pueden ser trastornos de ansiedad (incluido el trastorno obsesivo-compulsivo), la depresión, el trastorno bipolar y el nuevo cuadro denominado trastorno grave de la regulación del ánimo, los trastornos psicóticos. Puede verse también en niños que padecen trastorno emocional serio por estar sometidos en su ambiente a agentes estresores. Finalmente, numerosos cuadros que cursan con discapacidad intelectual muestran signos de debilidad en su función ejecutiva; tal es el caso en

el síndrome de Down. Interesa saber si los diversos síndromes muestran sus propios perfiles específicos en esta función (Carney et al., 2013).

En relación con la evolución y progreso de las funciones ejecutivas durante las etapas del desarrollo de una persona, no resulta fácil precisar si dicho desarrollo es homogéneo o muestra componentes que son disociables. Los estudios en niños con problemas del desarrollo, parecen indicar la existencia de perfiles de la función ejecutiva en que las modalidades aparecen disociables, lo que inclinaría a pensar en un modelo de componentes múltiples y disociables (Gioia et al., 2002a,b). Más aún, en un determinado trastorno del desarrollo pueden apreciarse componentes de la función ejecutiva que se encuentran más débiles de lo que indicaría su edad mental y, en cambio, otros más acordes con dicha edad. Cabe hablar, por tanto, de un perfil de la función ejecutiva que sea específico para una determinada discapacidad.

Mucha gente piensa que las personas con alto grado de inteligencia, reflejada en su coeficiente de inteligencia (CI), han de tener por definición buenas habilidades ejecutivas. Esperamos que los niños "inteligentes" tengan también elevados hábitos de trabajo y capacidad para manejar con facilidad las exigencias diarias en casa y en la escuela. Pero inteligencia y habilidades ejecutivas muestran sólo una débil correlación. Esto significa que un estudiante altamente dotado puede mostrar un control de sus impulsos, una capacidad de planificación y unas habilidades de organización que están por debajo de la media. Después de todo, la capacidad para analizar intelectualmente y comprender una tarea no significa que el niño pueda iniciarla y terminarla de modo eficiente. En el otro extremo del espectro, aunque la mayoría de las personas con retraso mental importante tienen también débiles habilidades ejecutivas, podemos ver niños que teniendo CI por debajo de la media, poseen buenas habilidades para aprender rutinas y manejarse en las tareas diarias.

Esta débil correlación entre los aspectos mencionados puede ser parcialmente explicada por la influencia y el peso específico que los factores motivacionales y emocionales pueden llegar a jugar en estos procesos. Dicho de otra manera más sencilla, a veces no es suficiente con saber hacer algo, sino que es necesario querer hacerlo. Así pues, los elementos motivacionales y emocionales actúan como catalizadores de la habilidad o función correspondiente. Por ejemplo, no es suficiente saber cómo solicitar ayuda a otra persona (habilidad) sino que es necesario creerse capaz de hacerlo (sentimiento de competencia), relacionar dicha habilidad con experiencias exitosas anteriores (estilos atribucionales adaptativos) y mantener un control emocional adecuado (control de la ansiedad situacional, del miedo escénico, de la expectativa de ser rechazado, etc.).

Pero más que rotular e insistir en diagnósticos causantes de la debilidad en la función ejecutiva, debemos fijarnos sobre todo en analizar y comprender el perfil de cada niño, joven o adulto si de verdad deseamos determinar el modo de ayudarlo. Decir que un joven de 14 años tiene síndrome de Asperger no nos indica cómo es su personalidad, sus habilidades para procesar la información, su funcionamiento académico, sus intereses, su ambiente familiar y escolar y sus específicas habilidades ejecutivas. Sólo analizando todos estos elementos podremos establecer intervenciones y apoyos realmente eficientes (v. capítulo 7). El diagnóstico de una patología nos dice a menudo muy poco sobre los puntos fuertes y las necesidades de una persona concreta.

Las consecuencias de un desorden en la función ejecutiva, también denominado *síndrome disecutivo*, son determinantes en cualquier ámbito en el cual es necesario la adecuación de conductas adaptadas, por ejemplo, en la toma de decisiones, en las relaciones interpersonales, en la resolución de problemas y en la planificación de las tareas de la vida cotidiana. Asimismo comprende la dificultad para centrarse en una tarea y finalizarla sin un control ambiental externo, la presencia

de un comportamiento rígido, perseverante y en ocasiones con conductas estereotipadas, dificultades en el establecimiento de nuevos repertorios conductuales junto con la ausencia de estrategias operativas, limitaciones en la productividad y la creatividad con pérdida de flexibilidad cognitiva. Como consecuencia, una de las dificultades mayores que conlleva en ocasiones la presencia de un comportamiento social disfuncional es la falta de inhibición de las conductas inapropiadas.

Las funciones ejecutivas están vinculadas a la conciencia de la metacognición y el conocimiento. La falta de conciencia de uno conlleva la incapacidad para detectar errores, anticiparnos a los problemas e idear estrategias, así como la dificultad en prestar atención a más de una cosa a la vez. Por ello, las rutinas aprendidas y habituales que están fijadas en la memoria y se llevan a cabo sin necesidad de prestar demasiada atención no exigen en demasía la capacidad de regular cambios de conducta o evaluar estrategias para efectuar esos cambios. Por contra, las actividades no rutinarias requieren la implementación de nuevos patrones de conducta y la adaptación y organización de destrezas ya fijadas (Grieve y Gnanasekaran, 2009), y en éstas la metacognición sí tiene un papel importante.

Un desorden ejecutivo conlleva dificultades en la *atención*, por tanto, disminución del rendimiento y falta de persistencia; dificultades en la *inhibición* de interferencias, mayor distracción, fragmentación y desorganización de la conducta; dificultades en la *planificación* debido a la impulsividad y comportamiento errático; dificultades en la *supervisión* y *control* de la conducta o desinhibición y escasa corrección de errores; y dificultades en la *flexibilidad* conceptual, por tanto, perseveración, rigidez y fracaso ante las tareas novedosas (Muñoz y Tirapu, 2001).

II. LA FUNCIÓN EJECUTIVA EN EL SÍNDROME DE DOWN

I. Perfil de la función ejecutiva

Muchos de estos aspectos parecen recordar algunas de las conductas que observamos en las personas con síndrome de Down y que, posiblemente, puedan responder de manera particular a su fenotipo, y quizás también a la influencia de su recorrido educativo y experiencias de aprendizaje.

Debe tenerse en cuenta que los datos sobre la función ejecutiva obtenidos en personas con lesiones concretas y definidas de los lóbulos frontales no son necesariamente equiparables a los problemas que podemos apreciar en las personas con síndrome de Down. En éstas, las perturbaciones morfológicas varían de un individuo a otro, aparecen desde el nacimiento, son difusas y no circunscritas a un determinado sector de los lóbulos, e incluyen el número de neuronas y de sus conexiones. Además, las perturbaciones se extienden a otros territorios cerebrales con los que la corteza prefrontal conecta. Por último, la dificultad ejecutiva de las primeras etapas necesariamente repercute en el desarrollo de las funciones en etapas sucesivas.

Es cada vez mayor el interés por analizar la función ejecutiva en las personas con síndrome de Down. La caracterización de su perfil resulta crítica ya que las habilidades propias de la función ejecutiva van a influir en su progreso académico, en el desarrollo y alcance de las habilidades sociales, en el desarrollo del lenguaje, en el funcionamiento escolar y en sus habilidades en la vida adulta (Daunhauer et al., 2014 a,b).

Han sido muchos los trabajos realizados para analizar el sistema, estructura y procesos de la memoria en estas personas; sin embargo, se conoce mucho menos sobre su función ejecutiva, si bien algunos

investigadores han propuesto que deben existir deficiencias en esta área. Los estudios realizados en diversos grupos de adultos con síndrome de Down, utilizando muy variadas tareas que tratan de explorar su función cognitiva, indican que, en efecto, muestran deficiencias en su función ejecutiva (Kittler et al., 2008; Rowe et al., 2006). Pero la duda está en saber si estas deficiencias son intrínsecas a la alteración cerebral relacionada propiamente con el síndrome de Down, formando parte de su fenotipo conductual genético (como consecuencia de las alteraciones observadas en la corteza prefrontal), o si se deben al deterioro progresivo ocasionado por el envejecimiento precoz que se observa en estas personas. Por ello es preciso examinar la función ejecutiva en edades más tempranas: niños y adolescentes.

Sastre-Riba et al. (2015) analizaron diversos componentes de la función ejecutiva en seis niños con síndrome de Down cuya edad de desarrollo cognitivo era de 15 meses (edad cronológica no especificada), y los compararon con un grupo de 10 niños con desarrollo normativo y edad cronológica de 15 meses, y otros grupos de niños con hipotiroidismo congénito (6) y de bajo peso para su edad (6). Se registró la actividad espontánea de los bebés mediante metodología observacional (ya validada) en una tarea abierta no-verbal que permite realizar diversas acciones organizadas (tapar/destapar, meter/sacar, agrupar, poner en fila, conectar/desconectar, etc.). Los bebés con síndrome de Down se caracterizaron por mostrar la más baja flexibilidad de los cuatro grupos, con acciones repetitivas y perseverantes, y un bajo rendimiento a la hora de combinar estrategias para alcanzar un objetivo.

Otros estudios realizados en niños pequeños (2-4 años) sugieren que a esa edad ya se aprecia un

cierto perfil específico, en que los componentes “fríos” de la función ejecutiva se ven más afectados de lo que cabría deducir a partir de su edad mental (Lee et al., 2011). Particular interés tiene el estudio realizado por Daunhauer et al. (2014a) en niños con síndrome de Down en edad de preescolar (edad cronológica entre 61 y 113 meses, edad mental entre 40 y 67 meses). Este estudio muestra especiales características: a) la función ejecutiva fue evaluada en ambientes ordinarios, el familiar y el escolar; b) la evaluación fue realizada mediante respuestas de padres y maestros a un cuestionario, lo que permitió comparar unos con otros; y c) el grupo con síndrome de Down fue

comparado con otro con desarrollo normativo de igual edad mental (35 a 57 meses). Puesto que la evaluación fue realizada a partir de respuestas a un cuestionario, es preciso conocer sus características. Emplearon la versión completa del cuestionario *Behavior Rating Index for Executive Function-Preschool* (BRIEF-P). Contiene 63 ítems para describir la conducta del niño, a los que se aplica una escala de Likert de 3 puntos que indican con qué frecuencia el niño se embarca en una determinada conducta (nunca, a veces, con frecuencia). Los ítems están repartidos en cinco escalas clínicas, y además se calculan tres índices y una puntuación global final (Cuadro 1).

Cuadro 1. BRIEF-P: Descripción de las escalas clínicas e índices

Índice	Descripción
Inhibición (I)	Regulación de la conducta o respuestas de inhibición para evitar implicarse en conducta impulsiva o inapropiada. <i>Ejemplos:</i> “Actúa más a su aire o tontamente que los demás en los grupos...”; “es impulsivo”.
Control emocional (CE)	Modulación de su emoción y de las correspondientes respuesta conductuales. <i>Ejemplos:</i> “Tiene explosiones de genio”; se muestra preocupado con demasiada facilidad”
Ejecución de cambios (C)	Moverse con flexibilidad entre tareas o situaciones y alternar su foco de atención al realizar las tareas. <i>Ejemplos:</i> “Se muestra preocupado ante situaciones nuevas”; “se muestra molesto al cambiar planes o rutinas”
Memoria operativa (MO)	Mantener la información en el foco de su situación para terminar una tarea o proporcionar la respuesta apropiada. <i>Ejemplos:</i> “Al dar dos tareas para hacer, recuerda sólo una de ellas!”; “tiene problemas para terminar las tareas”
Planificar / Organizar (PO)	Anticiparse para preparar actividades o tareas futuras, saber manejar las exigencias reales, poner orden en la información necesaria para conseguir un objetivo. <i>Ejemplos:</i> “Al pedirle que termine algo, deja las cosas de una manera irregular y desorganizada”; “necesita que se le diga que inicie una tarea incluso cuando le gusta ejecutarla”

Índice	Descripción, ejemplos
Índice de inhibición y autocontrol	Es la suma de las escalas clínicas I + CE
Índice de flexibilidad	Es la suma de las escalas clínicas C + CE
Índice de metacognición emergente	Es la suma de las escalas clínicas MO + PO
Conjunto global ejecutivo	Es la suma de las cinco escalas clínicas I + CE + C + MO + PO

Tomado de Daunhauer et al. 2014a

En contraste con el grupo control, el perfil del grupo con síndrome de Down mostró alteraciones a nivel denominado clínico para las áreas de memoria operativa y de planificación, de acuerdo con los informes de los profesores. En cuanto a los informes de los padres, el grupo síndrome de Down mostró igualmente alteraciones en las áreas de memoria operativa y planificación, y se añadió el área del control inhibitorio. Al calcular el riesgo de presentar alteraciones a nivel clínico, el riesgo relativo del grupo síndrome de Down según los informes de los profesores fue 9,77 veces mayor en el área de la memoria operativa y 6,77 veces mayor en el área de la planificación, en comparación con el grupo control. Según los informes de los padres, estos riesgos serían 9,14 y 5,71 veces mayores, respectivamente, añadiendo el riesgo de 4,57 veces mayor para el área del control inhibitorio. En conjunto, el perfil de alteraciones en la función ejecutiva se centran en las áreas “frías”.

Estos datos son enormemente ilustrativos sobre las áreas en que se debe intervenir con mayor intensidad. Las áreas “frías” de la función ejecutiva parecen depender especialmente de la corteza prefrontal dorsolateral, que quizá sea la más afectada en el síndrome de Down, si bien son necesarios exámenes de neuroimagen más precisos sobre la regionalización de las alteraciones observadas en los cerebros del síndrome de Down.

Para edades más altas, el grupo de Lanfranchi (Lanfranchi et al., 2010) abordó un estudio realmente comprehensivo en un grupo de 15 adolescentes con síndrome de Down, si bien la metodología fue muy diferente de la anteriormente descrita, ya que los individuos fueron evaluados mediante pruebas de laboratorio y no en sus contextos naturales. Se sometió a los participantes en el estudio a una extensa batería de pruebas capaces de determinar el estado de múltiples habilidades asociadas a la función ejecutiva. El grupo fue comparado con otro grupo control de desarrollo normal y de la misma edad mental. La edad cronológica de los adolescentes con síndrome de Down fue de 15 años y 2 meses como media (rango entre 11 y 18 años 5 meses), y la edad mental fue 5 años 9 meses como media (rango entre 4 años 6 meses y 6 años 10 meses). Todos los participantes asistían a la escuela en régimen de integración en escuelas ordinarias. El grupo control tenía una edad cronológica media de 5 años 9 meses (rango entre 4 años 6 meses y 6 años 10 meses) y asistían a una escuela regular primaria.

Los resultados de este estudio indicaron que, con excepción de la fluencia verbal, el grupo de adolescentes con síndrome de Down puntuaron en todas las tareas propias del funcionamiento ejecutivo a un nivel inferior al del grupo control de niños de edad mental similar. Concretamente,

los adolescentes con síndrome de Down mostraron alteraciones en su sistema de memoria operativa, planificación, inhibición, habilidad para cambiar situaciones y conceptos, pero no en sus habilidades verbales, a pesar de que es uno de sus puntos débiles. Quizá se deba a la peculiaridad del diseño de la prueba ofrecida que les permitió adaptar su estrategia.

Los dos estudios descritos, pese a las diferencias de edad, nos ofrecen una visión suficientemente similar sobre la amplia perturbación de la función ejecutiva que observamos en los adolescentes con síndrome de Down. Las áreas de mayor preocupación son las relacionadas con *la memoria operativa verbal, el cambio de conceptos y la planificación*. Estos resultados tienden a seguir la línea de estudios previos con adultos con síndrome de Down, en los que se comprueba la presencia de una disfunción de la función ejecutiva (Rowe et al., 2006; Kittler et al., 2008). Y confirman la hipótesis de que esta alteración de la función ejecutiva, en relación con la capacidad intelectual, es un rasgo fenotípico del síndrome de Down y no consecuencia del envejecimiento precoz que estas personas puedan desarrollar.

2. Cómo ayudar al desarrollo de la función ejecutiva

Padres y profesores tienen dos papeles importantes a la hora de ayudar a los niños y adolescentes, en general, para conseguir el desarrollo de sus habilidades ejecutivas. Lo mismo es aplicable a los jóvenes y adultos con síndrome de Down, en el grado en que puedan seguir arrastrando esta debilidad a lo largo de su vida. El primero es ayudarles a conseguir éxito en su vida diaria. El segundo es enseñarles las habilidades y estrategias que les permitan ser independientes a lo largo de su vida. Si sólo damos apoyos temporales, podemos reforzar la dependencia y la incapacidad aprendida o fomentada. Pero si no ofrecemos apoyos adecuados a corto plazo,

los dejamos expuestos a fracasos académicos, sociales y personales con consecuencias a largo plazo. Lo que está claro es que todo programa de intervención debe ir enfocado a mejorar las habilidades cognitivas, conductuales y funcionales (con planteamiento centrado en la familia y el entorno).

La mayoría de los programas de intervención comportan un trabajo simultáneo e implícito de diversos procesos cognitivos: atención, percepción, memoria, razonamiento abstracto, lenguaje, ejecución y se añaden obstáculos cuando se debe generalizar estos efectos a la vida cotidiana de cada persona. Por ello se ha planteado el tema de la generalización de los aprendizajes a la vida cotidiana y diaria del sujeto dado que se debe transferir las estrategias aprendidas a su día a día (Baddeley y Wilkins, 1984; Hansen et al., 1985). Respecto a los fundamentos teóricos en que se basan los diversos modelos de rehabilitación cognitiva, los más relevantes se clasifican en tres grandes grupos dependiendo de los parámetros teóricos de los que parten: a) modelos atencionales; b) modelos de resolución de problemas, y c) modelos de trabajo de las actividades de la vida diaria.

Muñoz y Tirapu (2001) proponen varias fases iniciales de un programa de entrenamiento de las funciones ejecutivas. Destacan los siguientes componentes: a) graduar la complejidad de las tareas, b) dividir las tareas en sus distintos componentes, c) impartir instrucciones simples y claras que ayuden a estructurar y ejecutar la tarea, d) utilizar recursos que sean más accesibles, e) plantear actividades que puedan llevarse a cabo en el entorno natural (generalización de los aprendizajes e intervención ecológica), f) fomentar la utilización de estrategias internas para situaciones específicas (por ejemplo, autoinstrucciones como “pensar antes de actuar”). Pero para que realmente funcione el programa de intervención, el sujeto debe estar motivado y mantener la atención, ha de analizar los datos y componentes del problema, ha de establecer

una estrategia o plan de acción, ha de ejecutar el plan de acción de forma controlada y necesita evaluar el resultado final.

Algunos autores como Brenner et al. (1992) y Corrigan y Toomey (1995) parten de la hipótesis de que una alteración en los niveles cognitivos elementales (percepción, atención, memoria, procesamiento de la información) puede estar condicionando los niveles cognitivos superiores, afectando el comportamiento del sujeto en su capacidad de resolver los problemas y en las relaciones interpersonales. El entrenamiento en la metacognición reduce la impulsividad, disminuye el déficit en la planificación y mejora la capacidad de flexibilidad conductual.

El objetivo de una intervención adecuada de las funciones ejecutivas es el diseño de un programa cuya finalidad es la adquisición de unos aprendizajes que se puedan generalizar a la vida cotidiana de cada persona. Es decir, enseñar estrategias cognitivas compensatorias para que se puedan aplicar a las necesidades de la vida diaria.

El diseño del programa se caracteriza por una orientación neuropsicológica y psicopedagógica fundamentada en la *autorregulación de la conducta*. Para que un programa de entrenamiento sea efectivo, siguiendo la perspectiva neuropsicológica, debe trabajar las tres habilidades fundamentales de entrenamiento cognitivo:

- a) **Habilidades cognitivas:** razonamiento conceptual y abstracto. Se pretende estimular las funciones implicadas en las asociaciones conceptuales, categoriales y de razonamiento abstracto, con la finalidad de reforzar el razonamiento reflexivo previo a la acción.
- b) **Habilidades ejecutivas:** planificación y secuenciación. Se pretende estimular las funciones ejecutivas propiamente dichas, trabajando los componentes de la planificación, secuenciación y organización general para alcanzar la conducta final adecuada.
- c) **Habilidades adaptativas:** resolución de problemas. Consiste en aplicar estos conocimientos previamente adquiridos en la aplicación de la resolución de problemas reales planteados por los mismos participantes.

La mayoría de los programas de intervención comportan un trabajo simultáneo e implícito de diversos procesos cognitivos: atención, percepción, memoria, razonamiento abstracto, lenguaje, ejecución y, además, enseñar estrategias cognitivas compensatorias que puedan aplicarse a las necesidades de la vida diaria. En concreto, el objetivo de una intervención adecuada de las funciones ejecutivas es, en primer lugar, el diseño de un programa cuya finalidad sea optimizar la “transferencia” de los aprendizajes para que éstos se puedan generalizar y aplicar a cualquier situación o contexto que afecte a la vida cotidiana de cada persona.

Las personas con síndrome de Down no siempre saben generalizar a otros ámbitos de su vida lo que aprenden en un contexto determinado. Para conseguir la consolidación, la generalización y la transferencia de las adquisiciones es preciso aplicar de forma habitual las habilidades alcanzadas, en diferentes lugares y momentos, y siempre que sea posible, en relación a su vida cotidiana (Ruiz, 2012). De hecho, es en el entorno natural del día a día donde se ponen en evidencia ciertas características limitadoras tales como la gran dependencia y la búsqueda de ayuda y aprobación constante, la falta de iniciativa y de decisión, el miedo a equivocarse, el bloqueo ante situaciones nuevas, la espera a que alguien les solucione los problemas. Todas estas características no son inherentes a la discapacidad intelectual en las personas con síndrome de Down, sino a la suma de muchos factores que configuran su recorrido personal, afectivo y educativo (Fundación Proyecto Aura, 2011).

Por ello, es prioridad plantear una intervención en la que se trabaje conjuntamente las habilidades cognitivas, motivacionales y actitudinales. Para

conseguirlo es importante convertir a la persona en un agente activo de su propio desarrollo y aprendizaje para que tome conciencia de que es parte activa de sus cambios y de sus procesos de pensamiento (Cabezas, 2007).

Una metodología adecuada a la hora de enseñar procesos de pensamiento permite dar las herramientas necesarias para ayudar a aumentar la capacidad de valerse por sí mismos y de forma independiente en la resolución de situaciones cotidianas, ofreciendo recursos para su desarrollo personal cotidiano actual y futuro. Asimismo, facilita la enseñanza de estrategias cognitivas y metacognitivas tales como *enseñar a pensar, enseñar cómo aprender a aprender, cómo hacer preguntas adecuadas, cómo se deben dar las razones y respuestas a lo que se plantea, enseñar a resolver problemas*, etc. Todas estas estrategias constituyen el eje principal del trabajo que prepara y canaliza la figura del “mediador” que es quien se convierte en el facilitador del aprendizaje, orientado a lograr el desarrollo del máximo grado de autonomía e independencia. Toda esta metodología, tiene como principal objetivo fomentar el pensamiento reflexivo y la capacidad de conocer y regular el propio aprendizaje. La regulación de la cognición, las habilidades metacognitivas y de autorregulación son de fundamental importancia para el desarrollo general y para el aprendizaje (Fundación Proyecto Aura, 2011; Whitebread y Basilio, 2012).

A menudo, las personas con síndrome de Down tienen dificultades en el control de los impulsos, la toma de decisiones, la inhibición de las conductas inapropiadas, entre otros aspectos, por lo que el desarrollo de la autorregulación y del trabajo autónomo deberá ser un objetivo fundamental en todo programa educativo.

El desarrollo y apropiación de los procesos ejecutivos de inhibición, autocontrol, memoria operativa y autorregulación por medio de la mediación verbal permiten la adquisición de nuevas habilidades ejecutivas, como la planificación, logro

que a su vez permite la apropiación de nuevos comportamientos (Bausela, 2010). Las personas con síndrome de Down necesitan descomponer el proceso de enseñanza en mayor número de pasos intermedios, con una secuenciación más detallada de objetivos, contenidos y actividades (Ruiz, 2012) para una efectiva planificación de la tarea y logro de los objetivos. Mediante el desarrollo de hábitos y rutinas que terminan por hacerse automáticas a través de la repetición es como se consigue consolidar los aprendizajes. Sin embargo, una vez consolidados, es conveniente ofrecer otras alternativas, cambios, y situaciones novedosas para trabajar la flexibilidad e implicarlos activamente en crear nuevas y diversas estrategias.

Es importante destacar la importancia de utilizar una metodología en la que la mediación sea el vehículo que favorezca el desarrollo de los procesos y subprocesos implicados en la función ejecutiva y diseñar y/o adaptar programas para trabajarlos. No existen demasiados programas que desarrollen estas iniciativas, aunque uno de los más conocidos y a partir del cual han surgido otros similares es el *Programa de Enriquecimiento Instrumental* de Feuerstein (1993). Otro programa que ha evidenciado su eficacia es el Programa PENTA que comentaremos más adelante (Pérez y Cabezas, 2007).

En este tipo de programas se trabaja la *metacognición* que se refiere a la capacidad de hacer conscientes los conocimientos y habilidades de pensamiento (Mayor et al., 1993). Mediante los procesos de metacognición se favorece la toma de conciencia personal de los mecanismos y estrategias que se utilizan para resolver cualquier situación cotidiana (Flórez y Ruiz, 2009) y de esta manera se potencia el aumento de iniciativa y responsabilidad, la mejora de la autoestima y el autoconcepto, así como el incremento de la capacidad para tomar decisiones y respetar las opiniones de los demás. Además, el entrenamiento en la metacognición reduce la impulsividad, disminuye el déficit en la planificación y mejora la capacidad de flexibilidad conductual. Todo ello

posibilita mejorar las relaciones interpersonales y los sentimientos de competencia y de pertenencia al grupo lo que conlleva grandes beneficios, sobre todo, en el proceso de integración/inclusión para abrirse camino en los diferentes contextos de vida: personal, social, laboral y de vida independiente (Canals, 2003)

Siguiendo a Flórez y Cabezas (2010), se han de plantear los programas para mejorar la función ejecutiva con una visión que tenga en cuenta, tanto la situación inicial en la que se encuentra cada persona como su proyección a largo plazo. Es preciso tener en cuenta que, aceptando las peculiaridades de la función ejecutiva en las personas con síndrome de Down, con sus debilidades y fortalezas intrínsecas, es grande la similitud en que finalmente se encuentran con relación a personas con otras discapacidades. Por tanto, los programas para unas y otras pueden ser prácticamente idénticos, con pequeñas modificaciones que atiendan a sus rasgos específicos.

2.1. Objetivos a corto plazo

Del mismo modo que proporcionamos prótesis a alguien que no puede andar, los niños con debilidad ejecutiva necesitan que los adultos adapten su ambiente y sus tareas cuando no tienen todavía competencia ejecutiva suficiente como para alcanzar el éxito por sí mismos. Ofrecer apoyo externo, poner límites, supervisar, etc., es como ponerles una prótesis. Lógicamente, estos apoyos cambiarán con el tiempo e incluso, como es de desear, pueden terminar por ser innecesarios.

Todas estas estrategias a corto plazo están diseñadas para aliviar la carga que actúa sobre el sistema ejecutivo. Y lo hacemos modificando la naturaleza de la tarea, graduando la complejidad de la misma, prestando un apoyo complementario, o complementando el sistema ejecutivo del niño, joven o adulto con discapacidad intelectual. Eso le permite tener más éxito en su vida diaria. Y aunque a estas estrategias las llamamos a corto

plazo, es importante comprender que muchas de estas personas las van a necesitar durante años, no sólo semanas o meses, con el objetivo de que finalmente consigan aprender el modo de manejar de forma independiente sus tareas y sus exigencias.

Establecer este tipo de ambiente protésico ofrece a la persona con discapacidad intelectual oportunidades para seguir formando parte de experiencias que han de beneficiarle en su desarrollo futuro. Por ejemplo, seguir perteneciendo a grupos de compañeros que realizan actividades extraordinariamente beneficiosas, aun cuando carezcan de capacidad para organizar iniciativas. Los padres y los líderes de esos grupos pueden ayudar de manera decisiva. Ayudar a una persona a tener más éxito en su vida diaria reduce el riesgo de problemas secundarios como pueden ser la depresión, la ansiedad o la baja autoestima. Éstas son realidades que vamos observando con mayor frecuencia, debido a esa constante desmoralización de ver que no llegan a conseguir las expectativas que sobre ellos se tenían, un día tras otro. Del mismo modo, si el fallo ejecutivo está en la impulsividad, o en la incapacidad de controlar y valorar situaciones, habrá un mayor riesgo en la toma de decisiones, lo que exige por parte de padres y educadores establecer límites más estrictos y ofrecer una mayor supervisión. Y esto no es proteger a los niños y adultos de la realidad de la vida. Si una persona carece de habilidades para manejarse de manera independiente, lo que hacemos es completar sus carencias con el ánimo de promover el desarrollo de sus habilidades antes de que caiga en el fracaso de verse incompetente e ineficaz. Hay personalidades en las que el fracaso continuo por no llegar a lo esperado de forma razonable, termina por marcarlos de forma irreversible y destruir su autoestima, inhibiéndolos para tratar de conseguir un trabajo y establecer relaciones firmes y enriquecedoras: es el camino hacia la depresión.

Si una persona ve que tiene éxito cuando se utilizan los debidos apoyos, aprende que es posible

alcanzarlo. Y de este modo empieza a comprender el tipo de apoyo que necesita y dónde encontrarlo de modo que, con el tiempo, aprende a utilizarlos ella misma de forma apropiada. Lógicamente, esta supervisión habrá de estar equilibrada con la necesidad de dejar que se desarrolle la independencia emocional y práctica que los adolescentes, jóvenes y adultos necesitan, y esto no siempre resulta fácil.

2.2. Objetivos a largo plazo

Pero si sólo nos fijamos en los objetivos a corto plazo, estamos haciendo solamente la mitad de nuestro trabajo. Es importante también ofrecer una enseñanza explícita y una práctica que sean vitales para acrecentar la competencia ejecutiva: hay que construir habilidades, promover competencias.

Las intervenciones a largo plazo se centran en el reforzamiento del sistema ejecutivo y en la elaboración de un repertorio de habilidades de auto-funcionamiento que compensen la debilidad ejecutiva. Estas intervenciones consiguen que los niños y jóvenes sean competentes conforme penetran por sí mismos en el mundo real.

Uno de los métodos más eficaces para construir las habilidades ejecutivas es mediante el desarrollo de hábitos y rutinas que terminan por hacerse automáticas. Construir hábitos requiere repetición, repetición y más repetición. Una buena noticia: una vez que dejamos de pensar en cómo hacer algo, prescindimos del sistema ejecutivo. La tarea depende ya de otro sistema cerebral en donde se ha consolidado la manera de realizarla. La mala noticia es que, para que una persona con debilidad en su función ejecutiva internalice esta conducta, exige la repetición casi *ad nauseam*. Y esto no es problema de conocimiento: la persona sabe qué tiene que hacer pero vuelve a su viejo hábito de conducta. Es como el perder peso: el obeso sabe qué ha de hacer pero se resiste a perder su hábito de comida. Pero una vez que

se consigue que los hábitos se automaticen, ya no se necesita un esfuerzo consciente. Hasta llegar a ese punto, es posible que se aprecie una conducta inconstante, por eso es tan importante mantener al mismo tiempo ese ambiente “protésico” que antes mencionábamos, mientras las habilidades se van desarrollando.

No olvidemos que muchas de nuestras actividades en la vida diaria terminan siendo puros automatismos, sin tener que recurrir a esforzados ejercicios de memoria y planificación. Eso es lo que tenemos que conseguir en la elaboración de conductas útiles para las personas con debilidad ejecutiva. Conforme la persona crece, cobrará mayor importancia que aprenda a manejar las exigencias de la vida diaria y saber cómo manejar su debilidad en la función ejecutiva. Les implicaremos activamente en experimentar diversas estrategias para ver qué es lo que mejor funciona y se adapta a su estilo particular.

En este sentido, no existen muchos programas y materiales educativos diseñados de manera específica para personas con discapacidad intelectual que entrenen sistemáticamente los procesos y subprocesos implicados en la función ejecutiva. En la mayoría de los casos, los padres y profesionales deben adaptar materiales publicados para un colectivo más genérico. No obstante, se puede citar el *Programa PENTA: aprendo a resolver problemas por mí mismo* (Pérez Sánchez y Cabezas, 2006), así como otros materiales más innovadores desde el punto de vista tecnológico como el *Programa CITI*, o la aventura gráfica *Lucas y el caso del cuadro robado* (Sánchez Pozuelo, 2011).

En el caso concreto del Programa PENTA, diversos estudios experimentales han evidenciado su eficacia a la hora de entrenar a personas jóvenes y adultas con discapacidad intelectual a generar mayor número de alternativas de solución ante situaciones problema hipotéticas de la vida cotidiana, así como incrementar la calidad y complejidad de dichas soluciones (Pérez y Cabezas, 2007a, b). Es decir, si se entrenan sistemáticamente las

habilidades implicadas en el complejo proceso de solución de problemas, los sujetos incorporan estas habilidades en su repertorio y terminan por automatizarlas.

Por su parte, Khemka (2000) analizó la eficacia de dos propuestas de entrenamiento en toma de decisiones en 36 mujeres con discapacidad intelectual moderada, en situaciones interpersonales que implicaban abuso sexual, verbal y/o físico. Se crearon tres grupos: control, experimental I, (que recibe entrenamiento cognitivo y motivacional) y experimental II, (sólo entrenamiento cognitivo). Los resultados demuestran que los dos tratamientos experimentales fueron efectivos pero el combinado obtuvo mejores resultados a la hora de generar decisiones de mayor calidad.

En otro estudio similar, Khemka (2001) analizó la conducta de 45 mujeres con discapacidad intelectual moderada de 21 a 40 años y aplicó un programa de entrenamiento para saber responder ante situaciones de abuso bajo dos condiciones experimentales. Las sesiones duraban 45 minutos, destinando los 10 últimos minutos de la misma a la activación de la motivación (grupo experimental I) o a la discusión (grupo experimental II). Las mujeres que participaron en el tratamiento que combinaba aspectos cognitivos y motivacionales (grupo experimental I) obtuvieron de nuevo mejores resultados, aunque ambos grupos mejoraron.

Khemka y Hickson (2001) investigaron en una muestra de 100 adultos con discapacidad intelectual (50 hombres y 50 mujeres) la habilidad para tomar decisiones enfocadas a la prevención en respuesta a situaciones sociales interpersonales simuladas de abuso. Se analizó, por un lado, si el desempeño en la toma de decisiones de las personas con discapacidad intelectual difería en situaciones interpersonales que implicaban diferentes tipos de abuso (físico, sexual y psicológico). Por otro lado, analizaron si los hombres y las mujeres diferían en su capacidad para tomar decisiones enfocadas a la prevención en respuesta

a estas situaciones sociales que implicaban abuso. En concreto, se evaluó la capacidad para identificar y definir el problema así como la calidad de decisiones propuestas: *toma de decisiones enfocadas directamente a la prevención* (acciones autoiniciadas, independientes, conscientes), *decisiones dependientes enfocadas a la prevención* (búsqueda de apoyo o ayuda de otras personas), *toma de decisiones no enfocadas a la prevención* (posponer la toma de decisiones, pasar la responsabilidad a otras personas, ofrecer la menor resistencia o reaccionar impulsivamente sin alcanzar la solución del problema). Asimismo, se evaluó la capacidad de prever las consecuencias de la decisión tomada. Se consideraba que el *razonamiento era adecuado* si identificaban las consecuencias potenciales de la decisión, se hacía referencia a la necesidad emocional de tomar una decisión e identificaban objetivos de autoprotección o motivacionales relacionados con resolver el problema. En cambio, se consideraba que el *razonamiento era inadecuado* si éste era muy general, si eran incapaces de ofrecer un razonamiento de apoyo a su decisión, si había ausencia de respuesta, o la respuesta era totalmente irrelevante. Los resultados más relevantes de este estudio son los siguientes:

- Los participantes demostraron ser capaces de reconocer con éxito y definir una situación que implicara abuso. Probablemente, la presentación de las historias en formato de vídeo pudo facilitar la tarea.
- Los individuos fueron capaces de tomar decisiones encaminadas a resistir o detener el abuso en el 45 por ciento de las veces. La toma de decisiones enfocada a la prevención fue más alta en situaciones de abuso físico (59 por ciento) que en situaciones de abuso sexual (51 por ciento) o abuso psicológico/verbal (26 por ciento).
- Los sujetos estaban menos preparados para sugerir una respuesta directa enfocada a la prevención al enfrentarse a situaciones de abuso psicológico/verbal, que en los otros

casos. Este resultado puede deberse a que les resultó más fácil comprender y anticipar consecuencias de riesgo asociadas al abuso físico y sexual ya que, a su vez, éstas están más asociadas a signos de daño, incomodidad o peligro. Sin embargo, el abuso psicológico/verbal puede ser menos evidente ya que las claves físicas o visuales son escasas en estas situaciones, implicando por ello mayores demandas de comprensión de la situación social.

- Asimismo, recomendaron buscar apoyo o ayuda a la autoridad el 20 por ciento de las veces y fallaron en sugerir decisiones orientadas a la prevención el 35 por ciento de ellas.
- Sin embargo, los autores consideran que las conclusiones sobre la toma de decisiones observadas en situaciones simuladas deben ser tomadas con precaución ya que no provee una comprensión completa de qué decisiones serían tomadas en situaciones reales y de qué manera.
- Contrariamente a otros estudios, en esta ocasión no se encontraron diferencias relacionadas con el género, aunque las mujeres tendieron más a conductas relacionadas con informar a otros de la situación y buscar ayuda de terceros. En este sentido, algunos investigadores han encontrado que las mujeres con discapacidad intelectual experimentan sentimientos de menor autoeficacia y menor locus de control interno comparadas con hombres con discapacidad intelectual (Hickson y Khe-mka, 1999).

Finalmente cabe reseñar los resultados obtenidos en los recientes estudios llevados a cabo con los materiales educativos *Programa CITI* y la aventura gráfica *Lucas y el caso del cuadro robado* elaborados por la Fundación Síndrome de Down de Madrid y Fundación Orange. En ambos casos, se han evidenciado cambios significativos en habilidades como atención selectiva, razonamiento lógico, memoria asociativa, entre otras, en los participantes de los estudios preliminares realizados con dichos materiales.

Así, pues, conjuntar estrategias a corto y largo plazo en un ensamblaje ajustado y complementario ha de ser un objetivo permanente al tratar las debilidades de la función ejecutiva. Es en esa línea en la que se mueven experiencias dirigidas a promover la vida independiente, tales como las que exponen Vived et al. (2012a,b; 2013), o los programas de relaciones interpersonales ofrecidos por Cabezas (2007).

Bibliografía

- Baddeley A, Wilkins AJ. Taking memory out of the laboratory. En Harris JE, Morris PE (Eds). *Everyday memory actions and absent-mindedness*. Londres: Academic, 1984.
- Bausela E. Función ejecutiva y desarrollo en la etapa preescolar. *Bol Pediatría* 2010; 50: 272-276.
- Brenner HD, Hodel B, Roder V, Corrigan P. Treatment of cognitive dysfunctions and behavioral deficits in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1992; 18: 21-26.
- Cabezas D. Programas de intervención en las relaciones interpersonales. Canal Down21 2007. En: <http://www.down21.org>
- Canals G. Proyecto Aura – Hábitat. *Rev Síndrome Down* 2003; 20: 105-110.
- Carlson S. Developmentally Sensitive Measures of Executive Function in Preschool Children. *Develop Neuropsychol* 2005; 28: 595-616.
- Carney DP, Brown JH, Henry LA. Executive function in Williams and Down syndromes. *Res Develop Disabil* 2013; 34: 46-55.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., y Van der Linden, M. Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience* 2006; 139: 209-221.
- Corrigan PW, Toomey R. Interpersonal problem solving and information processing in schizophrenia. *Schizophrenia Bull* 1995; 21: 395-403.
- Daunhauer LA, Fidler DJ, Hahn L, Will E, Lee NR, Hepburn S. Profiles of everyday executive function in young children with Down syndrome. *Am J Intellect Develop Disabil* 2014a; 119: 303-318.

- Daunhauer LA, Fidler DJ, Will E. School function in students with Down syndrome. *Am J Occupat Therapy* 2014b; 68: 167-176.
- Diamond A. Executive Functions. *Annu Rev Psychol* 2013; 64: 135-168.
- Feuerstein R. La teoría de la modificabilidad estructural cognitiva: un modelo de evaluación y entrenamiento de los procesos de la inteligencia. En: Beltrán JA, Bermejo V, Prieto MD, Vence D. *Intervención psicopedagógica*. Madrid: Pirámide, 1993.
- Flórez J, Cabezas D. Funciones ejecutivas en las personas con síndrome de Down: dificultades y posibilidades de entrenamiento. *Síndrome de Down: Vida Adulta* 2010; 6: 78-82.
- Flórez J, Ruiz E. Características psicológicas y evolutivas de las personas adultas con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 36-44.
- Fundación Proyecto Aura. *Vida y Empleo con Apoyo*. Barcelona: Grijalbo, 2011.
- Fuster JM. Frontal lobe and cognitive development. *J Neuropsychol* 2002; 31: 373-385.
- Fuster JM. *Cerebro y Libertad: los cimientos cerebrales de nuestra capacidad para elegir*. Ariel, Barcelona, 2014.
- García-Molina A, Enseñat-Cantallops A, Tirapu-Ustároz J, Roig-Rovira T. Maduración de la corteza prefrontal y desarrollo de las funciones ejecutivas durante los primeros cinco años de vida. *Rev Neurología* 2009; 48: 435-440.
- Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. *Behavior Rating Inventory of Executive Function. Professional Manual*. Psychological Assessment Resources. Odessa FL 2000a.
- Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. Test review: Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychol* 2000b; 6(3): 235-238.
- Gioia GA, Isquith PK, Kenworthy L, Barton RM. Profiles of everyday executive function in acquired and developmental disorders. *Child Neuropsychol* 2002a; 8: 121-137.
- Gioia GA, Isquith PK, Retzlaff PD, Espy KA. Confirmatory factor analysis of the behavior rating inventory of executive function (BRIEF) in a clinical sample. *Child Neuropsychol* 2002b; 8: 249-257.
- Gioia GA, Kenworthy L, Isquith PK. Executive function in the real world: BRIEF lessons from Mark Ylvisaker. *J Head Trauma Rehabil* 2010; 25: 433-439.
- Grieve J, Gnanasekaran L. *Neuropsicología para terapeutas ocupacionales*. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 2009.
- Hansen DJ, Lawrence JPS, Christoff KA. Affects of interpersonal problema-solving training with chronic aftercare patients on problema-solving component skills and effectiveness of solutions. *J Consult Clin Psychol* 1985; 53: 167-174.
- Hickson L, Khemka I. Decision making and mental retardation. *International Review of Research in Mental Retardation* 1999; 22: 227-265.
- Hongwankishkul D, Happaney KR, Lee WC, Zelazo P. Assessment of hot and cool executive in young children: Age-related changes and individual differences. *Develop Neuropsychol* 2005; 28: 617-644.
- Khemka I. Increasing independent decision-making skills of women with mental retardation in simulated interpersonal situations of abuse. *Am J Ment Retard* 2000; 105: 387-401.
- Khemka I. Aumento de las habilidades de toma de decisiones independiente de mujeres con retraso mental en situaciones interpersonales de abuso simuladas. *Siglo Cero*, 2001a; 32: 27-38.
- Khemka I, Hickson L. La toma de decisiones por adultos con retraso mental en situaciones de abuso simuladas. *Siglo Cero* 2001b; 32: 17-26.
- Kittler PM, Krinski-McHale SJ, Devenny DA. Dual-Task processing as a measure of executive function a comparison between adults with Williams and Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 117-132.
- Lanfranchi S, Jerman O, Dal Pont E, Alberti A, Vianello R. Executive function in adolescents with Down Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 308-319.
- Lee N, Fidler DJ, Blakeley-Smith A, Daunhauer LA, Robinson C, Hepburn S. Caregiver-report of executive functioning in a population-based sample of young children with Down syndrome. *Am J Intellect Develop Disabil* 2011; 116: 290-304.
- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press, 2004.
- Mayor J, Suengas A, González J. *Estrategias metacognitivas. Aprender a aprender y aprender a pensar*. Madrid: Síntesis, 1993.

- Muñoz JM, Tirapu J. *Rehabilitación neuropsicológica*. Madrid: Editorial Síntesis S.A, 2001.
- Miyake A, Friedman N, Emerson M, Witzki A, Howerter A. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognit Psychol* 2000; 41: 49-100.
- Pérez Sánchez L, Cabezas, D. *Programa PENTA. Aprendo a resolver problemas por mí mismo*. Madrid: ICCE. 2006
- Pérez L, Cabezas D. Influencia del nivel de las habilidades previas en el entrenamiento de solución de problemas en personas con discapacidad intelectual. *Rev Psicol Gen Apl* 2007a; 60: 167-180.
- Pérez L, Cabezas D. Programa de entrenamiento en solución de problemas prácticos aplicado a personas con discapacidad intelectual. *Psicothema* 2007b; 19: 578-584.
- Portellano JA, Martínez R, Zumárraga L. *ENFEN: Evaluación Neuropsicológica de las Funciones Ejecutivas en Niños*. Barcelona: TEA, 2005.
- Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down's syndrome. *Br J Clin Psychol* 2006; 45: 5-17.
- Ruiz E. Programación educativa para escolares con síndrome de Down. Canal Down 21, 2012. <http://www.down21materialdidactico.org/libroEmilioRuiz/libroemilioruiz.pdf>
- Sánchez Pozuelo E. Ocio electrónico y discapacidad intelectual: los videojuegos. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2011; 3: 20-29.
- Sastre-Riba S. Condiciones tempranas del desarrollo y el aprendizaje: el papel de las funciones ejecutivas. *Rev Neurología* 2006; 42: 143-151.
- Sastre-Riba S, Fonseca-Pedrero E, Poch-Olivé ML. Early development of executive functions: A differential study. *Anal Psicología* 2015; 31: 607-614
- Sholberg MM, Mateer C, Stuss DT. Contemporary approaches to the management of executive control dysfunction. *J Head Trauma Rehabil* 1993; 8: 45-58.
- Tirapu J, García-Molina A, Ríos M, Pelegrín C. Funciones ejecutivas. En: Bruna O, Roig T, Puyuelo M, Junqué C, A Ruano (Eds). *Rehabilitación neuropsicológica: intervención práctica y clínica*. Barcelona: Elsevier Masson, 2011.
- Verdejo-García A, Bechara A. Neuropsicología de las funciones ejecutivas. *Psicothema* 2010; 22: 227-235.
- Vived E, Betbesé E, Díaz M. Formación para la inclusión social y la vida independiente. (I): Planteamientos. *Síndrome Down: Vida adulta* 2012a; 11: 2-14.
- Vived E, Carda J, Royo M, Betbesé E. (2012b). *Auto-determinación, participación social y participación laboral*. Zaragoza: Mira Editores.
- Vived E, Betbesé E, Díaz M. Formación para la inclusión social y la vida independiente (II): Desarrollo y resultados. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2013. En: <http://www.sindromedownvidaadulto.org/no13-marzo-2013/articulos-no13/formacion-para-la-inclusion-social-y-la-vida-independiente-ii-desarrollo-y-resultados/>
- Whitebread D, Basilio M. Emergencia y desarrollo temprano de la autorregulación en niños preescolares. *Rev curric formac profesorado* 2012; 16: 15-34.

Capítulo 18

Edad adulta en las personas con síndrome de Down. Sistemas funcionales

Edad adulta en las personas con síndrome de Down. Sistemas funcionales

I. INTRODUCCIÓN

I. La nueva realidad

El recorrido por los anteriores capítulos nos ha mostrado una realidad. Así es el cerebro de una persona con síndrome de Down cuando nace, y así se va desarrollando a lo largo de los primeros años. Así son sus características morfológicas y funcionales, con sus carencias, sus debilidades y sus fortalezas. Así son las dificultades que presenta en las expresiones que han de fundamentar el desarrollo de su cognición, de su personalidad, de su conducta.

Pero, al tiempo que no hemos ocultado sus problemas, hemos insistido en esa otra propiedad que cristaliza en lo que hemos llamado *neuroplasticidad del cerebro*, la cual nos ha permitido indagar y ofrecer soluciones: las intervenciones más adecuadas para trabajar sobre la memoria, la atención, el lenguaje, las funciones ejecutivas. En definitiva, para dotar a la persona con síndrome de Down de las cualidades necesarias para vivir su adultez con la mayor plenitud y satisfacción posible. Sin duda, es un recorrido que se hace lento, en ocasiones tortuoso, incluso inhóspito; pero siempre en progreso.

En años no tan lejanos, nos contentábamos con que el bebé creciese sano y alcanzase, al menos,

la primera juventud. Que durante esos años, su vida fuera lo menos penosa posible. Siempre dependiente, siempre acompañado. Que se mantuviera entretenido. Era entrenable, no educable.

Nunca más. Afrontamos en este capítulo la edad adulta de la persona con síndrome de Down que, hasta los cincuenta, sesenta o más años, ha de vivir. No entretenido sino ocupado; no dependiente sino presto a ser útil a la sociedad en la que vive; acompañado por, y acompañando a, personas que le quieren y a las que quiere — su familia, sus amigos, su pareja—. Aportando sus cualidades, el fruto de su trabajo, las ganas de vivir.

Así como existe abundante bibliografía sobre las capacidades neuropsicológicas del niño y el adolescente con síndrome de Down, que ha quedado reflejada en los anteriores capítulos, es muy escasa todavía la que aborda el perfil conductual y psicológico del adulto. A pesar de ello, es frecuente escuchar y leer sobre la existencia de dos generaciones distintas en los adultos con síndrome de Down (McGuire y Chicoine, 2010), a saber: la de aquellos que no disfrutaron de las posibilidades de educación y formación específicamente dirigidas a reducir sus problemas y aprovechar sus capacidades, y las de aquellos

RECUADRO I

Algunas publicaciones sobre transición y vida adulta en las personas con síndrome de Down

- Berástegui A, García F. Cátedra Telefónica-Fundación Repsol Familia y Discapacidad. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2013; en <http://www.sindromedownvidaadulto.org/no14-junio-2013/articulos-no14/catedra-telefonica-fundacion-repsol-familia-y-discapacidad/>
- Cabezas D, del Cerro M. Una tímida mirada al mundo interior de los adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2012; en: <http://www.sindromedownvidaadulto.org/wp-content/uploads/pdf/SDVA-num-10.pdf>
- Couwenhoven T. *Teaching children with Down syndrome about their bodies, boundaries and sexuality. A guide for parents and professionals*. Woodbine House. Bethesda 2007.
- Crompton M, Jackson R. El bienestar del espíritu en los adultos. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2010; 2: 68-77.
- De Miguel S, Cerrillo R (coord.). *Formación para la inclusión laboral de personas con discapacidad intelectual*. Ediciones Pirámide, Madrid 2010.
- Down Madrid. *Mi compañero tiene síndrome de Down*. INAP-Netbiblo, Madrid 2014.
- Down España. En: <http://www.sindromedown.net/index.php?idMenu=10&intI=2&accionI=muestraRevistas>
- *Talleres de comprensión lectora y creatividad. Autodeterminación, inclusión social y participación laboral. Orientaciones didácticas. Material de evaluación*. Madrid 2012.
 - *Servicios para la promoción de la autonomía personal*. Madrid 2012.
 - *Talleres de comprensión lectora y creatividad. Mi experiencia en el piso de vida independiente. Orientaciones didácticas. Textos para el alumno*. Madrid 2012.
 - *Formación para la autonomía y vida independiente. Guía general*. Madrid 2013.
- Down Syndrome Issues and Information. Adult Series.
- Crompton M, Jackson R. *Spiritual well-being of adults with Down syndrome*. Southsea, UK 2004.
 - Cuskelly M, Brown I, Shearer, Sing B. *Families of adults with Down syndrome*. Southsea, UK 2006.
 - Capie A, Contardi A, Doehring D. *Transition to employment*. Southsea, UK 2006.
 - Ryba K, Selby L. *Information communication technology for adults with Down syndrome*. Southsea, UK 2004.
 - Warren B, Richard RJ, Brimbal J. *Drama and the arts for adults with Down syndrome - Benefits, options and resources*. Southsea, UK 2005.
 - Jackson R. *Advocacy and adults with Down syndrome*. Southsea, UK 2004.
 - Velde B, Emes C. *Recreation and adults with Down syndrome*. Southsea, UK 2006.
- Esbensen AJ. Cambios en la salud, habilidades sociales y problemas de conducta. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 81-91.
- Flórez J. Calidad de vida en los adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2013. En: <http://www.sindromedownvidaadulto.org/no14-junio-2013/articulos-no14/calidad-de-vida-en-los-adultos-con-sindrome-de-down/>

- Fundación Proyecto Aura. *Vida y empleo con apoyo*. Barcelona 2011.
- Garvía B. Identidad y bienestar emocional. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 14-16.
- González J. Estudio preliminar sobre teoría de la mente en adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2010; 2: 17-21.
- Martinelli PA, Jenaro C, Rodríguez P. Empleabilidad en jóvenes con discapacidad intelectual: evaluación e intervención en habilidades sociales y de afrontamiento. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2011; en: <http://www.sindromedownvidaadulto.org/wp-content/uploads/pdf/SDVA-num-8.pdf>
- Martínez López PC. Servicio de Promoción para la Autonomía Personal en FUNDOWN (Murcia). *Rev Síndrome Down* 2015; 32: 50-61.
- McGuire D, Chicoine B. Relación entre la salud física y mental en los adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 45-54.
- McGuire D, Chicoine B. La memoria en los jóvenes y adultos con síndrome de Down: aspectos positivos y negativos. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 5-13.
- McGuire D, Chicoine. Factores estresantes en los adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta*. 2010; 2: 47-55.
- McGuire D, Chicoine B. *Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales*. Fundación Iberoamericana Down21, Santander 2010. Disponible en: <http://www.down21.org>
- Mendía L. La autonomía y la inclusión laboral. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2010; 2: 22-25.
- Revista Síndrome de Down: Vida adulta. Online: <http://www.sindromedownvidaadulto.org/>
- Rodríguez D, Escobar B. Voluntariado para todos. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 20-23.
- Ruf P. La transición a una vida independiente. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2010; 2: 3-8.
- Ruf P. Vida independiente e inclusión social. *SD Revista médica Internacional sobre el síndrome de Down* 2007; 11: 45-48.
- Ruiz E, Flórez J. Características psicológicas y evolutivas de las personas adultas con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 36-44.
- Simons JA. Transición de la escuela a la vida adulta. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2011; 3: 91-97.
- Simons JA. *Down Syndrome transition handbook: Charing your child's course to adulthood*. Woodbine House, Bethesda 2010.
- Vega B. Proyectos de vida en familia. *Síndrome de Down: Vida adulta*. 2010; 2: 83-90.
- Vived E, Betbesé E, Díaz M. Formación para la inclusión social y la vida independiente.
- Parte I (Planteamiento). *Síndrome de Down: Vida adulta* 2012; 4: 34-42,
 - Parte II (Desarrollo y resultados). *Síndrome de Down: Vida adulta* 2013; disponible en: <http://www.sindromedownvidaadulto.org/no13-marzo-2013/articulos-no13/formacion-para-la-inclusion-social-y-la-vida-independiente-ii-desarrollo-y-resultados/>

que participaron en los programas de atención temprana, de educación auténticamente integradora (no simplemente inclusiva), de enseñanzas específicas para la alfabetización, de los programas de autonomía y vida independiente, de la disponibilidad de trabajo con apoyo. Esta realidad se ve particularmente reflejada en publicaciones que ofrecen amplios y abundantes contenidos sobre propuestas y modelos de vida que son cada vez más variados, más ricos y más autónomos (recuadro 1).

Especial significado tienen las iniciativas dirigidas a establecer programas regulares de formación en régimen universitario, adaptados a jóvenes con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales que han terminado su escolarización secundaria. Se encuentran ya extendidas en varios países y han empezado a organizarse también en España y Latinoamérica. Una muestra de experiencias puede verse en los números monográficos de la revista *Síndrome de Down: Vida adulta* (febrero y junio, 2015), una revista online surgida en 2009 de la necesidad de informar y profundizar en la vida del adulto.

2. La situación de cada individuo

La vida del adulto con síndrome de Down viene encuadrada por las siguientes coordenadas:

- a) Su identidad personal: incluye la evolución natural de su biología personal, la salud, la evolución de su entramado cerebral; en definitiva, la realidad de su propia trisomía que nunca desaparece.
- b) Las características del proceso de formación y los objetivos conseguidos. Vienen condicionados por los recursos formativos y contextuales de los que se ha beneficiado durante el período de formación: los familiares, los escolares, los comunitarios.
- c) Las peculiaridades personales y sociales con las que se enfrenta en la etapa adulta y las disponibilidades de que gozará. Incluyen las oportunidades de una oferta de trabajo, la naturaleza de la vida social y afectiva dentro de su comunidad, las posibilidades de desarrollar sus aficiones.

a) La identidad personal

En anteriores capítulos hemos comprobado cómo la trisomía 21 condiciona un determinado desarrollo cerebral, y en qué grado este desarrollo modula con sus especiales características la aparición y la expresión de las capacidades cognitivas y conductuales de una persona con síndrome de Down. Hemos insistido una y otra vez en que existe una trayectoria absolutamente individual, plenamente diferenciada y distinta, personal, que impide hacer generalizaciones. No obstante, permite hablar de rasgos comunes que establecen un fenotipo.

Ese entramado estructural del cerebro no es rígido. Admite modificaciones. Toda la actividad ambiental desarrollada durante la infancia ha ido dirigida a extraer de ella el máximo rendimiento, a superar deficiencias, a enriquecer y fortalecer las conexiones interneuronales de las distintas redes, tan potencialmente débiles en el síndrome de Down. Ahora bien, ¿cómo es la estructura inicial del cerebro y su potencialidad de desarrollo en un individuo determinado?, ¿hasta dónde es capaz de responder positivamente a la estimulación cerebral?, ¿qué problemas de salud ha vivido esa persona durante la infancia y adolescencia que han podido condicionar negativamente el adecuado aprovechamiento de los recursos disponibles?

Las respuestas a estas cuestiones nos han de hacer comprender la realidad de un individuo con síndrome de Down. No basta con saber que, en la época en que vivimos, ha estado expuesto a un rico repertorio de ofertas y posibilidades de

intervención. Cada uno nace con un “patrimonio” génico que, si bien no es determinante, es condicionante de la última identidad personal. Esa identidad va a constituirse en eje indiscutible de su realidad como adulto.

b) Las características y logros del proceso formativo

Sobre esa identidad personal se vuelcan todos los conocimientos y recursos de los que la familia y la sociedad disponen en los últimos decenios para marcar y dirigir la evolución del niño (Larrain, 2013).

Ahora bien, ¿de qué recursos se ha dispuesto en cada persona concreta?, ¿con qué constancia y sabiduría han sido aplicados?, ¿cómo han sido utilizados?, ¿cómo ha respondido ese niño en particular para recorrer su infancia y adolescencia? Es evidente que cada trayectoria será diferente, y desde un origen inicial que puede ser bastante común para la mayoría, después la dispersión de cada individuo es inmensa. Existen ciertamente algunos rasgos comunes en los adultos con síndrome de Down pero con abundantes variables que dan origen a múltiples perfiles de cualidades y debilidades. Por eso puede haber rasgos que resulten engañosos a la hora de calificar a una persona para adjudicarle un puesto de trabajo. Por ejemplo, un lenguaje relativamente fluido nos puede hacer pensar en una mente capaz de atender clientes con necesidades diferentes y variadas, y sin embargo carecer de esa propiedad de la función ejecutiva que le permite discernir con rapidez cada necesidad para aplicar de inmediato la solución correspondiente. Y por el contrario, una actitud callada y poco expresiva verbalmente puede ocultar una mente con capacidad suficiente como para ejecutar tareas complejas y creativas, algo que no se manifestará al exterior si no se ofrecen oportunidades para descubrirlo.

Es evidente la trascendencia que adquiere la etapa formativa para definir después la capacidad y

funcionalidad del adulto con síndrome de Down. Lo dicho puede parecer una obviedad aplicable a cualquier individuo, con o sin discapacidad intelectual. Es cierto. Sin embargo, una persona sin discapacidad posee unos recursos que le permiten —con relativa facilidad— completar, rectificar, corregir, mejorar, reiniciar aportaciones que no recibió o a las que no atendió o aprovechó en sus etapas de formación. Las personas con discapacidad intelectual pueden carecer de estas habilidades de autocorrección y rectificación, no suelen disponer de segundas oportunidades. Por ese motivo requieren el acompañamiento constante que les permita y anime a seguir aprendiendo y superándose.

c) Las disponibilidades reales al alcance del adulto

Se constata un ambiente generalizado por el que las organizaciones ligadas al síndrome de Down se preocupan por organizar y ofrecer programas de inserción laboral en sus diversas modalidades, disponer de estructuras que permitan el desarrollo de una vida independiente en la medida que las circunstancias lo permitan, asegurar una vida afectiva acorde con el contexto natural de cada persona, organizar programas de ocio y relaciones interpersonales. En definitiva, crear el ambiente capaz de dar oportunidades y condiciones para que el adulto desarrolle su vida personal de la manera más autónoma posible. Es muy clara la dirección que deben seguir todas estas iniciativas. Se alienta la autonomía y la independencia de las personas con síndrome de Down. Tal aliento es necesario, pero no menos necesario es conocer la amplia variedad de circunstancias que hacen que una persona las pueda conseguir, y el largo camino que hay que recorrer para fomentar las habilidades pertinentes, de carácter práctico y social.

La realidad actual es muy distinta como lo demuestran los estudios que abarcan una amplia y variada muestra de individuos pertenecientes a

diversos ambientes. El caso de Holanda puede ser esclarecedor. Un reciente estudio evaluó un amplio espectro de habilidades prácticas y sociales en 322 adolescentes con síndrome de Down (16-19 años) en todo el ámbito de Holanda, sin restringirse a un grupo concreto. Muchos de los jóvenes habían participado en programas de intervención temprana y acudido a varios años de educación en integración. El tema clave se centró en saber si habían desarrollado las necesarias habilidades como para vivir de manera independiente como adultos. Muchos mostraron que dominaban algunas de las habilidades necesarias para funcionar de manera independiente: higiene personal, prepararse el desayuno, servirse una bebida, pasar media hora solos en casa, deambular por calles próximas a su casa. Sin embargo, hubo muchas otras habilidades básicas que no dominaban: anotar y recordar las citas, manejar aspectos básicos necesarios para llevar una casa. Es posible que los actuales programas escolares insistan en temas relacionados con el cálculo, la lectura y la escritura, y no cuiden temas relacionados con las habilidades sociales y la vida independiente (Van Gameren-Oosterom et al., 2013; de Graaf et al., 2013).

En ocasiones, conocidos los objetivos, son escasos los recursos para organizar, atender y mantener los correspondientes programas. Aun habiéndolos, no siempre hay voluntad de utilizarlos. Hay familias que simplemente no creen en las capacidades de sus hijos: quizá se sientan fatigadas para seguir esforzándose por encontrar el mejor camino; quizá ignoren las posibilidades reales; quizá no comprendan que, cuanto mayor grado de autonomía alcancen sus hijos, menor será el tiempo y la atención diaria que les hayan de prestar, y mayor la posibilidad de vivir su propia vejez más sosegadamente.

La aplicación concreta de los objetivos ideales propuestos ha de saber respetar el interés de cada persona en su particular entorno. Es el eterno problema entre unos profesionales que se consideran expertos y poseedores de la verdad —a

veces “su” verdad— y las familias que conocen su propia realidad y buscan su equilibrio. Ambos se necesitan. Las familias temen adentrarse en terreno desconocido, desconfían. Necesitan que un profesional prudente y conocedor de su contexto les introduzca con mano serena y les ofrezca seguridad.

3. Conclusión

De la confluencia de estas tres coordenadas surge la variopinta realidad de los adultos con síndrome de Down. Sabemos cada vez mejor a dónde pueden llegar en sus realizaciones y logros. Pero no podemos minusvalorar la extraordinaria diversidad con que su naturaleza y sus posibilidades se manifiestan. Su carga genética, la estructura y funcionalidad de su cerebro, su salud física y mental, el desarrollo alcanzado en sus capacidades cognitivas y conductuales, el entorno familiar en que el que viven, el aprovechamiento conseguido en las diversas oportunidades que se les haya podido ofrecer a lo largo de su infancia y adolescencia, son factores todos ellos que terminan por definir lo que puede constituir la respuesta al reto del adulto. Cualquier intento de encuadrar a un individuo adulto concreto con síndrome de Down pasa indeclinablemente por la consideración de todas estas variables.

II. SISTEMAS FUNCIONALES EN EL ADULTO

La llegada a la edad adulta de la persona con síndrome de Down no es una irrupción sino una transición, una evolución en la que la persona se encuentra ante una situación nueva, pero cargada de su propio peso y natural bagaje: su temperamento y carácter, su manera de ser y estar, sus aprendizajes y sus experiencias. Por consiguiente, las peculiaridades neuropsicológicas del síndrome que hemos descrito en anteriores capítulos van a influir en su funcionamiento, actividades y tendencias, si bien se encontrarán profundamente modificadas por los programas de intervención que hayan sido aplicados a lo largo de la infancia y la adolescencia. Es decir, la adultez no introduce por sí misma un cambio radical. Ciertamente contribuye a prestar mayor madurez; pero si la atención, o la memoria, o el lenguaje, o la capacidad de planificación, control y decisión no han sido convenientemente trabajadas, la adultez no va a incorporar por sí misma ninguna de esas competencias.

Por otra parte, la madurez en la edad adulta ayuda a la persona con síndrome de Down a incorporar mejor y con mayor sosiego las enseñanzas y entrenamientos que se le ofrezcan. Por eso, la acción educativa ha de seguir prestando cuantos aprendizajes y apoyos sean convenientes para mantener ese “hilo continuo” que constituye su proyecto de vida.

Es necesario, por consiguiente, al finalizar la etapa escolar, realizar una evaluación completa de las características personales y de las condiciones de su entorno familiar y social: sus cualidades para reforzarlas y utilizarlas, sus puntos débiles para conocer posibles problemas e intentar solucionarlos o soslayarlos.

I. Etapas evolutivas en la adultez

Existe una creencia bastante extendida de que la adultez es una fase estable y anodina de la vida de las personas, en la que apenas se producen cambios. Esa visión está más marcada, si cabe, al pensar en personas con discapacidad intelectual en general y síndrome de Down en particular, al suponer que sus limitaciones cognitivas determinan aún de forma más intensa su desarrollo personal, por lo que discurren por la etapa adulta de forma monótona y lineal, sin apenas modificaciones. Nada más lejos de la realidad.

La adultez pasa por una serie de etapas que, con mayor o menor claridad, aparecen en la mayor parte de las personas con síndrome de Down. Es evidente que los márgenes de tiempo no son, estrictamente hablando, los que aquí se recogen, pero pueden servir de referencia, siendo conscientes de que varían entre unas personas y otras. Reproducimos la descripción propuesta por Ruiz y Flórez (2009).

1.1. Adultez temprana

Abarcaría de los 18 a los 30 años aproximadamente. En el caso de las personas con síndrome de Down se ha de tener en cuenta que su proceso de desarrollo es más lento y que las etapas evolutivas propias del desarrollo normal se presentan habitualmente más tarde y en ocasiones, de forma diferente que en personas sin discapacidad, tanto en lo que respecta al ámbito motor como al cognitivo. Por ejemplo, en la infancia, hay retraso en la consecución de los hitos de desarrollo fundamentales, como la sedestación, la reptación, el gateo, la bipedestación y la marcha, aunque con valores de dispersión muy amplios y grandes diferencias entre unos y otros niños (Candel, 2003; Buckley et al., 2005). Lo mismo

ocurre con la adquisición del lenguaje o con las fases propias del desarrollo cognitivo, como es el caso del pensamiento formal abstracto, que se presentan más tarde y, en muchos casos, con importantes carencias. Es evidente que esa lentitud en el desarrollo hace que el nivel alcanzado a los 18 años no se pueda equiparar al de las personas sin discapacidad, aunque se considere esta edad como el comienzo de la adultez, tanto por razones legales como madurativas.

En este sentido se ha de remarcar la importancia que tienen los componentes socio-emocionales, por su valor esencial en la madurez personal (Ruiz, 2004). Con frecuencia, los jóvenes con síndrome de Down de 18 años no tienen un grado de maduración semejante a otros jóvenes de su edad, y ello es debido, por un lado, a factores de carácter biológico, derivados de la trisomía y, por otro, a factores ambientales. La carencia de determinadas habilidades sociales propias de un joven adulto o de un grado adecuado de autonomía personal para su desenvolvimiento en la vida cotidiana se relaciona, con frecuencia, con la falta de oportunidades para desarrollar esas capacidades. Del mismo modo, el desarrollo emocional se produce por el afrontamiento a situaciones en que se ponen a prueba las propias capacidades en este terreno. Si, por ejemplo, el joven no ha tenido la oportunidad de vivir experiencias frustrantes o de enfrentarse a retos en los que poder conocer y controlar sus emociones, difícilmente podrá alcanzar una madurez integral. Es fundamental permitirles que asuman responsabilidades para que el desarrollo afectivo vaya parejo al físico-biológico y al cognitivo.

En todo caso, para promover ese desarrollo, es recomendable que el proceso educativo de las personas con síndrome de Down no se detenga cuando alcanzan los 18 años, sino que se ha de prolongar, al menos, hasta los 21 y, siempre que sea posible, a lo largo de toda la vida, en un proceso ininterrumpido de formación permanente, como ya se ha mencionado. En general,

tampoco suelen tener un grado de maduración adecuado para desempeñar un puesto de trabajo en el momento en que legalmente se adquiere la mayoría de edad, sino que es más apropiado que se adentren en el mundo laboral a partir de los 20 años o más adelante, cuando se haya alcanzado mayor madurez física y psicológica. Ello hace que la *educación postsecundaria* adquiera un papel fundamental en esta fase de transición. Son varias las fórmulas educativas que se emplean en función de las posibilidades reales en cada sitio y para cada persona. Van iniciándose experiencias en que los escolares acuden a centros universitarios ordinarios en los que se han diseñado programas especiales de dos o tres cursos, como ya se ha indicado anteriormente.

Respecto a la adultez de las personas con síndrome de Down, se ha de reflexionar también sobre lo que significa ser adulto. Si un adulto sin discapacidad, en esa fase de adultez temprana, puede marcarse una serie de metas, relacionadas con la materialización de sus sueños de juventud, esa posibilidad de proyectar y hacer realidad los propios proyectos está limitada para quienes tienen síndrome de Down. Lo habitual es que cualquier joven adulto sin discapacidad, en esos años, luche por conseguir un lugar en la sociedad, como ciudadano de pleno derecho, seleccione una profesión para enfocar su vida, funde una familia y poco a poco, vaya definiendo su propia personalidad, basada en una ideología propia y una visión cada vez más objetiva y realista de él mismo y de sus posibilidades.

Los jóvenes adultos con síndrome de Down han de comenzar por conocerse a ellos mismos, siendo conscientes de sus potencialidades y de sus limitaciones. Y ello conlleva, en primer lugar, conocer y aceptar su síndrome de Down, con lo que eso supone. Esa condición limitará, sin duda, sus posibilidades de actuación futura, que no podrán ser equivalentes a las de otras personas sin discapacidad, como es el caso de sus hermanos. Ayudarles a hacerse conscientes de esa realidad les permitirá comprender con mayor claridad las

circunstancias particulares de su vida y los límites de sus posibilidades. Por ejemplo, les permitirá comprender la razón por la que sus hermanos abandonan el hogar familiar y forman su propia familia, algo que, en su caso, no será posible en muchas ocasiones.

En lo relativo al mundo laboral, la incorporación a un puesto de trabajo es un objetivo válido para muchos adultos con síndrome de Down. Existen muy diversas variedades laborales para personas con síndrome de Down y con discapacidad intelectual, que abarcan desde los centros ocupacionales hasta los centros especiales de empleo, que llevan muchos años de tradición y están ya asentados en nuestro país. Sin embargo, en la búsqueda del mayor grado posible de inclusión, la integración laboral en la modalidad de **empleo con apoyo** parte del principio de que las personas con síndrome de Down pueden realizar trabajos en empresas ordinarias y recibir la remuneración que corresponde a su puesto de trabajo, si se les presta un apoyo especializado por parte de formadores o preparadores laborales (FEISD, 2005). El empleo en la empresa ordinaria, con los apoyos y adaptaciones precisos, se configura como el punto de referencia básico desde el cual se puede partir hacia otras modalidades laborales más inclusivas, como el empleo autónomo y el empleo normalizado, según la persona y el entorno productivo (Jordán de Urries, 2003; Fundación Proyecto Aura, 2011).

La consecución de un empleo, especialmente si es remunerado, permitirá al joven adulto con síndrome de Down plantearse la posibilidad de conseguir una vida independiente, libre de la influencia de sus padres o tutores. En este sentido, precisamente los padres tienen en su mano la posibilidad de proporcionar al joven las oportunidades precisas para que logre el mayor grado posible de independencia, bien dentro del marco de la familia o fuera de él. Facilitarle que asuma responsabilidades en el entorno familiar, adecuadas a sus posibilidades y a su capacidad, promover su autonomía en el mayor número

posible de ámbitos o favorecer su independencia, permitiéndole que tome decisiones, han de ser principios de funcionamiento ineludibles si en verdad se cree en su derecho a responsabilizarse de su vida. Exigirles una actitud seria y responsable en el trabajo, en el que se les demanda un comportamiento propio de un adulto, al tiempo que en la vida cotidiana se les trata como a niños, por ejemplo, organizando su tiempo de ocio, acompañándoles a todos los sitios o limitándoles el acceso al dinero que han ganado es, cuanto menos, una postura contradictoria, que no puede llevar más que a la confusión del joven con síndrome de Down.

El hecho de independizarse o de fundar una familia pueden ser aspiraciones válidas del adulto con síndrome de Down y de nuevo nos encontramos con las limitaciones que impone la trisomía. Probablemente, no todos los adultos con síndrome de Down estén capacitados para asumir las responsabilidades que conlleva la vida independiente, libre de la influencia de otras personas. Y entre los que tengan esa capacidad, muchos no se plantearán esa eventualidad como objetivo de su vida y no mostrarán su deseo de independizarse. No obstante, aunque en la actualidad son escasas las experiencias de vida en pareja y de vida independiente, no se pueden obviar esas posibilidades. En ese terreno, las tentativas con pisos tutelados o de vida independiente que se están llevando a cabo en diferentes lugares abren enormes horizontes prácticos (Illán y Esteban, 2003; Canals, 2003; Illán, 2005; Cabezas y González, 2007; González, 2008).

1.2. Adulthood intermedia

Podríamos establecer sus límites entre los 30 y los 45 años de edad. En comparación con las personas sin discapacidad, esta etapa tiene unas peculiaridades propias cuando hablamos de personas con síndrome de Down. Si otro adulto en esta fase se dedica a criar y educar a sus hijos, a mantener la competencia en el terreno profesional y laboral

en el que se había asentado y a proyectarse hacia el mundo exterior, asumiendo responsabilidades en distintos campos, por ejemplo, económicos o comunitarios, las personas con síndrome de Down, de nuevo, se encuentran con limitaciones importantes para desarrollar un proyecto de vida personal de estas características.

Nuevamente enlazamos con los campos abiertos en la anterior etapa. En la actualidad, es frecuente que, la rutina diaria de un adulto con síndrome de Down en este periodo de edad se desarrolle en el entorno familiar en el que había vivido hasta entonces, junto con sus padres o alguno de sus hermanos. Tras los posibles brotes de rebeldía o manifestaciones de descontento que se pudieron presentar en la fase anterior, por tener síndrome de Down o por el agravio comparativo que suponen sus posibilidades más limitadas respecto a otras personas, lo más habitual es que en esta etapa se haya llegado a un estado de aceptación natural de su condición y a una cierta tranquilidad. De hecho, como conjunto, los adultos con síndrome de Down muestran mejores habilidades funcionales y menos conductas asociales graves que los adultos con otros tipos de discapacidad (Esbensen y col., 2008).

Se dan también los progresivos cambios físicos propios de la edad, con una pérdida de habilidades cada vez más marcada y que conlleva la necesaria aceptación de esos cambios y la adaptación a ellos. Algunas habilidades, capacidades y destrezas decrecen, pero son suplidas, con frecuencia, por la experiencia y la madurez, y en muchos casos, compensadas por las rutinas diarias a las que la persona se va acostumbrando. En este aspecto, es fundamental la actuación de las personas cercanas, que han de ayudar a la persona con síndrome de Down a aceptar esos cambios inevitables. Hay una clara conexión entre la presencia de unas relaciones familiares adecuadas y un mejor estado de salud, unas habilidades de cuidado personal más apropiadas y una reducción de los problemas de conducta. Además, las buenas relaciones familiares promueven más conexiones

sociales y, por tanto, favorecen la independencia y la movilidad.

Los que han accedido a un empleo, bien sea protegido, bien en empresa ordinaria, durante esta fase suelen asentar su vida alrededor de su horario de trabajo y de sus responsabilidades laborales. Es recomendable, no obstante, que completen su jornada con actividades de ocio o formativas, culturales o deportivas por ejemplo, de forma que su mundo no gire en exclusiva alrededor del trabajo y tengan otros ámbitos de relación y de formación más allá del horario laboral. Respecto a la familia, en muchos casos, estos trabajadores alcanzan un grado más que aceptable de autonomía en la vida cotidiana, lo que permite que, en general, puedan llevar a cabo la mayor parte de las rutinas del día a día sin necesidad de depender de nadie, e incluso asumir responsabilidades en el entorno del hogar.

Este período puede caracterizarse, en general, por una relativa estabilidad, salvo por las posibles crisis producidas por determinados acontecimientos vitales, como los problemas de salud o las variaciones en las circunstancias familiares. Es el caso de los cambios en la estructura de la familia, por la partida de los hermanos o por la falta de alguno de los progenitores que, en los casos en que el adulto con síndrome de Down es el menor de los hermanos, suelen tener una edad avanzada. Es preciso, en estos casos, apoyar al adulto con síndrome de Down y ayudarle a sobrellevar y a adaptarse a las modificaciones producidas en su entorno, previniendo la aparición de posibles cuadros depresivos (McGuire y Chicoine, 2006; Brickell y Munir, 2008).

Por otro lado, esta etapa intermedia en la vida de las personas con síndrome de Down puede constituirse, si se dan los factores apropiados, en una fase rica y profunda de su vida. Es un momento totalmente propicio para iniciar o proseguir proyectos vitales, ya que está demostrada su capacidad para aprender a lo largo de toda la vida y las facultades, aunque van decayendo, siguen siendo

funcionales. Además, se ha de añadir la experiencia y la madurez adquiridas a partir de las vivencias personales, que pueden hacer que los aprendizajes que se adquieren tengan un mayor valor práctico.

1.3. Adulthood tardía

Podríamos definir esta etapa como la comprendida de los 45 años en adelante. Marca un momento crítico, por la aparición de complicaciones relacionadas con la salud, el funcionamiento y la capacidad cognitiva. Además del deterioro propio de la evolución normal por el paso de los años, se pueden dar problemas de envejecimiento prematuro. En todos los casos, la conducta puede ser un indicador, que ha de entenderse como una forma de comunicación (Chicoine y McGuire, 2008). La persona con síndrome de Down puede, en esta fase, replegarse en sí misma, en una especie de interiorización. Se produce el declive en la fuerza, las habilidades y las destrezas físicas, que pueden, a su vez, limitar sus posibilidades de actuación y favorecer la tendencia a la inacción (v. capítulo siguiente).

Es recomendable establecer rutinas de apoyo, con un programa diario de actividades adaptado a las peculiaridades de cada individuo. Se debe actuar con flexibilidad y presentar opciones de elección, para que pueda escoger aquellas que prefiera. Se ha de continuar con el ejercicio físico regular, en este caso más liviano, y buscar oportunidades de realizar actividades junto con otras personas. En resumen, es imprescindible seguir aceptando a la persona como es y continuar escuchando, tanto sus palabras como su conducta, para saber dar respuesta a sus necesidades a medida que vayan surgiendo.

En el ámbito de la salud, a partir de los 50 años es cuando con mayor frecuencia aparecen los síntomas propios de la enfermedad de Alzheimer. El deterioro de la memoria, la pérdida de habilidades antes dominadas o el retraimiento, la apatía y otros cambios psicológicos o de la personalidad, pueden ser las primeras manifestaciones de su

presencia. En este caso es importante descartar otras causas de desmejora intelectual que puedan confundirse con esta enfermedad y que son susceptibles de ser tratadas, como el hipotiroidismo, la apnea obstructiva del sueño, la depresión o la pérdida de audición (Rasmussen et al., 2009).

No obstante, aunque las primeras investigaciones apuntaban hacia el alto riesgo de aparición de la enfermedad de Alzheimer en adultos con síndrome de Down en estas edades, los estudios más recientes (Esbensen y col., 2008) confirman que el riesgo es menor del que se pensaba inicialmente. Por ejemplo, la prevalencia de demencia se estima que es del 20% a partir de los 40 años y del 45% pasados los 55 años. Se ha de tener en cuenta, sin embargo, que los estudios que aportan estos datos, se refieren a adultos nacidos en las décadas de los 50 ó de los 60 del pasado siglo, muchos de ellos recluidos en instituciones.

La mayor parte de estos adultos no dispusieron de un programa de salud que pudieran seguir desde su infancia; ni tuvieron la oportunidad de recibir estimulación temprana; ni pudieron contar con programas educativos específicos, por ejemplo, de lectura y escritura, que les dieran acceso a la cultura; ni dispusieron de las oportunidades de integración social o laboral con las que cuentan muchos de los adultos actuales. La influencia de todos estos factores en el retardo en la aparición de la demencia tipo Alzheimer o en la prevención del declive de la conducta adaptativa y de las habilidades cognitivas, solamente podrá ser estudiada en el futuro, cuando lleguen a esos márgenes de edad los que ahora son jóvenes y han disfrutado de esas posibilidades.

1.4. Crisis evolutivas

La adultez de las personas con síndrome de Down no es una época uniforme y lineal. De la misma forma que las demás personas presentan fases de crisis, como la que aparece en torno a los 40

años, en la que se replantean y realizan una evaluación profunda de su vida, entre ellas pueden surgir etapas de crisis, a partir de las cuales se producirá o bien un afianzamiento o una modificación profunda del curso vital.

Con una visión comparativa, es posible que la anteriormente mencionada crisis de los 40 no se produzca en personas con síndrome de Down, en especial cuando no se dan los factores esenciales para que aparezca: cuando no se cuenta con un proyecto de vida claro, cuando no existe una fase de logro que haya que revisar, cuando no se ha impulsado, en su momento, un plan futuro sobre el que trabajar. Es decir, que para que se produzca el proceso de evaluación vital propia de esta crisis, sería preciso contar con un proyecto de vida bien definido sobre el que replantear el abordaje de la propia realidad.

No obstante, sí pueden aparecer momentos de crisis, característicos de cambios radicales en la propia vida que obliguen a realizar una revisión profunda de la misma y a redirigir el camino tomado. Suelen coincidir con momentos de transformación de las circunstancias personales en relación con el entorno, como la finalización de la escolaridad y el regreso al domicilio; los cambios producidos en la familia, por ejemplo, por la partida de los hermanos que pasan a vivir su propia vida o la falta de alguno de los padres o de ambos; el logro o la pérdida de un puesto de trabajo o el acceso a una vida independiente o de pareja. Cada una de esas crisis ha de ser objeto de especial atención.

Al finalizar la escolaridad, bien sea en centros ordinarios o en centros de educación especial, el joven adulto con síndrome de Down volverá a quedarse muchas horas en su domicilio, si no se le presentan opciones adecuadas de **formación permanente** (Ruiz, 2006; Simons, 2008). Existen modalidades muy variadas, que van desde los programas de enfoque prelaboral, como los de Formación Profesional, hasta programas de transición a la vida adulta, talleres, academias,

cursos y centros de educación de personas adultas, muchos de las cuales pueden dar respuesta a esas necesidades formativas de los adultos con síndrome de Down. En este sentido han venido siendo muy útiles las ofertas de Programas de Garantía Social en la modalidad para alumnos con necesidades educativas especiales, que durante los últimos años se han desarrollado en nuestro país. En la actualidad y a raíz de la actual Ley Orgánica de Educación, han sido sustituidos por Programas de Cualificación Profesional Inicial (PCPI), que son una buena opción para personas con síndrome de Down y discapacidades intelectuales semejantes.

Si al terminar los años de escolaridad ha de **regresar al domicilio**, por carecer de alternativas formativas o laborales, es preciso realizar un programa de intervención personalizado, que mantenga al joven con síndrome de Down ocupado cada día. Es recomendable realizar una planificación previa que haya anticipado, ya en etapas anteriores de su vida, la conveniencia de dominar determinadas habilidades para la transición a la vida adulta. Si no se han trabajado con anterioridad, esas habilidades deberán ser objeto de entrenamiento a partir de ese momento. Además de las habilidades laborales, es conveniente que domine determinadas habilidades domésticas como la utilización de electrodomésticos, la preparación de comidas o las tareas de limpieza; habilidades para la comunidad, como el uso de los transportes públicos, el teléfono o el dinero y las compras; y habilidades sociales y personales, como los saludos, el aseo personal y la apariencia adecuada o las normas de cortesía.

En el domicilio, ha de plantearse como objetivo fundamental que el joven adulto con síndrome de Down se responsabilice de su autocuidado personal, de forma que nadie tenga que estar pendiente de aspectos relacionados con su comida, su vestido o su aseo. Deberá también asumir obligaciones diversas en el marco familiar, como la realización de recados, labores de limpieza o cocina, mantenimiento de la casa o cuidado de

personas, animales o plantas, por barajar algunas posibilidades. El establecimiento de rutinas diarias es muy beneficioso, pues le permite controlar más fácilmente su vida, haciéndola previsible. De hecho, la experiencia demuestra que, en general, se muestran responsables y dignos de confianza en la realización de tareas domésticas o laborales. Sería muy recomendable, por último, que participase en actividades de ocio, culturales o deportivas, que al tiempo que promueven su autonomía le permiten enriquecer su vida, relacionarse con otras personas, participar en el entorno social y sentirse útil y valorado.

Ciertamente, el logro del mayor grado posible de independencia pasa por un planteamiento global en el que se considere a la persona con síndrome de Down responsable de su propia vida, lo que supone tener en cuenta en todo momento su opinión a la hora de organizar su tiempo y sus actividades.

El logro o la pérdida de un **puesto de trabajo** son otros momentos de cambio que pueden afectar a la persona adulta con síndrome de Down. Las formas en que puede incorporarse a un puesto laboral son muy variadas, como ya se ha mencionado. En todos los casos, se producirá un proceso de adaptación al mismo, que conllevará una fase de crisis en tanto se produce la acomodación a las nuevas circunstancias. El nuevo puesto de trabajo vendrá acompañado de nuevas rutinas en la vida diaria, que pueden afectar, por ejemplo, a los horarios de sueño y de comidas, a los traslados al puesto de trabajo, a su tiempo libre y a sus interacciones sociales dentro y fuera de la familia. Si la familia ha realizado un trabajo sistemático en favor del mayor grado posible de autonomía desde la infancia y durante la adolescencia, la adaptación será más sencilla. En el otro extremo, si alcanza un puesto de trabajo remunerado, la posibilidad de que ese puesto se pierda estará siempre latente, lo que obliga a tener previstas medidas de intervención por si esa circunstancia se produce, para ayudar al trabajador a asimilar la nueva situación.

Los **cambios producidos en la familia**, por ejemplo, por la partida de los hermanos que pasan a vivir su propia vida o la falta de alguno de los padres o de ambos, afectan necesariamente al adulto con síndrome de Down. Respecto a los hermanos, puede mostrar su extrañeza al percibir que se van del domicilio familiar, a vivir la propia vida, cuando a él se le limita el acceso a una forma de vida independiente. Y con mayor razón cuando sus hermanos son, en muchos casos, menores que él. Es necesario realizar una reflexión conjunta para hacerle consciente de sus circunstancias, de sus posibilidades y de sus limitaciones, de forma que perciba, comprenda y acepte las diferencias con sus hermanos.

La ausencia de alguno de los padres puede también producir una crisis importante a partir de determinada edad. Hasta hace relativamente pocos años los hijos con síndrome de Down no sobrevivían a sus padres, pero los avances de la medicina han producido este efecto indirecto y con frecuencia son testigos del fallecimiento de alguno o de ambos progenitores. La mayor parte de las veces la madre es la persona que más horas le ha dedicado y con quien más tiempo ha convivido a lo largo de los años, por lo que si se produce su pérdida, se verá afectado de forma más profunda. La intervención se ha de dirigir a ayudarle a aceptar la realidad de la pérdida y a adaptarse a la nueva existencia sin el ser querido (FEAPS Madrid, 2001). Es preciso abordar los sentimientos que surjan, identificándolos, explicándolos y comprendiéndolos, para poder aceptarlos y encontrar cauces para su canalización e integración. Y apoyar a la persona para que dirija sus energías hacia nuevas relaciones. Se ha de tener en cuenta que los adultos con discapacidad intelectual suelen experimentar un duelo atípico y prolongado, por lo que precisarán de un apoyo más continuado, con un seguimiento que se puede extender, incluso, a meses o años tras la desaparición de su ser querido (v. capítulo 17). La ausencia de ambos padres, por otro lado, puede obligar también a realizar una intensa reorganización familiar, ya que el adulto con síndrome

de Down, en muchos casos, deberá cambiar de domicilio y de rutinas diarias, habitualmente en casa de alguno de sus hermanos.

El acceso a una **vida independiente**, aunque en la actualidad solo se produce en casos excepcionales, es previsible que, con los años, se presente con mayor frecuencia cada vez. Las opciones de vida independiente son múltiples (Simons, 2008): por medio de una vivienda privada propia, una vivienda gestionada por una institución, una vivienda compartida, una casa de adopción, una vivienda en familia o bajo la supervisión de una familia. La **vida en pareja** es aún más inusual, pues son contados los casos, dentro y fuera de nuestro país, en que se ha producido el emparejamiento o el matrimonio entre personas con síndrome de Down o discapacidades intelectuales de nivel semejante. Ambas posibilidades pueden ser contempladas por los padres de los jóvenes y los adultos con síndrome de Down, valorando los cambios que suponen y las medidas de apoyo que precisan (v. más adelante)

Se ha de ser prudente, no obstante, a la hora de plantear la vida independiente o en pareja, como objetivos deseables para todos los adultos con síndrome de Down. Incluso la incorporación al mundo del empleo en empresas ordinarias no podrá establecerse como meta para muchos de ellos. Teniendo en cuenta el denominado principio de Dennis (McGuire, 2006; Canal Down21, 2007), es preciso reflexionar sobre el posible peligro de incorporar a jóvenes con síndrome de Down a entornos laborales y de independencia cada vez más exigentes, por deseo o inquietud de quienes les rodean, sin que ellos estén preparados e incluso sin que lo demanden expresamente. No está bien estudiado aún de qué manera puede afectar la etapa de transición a la vida adulta y la planificación del futuro en jóvenes adultos con síndrome de Down, en lo que respecta a posibles problemas de salud mental, como son la depresión y la ansiedad (Rasmussen y col., 2009; Flórez, 2014) cuando no hay una planificación previa respecto al impacto que pueden ejercer estos cambios en su calidad de vida global.

En todas estas situaciones de crisis la familia tiene un papel esencial que representar. El marco de autonomía y de libertad en el que permitan que se desenvuelva la persona con síndrome de Down a lo largo de los primeros años de su vida determinará la riqueza de ésta en la etapa adulta. Por otro lado, no se han de considerar todas estas crisis como momentos dolorosos o negativos, sino en su perspectiva amplia, como cambios en la vida de la persona, a los que necesariamente se ha de adaptar y que suponen un avance en su curso vital, si son asimiladas de forma apropiada en dirección al crecimiento personal y al desarrollo individual.

En conclusión, la adultez de las personas con síndrome de Down ha de ser considerado un periodo rico, variado, crítico y lleno de vida y por tanto, con múltiples posibilidades. Las personas con síndrome de Down pueden ver enriquecida su experiencia vital si se les permite probar en diferentes situaciones y desarrollar un proyecto de vida semejante al de cualquier otra persona, siempre teniendo en cuenta sus posibilidades individuales y sus deseos personales.

2. Características funcionales

2.1. Autoestima e identidad

Estimar a una persona es contemplarla con respeto, con consideración, con aprecio. La autoestima, en consecuencia, es contemplarse a sí mismo con sentido de dignidad, con respeto. Está fuera de dudas la importancia de la autoestima para gozar del bienestar personal: quienes poseen autoestima se sienten más felices, son más sanos, tienen menos problemas mentales.

Promover la autoestima es realizar cualquier acción que ayude a la gente a contemplarse con ese sentido de dignidad y de respeto por sí misma. Suena muy sencillo, y sin embargo, no

resulta fácil cuando las personas con síndrome de Down notan desde pequeños que los demás se les quedan mirando porque piensan que son diferentes, ni cuando constantemente les corregimos, ni cuando el mundo prima la velocidad, la autosuficiencia, las habilidades para comunicarse, la productividad. Son numerosas las personas con síndrome de Down que poseen un alto nivel de autoestima y respeto de sí mismas; pero otras, en cambio, poseen una pobre imagen de sí mismas. ¿Cómo es esto posible? En buena parte se debe a las familias y demás personas que les han atendido: el grado en que ellas han sabido encontrar maneras de fomentar y promover la identidad y la autoestima, o, por el contrario, descuidar esa importante cualidad.

La autoestima comienza por aceptar quiénes somos. Para las personas con síndrome de Down, eso incluye aceptar que tienen síndrome de Down. No podrán estar orgullosas de sí mismas si no aceptan que lo tienen. La aceptación aumenta la utilización y el desarrollo de sus propias capacidades y habilidades y fomenta la defensa y promoción de sus propios derechos y necesidades.

En una persona con síndrome de Down, el desarrollo de ese orgullo y aceptación comienza a menudo con la aceptación de la familia y su decidida disposición a hablar sobre el síndrome de Down. Lo cual no es un proceso necesariamente fácil o sencillo porque, con frecuencia, aquello que marca a los miembros de una familia como diferentes (raza, credo, discapacidad, etc.) puede hacerla susceptible al aislamiento si se siente discriminada —o se cree discriminada— por los demás. Si el hijo adolescente o adulto tiene problemas con su autoestima, quizá debamos preguntarnos si somos nosotros los que tenemos problemas de aceptación.

El desarrollo del sentimiento de orgullo y de aceptación de sí mismos por parte de las personas con síndrome de Down es un proceso complejo y a menudo creativo, que implica tanto a la

propia actitud y habilidades de la persona como al ambiente en el que vive. Manteniendo la línea de pensamiento de McGuire y Chicoine (2006), la aceptación sigue un proceso que abarca estos cuatro componentes: a) conciencia, conocimiento, percepción de sí mismo; b) desarrollo del sentido de competencia; c) desarrollo de los propios talentos; y d) sentirse amado y aceptado por la familia y los amigos.

En el capítulo 16 se expone ampliamente el proceso de construcción de la identidad a lo largo de la vida, desde la niñez hasta la adultez, como base para que se vaya elaborando una sólida autoestima.

Skotko et al. (2011) analizaron una muestra de 319 personas con síndrome de Down de edades comprendidas entre 12 y 60 años, para investigar cómo se percibían a sí mismas. Mostraban un amplio espectro de capacidades funcionales y su formación educativa fue también muy diversa, estando la mayoría en etapas escolares o post-escolares. El 90% de las personas con síndrome de Down incluidas en este estudio respondieron que vivían unas vidas felices y plenas. Aman a sus familias, incluidos sus hermanos. En diversos grados, esta autoestima positiva estaba asociada con la situación de los padres en casa, la religión, la localización geográfica, la situación de su vida y las condiciones de salud. Con todo, lo más intrigante fue lo que no estaba asociado a la felicidad que comentaban: ni las habilidades funcionales (tanto quienes tenían altas habilidades como las que tenían bajas, declaraban niveles parecidos de satisfacción personal), ni los grados diversos de dificultades de aprendizaje. Cuando se les pidió que dieran consejos a sus padres, afirmaron que se sentían felices con sus vidas; y a los padres que se encontraban en espera de un hijo con síndrome de Down les aseguraban que su hijo les amaría y que su familia sería mejor como consecuencia de haber tenido ese hijo. Similares comentarios hicieron dedicados a los médicos. Un 10% de personas con síndrome de Down confesaron que se sentían tristes. Tendían a ser alumnos en

la etapa de bachillerato o justo después. Es una etapa difícil para muchos adolescentes incluso sin síndrome de Down, y este resultado puede señalar las especiales dificultades con que se enfrentan los adolescentes con síndrome de Down durante esta importante etapa de transición; una etapa en la que otros compañeros hacen planes para ir a la universidad, encontrar trabajo, etc., y puede ser el momento en que por primera vez los jóvenes con síndrome de Down se dan cuenta de que su futuro puede ser diferente. Afirmaron que podían hacer amigos con facilidad, pero quienes peor lo tenían eran los que vivían en centros asistenciales; y es que pueden ser socialmente limitantes ya que viven constantemente con las mismas personas y no tienen acceso o relación independiente con otras.

Cunningham y Glenn (2004) hallaron en una muestra de 77 adultos jóvenes con síndrome de Down que el 13%, en su mayoría varones, mostraban una reacción negativa hacia su propio síndrome. ¿Por qué unos terminan aceptando su propia condición y otros no? Existe un factor muy personal según haya sido la evolución de su niñez y adolescencia; el grado de compenetración, diálogo y explicaciones con los padres; el modo en que sus cualidades han sido destacadas; el prescindir de las falsas expectativas y mostrar con realismo los niveles que puede alcanzar en todos los ámbitos de su vida: la académica, la laboral, la afectiva. A primera vista puede parecer que, cuanto mayor conciencia tiene un joven adulto con síndrome de Down de sus limitaciones, menor aceptación tendrá de su propia realidad. Pero las estadísticas no lo confirman. Lo que sí parece evidente es que la no aceptación y el rechazo de sí mismo puede influir decisivamente en el desarrollo paulatino pero progresivo hacia la depresión, y que tal factor es cada vez más tenido en cuenta al explicar los casos de regresión con o sin depresión que se van identificando cada vez con mayor frecuencia (Flórez, 2014; Cunningham y Glenn, 2004; Devenny and Matthews, 2012; Worley et al., 2014).

2.2. El lenguaje

El lenguaje del adulto con síndrome de Down viene fuertemente condicionado, en primer lugar, por el nivel alcanzado durante su adolescencia y juventud; y en segundo lugar, por las oportunidades que se le den de utilizarlo en circunstancias diversas y de apoyarlo y mejorarlo en sus diversas propiedades: inteligibilidad, construcción de frases, intercambio de turnos, enriquecimiento de vocabulario, participación en conversaciones, etc. Sobre la etapa fundamental de enriquecimiento del lenguaje durante la niñez y adolescencia, Kumin (2008) ha expuesto ampliamente las modalidades de desarrollo y los apoyos necesarios que se han de prestar tanto por parte de las familias como por parte de los profesionales.

Obviamente, en la adultez queda en buena parte fijada la estructura del lenguaje conseguida por la persona con síndrome de Down, en razón de sus características cerebrales y las de todo su complejo orgánico fonético, y en razón del desarrollo didáctico, oportunidades de comunicación y programas a que ha sido expuesta en las anteriores etapas (Rondal y Edwards, 1997; Rondal y Buckley, 2003).

Pese a todos estos evidentes condicionamientos, es una realidad que el habla puede ser cultivado durante la adultez y alcanzar un alto grado de madurez que facilita y asegura la comunicación del individuo. Tanto la abundancia del vocabulario, como la construcción de frases largas, el correcto empleo de los verbos y de oraciones, la fluidez y la riqueza de contenidos van mejorando a lo largo de la vida adulta. Condiciones necesarias son, por parte del individuo: la variedad de oportunidades de comunicación, la presencia de compañeros y amigos con los que se siente cómodo para asegurar las oportunidades de comunicación, la afición a la lectura. Por parte de sus acompañantes: proporcionar esos encuentros y oportunidades, mantenerse prestos a seguir la conversación, corregir con prudencia las equivocaciones que pueda cometer en el fraseo para que siga aprendiendo

y mejorando su dicción, respetar los tiempos en el intercambio para darle lugar al procesamiento de lo que oye y a la elaboración de lo que desea emitir, máxime si todavía presenta tendencia al tartamudeo o al “encasquillamiento” en la iniciación de una frase, ayudarle a seleccionar libros que le interesen y sean asequibles a su nivel de entendimiento y animarle a que los lea.

2.3. La afectividad

Las personas con síndrome de Down tienen necesidad de sentirse amados y tienen capacidad de amar. La mayoría son muy sensibles a las expresiones de cariño y son muy conscientes de ellas, y por el mismo motivo acusan su carencia. El sentimiento de sentirse querido es esencial para todos nosotros, pero en el caso de las personas con síndrome de Down hay unos aspectos peculiares. Está muy extendida la idea, y forma parte de su estereotipo, de que estas personas son inusualmente cariñosas y afectivas. En buena parte este estereotipo es cierto. Y además extienden su influencia al aumentar la intensidad de cariño y afecto que los miembros de la familia expresan entre ellos.

Como cabe esperar, hay un lado negativo en la expresión del cariño y el afecto. Son muchos los artículos y textos que describen, dentro del capítulo de las habilidades sociales, cuándo, dónde y a quién debe expresar estos sentimientos la persona con síndrome de Down. Es algo que padres, maestros y cuidadores ponen su esfuerzo para enseñarles cómo ha de ser la expresión apropiada de su afecto en razón del contexto y persona con la que se relaciona. Preocupa, además, el tema de la seguridad. Cuando un adolescente o adulto con síndrome de Down se expresa físicamente de forma abierta, la mayor preocupación es en relación con las muestras de afecto a extraños o a gente que no son familia o amigos muy próximos. Y tiene sentido. Hay gente desaprensiva que puede aprovecharse de una persona con síndrome de Down, igual

que hay quienes se aprovechan de los niños. La preocupación de las familias por la seguridad y bienestar de sus hijos con síndrome de Down está plenamente justificada, y esa franqueza con que muestran su afecto sin duda la intensifica.

2.3.1. Relaciones con los compañeros

Las amistades con los compañeros resultan esenciales para la salud y el bienestar de cualquier persona. También de las personas con síndrome de Down. Los compañeros con discapacidades parecidas juegan un papel importantísimo, al mostrar el camino para sentirse orgullosos y sentir respeto por sí mismos, a pesar de cualesquiera limitaciones que la discapacidad ocasione. Si además los compañeros con discapacidad tienen actuaciones públicas, están sirviendo de modelo y proyectando una imagen positiva sobre el síndrome de Down, algo que sirve de orgullo y de inspiración para los demás.

Es incomprensible que algunas familias e incluso profesionales cuestionen la calidad que incorporan en su vida las amistades con compañeros que tienen síndrome de Down u otra discapacidad. Estas personas se fijan en las dificultades que las personas con síndrome de Down tienen para iniciar y mantener conversaciones, y con las dificultades que se han descrito para mostrar interés por el otro y tener en cuenta su perspectiva. Por el contrario, nuestra experiencia nos dice que, aun cuando haya una aparente falta de habilidades para la interacción, las relaciones entre compañeros son por lo general fuertes, duraderas y particularmente importantes. Lo normal es que estas relaciones se vayan desarrollando a lo largo de mucho tiempo; pero eso sólo significa que han de ser promovidas tempranamente. Aunque tarden más tiempo en desarrollarse, una vez establecidas, constituyen una fuente esencial de apoyo y de autoestima.

Puede que las familias que tienen alguna dificultad para aceptar el síndrome de Down se opongan

al desarrollo de relaciones con compañeros que tienen discapacidad. Puede que otras familias lo hagan de forma inadvertida si están tan ocupadas en la “integración” de su hijo con síndrome de Down en la escuela y en las actividades de la comunidad que rara vez, si es que alguna vez lo consigue, se encuentra con otro que también tenga síndrome de Down. Esto no quiere decir que no sean posibles las amistades con compañeros sin discapacidad o que éstas no sean muy beneficiosas. Sin embargo, estas relaciones no son tan frecuentes como desearían los padres, y cuando se dan resulta difícil mantenerlas a lo largo del tiempo porque los compañeros cambian y avanzan en sus propias vidas. Por tanto, animamos vivamente a que las familias busquen oportunidades para que, pese a que el hijo vaya a un colegio integrado, se inicien grupos de amistad y de ocio en donde el hijo se vaya sintiendo comprendido y a gusto con compañeros de parecido nivel.

Evitar las amistades con compañeros con discapacidad es un error. Algunas de las personas que hemos visto más tristes son personas que no desean mantener contacto o que se les asocie con otras que tienen síndrome de Down (u otra discapacidad). Estas personas se encuentran atrapadas entre dos mundos, y tienen dificultad para mantener una imagen de sí mismas que sea positiva. Por una parte, no son fácilmente aceptadas por sus compañeros con desarrollo ordinario, o pierden el contacto con ellos al pasar el tiempo. Por otra, prescinden voluntariamente de los compañeros con discapacidad que podrían ser amigos suyos y que seguirán ahí cuando los compañeros sin discapacidad se vayan a la universidad o sigan el rumbo de un adulto corriente.

Algunas de las personas viven una especie de “infierno existencial”. Han comprobado que sus amigos de la escuela sin discapacidad se han marchado y seguido su rumbo en la vida. Y aun así, consideran que es inapropiado asociarse con la gente con discapacidad. Además, luchan con su propia identidad debido a su incapacidad para aceptar y llegar a un acuerdo con su síndrome de

Down. Saben que su valor está en ellas mismas, pero por desgracia no se sienten confortables consigo mismas. Hemos de evitar que ocurra esto.

Lógicamente, cada persona es única y especial. Cada circunstancia es distinta. Pero si los padres consideran que la amistad de su hijo con sus compañeros es el mejor fondo de pensiones que pueden dejarles, se esforzarán decididamente en poner todos los medios para que poco a poco se vayan creando y ampliando. Es tal el beneficio y compensación que reciben, que no dudamos en afirmar que la amistad sincera y plenamente compartida es la fuerza que mantiene cohesionada la aceptación y la estima de sí mismos, cualesquiera que sea la circunstancia vital que la misma vida les depare.

2.3.2. La sexualidad

Ya nadie pone en duda que la sexualidad forma parte de la integridad humana de la persona con síndrome de Down (Amor Pan, 2003). Como tal, se desarrolla y manifiesta a lo largo de las diversas etapas por las que la persona transita, si bien puede mostrar sus expresiones biológicas y psicológicas de una forma un tanto diferenciada. Esta diferencia puede deberse, por una parte, a su propia condición; y por otra, a las dificultades que pueden surgir en un entorno poco propicio a que su sexualidad se exprese plenamente.

En este tema es fundamental no confundir la capacidad intelectual con la evolución socio-afectiva. Si un joven de 16 años tiene una edad mental de 8, no es ésta su edad emocional, sino la intelectual, por lo que cuenta con intereses afectivo-sexuales propios de su edad real. Cuando se adentran en la preadolescencia o en la adolescencia y comienzan a sentir interés por otros chicos y chicas, eludir el tema o tratar de reprimir sus manifestaciones, es tapar los ojos a la realidad. Tampoco son personas a las que el sexo es lo único que les interesa ni que su baja capacidad intelectual les impide “dominar sus impulsos”. En la adolescencia, no se encuentran diferencias significativas

comparando su desarrollo con los patrones considerados normales, ya que atraviesan los mismos cambios biológicos, con el natural incremento de los niveles hormonales y la aparición gradual de las características sexuales primarias y secundarias, que aumentan su impulso sexual.

Las necesidades que tienen las personas con síndrome de Down de expresar y recibir afecto físico han de ser compatibles con la necesidad de irles educando en la expresión de su afectividad y de su sexualidad (Ruiz, 2011). Ello exige un plan formativo que se inicia en la misma niñez, y que se va madurando y ampliando conforme el niño crece y se hace adolescente (Couwenhoven, 2007; Garvía, 2011). Son personas que viven su sexualidad como las demás, quizás con una intensidad menor, aunque sin entrenamiento para el control de sus impulsos pueden mostrarse más desinhibidos, con un comportamiento más directo y espontáneo. En casos excepcionales, si disponen de mucho tiempo ociosos, sin ocupaciones reales, pueden llegar a utilizar la actividad sexual de forma compulsiva, como cualquier otra conducta placentera autoestimulante o repetitiva, aunque ese comportamiento se previene y se corrige con facilidad, por ejemplo enseñándoles a disfrutar de actividades de ocio variadas.

La vida socio-sexual del adulto con síndrome de Down se desarrollará en función de la educación recibida durante la infancia y la adolescencia, que habrá de ser iniciada en primer lugar dentro del ámbito familiar. Existen publicados diversos programas de formación (Bain, 2005). Pero a la hora de llevarlos a la práctica para conseguir que la persona desarrolle su sexualidad de una manera responsable y positiva, se ha de tener en cuenta que la vivencia de la sexualidad no es un asunto “neutro” sino que se encuentra matizada por los condicionamientos sociales, criterios, valores culturales y éticos que han de ser valorados y respetados (Troncoso, 2004).

Se ha de tener presente que aunque a menudo tienen una comprensión general de lo que es el

contacto físico apropiado, pueden resultarles confusas ciertas situaciones que parecen contradictorias. Por ejemplo, ¿por qué está bien abrazar a la gente en una boda y no en una gran superficie o en un supermercado? ¿Por qué se puede abrazar a los padres en casa y no al personal que está al cuidado en un piso tutelado, si cumplen la función de padres? Debido a estos tipos de situaciones contradictorias es preciso dar normas mucho más específicas sobre quién, cuándo y dónde se puede mostrar el afecto. Habrán de identificar de forma específica a cada persona con la que puedan mostrar su afecto.

Por otra parte, y teniendo en cuenta su necesidad de sentir el afecto y el contacto físico, no se lo privemos en situaciones que estén plenamente justificadas, y más si han decidido experimentar o vivir una vida más independiente (Garvía y Ruf, 2014). La vida social y de relación les ofrece oportunidades para mantener los contactos personales, y si sus posibilidades y su vida se van inclinando hacia una relación más personal, es preciso orientarles, aconsejarles y disponer de situaciones que les permitan expresar su afecto en situaciones de privacidad. Tengamos también presente que nuestra idea de intimidad sexual puede ser muy diferente de la de que ellos puedan tener, y que con frecuencia sencillos contactos físicos les resultan suficientemente enriquecedores.

No olvidemos que el prestar sus cuidados a quienes lo necesitan puede ser una manera beneficiosa para las personas con síndrome de Down de compartir su naturaleza solícita y afectuosa. Los cuidadores habrán de asegurarse de que la persona que recibe la atención y el cuidado por parte de la persona con síndrome de Down es correcta y no se aprovechará. Tanto quien recibe la atención como la persona con síndrome de Down se benefician ampliamente de esta experiencia. Al darse a sí mismos, las personas reciben a su vez el afecto y el agradecimiento, al tiempo que adquieren ese sentimiento de haber cumplido y de orgullo por haber ayudado a otros.

2.4. La memoria

Como ya se ha explicado ampliamente en el capítulo II, no es posible abordar la memoria sin considerar las diversas formas que adopta. De hecho, numerosos adultos con síndrome de Down poseen formas de memoria superiores a las de otras de la población general. Sin embargo, esto no es así en otros aspectos. McGuire y Chicoine (2009) han reflejado muy bien el panorama general de la memoria de estas personas y de su texto original extraemos sus principales orientaciones.

Siguen mostrando problemas en la memoria operativa en general (*working memory*) y particularmente en la memoria operativa verbal, y siguen mostrando extraordinaria dependencia del pensamiento concreto en detrimento del pensamiento abstracto, lo que limita grandemente la memoria semántica.

Puesto que una gran parte de nuestra experiencia cotidiana está mediada por el lenguaje verbal, la incapacidad para recordar los mensajes verbales causa problemas para funcionar en el mundo. Por ejemplo, si alguien no puede recordar una serie de instrucciones que se le han dado verbalmente, puede que sea considerado como una persona desafiante o menos competente de lo que en realidad es.

Por otra parte, el hecho de que dependan más bien de las formas de pensamiento concreto que de las de pensamiento abstracto, puede impedirles aprender de las experiencias pasadas almacenadas en la memoria a largo plazo. La causa estriba en que el pensamiento abstracto nos permite ver la relación que existe entre las cosas, y no sólo el caso individual (concreto). A falta de esto, la persona no suele ser capaz de utilizar un recuerdo visual del pasado para ayudarse a afrontar una situación actual. El ejemplo que vamos a poner es muy significativo, y de gran actualidad dada la mayor frecuencia con que las personas con síndrome de Down se mueven en la ciudad con relativa independencia y autonomía. Ciertamente, son capaces de aprender

cómo viajar en autobús en una ruta específica, viendo e imitando a un miembro de su familia, o a un profesional que les enseña cómo se utiliza el transporte público. Pero si la ruta se altera a causa de obras en la calzada o similares, es posible que ya no se desenvuelvan bien y se sientan desorientados. Llegan a “ver” la ruta original en sus recuerdos, pero no son capaces de “imaginar” que existe la posibilidad de tomar otro camino, ni de utilizar la experiencia al haber aprendido la ruta la primera vez, para que les ayude a adaptarse (aunque sea temporalmente) a un nuevo trayecto. Es necesario volverles a enseñar a utilizar la ruta temporal. Sin embargo, una vez concluidas las obras, no será necesario volver a enseñarles a usar el antiguo trayecto: su habilidad para recordar y para utilizar el recuerdo visual de la antigua ruta sigue intacta. Parece, pues, que los hechos del pasado pueden seguirse utilizando de forma eficaz, siempre que no exista ningún cambio con respecto al evento original.

2.4.1. Evolución de la memoria a lo largo de la vida adulta

Conforme una persona envejece, suele aparecer un declive lento pero constante en su memoria episódica. No debe sorprender, por tanto, que los adultos con síndrome de Down también lo muestren y que, de acuerdo con la frecuente precocidad de su envejecimiento, esta pérdida de memoria pueda aparecer a partir de la quinta década de su vida. Es independiente de la discapacidad intelectual per se, y en las personas con síndrome de Down parece estar vinculada de manera especial a la memoria episódica (Devenny et al., 2006); en cambio se conserva bien la memoria implícita. El deterioro de la memoria episódica puede ser bien compensado mediante la aplicación de estímulos de recuerdo relacionados con el contexto en cuestión, especialmente estímulos visuales. Esta pérdida es independiente de la aparición de la enfermedad de Alzheimer en la que el deterioro cognitivo es más general y progresivo.

RECUADRO II

Ventajas e inconvenientes de la buena memoria visual

Dennis McGuire y Brian Chicoine,

Síndrome de Down: Vida adulta 2009; I: 5-13

(Con autorización de Fundación Iberoamericana Down21)

A menudo las experiencias del momento presente desencadenan recuerdos de personas o eventos del pasado, en especial cuando existe un recordatorio visual. Las fotografías de los viejos álbumes familiares no sólo provocan el reconocimiento de los acontecimientos y de las personas familiares, sino también la identificación de personas poco conocidas o de acontecimientos más vagos, que los restantes miembros de la familia apenas si recuerdan.

Muchos adultos muestran excelente memoria para fragmentos concretos de información (que probablemente son codificados en forma visual), como los nombres y las fechas de nacimiento de los demás. Esto resulta ser especialmente cierto cuando se trata de cosas que les interesan: datos estadísticos de sus equipos deportivos favoritos, así como ingentes cantidades de información sobre su música, sus películas y todos sus protagonistas, sus programas de televisión predilectos.

Por otra parte, les gusta elaborar listas que contengan datos sobre las cosas que les interesan (películas, canciones) o cosas que sean parte de sus vidas cotidianas (artículos comestibles, las actividades planeadas para el mes, nombres de sus parientes y fechas de cumpleaños). Escribir y ver estas listas les ayuda a memorizar los hechos en los que están interesadas.

No obstante, la elaboración de estas listas no resulta ni con mucho tan útil cuando se trata de ayudar a las personas con síndrome de Down a recordar las cosas que no les incumben personalmente o en las que no estén interesadas, como por ejemplo la memorización de las definiciones de conceptos más abstractos con los que se topan en la escuela, o el recuerdo de hechos que no les afecten directamente, como son los acontecimientos políticos o actuales. Ésta es una de las razones por las que las evaluaciones sobre la condición mental no resultan de utilidad en las personas con síndrome de Down u otra discapacidad intelectual. La evaluación sobre la condición mental es una valoración relativamente rápida del funcionamiento básico, intelectual, social y emocional, de una persona, llevada a cabo por los profesionales de la salud mental. Desgraciadamente, algunas de las preguntas clave para evaluar la función cognitiva de las personas se basan en el conocimiento de los hechos actuales. Esto penaliza injustamente a las personas con síndrome de Down, quienes no necesariamente conocen, o no tienen interés en conocer, esta información.

En cuanto a la memoria visuo-espacial, véase lo descrito en el capítulo 10. Pueden recordar la localización de personas, lugares o cosas. Por ejemplo, a menudo pueden regresar, o indicar a otros cómo regresar, a los lugares donde hayan estado anteriormente; o utilizar esta aptitud de su memoria para trazar visualmente el mapa de sus alrededores, con la finalidad de aclimatarse y de orientarse en un entorno determinado. Por ejemplo, con frecuencia oímos decir a empresarios o a profesores que las personas con síndrome de Down raramente se pierden, ni siquiera

en los recovecos de los institutos o de sus lugares de trabajo. También utilizan esta aptitud para organizar sus pertenencias personales. Posee sus extensas bibliotecas, meticulosamente ordenadas, con sus libros o DVDs, y recuerdan exactamente dónde se encuentra un determinado cada uno de su colección, incluso aun cuando no sepa leer sus títulos. En vez de eso, recuerda la colocación mediante la memoria visual. Es casi como si la persona con síndrome de Down tuviera una foto de su habitación en su memoria, y la comparase con la escena real cuando entra en su cuarto después de haber estado un tiempo fuera de él.

Estas aptitudes pueden resultar útiles en situaciones sociales, puesto que raramente olvidan un nombre o una cara. Igualmente recuerdan con precisión los cumpleaños, aniversarios, etc. También utilizan su memoria sobre los asuntos que les interesan mucho para suscitar temas interesantes sobre los que conversar en situaciones sociales, como son las estadísticas sobre algún equipo deportivo favorito, la música, las películas, los personajes famosos, etc.

Las aptitudes de la memoria visual pueden asimismo aumentar enormemente la independencia, tanto en el hogar como en los lugares de trabajo. Un adulto que tenga buena memoria puede memorizar tareas sobre su cuidado personal o tareas laborales, después de haber tenido la oportunidad de observar a otra persona realizando esas tareas. Especialmente éste es el caso cuando se fragmentan las tareas, y se les muestran a un ritmo que facilite el aprendizaje. Una vez que han aprendido una tarea, son capaces de repetir estas tareas de forma fiable en sus rutinas diarias.

Por último, sus recuerdos visuales les ayudan a relajarse mientras revisan las fotografías de un álbum, fotos de sus vacaciones, fiestas, reuniones familiares predilectas, etc. Ver películas es también uno de los pasatiempos favoritos y pueden poner el mismo vídeo una y otra vez. Además, la memoria visual se empareja con otro tema predilecto: la música. La música puede ser parte esencial de una película o de un programa de televisión favoritos. Les gustan los musicales y programas y películas que tienen gran contenido musical, y los oyen una y otra vez. Si bien esto no es exactamente música para los oídos de los demás miembros de la familia (después de haber oído la misma canción decenas de veces), a las personas con síndrome de Down les resulta muy reconfortante ver y oír la misma cosa repetidamente.

Desventajas de la buena memoria visual

Pero pese a su potencial para obtener grandes beneficios, este tipo de evocación ocasiona también algunos problemas importantes, los cuales se suman al hecho de que no utilizan sus aptitudes de memoria auditiva, que son más pobres: tanto los profesores como los empresarios suelen esperar que estas personas utilicen sus aptitudes más pobres de memoria auditiva, sin los debidos apoyos visuales, por lo que se sentirán frustrados cuando no se siguen las instrucciones verbales, o cuando la persona con síndrome de Down da la impresión de “desconectarse de ellas”. Para ayudarle a comprender la causa de estos problemas, exponemos tres características clave de la capacidad evocadora en las personas con síndrome de Down, y después trataremos sobre las posibilidades de que los demás efectúen interpretaciones erróneas, y de las posibles consecuencias que la capacidad evocadora puede generar para el estrés postraumático.

Las tres características clave de la capacidad evocadora en las personas con síndrome de Down son:

- a) La dificultad para situar los recuerdos en el tiempo
- b) La tendencia a revivir los recuerdos pasados como algo presente
- c) La tendencia a repetir recuerdos específicos.

a) Dificultades para situar los recuerdos en el tiempo

Aunque tienen una memoria excepcional para los hechos pasados, también es frecuente que recuerden mal cuándo acaecieron estos hechos en el tiempo. Esto se debe a sus dificultades para comprender nociones más abstractas del tiempo. Muchas personas con síndrome de Down entienden el tiempo en términos precisos, como por ejemplo, la cena es a las seis, pero tienen dificultades para aprehender conceptos más abstractos del tiempo y de su transcurso, en términos de meses o de años pasados o futuros. En consecuencia, no tienen buen sentido para discernir que los hechos que recuerdan pertenecen al pasado, o forman parte de una secuencia histórica de hechos.

b) Revivir los recuerdos pasados en el presente

Como ya dijimos anteriormente, a menudo parecen concebir y recordar los hechos en forma de imágenes, o en forma visual. La combinación de esta forma de pensamiento visual con la ausencia del sentido del tiempo, tiene como resultado un fenómeno muy interesante. Es decir, dan la impresión no tanto de recordar un acontecimiento pasado, como de revivirlo o volver a experimentarlo como si estuviera sucediendo en la actualidad, y muy a menudo con los sentimientos y las emociones experimentados en el momento del hecho original.

Esta tendencia puede ser buena o mala, dependiendo de la naturaleza del acontecimiento pasado. Por ejemplo, revivir experiencias positivas, tales como fiestas y vacaciones con la familia, puede ser muy placentero. Por el contrario, volver a experimentar experiencias negativas, como una fuerte tormenta, o el funeral de un familiar cercano, no lo es. Muchas personas con síndrome de Down tienen problemas para darse cuenta de que el hecho no está volviendo a suceder, lo cual puede intensificar los sentimientos asociados con la repetición de esa experiencia. Esto se explicará con detalle más adelante, en la sección dedicada al estrés postraumático.

c) Tendencia a repetir los recuerdos

Muchas personas con síndrome de Down vuelven a traer a su memoria una y otra vez recuerdos específicos. Estos recuerdos que se repiten suelen ser recuerdos que provocan fuertes emociones, positivas o negativas. Es comprensible que las personas deseen volver a experimentar hechos positivos. Por ejemplo, oímos con frecuencia que les encanta ver las imágenes de los álbumes fotográficos, especialmente cuando se trata de fotografías de fiestas, o de vacaciones, etc., de su predilección. Dada la intensidad de su memoria visual, pueden trasladarse virtualmente en el tiempo para revivir estas experiencias. Es como si estuvieran allí de nuevo, disfrutando con su familia

y con sus amigos. Los vídeos caseros gozan también de mucha aceptación, y ven repetidamente las cintas de los acontecimientos favoritos o importantes.

Es relativamente frecuente que tiendan a recordar las experiencias negativas. Probablemente sea éste un medio para adquirir cierto tipo de control sobre una determinada experiencia negativa —de igual modo que aquellos de nosotros que no tenemos síndrome de Down podríamos tener el mismo sueño, una y otra vez, hasta que se resuelva un conflicto—. La persona puede sentirse compelida a repetir estas experiencias, como si tuviera poco control sobre el proceso. Éste es en particular el caso para quienes tienen una tendencia preexistente a la repetición y a la rumia, que se ve después incrementada con la presencia de experiencias negativas.

Uno de los tipos más comúnmente repetidos de recuerdos negativos es el de las situaciones en que la persona siente que ha tenido la culpa de algo malo. A veces, el origen de la culpabilidad puede resultar desconcertante para sus cuidadores. Con frecuencia, el cuidador puede experimentar el acontecimiento recordado como algo trivial, o quizá ni siquiera lo recuerde. Irónicamente, es frecuente que los demás se vean entonces en la curiosa situación de tener que recibir disculpas reiteradas por cosas que sucedieron meses, o incluso años, atrás y que ellos apenas si recuerdan, y sobre las que no tienen sentimientos negativos.

Recuerdos provocados por acontecimientos. Además de elegir la repetición de determinados recuerdos, las personas con síndrome de Down, como cualquiera de nosotros, pueden tener recuerdos provocados involuntariamente por otros sucesos de sus vidas cotidianas.

La intensidad de los acontecimientos con gran carga emocional no parece disminuir con el transcurso del tiempo. Por ejemplo, muchas personas mayores con síndrome de Down que han perdido a algunos familiares, diez o más años atrás, aún experimentan un intenso sentimiento de pérdida, retroceden en el tiempo, y se transportan al momento de la pérdida. Afortunadamente, es frecuente que estos hechos pasados se experimenten muy intensamente “en el momento”. Después, la mayoría puede seguir teniendo pensamientos o recuerdos más positivos, especialmente cuando los demás les animan a ello. Parece que la diferencia, para los que se quedan afectados por una pérdida, radica en la frecuencia con que se producen estas experiencias “momentáneas”. Los cuidadores y los profesionales que comprenden este tipo de “recuerdo momentáneo” pueden tratar de limitar la exposición a los estímulos que provocan estos recuerdos, para evitar que el adulto quede anclado en ellos. Tener imágenes, o incluso recordatorios verbales, sobre eventos positivos puede también ayudar a reemplazar las experiencias más penosas o más negativas por recuerdos positivos.

Pero los recuerdos de las experiencias con gran carga emocional pueden ser traídos a la memoria con muy pocos estímulos. De hecho, lo que provoca el recuerdo de una experiencia puede parecer relativamente insignificante, e incluso incongruente, para un observador externo. Pequeñas pérdidas desencadenan con frecuencia el recuerdo de otra pérdida más seria.

Por qué ciertos recuerdos específicos se traen repetidamente a la memoria. La reiterada evocación de los recuerdos puede ser un medio útil de expresión y de comunicación, si el oyente comprende

la naturaleza de la experiencia rememorada. Hay que aprender a escuchar con mucha atención a los familiares o a los profesionales que comparten una historia en común con el individuo. Generalmente, estas personas suelen ser capaces de situar en el momento y en el contexto correspondientes los hechos relatados por el individuo con síndrome de Down. Con esta información, los cuidadores poseen la clave para traducir un instrumento, potencialmente rico, de experiencias y emociones representadas en el evento original. Hacer que estos eventos cobren significado es de enorme ayuda para la persona con síndrome de Down, y enormemente instructivo para el cuidador. Esto adquiere mayor relevancia en los casos de las personas que tienen limitaciones en la comunicación verbal.

En algunas ocasiones, el mensaje expresado a través del recuerdo de un hecho puede ser bastante simple y poco complicado. Por ejemplo, las personas con síndrome de Down relatan a menudo recuerdos de alguna de sus vacaciones favoritas, en anticipación de futuras vacaciones. Muchas veces las familias tratan de repetir las tradiciones de las vacaciones, en un esfuerzo por satisfacer estos recuerdos. En otras ocasiones, el mensaje expresado a través de un hecho rememorado puede resultar más difícil de descifrar.

Interpretación errónea de las experiencias recordadas. Por desgracia, esta tendencia a hablar de (y a revivir) el pasado en términos presentes puede ser fácilmente malinterpretada como un problema de conducta, o como una enfermedad mental por parte del personal o los profesionales que la desconozcan, o que carezcan de la debida experiencia. Es sencillo deducir cómo se producen estas interpretaciones incorrectas, las cuales abocan a menudo en la administración de medicamentos, o en la adopción de medidas conductuales innecesarias, y que pueden resultar incluso perjudiciales.

Las líneas directrices para reconocer y para poder tratar los recuerdos repetidos, suponen tener presente que:

- A las personas con síndrome de Down les resulta difícil entender la idea del tiempo.
- Las afirmaciones hechas en referencia a determinados acontecimientos, independientemente del tiempo verbal utilizado, pueden referirse a un hecho del pasado, del presente, o incluso del futuro.
- Algunas personas también pueden confundir los hechos de la vida real con los acontecimientos que hayan visto en las películas o en los programas de la televisión (ver más abajo, donde se trata sobre la repetición mental de las películas).
- Para reconocer el contexto de los hechos sobre los que se habla, suele ser necesario estar familiarizado con la historia de la persona y con su vida y sus actividades cotidianas.
- Si los cuidadores más relevantes de los entornos en que normalmente se desenvuelve la persona desconocen el hecho que se relata, lo más probable es que se trate de un evento del pasado.
- A menudo, ciertos acontecimientos del presente son el desencadenante que precipita la repetición de un recuerdo del pasado.
- Una pista importante para saber que se trata de un hecho rememorado, es que las emociones y la conducta de la persona parezcan discordantes con la situación actual.

- Cuando tratemos con recuerdos repetidos, puede resultar útil intentar tranquilizar a la persona, proporcionándole la seguridad de que esos eventos no son experiencias ni amenazas actuales. Las garantías verbales pueden resultar insuficientes si el adulto con síndrome de Down tiene dificultad para comprender los conceptos temporales. Para sortear este obstáculo, es necesario proporcionarle un esquema cronológico visual, basado en sus propias fotografías a diferentes edades. Entonces podrá ver que la fotografía de sí misma, en el momento del suceso del pasado, es diferente de su fotografía actual, lo que tal vez le proporcione cierto sentido de entendimiento y de alivio.

Es imprescindible reconocer que los sentimientos de la persona con respecto a los acontecimientos del pasado son aún muy reales, especialmente cuando se posee la capacidad de revivir la experiencia. Esto también puede brindar la oportunidad para resolver los sentimientos que quedaron sin resolver con respecto a sucesos del pasado.

2.4.2. Ventajas y desventajas de la memoria visual

La mayoría de los adultos con síndrome de Down poseen buena memoria para recordar a las personas, los lugares y los acontecimientos del pasado. Esta memoria es de naturaleza preferentemente visual, podría incluso describirse como “memoria fotográfica”. Recuerdan hechos del pasado con detalle gráfico, como si estuvieran viendo una fotografía o una película. Los familiares suelen quedarse asombrados por el detalle de los acontecimientos recordados. Por ejemplo, el recuerdo de una reunión familiar puede incluir no sólo a quiénes vinieron y lo que pasó, sino detalles tan minuciosos como el color y el tipo de vestimenta de las personas, la música que sonó, etc. Los acontecimientos rememorados pueden haber sucedido 20 ó 30 años antes, y ser aún muy nítidos. En el recuadro 2 se reproducen las consideraciones y recomendaciones de McGuire y Chicoine (2009) relativas a este tipo de memoria, con sus ventajas e inconvenientes.

2.4.3. Otros problemas

a) Trastorno de Estrés Postraumático

Las personas con síndrome de Down que vuelven a experimentar sucesos del pasado pueden ser mucho más vulnerables a sufrir el trastorno

de estrés postraumático. Éste es un estado de ansiedad del que se oye hablar mucho durante las épocas de guerra, puesto que afecta a muchos soldados que han estado combatiendo. Los soldados afectados ven escenas o visiones retrospectivas súbitas e inesperadas (“flashbacks”), que implican volver a experimentar de forma incontrolada uno o varios sucesos traumáticos acaecidos en el combate, acompañados por toda la ansiedad y por todo el miedo experimentados en el momento del suceso original. Para aquéllos que tienen trastorno de estrés postraumático más severo, estas experiencias retrospectivas se suelen producir durante un largo periodo de tiempo, tras haber regresado de la guerra. Además de a los veteranos de guerra, esta condición puede afectar a cualquier persona que haya experimentado un acontecimiento traumático, como un crimen o un accidente violentos.

Hay dos componentes que pueden complicar el trastorno de estrés postraumático en las personas con síndrome de Down (v. capítulo 18). En primer lugar, pueden tener más dificultades para entender que los sucesos del pasado pertenecen de hecho al pasado. Puede intensificar los sentimientos negativos que experimentan a causa de la experiencia retrospectiva. Esto puede aplicarse asimismo a algunas personas de la población general, pero muchas de ellas entienden

hasta cierto punto que dicha experiencia es sólo un recuerdo vívido, mientras que la persona con síndrome de Down puede sentir realmente que está reviviendo una pesadilla una y otra vez. En segundo lugar, resulta ya bastante difícil para las personas de la población general comunicar el origen de sus experiencias traumáticas, con el fin de obtener ayuda, pero esto puede resultar aún más difícil para las personas con síndrome de Down, quienes pueden continuar siendo victimizadas por la experiencia previa.

b) Fobias

Si somos capaces de comprender la tendencia que tienen las personas con síndrome de Down a volver a experimentar los recuerdos del pasado, entenderemos también una de las razones por las que pueden desarrollar ciertas fobias (v. capítulo 18). Una fobia es un temor a un objeto o a una situación específicos que, cuando se está expuesto a ellos, suelen provocar ansiedad intensa y una respuesta de rechazo. Resulta fácil imaginar cómo una fuerte experiencia negativa provocará una repetición visual de ese recuerdo, junto con las mismas emociones y experiencias intensas que se vivieron en la experiencia original. Son comunes las fobias por miedo a ciertos animales o a las tormentas. Típicamente, cada encuentro, o cada encuentro real o imaginario, con un animal temido o con una tormenta, abocarán a una repetición de la experiencia original. Algunas personas con síndrome de Down se convierten en una especie de “vigilantes del tiempo”, porque siguen muy de cerca los partes meteorológicos. En situaciones extremas, estos temores pueden resultar contraproducentes si comienzan a interferir con otras actividades importantes de sus vidas.

c) Problemas para relacionarse con los demás

Si un amigo o familiar se vuelve atrás y no nos ayuda en algo que había prometido que haría, podemos sentirnos inclinados a tratarlo con cierta

frialdad la próxima vez que lo veamos. Por lo general, sin embargo, no dejamos que nuestros sentimientos heridos afecten a nuestra relación durante mucho tiempo, a menos que la otra persona haya hecho algo realmente horrible y no lo enmienda. Para las personas con síndrome de Down, es relativamente frecuente que los recuerdos de los desaires, reales o imaginarios, afecten al modo en que después reaccionarán ante los demás. Una vez más, esto puede ser positivo o negativo, dependiendo de la naturaleza del hecho.

En el lado de las ventajas, podemos utilizar su memoria visual respecto de sus familiares cercanos para ayudarlas a aliviar el dolor de una pérdida: repasar fotos de eventos en las que aparezca un ser querido, especialmente si estos eventos fueron muy positivos, facilitará que el individuo sienta como que está de nuevo con ese ser querido.

d) Recuerdos de películas, programas de televisión, y música

Muchas personas con síndrome de Down ponen sus películas y sus DVDs favoritos una y otra vez. No nos debe sorprender porque, en primer lugar, tienden a tener rutinas y a repetir sus actividades; en segundo lugar, el medio visual es muy fuerte; en tercer lugar, el límite entre la realidad y la fantasía es más difuso. Por consiguiente, al igual que los niños, pueden experimentar un programa de televisión o una película con mayor realidad de lo que lo hacen los adultos de la población general. Esto podría ayudar a explicar por qué tantas personas con síndrome de Down hablan con la pantalla durante la proyección de un programa de televisión o de una película. Es posible que sientan que están interactuando realmente con los personajes del programa o de la película.

También algunas pueden recordar ciertas películas o ciertos programas de televisión con detalles muy vívidos. Es como si fueran capaces de “grabar en vídeo” la película o el programa de

televisión en sus propias memorias, y después reproducirlos a voluntad. Lo que resulta curioso es que las escenas memorizadas del programa de televisión o de la película pueden convertirse en un recuerdo como otro cualquiera. Como consecuencia de ello, pueden experimentar dicha reproducción como si estuviera sucediendo realmente en ese momento.

La grabación y la reproducción mental de las películas o de los programas de televisión pueden tener ciertos resultados muy interesantes. Como sucedería con cualquier otro recuerdo positivo, volver a traer a la memoria una película o un programa de televisión puede resultar muy entretenido durante el tiempo libre. También puede resultar reconfortante volver a representarse ciertas películas alegres y agradables, o un programa de éstos que levantan el ánimo.

Por desgracia, el recuerdo de una película o de un programa negativos puede ocasionar experiencias traumáticas. Aunque a muchos adolescentes y a muchos adultos con síndrome de Down “les encantan” las películas de miedo o las violentas, otros se quedan traumatizados con este tipo de películas. Es decir, incluso cuando se sientan atraídas por las películas de miedo, pueden resultar afectadas por éstas.

¿Qué se debe y qué no se debe hacer sobre el visionado repetido de películas y la repetición mental de las películas y programas de televisión? McGuire y Chicoine (2009) ofrecen recomendaciones muy prácticas que ayudan a adoptar criterios responsables y útiles.

Bibliografía

- Amor Pan JR. *Sexualidad y personas con síndrome de Down*. Canal Down21, 2003. En: http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=article&id=1304%3Apropuesta-de-la-orientacion&catid=206%3Asexualidad&Itemid=2160&showall=1
- Bain B. Hablar de la sexualidad con mi hijo. Canal Down21, 2005. En: <http://www.down21.org/>
- Brickell C, Munir K. El duelo y sus complicaciones en las personas con discapacidad intelectual. *Harvard Rev Psychiat* 2008; 16: 1-12.
- Buckley S, Bird G, Sacks B. *Vivir con el síndrome de Down. Una introducción para padres y profesores*. Perera, J. (Director de la traducción al español). ASNIMO. CEPE. Madrid 2005.
- Cabezas D, González J. El proyecto “Domus” de Vida Independiente. Fundación Síndrome de Down de Madrid. *Madrigal*. Septiembre 2007.
- Canal Down21. *El principio de Dennis*. Editorial Mayo 2007.
- Canal Down21. *Programas de salud para adultos con síndrome de Down*. 2002. En: http://www.down21.org/salud/salud/progr_salud_adultos.htm
- Canals G. Proyecto Aura – Habitat. *Revista Síndrome de Down* 20:105-110, 2003
- Candel I. (Dir.). *Atención Temprana. Niños con síndrome de Down y otros problemas de desarrollo*. FEISD. Madrid 2003.
- Cattell RB. *Abilities: Their Structure, Growth and Action*. Houghton Mifflin. Boston. 1971.
- Chicoine B, McGuire D. *Crecimiento y envejecimiento: bienestar mental y físico en adultos con síndrome de Down*. 36ª Conferencia del National Down Syndrome Congress. Boston, 11-13 de julio 2008
- Couwenhoven T. *Teaching children with Down syndrome about their boundaries and sexuality*. Woodbine House, Bethesda 2007.
- Cunningham C, Glenn S. Self-awareness in young adults with Down syndrome: I. Awareness of Down syndrome and disability. *Int J Disabil Develop Educ* 2004; 51; 335-361.
- De Graaf G, van Hove G, Haveman M. More academics in regular schools? The effects of regular versus special school placement on academic skills

- in Dutch primary school students with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2013; 57: 21-38.
- Devenny D, Matthews A. Regression: atypical loss of attained functioning in children and adolescents with Down syndrome. *Int Rev Res Develop Disabil* 2011; 41: 233-264. En español: *Síndrome de Down: Vida adulta* 2012; 4 (num 10, febrero). (<http://www.down21materialdidactico.org/revistaAdultos/revista10/index.html>)
- Devenny D, Kittler P, Sliwinski M, Krinsky-McHale. Episodic memory across the lifespan of adults with Down syndrome. En: Rondal JA, Rasore-Quartino A, Soresi S (eds). *The Adult with Down Syndrome*. Wuhrr Publishers Ltd. London 2004.
- Devenny DA. The contribution of memory to the behavioural phenotype of Down syndrome. En: *Down Syndrome: Neurobehavioural Specificity*. ed. Rondal JA, Perera J. John Wiley & Sons, 2006.
- Esbensen AJ, Seltzer MM, Graus MW. Estabilidad y cambios en la salud, las habilidades funcionales y los problemas de conducta en adultos con y sin síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*. 25:90-106, 2008.
- FEAPS Madrid. *Buenas prácticas en situaciones de duelo en personas con retraso mental*. Colección FEAPS Madrid. 2001
- FEISD. *El preparador laboral: perfil profesional*. Madrid 2005
- Flórez J. Depresión y regresión en el síndrome de Down: apuntes para una teoría patogénica. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2014 (junio). En: <http://www.sindromedownvidaadulta.org/revista-de-adultos-n-17-junio-2014/articulos-no17/depresion-y-regresion-en-el-sindrome-de-down-apuntes-para-una-teoria-patogenetica/>
- Fundación Proyecto Aura. *Vida y empleo con apoyo*. Barcelona 2011.
- Garvía B. Síndrome de Down: Relaciones afectivas y sexualidad. *Fundació Catalana Síndrome de Down*. Barcelona 2011..
- Garvía B, Ruf P. La vida en pareja con el síndrome de Down. *SD Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down* 2014; 18: 13-17.
- González J. Proyecto Domus. *Vida Independiente con apoyo*. Fundación Síndrome de Down de Madrid. *Madrigal*. Junio 2008
- Illán N. *El proyecto Vivienda Independiente*. Una alternativa de vida autónoma e independiente para las personas con discapacidad psíquica. Fundación Síndrome de Down de Murcia. Murcia. 2005
- Illán N, Esteban P. Proyecto vivienda independiente: una alternativa de vida adulta para las personas con discapacidad psíquica. En: *Educación para la vida. I Congreso Nacional de Educación para personas con síndrome de Down*. Publicaciones Obra Social y Cultural CajaSur. Córdoba. 2003
- Jordán de Urries B. Empleo con apoyo, empleo integrado. En: *El acceso al empleo y a la universidad de las personas con discapacidad*. Casado R, Cifuentes MA. (Coord.). Universidad de Burgos. Burgos 2003
- Kumin L. *Helping children with Down Syndrome to Communicate Better. Speech and Language Skills for Ages 6-14*. Woodbine House, Bethesda 2008.
- Larrain MI. *Caminando juntos. Herramientas para el desarrollo integral de la persona con síndrome de Down*. Fundación Chilena para el Síndrome de Down. Complementa. Santiago 2013.
- McGuire D, Chicoine B. La memoria en los jóvenes con síndrome de Down. Aspectos positivos y negativos. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 5-13.
- McGuire D, Chicoine B. *Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales*. Fundación Iberoamericana Down21, Santander 2010. En: <http://www.down21materialdidactico.org/librobienestarmental/index.html>
- Rasmussen SA, Whitehead N, Collier SA, Frías JL. Establecer un programa de investigación de salud pública para el síndrome de Down. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A : 2998-3010, 2008. (Canal Down21. Resumen del mes. Febrero 2009. En: <http://www.down21.org/revista/2009/febrero/resumen.htm>
- Rondal JA, Edwards S. *Language in Mental Retardation*. Whurr Pub, London 1997.
- Rondal JA, Buckley S. (eds.). *Speech and Language Intervention in Down Syndrome*. Whurr Pub, London 2003.
- Ruiz E. Programa de educación emocional para niños y jóvenes con síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down* 2004; 21:84-93.

- Ruiz E. La transición entre etapas educativas de los alumnos con síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down* 2006; 23:2-13.
- Ruiz E, Flórez J. Características psicológicas y evolutivas de las personas adultas con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 2: 36-44.
- Ruiz E. Iniciación de la educación afectivo-sexual. *Curso Básico Síndrome de Down*. Fundación síndrome de Down de Cantabria. 2011. En: <http://www.downcantabria.com/cursobasico/material-curso/100100.pdf>
- Simons JA. Transición de la escuela a la vida adulta. *Revista Síndrome de Down*. 2008; 25:165-178.
- Skotko BG, Levine SP, Goldstein R. Self-perceptions from people with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011; 155A(10): 2360-2369
- Troncoso MV. Orientación cristiana en la educación sexual. En: <http://www.downcantabria.com/articuloE4.htm>
- Van Gameren-Oosterom HBM, Fekkes M, Reijneveld SA, Oudesluys-Murphy AM, Verkerk PH, Van Wouwe JP, Buitendijk SE. Practical and social skills of 16-19-year-olds with Down syndrome: Independence still far away. *Res Develop Disabil* 34: 4599-4607, 2013
- Worley G, Crissman BG, Cadogan E, Milleson C, Adkins DW, Kishnani PS. Down syndrome disintegrative disorder: new-onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with Down syndrome. *J Child Neurol* DOI: 10.1177/ 0883073814554654.

El envejecimiento en las personas con síndrome de Down

El envejecimiento en las personas con síndrome de Down

I. EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

I. Introducción

La mejora de las condiciones de salud y educación ha incrementado la calidad de vida y, por consiguiente, la longevidad de la población general y de las personas con discapacidad intelectual en particular, como es el caso de las personas con síndrome de Down.

Hace 50 años, la esperanza de vida de las personas con síndrome de Down se situaba alrededor de los 25 años de edad. Hoy se encuentra en edades próximas a los 60 como media. Esto se debe a que han mejorado sustancialmente no sólo las condiciones de salud sino también las sociales y educativas en general, lo que ha permitido aumentar las oportunidades de mejora de las competencias comunicativas, cognitivas, sociales y emocionales.

El estudio de Esbensen et al. (2008) aporta datos muy significativos sobre el bienestar de los adultos con síndrome de Down, tanto en el comienzo como mediada la etapa de su adultez. Los adultos jóvenes de hoy presentan unas características muy distintas a los de hace unos diez o veinte años, lo cual va a condicionar positiva y significativamente la forma y el modo de envejecer. Algunas de las razones que justifican esto

último han sido citadas en el capítulo anterior y se resumen a continuación.

- a) En su mayoría han seguido programas de salud, lo que implica la realización de revisiones periódicas y controles que garantizan una pronta detección de problemas que hasta ahora eran muy frecuentes en las personas mayores con discapacidad intelectual, y con síndrome de Down en particular. Por ejemplo, los trastornos sensoriales de visión y audición, trastornos endocrinos (especialmente los tiroideos y de obesidad) y los cardiovasculares.
- b) Los programas de atención temprana, centrada en la familia, han empoderado a ésta para dirigir la salud y educación del niño desde los primeros años.
- c) Muchos de las personas han acudido a escuelas de integración escolar y/o escuelas inclusivas en un entorno normalizado y se les ha estimulado para ser autónomos en la medida de sus capacidades, así como para tener una vida más abierta y potenciar las relaciones interpersonales. También en algunas escuelas especiales se ha incorporado una visión abierta sobre la potencialidad del niño y del

joven con síndrome de Down, que ha hecho cambiar su programación pedagógica.

- d) Cada vez hay más personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales que han tenido la oportunidad de acceder a un puesto de trabajo que, en su modalidad más integradora, se realiza en un entorno normalizado, adaptado a sus capacidades cognitivas y a sus habilidades manipulativas, en una empresa ordinaria siguiendo programas de Empleo con Apoyo. La vida laboral significa para estas personas la oportunidad de desarrollar aspectos clave para su vida en todos los ámbitos, y esto significa que refuerza su autoestima y sentimiento de competencia (Canals y Domènech, 1991, 1999; Canals, 2003; Fundación Proyecto Aura, 2011).
- e) Gran parte de ellos siguen participando en programas de formación continuada para adultos, así como en actividades de ocio y deporte bajo su libre elección, favoreciendo de esta manera las relaciones sociales y posibilitando llevar una vida afectiva satisfactoria y un estilo de vida saludable.

Todo ello significa que actualmente, en general, nos encontramos con jóvenes muy preparados académica y profesionalmente para desempeñar las tareas laborales con responsabilidad y eficacia, así como para abrirse camino en otros ámbitos como son la vida independiente, las relaciones afectivas, la formación cultural, aficiones, deporte, etc. En definitiva, las personas adultas con discapacidad intelectual tienen la oportunidad de desarrollar sus capacidades y habilidades y, con ello, un proyecto de vida estimulante y activo. Esto significa que la evolución de su vida adulta y transición a su envejecimiento tendrá características distintas a las que hasta hace muy poco describían la mayoría de los estudios.

Actualmente, el proceso de envejecimiento de las personas con síndrome de Down es posible plantearlo desde una visión más positiva, dado que, a pesar de que en general exista un declive

natural, lento pero precoz, éste no tiene por qué ir acompañado de demencia ni de la enfermedad de Alzheimer en todos los casos (Devenny et al., 1996; Zigman et al. 1993).

Asimismo, el proceso de envejecimiento de las personas con síndrome de Down dependerá del éxito alcanzado respecto a la adaptación del entorno, en función de las circunstancias de cada individuo, para que pueda seguir manteniendo su calidad de vida gracias a los apoyos recibidos (Baltes y Baltes, 1990). Dicho proceso ha dado lugar a la aparición de nuevas necesidades que afectan, no sólo a las personas con discapacidad intelectual, sino también a sus familias, con repercusiones tanto en la calidad de vida individual como familiar (Navas et al., 2014). El reconocimiento del lógico proceso de envejecimiento en los familiares (especialmente, los padres), el cambio de actividades para promover la autonomía personal y el conocimiento de las necesidades de los familiares con alguna persona afectada por discapacidad intelectual, son elementos de análisis importantes que deben tenerse en cuenta.

Por ello, en España, en los últimos años, se han desarrollado algunos documentos orientados a identificar las necesidades y diseñar programas de promoción de la salud para las personas con discapacidad intelectual. Citamos, como ejemplos, el II Plan de Acción para personas con síndrome de Down en España 2009-2013, de Down España; el Informe SENECA (Novell et al., 2008); el Libro Blanco del Envejecimiento Activo (2011) del IMSERSO. Las líneas prioritarias de actuación de administraciones y organizaciones deben ir encaminadas a promover programas de promoción de hábitos de vida saludable, transición a la etapa de la jubilación, oportunidades de ocio y el desarrollo de centros de día adecuados a las necesidades de estas personas que están envejeciendo y que deben seguir disfrutando de los servicios comunitarios con los apoyos necesarios para una óptima calidad de vida en todas sus dimensiones (Schalock y Verdugo, 2002; Schalock et al., 2008; Navas et al., 2014).

Las personas mayores con síndrome de Down, como la población general, a medida que envejecen experimentan cambios a nivel biológico, psicológico y social asociados a la edad. Ello repercute necesariamente en las familias, las cuales se ven afectadas no sólo por el proceso de envejecimiento de las personas con discapacidad intelectual sino por el suyo propio.

En cuanto a cambios biológicos, aunque se trata de un proceso individual, los problemas de salud propios de la edad de las personas con síndrome de Down son más evidentes. Sin olvidar la variabilidad que caracteriza a este colectivo, estas personas presentan unas condiciones de salud específicas (por ejemplo, problemas cardíacos, disfunciones tiroideas, anomalías del tracto intestinal, apnea del sueño, diabetes y obesidad, entre otras) (National Down Syndrome Society, 2013; Glasson et al., 2013; Tenenbaum et al., 2012; Chicoine y McGuire, 2010). El riesgo de padecer ciertas alteraciones físicas o psicológicas puede incrementarse por la exposición a una serie de situaciones y prevenirse, en gran medida, si se siguen unos hábitos de vida saludables (dieta baja en hidratos, azúcar o grasas, ejercicio físico, regularidad del sueño, etc.). El estilo de vida de la persona tendrá un efecto directo en el bienestar físico de la persona (Schalock y Verdugo, 2002; Flórez, 2013) y, en consecuencia, podrá incrementar el riesgo o el impacto de las enfermedades asociadas a la edad.

Asimismo, el bienestar emocional de las personas con síndrome de Down en su proceso vital condicionará en gran medida que puedan disfrutar de una vejez como etapa positiva y satisfactoria. Sin embargo, puede verse afectado por todos aquellos factores o situaciones vitales que pueden provocar cambios psicológicos y socioconductuales, como los factores estresantes ya citados en el capítulo anterior que, en ocasiones, pueden precipitar la aparición de un problema de salud mental o del comportamiento. Los problemas de salud mental pueden ejercer una influencia negativa y provocar cambios tanto a nivel cognitivo como emocional

(Thorpe et al., 2000) (v. capítulos 16-18). Resulta especialmente difícil realizar un preciso diagnóstico de los problemas de salud mental en las personas con discapacidad intelectual precisamente por el efecto “eclipsador” de la misma discapacidad (Reiss et al., 1982). El diagnóstico resulta más complejo todavía en estas personas cuando los cambios se asocian al proceso de envejecimiento. Es importante, por ello, mejorar la detección y evaluación de aquellos aspectos de salud mental tales como la depresión, la ansiedad o la demencia en las personas con síndrome de Down que envejecen. Este apartado será analizado detenidamente más adelante.

A medida que las personas se hacen mayores se van acentuando ciertas dificultades que variarán mucho en función de las condiciones de vida que hayan tenido. La interacción de los factores biológicos, psicológicos y sociales es lo que determinará la calidad de vida de las personas con síndrome de Down que envejecen. Interesa, pues, conocer y describir las características de su envejecimiento porque es ya una realidad en nuestra sociedad.

2. Cambios neuropsicológicos propios del proceso de envejecimiento en la población general

También en la población general aparecen cambios neuropsicológicos, además de los físicos, que son propios del proceso de envejecimiento. Existen múltiples factores que contribuyen al envejecimiento cerebral de un individuo y modifican, por tanto, su perfil cognitivo y comportamental (Bruna et al., 2011). Mientras que algunos influyen de manera negativa, precipitando el deterioro cognitivo del envejecimiento normal, otros, en cambio, pueden suavizar o enlentecer sus efectos (Bruna et al., 2011).

Los principales indicadores neuropsicológicos propios del proceso de hacerse mayor de la población general nos sirven de referencia para

identificar los distintos cambios cognitivos, conductuales y emocionales en las personas con síndrome de Down, ya que a veces son difíciles de detectar. Por ello vamos a describir brevemente las características neuropsicológicas del proceso de envejecimiento en la población general.

2.1. Funcionamiento cognitivo

A pesar de que es marcadamente individual y depende de la calidad con que se ejerciten las distintas funciones, el proceso de envejecimiento suele afectar principalmente a la *memoria*, el *lenguaje*, las *habilidades visoespaciales* y *visuoconstructivas*, las *funciones ejecutivas* y las *praxias*. Algunas de estas funciones van declinando progresivamente a lo largo de toda la vida adulta, otras se mantienen hasta etapas muy tardías y finalmente existen algunas que no sólo no se deterioran, sino que incluso mejoran con el paso del tiempo, como sería, por ejemplo, el lenguaje (Junqué y Barroso, 2009).

En cuanto a la *memoria*, las tareas de recuerdo libre sin pistas declinan con la edad mientras que las tareas de memoria por reconocimiento (con pista) se mantienen. La capacidad de almacenamiento se halla conservada. Se conserva también la memoria a corto plazo y la recuperación de memoria a largo plazo. La capacidad para registrar nueva información —aprendizaje— se deteriora en cierto modo ya que puede retener prácticamente la misma información nueva que los jóvenes, pero para ello deberá emplear un mayor número de ensayos o más tiempo. El cambio principal que se produce es la dificultad de recuperar información aprendida, no la habilidad de aprender. En este sentido y derivado de ello, hablamos de olvido benigno o de alteración de memoria asociado a la edad. El deterioro más frecuente se aprecia más en la memoria episódica que en la semántica, y las dificultades se encuentran con mayor frecuencia en las fases de adquisición y evocación espontánea de la información que en su consolidación.

El decremento de la memoria asociado a la edad puede tener muchas causas. El más común es el deterioro córticosubcortical frontal con afectación ténporomedial (Haaland et al., 2003) cuyo rasgo principal es el déficit de consolidación de la información y aprendizaje. Las estructuras temporales mediales, como son el hipocampo y el córtex entorrinal, sufren un deterioro evidente, y también degeneran diversas conexiones cerebrales, como lo demuestran los estudios llevados a cabo mediante la técnica de DTI (Diffusion Tensor Imaging). El decremento en la velocidad de procesamiento mental está también relacionado con la degeneración de la sustancia blanca y, probablemente, con la pérdida de la eficiencia de las sinapsis (Junqué y Barroso, 2009).

El *lenguaje* es la función mejor preservada en el envejecimiento normal y, por el contrario, su trastorno constituye una de las principales manifestaciones de demencia en la enfermedad de Alzheimer. En el envejecimiento normal se han observado alteraciones en aspectos semánticos de recuperación de palabras, mientras los aspectos fonológicos, léxicos y sintácticos permanecen intactos. Algunas capacidades, como el vocabulario, no sólo no decrece sino que aumentan en el envejecimiento no patológico. Tareas como la recuperación de palabras en tareas de denominación no declinan con la edad cuando el acceso a la información léxico-semántica es inconsciente o automática. En cambio, resulta evidente la presencia leve de anomia cuando el habla es espontánea.

Las *habilidades visoespaciales* tienden a declinar con la edad, en gran parte debido a la influencia de los sistemas visual, perceptivo y de memoria que, además de la velocidad, influyen en el rendimiento en las pruebas. La discriminación de caras, orientación de líneas, aprendizaje visoespacial y tareas de cognición espacial como la rotación mental se deterioran con la edad. También las *habilidades visuoconstructivas* tienden a declinar. Asimismo, con el envejecimiento aparecen dificultades en la formación de conceptos sobre todo en tareas que usan materiales no verbales.

Las *capacidades ejecutivas* como son la solución de problemas también disminuyen. Se observa un síndrome disejecutivo caracterizado por la disminución de la flexibilidad en manejar estrategias para codificar y decodificar información, aparición de problemas de organización, de resolución de problemas, inhibición y autorregulación, rigidez mental y abstracción, con reducción de la memoria prospectiva y la memoria operativa o de trabajo. El déficit de atención y el enlentecimiento mental desempeñan un papel crucial en el deterioro de muchas habilidades cognitivas relacionado con la edad (Junqué y Barroso, 2009). La mayoría de las tareas propias del córtex prefrontal decrecen notablemente; ello está relacionado con el deterioro estructural y funcional detectado en los estudios post-mortem y en neuroimagen estructural y funcional. Por eso se ha llegado a defender la “hipótesis frontal del envejecimiento” (Dempster, 1992; West, 2000). Otras explicaciones proponen que, en conjunto, el deterioro cortical frontal, la degeneración de estructuras subcorticales como el núcleo caudado y la afectación de la sustancia blanca que conecta estas estructuras, son responsables de la mayor parte de los cambios cognitivos en la vejez (Tisserand y Jolles, 2003; Sullivan y Pfefferbaum, 2006).

También se ha descrito un declive en la longitud del paso de la marcha, de los movimientos de balanceo de los brazos al caminar, dificultades en levantarse del suelo o de una silla y afectación de los reflejos posturales. Estas disfunciones motoras están relacionadas con la degeneración del sistema dopaminérgico. Además de la pérdida neuronal, existe una marcada disminución del volumen nucleolar de las células de la sustancia negra que puede explicar el declive de la vía nigroestriada (Junqué y Barroso, 2009).

A pesar de lo que generalmente se describe en relación al declive cognitivo en las personas que envejecen, existen algunos sujetos que a edades avanzadas preservan sus capacidades cognitivas. Esto es debido a la “reserva cerebral” que es la capacidad (tamaño cerebral o número de sinapsis)

que permite no llegar a la expresión clínica de trastorno dado que el cerebro intenta activamente adaptarse al declive usando estrategias de procesamiento cognitivo compensatorias (Stern, 2007).

El conjunto de déficits descritos aparece en el envejecimiento normal de manera muy leve. Estas dificultades no interfieren habitualmente en el desarrollo de la vida normal y diaria del individuo mayor. Sin embargo, cuando la integridad funcional se ve afectada por la aparición de alteraciones cognitivas se debe sospechar de la presencia de un posible envejecimiento patológico.

2.2. Cambios conductuales y emocionales

Los indicadores más destacables de cambios conductuales en el proceso de envejecimiento normal son la *apatía y la inactividad, disminución en el nivel de atención, interés y motivación por las cosas, disminución en la iniciativa y en la velocidad en el procesamiento de la información*. A veces, se observa cierta pérdida de habilidades previamente adquiridas y ejercitadas. Respecto a los indicadores de los cambios en el estado emocional, se mencionan cierta *irritabilidad, cambios de humor y labilidad emocional, y ciertos trastornos adaptativos y de relación*.

3. Cambios neuropsicológicos del proceso de envejecimiento en las personas con síndrome de Down

Durante mucho tiempo, los estudios en torno a las personas con síndrome de Down se han centrado en investigar la trayectoria de desarrollo de las manifestaciones cognitivas, biológicas y las conductas adaptativas hasta entrada la adultez, pero no se llegaba a describir el proceso de envejecimiento como tal.

Está bien comprobado que envejecen antes que el resto de la población y, además, la probabilidad de desarrollar un envejecimiento patológico

prematureo es alto, ya que tienen mayor riesgo de sufrir la enfermedad de Alzheimer debido, entre otras, a razones de naturaleza neurobiológica que después serán comentadas (Ward, 2004). Sin embargo, las características que se observan en la arquitectura y en la función del sistema nervioso de las personas con síndrome de Down varían extraordinariamente de una persona a otra, tanto en su ubicación dentro del cerebro como en la extensión o intensidad con que se manifiestan (como se ha descrito en capítulos anteriores). Esto origina una enorme variabilidad en la manifestación neuropsicológica en esta población y en el desarrollo de algunos de sus procesos cognitivos a lo largo de los años.

En la última década se ha avanzado significativamente en el estudio neuropsicológico del proceso de envejecimiento en las personas con discapacidad intelectual, en general, y en las personas con síndrome de Down, en particular. En la población con síndrome de Down, dado el retraso cognitivo de base que presentan, es imprescindible establecer su línea base de funcionamiento cognitivo para cada persona en particular y hacer el seguimiento evolutivo para poder determinar el inicio de un posible deterioro (Devenny et al., 2000; Fernández-Olaria, 2011). Esto se explicará más adelante en este mismo capítulo.

En general, los principales indicadores neuropsicológicos propios del proceso de envejecimiento de la población general nos sirven de referencia para identificar los distintos cambios cognitivos, conductuales y emocionales que, a veces en fases iniciales de un posible deterioro, pueden ser muy sutiles y difíciles de detectar en las personas con síndrome de Down. Por ello, como hemos indicado, es imprescindible conocer el nivel basal de cada sujeto para poder hacer el seguimiento a lo largo del proceso de “hacerse mayor” y programar la intervención más adecuada.

La cuestión fundamental a tener en cuenta es: ¿Cuáles son las necesidades de las personas que se verán afectadas por los cambios físicos, psicológicos

y sociales asociados a la edad, y cómo habremos de proporcionar los apoyos necesarios en el medio más habitual? Es cierto que las personas con síndrome de Down envejecen más precozmente y que tienen mayor probabilidad de desarrollar un envejecimiento patológico, así como un mayor riesgo de presentar determinados problemas de salud, deterioro funcional y cognitivo. Sin embargo, el envejecimiento general en esta población dependerá de las características particulares de cada persona, y, sobre todo, de cómo haya transcurrido su vida en general y la de adulto en particular. Por tanto, en esencia, todo lo que se está aplicando a la población general que envejece en relación a una atención sanitaria y terapéutica especializada, también debe aplicarse a la población con síndrome de Down, mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas y/o cambios relacionados con el proceso de envejecimiento.

Son varias las cuestiones que se plantean sobre el modo en que se desarrolla el proceso de envejecimiento en las personas con síndrome de Down; de ahí la necesidad de estudiar esta nueva etapa para poder describir las características que presenta dicho proceso. Algunos estudios han comprobado que las personas con síndrome de Down presentan, en su madurez, un perfil neuropsicológico particular (Kittler et al., 2006; Menghini et al., 2011). Por ello, el proceso de envejecimiento será complejo de predecir dado que su funcionamiento cognitivo general no se mantiene constante a lo largo de la vida (Fernández-Alcaraz, 2013), y son el resultado de la interacción de factores biológicos, cognitivos, conductuales y sociales. A ello debe añadirse el declive cognitivo que se produce de forma más temprana y rápida, comparado con el de otros grupos de personas con discapacidad intelectual (Dykens et al., 2000; Das et al., 1995). Por todo ello, cabe afirmar que el perfil neuropsicológico es idiosincrático en el síndrome de Down.

Fernández-Alcaraz (2013), en su estudio realizado con un grupo de 33 adultos con síndrome de Down a lo largo de 4 años, manifiesta que los

cambios que experimentan en su funcionamiento cognitivo, al menos durante las fases tempranas y medias de la vida adulta, son similares a los de la población general. Observa que las habilidades de los adultos relacionadas con la inteligencia cristalizada (influidas por la experiencia) mejoran con el avance de la edad, mientras que las relacionadas con la inteligencia fluida (relacionadas con factores biológicos) se mantienen estables o declinan ligeramente. Asimismo, como en otros estudios (Devenny y Krinsky-McHale, 1998; Devenny et al., 2000; Facon y Facon-Bollegier, 1997, 1999; Hawkins et al., 2003) los cambios relacionados con la edad en el envejecimiento no patológico son similares a los que experimenta la población general. Lógicamente, el grado de discapacidad intelectual influye directamente en el perfil neuropsicológico y en los cambios que experimenta a medida que avanza la edad. Esto significa que, a mayor nivel intelectual, les es más fácil poder extraer mayor beneficio de los aprendizajes y experiencias que han ido acumulando durante su infancia y adolescencia, y ello da lugar a que durante su vida adulta sean menos vulnerables al efecto que supone “hacerse mayor”. Además, Fernández-Alcaraz (2013) constata que tienden a mantener las funciones cognitivas de manera estable hasta al menos los 45-50 años de edad. Al igual que lo apreciado en otros estudios, esta edad podría ser el momento aproximado en el que las personas con síndrome de Down empiezan a experimentar un declive más acentuado (Devenny et al., 1996; Perkins y Small, 2006).

A medida que avanzan en edad, se producen ciertos cambios cognitivos, principalmente en la memoria, atención y funciones ejecutivas, reflejo de los cambios neurobiológicos propios del mismo proceso de envejecimiento, y que difieren enormemente tanto cualitativa como cuantitativamente de lo que sería un envejecimiento patológico (demencias y enfermedad de Alzheimer). Sin embargo, los primeros cambios que suelen aparecer en las personas con síndrome de Down y que a veces son difíciles de precisar son los cambios de tipo emocional y conductual

(Ball et al., 2006, 2008). Ghezzi et al. (2014) comprobaron que las personas con síndrome de Down por encima de los 40 años presentan un cierto declive tanto en las funciones neuropsicológicas como en las habilidades adaptativas, si se las compara con otro grupo de personas más jóvenes; y esto se nota en particular en las habilidades de lenguaje y memoria a corto plazo, las funciones del lóbulo frontal, en las habilidades visuo-espaciales y en la conducta adaptativa. Observaron que, con el envejecimiento sin demencia, declinaba la comprensión verbal, había más aislamiento social, pérdida de interés y mayor cansancio en las tareas cotidianas.

El declive cognitivo progresivo asociado a la edad en adultos con síndrome de Down sin demencia se caracteriza por las dificultades en la *memoria episódica* (Hon et al., 1998; Pyo et al., 2010), aunque no se conoce cuándo se inician estos déficits y si dicho declive acelera su proceso o se mantiene a lo largo del ciclo vital (Pennington et al., 2003). Asimismo, parece que la disociación observada entre memoria explícita e implícita y el declive episódico ligado al avance de la edad es superior y más temprano en el caso del síndrome de Down (Pyo et al., 2010; Vicari, 2004; Vicari et al., 2007; Krinsky-McHale et al., 2005). Además, el declive será mayor a mayor grado de discapacidad intelectual (Fernández-Alcaraz (2013).

En relación a las *habilidades ejecutivas*, éstas se encuentran de base menos desarrolladas y, por ello, el declive es más evidente al avanzar la edad. También los cambios son mayores cuanto mayor es la complejidad de las tareas o la carga de memoria que suponen (Burt et al., 2005; Oliver, 2005). En el estudio realizado por Fernández-Alcaraz (2013) no se ha encontrado que el déficit ejecutivo relacionado con la edad sea de mayor magnitud que en otros grupos de discapacidad intelectual; pero esto difiere de lo descrito en otros estudios (Das y Mishra, 1995; Kittler et al., 2006; Rowe et al., 2006).

Las personas con síndrome de Down, quizás de la misma manera que la población general, a medida

que avanzan en edad suelen expresar comportamientos particulares relacionados con el propio proceso de envejecer. Comportamientos que ya de base muestran dificultades y, probablemente, a medida que se hacen mayores, se incrementan. Por ejemplo, una marcada preferencia por la rutina y una menor tolerancia ante las situaciones nuevas o improvisaciones, así como dificultades a la hora de planificar y realizar diferentes tareas en paralelo y/o alternar entre ellas. Muestran mayor dificultad en la flexibilidad mental y mayor frustración y enfado. Probablemente tendrán mayor dificultad en la autorregulación de las emociones y en el control del carácter, así como mayor retraimiento social.

A todo ello hay que añadir la presencia de algunos problemas de salud asociados al síndrome, que se imbrican y complican el desarrollo neuropsicológico propiamente dicho. Ciertos cuadros patológicos que se manifiestan en la primera infancia o a lo largo del ciclo vital, tienen consecuencias de distinta consideración cuando llegan a edades avanzadas (obesidad, osteoporosis, diabetes). Lo importante es la detección y tratamiento

tempranos para minimizar sus efectos negativos cuando llegan a ser mayores. Por ello, la provisión de cuidados de la salud de las personas con síndrome de Down debe hacerse siguiendo una perspectiva que abarque todo el ciclo vital para disminuir su impacto sobre la salud y la calidad de vida. Todo ello cobra mayor importancia cuanto más se desarrollen los programas de autonomía y vida independiente, situaciones en las que pueden disminuir el cuidado personal y preventivo de la salud y el cumplimiento terapéutico.

En resumen, conocer mejor los cambios neuropsicológicos que experimentan las personas con síndrome de Down a medida que envejecen permitirá desarrollar programas de intervención más ajustados a las características concretas de la población y, con ello, se beneficiarán mucho más. Por otra parte, conocer cómo evoluciona su perfil neuropsicológico a nivel cognitivo antes de que aparezcan los primeros signos de deterioro ayudará a desarrollar sistemas de detección precoz y medidas de prevención adecuadas.

II. DETERIORO COGNITIVO Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

I. Características generales

La enfermedad de Alzheimer se incorpora al envejecimiento prematuro propio del síndrome de Down con una frecuencia sensiblemente más elevada que en el resto de la población con o sin discapacidad (Flórez, 2010). A pesar de la gran heterogeneidad, la prevalencia en los adultos con síndrome de Down, según Esbensen et al., (2008), es de alrededor del 20% a la edad de 40 años y de 45% pasados los 55 años. Sin embargo, incluso pasados los 60 años sólo poco más de la

mitad de las personas con síndrome de Down (56%) presenta un diagnóstico de demencia, entendida ésta como un cuadro caracterizado por el deterioro intelectual global de curso progresivo debido a un proceso patológico crónico del cerebro y que implica una pérdida de las habilidades adaptativas (Esteba-Castillo et al., 2012). Se ha documentado que un 10-25% puede aparecer en edades comprendidas entre 40-49 años, un 20-50% en la década de los 50 y entre un 30-75% a partir de los 60 años (Hofman et al. 1991; Cooper, 1997; Holland et al., 1998; Van Dyke et

al. 1998; Tyrrell et al. 2001; Zigman, 2013). En un estudio, Coppus et al. (2006) llegaron a la conclusión de que a pesar del incremento exponencial de prevalencia con la edad en personas con síndrome de Down, la prevalencia de demencia no era superior a 25,6%. A pesar de la amenaza que supone la enfermedad de Alzheimer para este grupo de personas tan vulnerable a padecer esta enfermedad, hay algunos sujetos que no la desarrollan (Boada-Rovira et al., 2005; Head et al., 2007).

La enfermedad se caracteriza por una rápida evolución dado que se desarrolla en 4 ó 5 años, hasta llegar a la muerte. El envejecimiento patológico de estas personas se asocia a los procesos de demencia y combina desórdenes de las funciones cognitivas y del comportamiento, modificando también la personalidad (Fromage y Anglade, 2002; Esteba et al., 2012). Los estudios demuestran que el inicio de la demencia tipo Alzheimer en personas con síndrome de Down se manifiesta claramente por cambios emocionales y conductuales de tipo disejecutivo, es decir, por cambios en la personalidad y en el comportamiento (Niewenhuis-Mark, 2009; Adams y Oliver, 2012), así como cognitivos sobre todo en la memoria. Muchos de los cambios se asocian a la disfunción del lóbulo frontal (apatía, inhibición, irritabilidad) antes de que aparezca totalmente desarrollada la enfermedad (Ball et al. 2006; Urv et al., 2011).

Al igual que en la población general, las áreas cerebrales más afectadas en las personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer son la amígdala, el hipocampo y las áreas de asociación del lóbulo frontal, temporal y parietal. Pero como en el síndrome de Down el lóbulo frontal está menos desarrollado, la reserva cognitiva en esta área es menor y, en consecuencia, los primeros signos de deterioro serán el reflejo de la pérdida neuronal típica de la enfermedad.

La *Asociación Americana del Retraso Mental y la International Association for Scientific Study Intellectual Disabilities*, propuso los siguientes indicadores precoces como criterios diagnósticos de demencia en la discapacidad intelectual (AAMR, IASSID, 1998): cambios inesperados en comportamientos rutinarios; deterioro en las habilidades funcionales como el vestirse, lavarse, trabajar, etc.; deterioro de la memoria o dificultad para aprender nuevas rutinas y habilidades; trastornos afectivos; disminución del interés por actividades gratificantes; despertares nocturnos acompañados de problemas de orientación y convulsiones.

La National Down Syndrome Society (NDSS, 2013) de Estados Unidos ha publicado una guía en la que se destacan los síntomas característicos de cada una de las fases de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en este colectivo (inicial, intermedia y avanzada) y que se resume en la Tabla I.

Tabla I. Síntomas característicos de cada una de las fases de desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en el colectivo de personas con síndrome de Down.

FASE INICIAL

- Pérdida de memoria a corto plazo (dificultad para recordar acontecimientos recientes, aprender y recordar nombres y estar al tanto del día de la semana o la fecha; hacer la misma pregunta varias veces o contar la misma historia repetidamente)
- Dificultad para aprender y recordar información nueva
- Cambios en el lenguaje expresivo (dificultades para encontrar palabras, vocabulario más reducido, frases más cortas, discurso menos espontáneo)

- Cambios en el lenguaje receptivo (dificultades para entender el lenguaje y las instrucciones verbales)
- Empeora la capacidad para planificar y secuenciar tareas familiares
- Cambios de conducta
- Cambios de personalidad
- Desorientación espacial (dificultad para recorrer zonas conocidas)
- Empeoramiento del control de la motricidad fina
- Reducción de la productividad laboral
- Dificultad para realizar tareas complejas que requieren múltiples pasos (incluidas las tareas domésticas y otras actividades cotidianas)
- Estado de ánimo depresivo

FASE INTERMEDIA

- Disminución de la capacidad para realizar tareas cotidianas y de cuidado personal
- Empeoramiento de la memoria a corto plazo y conservación general de la memoria a largo plazo
- Aumento de la desorientación temporal y espacial
- Empeoramiento de la capacidad para expresar y comprender el lenguaje (el vocabulario se reduce aún más, se comunica con frases cortas o palabras aisladas)
- Dificultad para reconocer a personas y objetos familiares
- Mal juicio y disminución de la atención a la seguridad personal
- Fluctuaciones de estado de ánimo y conducta (ansiedad, paranoia, alucinaciones, inquietud, agitación, vagabundeo)
- Cambios físicos relacionados con la progresión de la enfermedad, como por ejemplo:
 - Nuevas crisis convulsivas
 - Incontinencia urinaria y posible incontinencia fecal
 - Dificultades para tragar
 - Cambios en la movilidad (dificultad para caminar y percepción deficiente de la profundidad)

FASE AVANZADA

- Deterioro significativo de la memoria (pérdida de memoria a corto plazo y memoria a largo plazo, no reconoce a sus familiares ni caras conocidas)
- Dependencia de otras personas para todas las tareas de cuidado personal (bañarse, vestirse, ir al baño y finalmente, comer)
- Aumento de la inmovilidad con dependencia final de una silla de ruedas o cama
- Pérdida profunda del habla (palabras o sonidos mínimos)
- Pérdida del mecanismo de masticar y tragar, que produce episodios de aspiración y neumonías
- Incontinencia total (tanto urinaria como fecal)

Tabla 2. Cambios de conducta descritos en personas con síndrome de Down diagnosticadas de enfermedad de Alzheimer

- Apatía
- Episodios de excitación ruidosa
- Irritabilidad
- Andar perdida, confusión
- Conducta destructiva, agresiva o difícil
- Letargia, retraimiento, pérdida de interés
- Estar como “boba”
- Limitación en la respuesta a la gente
- Inadecuación social, aislamiento
- Cambios fuertes en el apetito (frecuentemente, pérdida de peso)
- Desasosiego
- Trastornos del sueño
- Incontinencia
- Muy poco cooperadora
- Ansiedad y estar temerosa
- Tristeza
- Hurtos, conducta regresiva en general
- Cambios de personalidad
- Aumento de dependencia

En cuanto a los **cambios cognitivos** observados en una demencia, Evenhuis (1992) estableció los siguientes criterios diagnósticos adaptados para las personas con discapacidad intelectual:

- A.** Evidencia de deterioro del nivel previo de memoria a corto y largo plazo (observado en las actividades de la vida diaria)
- B.** Como mínimo, una de las siguientes alteraciones (observado en las actividades de la vida diaria)
 1. Alteración del nivel basal de orientación temporal y espacial.
 2. Afasia.
 3. Apraxia.
 4. Cambio de personalidad.
- C.** Las alteraciones A y B interfieren significativamente sobre el rendimiento en el trabajo, las actividades sociales o las relaciones con los demás.
- D.** No aparece de forma exclusiva en el curso de un delirio.

Los **cambios conductuales y emocionales** suelen ser síntomas clínicos poco específicos, muy sutiles, que a veces hacen pensar y/o responden a otros trastornos como puede ser la depresión. (Tabla 2).

Las manifestaciones depresivas son el principal problema emocional entre las personas mayores, en general. La causa de su elevada incidencia (alrededor de un 20% del total) se atribuye a aspectos biológicos (cambios bioquímicos y fisiológicos), sociales (cambios en el rol social, contacto social) y psicológicos (por la manera en que la persona se adapta al incremento de limitaciones que supone el proceso de envejecimiento).

En el síndrome de Down, la depresión del adulto adquiere particular importancia. En primer lugar, porque su incidencia parece ser mayor que en otras situaciones de discapacidad intelectual debido a razones patogenéticas intrínsecas (Flórez, 2014). Y, en segundo lugar, por la extraordinaria similitud sintomática que puede existir entre la depresión y la fase inicial de la enfermedad de Alzheimer (tabla 3) (Aylward et al., 1997; Burt et al., 1992; Zigman et al., 1993).

Tabla 3. Listado de síntomas que pueden ayudar a diferenciar la demencia de la depresión en el síndrome de Down

Apatía/inactividad	Convulsiones	Tristeza
Pérdida de habilidades de autoayuda	Cambios de personalidad	Crisis de sollozos
Depresión	Declive de memoria visual	Fácil cansancio
Incontinencia	Pérdida de lenguaje	Declive psicomotor
Retraso psicomotor	Desorientación	Cambios de apetito
Irritabilidad	Preocupación excesiva por su propia salud	Conducta autolesiva
Falta de cooperación, terquedad	Incapacidad para orientarse	Conducta agresiva
Aumento de dependencia	Conducta estereotipada	
Pérdida de interés	Trastorno en su capacidad de aprendizaje	
Pérdida de peso	Pérdida de habilidades laborales	
Deterioro emocional	Temblor fino de dedos	
Conducta destructiva	Modificaciones del EEG	
Alucinaciones, delirios	Deterioro intelectual	
Dificultades para el sueño		

En el caso de la depresión, no se ha demostrado si está asociada al envejecimiento en el síndrome de Down y si es precursora de la enfermedad de Alzheimer. Existen años de diferencia en el inicio de ambas patologías. Las personas con depresión se preocupan por su mala memoria pero, en cambio, en la enfermedad de Alzheimer es relevante la no conciencia de los problemas de memoria. Lo mismo sucede en el deterioro cognitivo, en la demencia se trata de un deterioro global constante y no se da cuenta de los errores por falta de concentración. En la depresión, en cambio, presenta pruebas cognitivas desiguales, apatía y lentitud en realizarlas; tiende a mostrar altibajos en el estado de ánimo y es reversible mediante fármacos. En la demencia tipo Alzheimer los síntomas son progresivos y el deterioro es irreversible (McGuire y Chicoine, 1997; Nieuwenhuis-Mark, 2009).

En el caso de la población con síndrome de Down se hace especialmente difícil diferenciar la depresión de otros cuadros con manifestaciones similares, como por ejemplo, la demencia o los efectos secundarios de algunos fármacos.

La mejor manera de poder hacerlo es utilizando la observación longitudinal del curso de los síntomas como criterio diferencial (McGuire y Chicoine, 1997). A pesar de ello, igual que en la población general, hay investigaciones que muestran una asociación entre depresión y enfermedad de Alzheimer en un estado inicial de la demencia (Burt et al., 1992; Roeden y Zitman, 1995); si así fuera, el tratamiento con antidepresivos mejora el estado funcional de la persona con demencia (Wark et al., 2014). Según Van Dyke et al. (1998) existen rasgos característicos de otra patología que pueden parecer una demencia, aparte de la depresión, como la disfunción tiroidea, la cardiopatía no diagnosticada, los problemas del sueño, los trastornos epilépticos y las pérdidas sensoriales como la visión y la audición. Por todo ello, es imprescindible poder realizar un adecuado y preciso diagnóstico diferencial. Es imprescindible, para ello, disponer de las herramientas adecuadas para realizar una adecuada prevención, detección y diagnóstico del deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down, como más adelante se mostrará.

2. Mecanismos patogénéticos

2.1. Envejecimiento precoz

Diversos estudios avalan la presencia de envejecimiento orgánico en los sistemas de la persona con síndrome de Down, incluido su cerebro. Beacher et al. (2010) han mostrado recientemente cambios degenerativos en el cerebro de adultos con síndrome de Down que no tenían demencia. Estos cambios consisten en una disminución progresiva y relacionada con la edad de todo el volumen cerebral, y especialmente en las regiones frontales (corteza prefrontal), lóbulos parietales y lóbulos temporales. En concordancia con ello, existe una expansión del volumen de los ventrículos cerebrales. Estos hallazgos complementan otros anteriores en igual sentido (Pinter et al., 2001; Teipel et al., 2004).

Dado que la especificidad del envejecimiento precoz queda circunscrito al síndrome de Down, se considera que es consecuencia de la sobredosis génica propia de la trisomía 21. La trisomía afecta a la expresión genes/proteínas que, como se ha explicado en el capítulo 2, incluye no sólo a la del cromosoma 21 sino a la de otros cromosomas. Se acepta que, en la base del envejecimiento precoz, se encuentra el **estrés oxidativo** que se mantiene a lo largo de la vida. De hecho, el estrés oxidativo puede ser demostrado en la etapa prenatal en células cerebrales obtenidas de fetos con síndrome de Down y aisladas en cultivo (Busciglio y Yankner 1995; Pelsman et al., 2003), en macrófagos (Pallardó et al., 2006), y en fibroblastos (Capone et al, 2002).

El estrés oxidativo está causado fundamentalmente por la sobreexpresión de algunos genes del cromosoma 21 (*SOD1*, *APP*, *ETS-2*, *SI00β*, *CBR*) y por los bajos niveles de agentes reductores y enzimas antioxidantes (Perlugi et al., 2014). La sobreexpresión de *SOD1* provoca acumulación no compensada de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que resulta lesiva para la célula (figura 15-1). El propio aumento de $A\beta$, consecuencia de la

sobreexpresión de la proteína APP, se comporta como importante facilitador del estrés oxidativo. Pero incluso la proteína APP en exceso resulta neurotóxica a nivel mitocondrial.

Las mitocondrias de las células representan la principal fuente de producción de superóxidos; pues bien, se han demostrado serias alteraciones de proteínas mitocondriales en células de personas con síndrome de Down (Kim et al., 2000). Esto quiere decir que, a lo largo de la vida de la persona con síndrome de Down, sus células, incluidas las neuronas, están bajo amenaza permanente del estrés oxidativo, con afectación mitocondrial que erosiona la vida de la célula, facilitando su envejecimiento y muerte (Pallardó et al., 2006).

A los factores anteriores se suma la cascada neuroinflamatoria propia del cerebro del síndrome de Down. La trisomía del cromosoma 21 provoca la sobreexpresión de, entre muchos otros, dos genes y sus proteínas resultantes, la proteína preamiloide o APP (predominantemente neuronal) y la *SI00β* (predominantemente astrocítica); y como consecuencia, la sobreexpresión de una citocina proinflamatoria pluripotente, la IL-1, codificada por los genes *IL-1A* e *IL-1B* del cromosoma 2. Existe una compleja interacción entre la APP, la activación glial, la *SI00β* y la IL-1. Esta interacción consiste en que tanto la APP como la *SI00β* estimulan la producción de IL-1 α e IL-1 β , y a su vez, IL-1 β provoca la inducción de APP y de *SI00β*. Esta compleja interacción aparece como un círculo vicioso de persistente autoactivación de un mecanismo íntimamente ligado a la aparición de la neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer. En la figura 15-2 se ofrece un esquema de la interacción de estas mutuas influencias.

Desde hace más de 20 años se ha descrito la presencia de activación glial y de exceso de expresión de citocinas inflamatorias como son la *SI00β* y la IL-1 en cerebros de fetos, recién nacidos, niños y adultos con síndrome de Down. Esta activación de la glía y sobreexpresión de citocinas aparece años antes de que se aprecien

las placas seniles de A β . Puesto que la activación glial y la expresión neural de APP son sucesos que se autopropagan, la IL-1 y la S100 β inducen activación de la microglía y de los astrocitos, con sobreexpresión de sí mismos y de la APP neuronal. Se puede concluir, pues, que en el síndrome de Down el inicial exceso de producción de APP neuronal y S100 β astrocítico derivado del exceso de carga génica se convierte en un factor capaz de originar el estrés neuronal, la activación de la glía, la hiperproducción de IL-1, iniciándose así el ciclo recurrente de activaciones que terminará por provocar las lesiones neuropatológicas propias de la enfermedad de Alzheimer.

La activación glial in situ con sobreproducción de IL-1 β favorece la génesis y progresión de la maduración de las placas de A β a partir del exceso de APP. Pero, además, aumenta la síntesis y fosforilación de la cinasa MAPK-p38 necesaria para la producción de la hiperfosforilación de la *proteína tau* que dará origen a los ovillos neurofibrilares. En el síndrome de Down se dan, pues, las circunstancias para que exista una neuropatología debida, al menos en parte, a ciclos que se automantienen: aumento de la expresión de APP neuronal, activación de la glía, y sobreexpresión de citocinas neuroinflamatorias. La exageración de esta interacción neurona-glía debida a la trisomía 21 sostiene el mantenimiento de estos ciclos neuropatogénicos autoperpetuantes que favorecen la progresión de las lesiones morfológicas propias de la enfermedad de Alzheimer (Wilcock y Griffin, 2013).

2.2. La patología Alzheimer en el síndrome de Down

Conocido el papel determinante de la APP en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, su sobreexpresión en el síndrome de Down destaca como elemento crítico de las modificaciones neuropatológicas. Son sobre todo sus formas solubles, las sAPP, las que promueven la síntesis y liberación de IL-1 y la consiguiente

promoción de la actividad proinflamatoria. Es digno de mencionar el caso de una persona con trisomía 21 parcial que no incluía al gen APP (por tanto mostraba sólo dos copias del gen en lugar de tres). Esa persona llegó a los 78 años de edad sin mostrar signo alguno de demencia, y seis meses antes de su muerte la resonancia magnética mostró mínimos cambios de atrofia en corteza cerebral y ninguno en los lóbulos temporales.

Pero hay más elementos en el cromosoma 21 que participan en la actividad neuroinflamatoria y que, al sobreexpresarse, contribuyen a favorecer la patogenia de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. Ya se ha resaltado la influencia de la S100 β , una citocina astrocítica que aumenta en el síndrome de Down. S100 β también favorece la síntesis de APP que a su vez está aumentada por el exceso de dosis de su gen. Ambas activan la microglía y la liberación de IL-1 β , y ésta reactiva a las anteriores proteínas. Y existen otros muchos genes en el cromosoma 21 que, por diversos mecanismos, intervienen en los procesos neuroinflamatorios: *CXADR*, *ADAMTS1* y *ADAMTS5*, *TIAMI*, *SOD1*, *IFNAR1* e *IFNAR2*, *IFN-GR2*, *RIPK4*, *RIPK4*, *CBS*, *PRMT2*.

Es de destacar la aparición temprana de alteraciones neuropatológicas en el cerebro de las personas con síndrome de Down que son propias de la enfermedad de Alzheimer. Estas alteraciones consisten en la formación de *placas amiloides* formadas por los depósitos de una sustancia que se llama **proteína beta amiloide** (β A) y de *ovillos neurofibrilares* que se deben a la acumulación intraneuronal de una proteína asociada a los microtúbulos que se llama **proteína tau** (MAPT) (figura 15-3, A y B). Junto a ello aparece una pérdida neuronal de intensidad variable.

Las lesiones β A y tau afectan a varias regiones del cerebro en el síndrome de Down: corteza prefrontal, hipocampo, ganglios de la base, tálamo, hipotálamo y mesencéfalo (Wisniewski et

al., 1985), y se cree que son el fundamento del desarrollo del declive cognitivo y de la demencia, según indica la correlación entre el número de placas y ovillos y la intensidad de la demencia. También se ha relacionado la alteración de la función cognitiva con la degeneración de las neuronas colinérgicas situadas en el núcleo basal de Meynert, que degeneran de forma precoz en la enfermedad de Alzheimer. Se han demostrado déficits en el sistema colinérgico del cerebro síndrome de Down similares a los que se observan en la enfermedad de Alzheimer (Contestabile et al., 2008). Tanto en el síndrome de Down como en la enfermedad de Alzheimer se ha observado degeneración de las neuronas colinérgicas de los ganglios basales y menor actividad de la enzima sintetizadora de acetilcolina, la colinoacetiltransferasa (ChAT) (Mann et al., 1985). Es notable que el sistema colinérgico del telencéfalo basal es aparentemente normal en los fetos y bebés con síndrome de Down, tanto en lo que se refiere al número de neuronas como de actividad ChAT (Lubec et al., 2001), pero empieza a degenerar en la adolescencia tardía y en la adultez. Ello presta más apoyo a la idea de que en las personas con síndrome de Down ocurren procesos degenerativos a lo largo de su envejecimiento.

La sustancia β A está formada por péptidos, los principales de los cuales son el β A-40 y el β A-42, ambos formados a partir de la **proteína precursora de amiloide** (APP) mediante la acción de las enzimas β -secretasa (BACE1) y γ -secretasa. La síntesis de esta proteína depende de su correspondiente gen, el APP, localizado en el cromosoma 21 y habitualmente sobreexpresado en el síndrome de Down al existir 3 copias del gen en lugar de 2. En consecuencia, se aprecia un exceso de contenido de la APP en la sangre de las personas con síndrome de Down muy tempranamente, y lógicamente también en su cerebro. Numerosas investigaciones han demostrado que la presencia de β A 40 y β A42 juega un papel prominente en la génesis de la enfermedad de Alzheimer. Así, por ejemplo, mutaciones observadas en el gen APP (p. ej., duplicación en un cromosoma) son

causa de la aparición de ciertas formas precoces de enfermedad de Alzheimer familiar (Rovelet-Lecroux, 2006). Esto da origen a la hipótesis de la llamada **cascada amiloide** (figura 15-4).

Si en la enfermedad de Alzheimer hay característicos depósitos de β A, si ésta se forma a partir de la APP y en el síndrome de Down hay exceso de APP, es fácil establecer una relación causa-efecto y responsabilizar al exceso de dosis del gen de la APP como causante primario de la precoz aparición de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. De hecho, en una persona con síndrome de Down que tenía una traslocación parcial del cromosoma 21 en la que faltaba el gen APP, no apareció ni demencia ni neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer (Prasher et al., 1998). Y en cambio, en cuatro personas con traslocación del cromosoma 21, con pocas manifestaciones propias del síndrome de Down pero el segmento traslocado contenía el gen APP, desarrollaron demencia de forma precoz (Ringman et al., 2008).

Pero las cosas no son tan sencillas. En primer lugar, si bien es cierto que los péptidos β A se forman a partir de la APP, lo normal es que esta proteína origine otro péptido distinto, el amiloide α que no es neurotóxico. Es decir, que el exceso de APP originaría un exceso de amiloide α pero no necesariamente de los β A 40 y 42 que son los tóxicos. Algo, pues, tiene que ocurrir para que se desvíe la transformación de APP hacia la producción de β A. En segundo lugar, la acumulación de β A no conduce directamente a la muerte neuronal que vemos en la enfermedad de Alzheimer sino que requiere la iniciación de un proceso secundario. Con otras palabras, la acumulación de β A es condición necesaria pero no suficiente para que se inicie la neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, se ha comprobado en la clínica humana que no existe una correlación entre la deposición total de amiloide y la pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer. Y es que otro factor de decisiva importancia es la presencia de

los ovillos neurofibrilares formados por proteína tau asociada a microtúbulos (MAPT) así como la presencia de otros oligopéptidos derivados de la APP y distintos de los β A 40 y 42.

¿Cómo interactúan el β A y el MAPT en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer? Se sabe que los monómeros de β A pueden formar especies oligoméricas solubles que ocasionan profunda disfunción de las sinapsis (Jang et al., 2010; Querfurth y LaFerla, 2010) sin que lleguen a ocasionar necesariamente muerte neuronal; pero también estos oligómeros pueden disparar la patogenia hacia la formación de MAPT (ver más adelante), haciendo que la MAPT inicialmente soluble vaya sufriendo procesos de hiperfosforilación que terminen en un proceso de aceleración de la agregación de MAPT insoluble y tóxica. La acumulación final de estas especies patógenas conduce a la muerte neuronal y a los correspondientes efectos cognitivos propios de la demencia.

En los individuos jóvenes con síndrome de Down (por debajo de 30 años), la acumulación de β A se manifiesta en forma de depósitos difusos sin que aparezca degeneración neurítica. Estas placas difusas son tioflavina-S negativas, indicando la ausencia de amiloide fibrilar. Con el tiempo, las especies β A extracelulares en el síndrome de Down pueden ser modificadas mediante procesos de isomerización, racemización y oxidación dando origen a formas más insolubles que terminan por formar depósitos.

El procesamiento de APP tiene lugar en el sistema de **endosomas / lisosomas**. Cuando se analiza la ubicación de la β A intracelular, se encuentra que su localización está en dicho sistema. Uno de los primeros rasgos que se aprecian en el síndrome de Down es la alteración del sistema endosomal/lisosomal. Incluso en un cerebro de un feto con síndrome de Down de 28 semanas de gestación se apreció engrosamiento endosómico como signo de alteración. Cabría pensar que la triplicación del cromosoma 21 con el consiguiente aumento en los productos propios de sus genes es capaz

de iniciar la activación temprana y la disfunción del sistema endosómico, y de ese modo provocar la producción de β A (Cataldo et al., 2003; Nixon y Cataldo, 2006).

El factor desencadenante capaz de disparar la activación y la disfunción del sistema endosómico en las células del síndrome de Down puede ser, precisamente, la alteración del metabolismo energético que se observa en esas células. La propia sobreexpresión de APP tal como se ve en el síndrome de Down puede alterar la función de las mitocondrias, lo que a su vez favorece el incremento y acumulación intracelular de β A. Las alteraciones en el metabolismo energético mitocondrial pueden estar en la base de todo este proceso, de modo que la fuente principal de especies de oxígeno reactivo es la que contribuiría a que la proteína APP fuera procesada hacia la vertiente amiloidogénica. Existiría, pues, una estrecha relación entre la disfunción mitocondrial, la producción de radicales de oxígeno reactivo y la producción de β A.

La presencia e implicaciones del estrés oxidativo han sido estudiadas en uno de los modelos de ratón para la enfermedad de Alzheimer más fiables: el ratón triple transgénico que almacena tres transgenes críticos: el de una de las presenilinas, PSIM146V, el de la proteína APP, APPSWE, y el de la proteína tau, TauP301L [MAPTP301L] (Resende et al., 2008). En estos ratones triple-transgénicos existe un incremento en la peroxidación de lípidos, que es un marcador de estrés oxidativo, previo a la aparición de las patologías β A y tau. El estrés oxidativo aparece como un hecho temprano en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. En el modelo de ratón, la oligomerización de β A se inicia entre los 2 y los 6 meses de edad, lo que sugiere que el estrés oxidativo observado entre los 3 y 5 meses puede ser iniciado por la presencia de β A oligoméricos. Las formas solubles de este péptido, ligandos difusibles derivados del amiloide, estimulan una formación en exceso de las especies de oxígeno reactivo. En conclusión, se propone que el estrés

oxidativo es un hecho precoz que desencadena la disfunción endosómica, y desplaza a la APP hacia la vía de producción de β A.

Volviendo ahora a la patogenia de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down, son abundantes los estudios que documentan la presencia de **estrés oxidativo** en diferentes órganos de las personas con síndrome de Down, incluido el sistema nervioso central (Pallardó et al., 2006). Como ya se ha mencionado, neuronas fetales de síndrome de Down mantenidas en cultivo muestran acumulación intracelular de **radicales de oxígeno reactivo**, incluida la peroxidación de lípidos, así como alteraciones de la función mitocondrial (Busciglio et al., 1995; 2002). Y de acuerdo con la hipótesis propuesta, los cultivos neuronales obtenidos de cerebro fetal con síndrome de Down muestran alteraciones en el procesamiento del APP y acumulación de β A intracelular. De este modo, la convergencia de dos factores fundamentales que derivan de la sobreexpresión de genes en el síndrome de Down, como la producción excesiva de APP y el aumento de estrés oxidativo, conducen hacia la sobreproducción de β A la cual, a su vez, refuerza la disfunción mitocondrial y potencia la cascada amiloide (Zana et al., 2007).

Para Cenini et al. (2012), el desequilibrio entre los estímulos pro-oxidativos y la actividad celular antioxidante es factor determinante en el desarrollo de la neuropatología Alzheimer. Estos autores observan niveles altos de lesión oxidativa en los cerebros de las personas con síndrome de Down, pero no apreciaron diferencias entre quienes mostraron demencia y los que no la mostraron; una vez más, hay un factor que se nos escapa para explicar por qué, a igualdad aparente de neuropatología tipo Alzheimer, unos desarrollan demencia y otros no la desarrollan. Junto a ello, apreciaron acumulación de oligómeros de β A que aumenta con la edad. Las isoformas solubles de β A aparecen tempranamente tras su síntesis por ruptura de la APP, en forma de oligómeros, protofibrillas y

ligandos difusibles que inicialmente se acumulan intraneuronalmente, y que pueden ser más importantes a la hora de ocasionar una disfunción neuronal que el β A extracelular. Los oligómeros de β A pueden provocar disfunción mitocondrial y exacerbar el defecto oxidativo propio del síndrome de Down. Parece claro que producción de β A y estrés oxidativo son factores que se refuerzan mutuamente. Tampoco Hartley et al. (2014) apreciaron relación entre el grado de deposición neocortical de β A y nivel de funcionamiento cognitivo en 63 adultos con síndrome de Down en edades comprendidas entre 30 y 53 años, que no mostraban signos de demencia.

Pero en la neuropatología y en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer existe otro importante elemento: la **proteína tau** que se encuentra íntimamente ligada a los ovillos neurofibrilares (figura 15-3 B). Esta proteína se caracteriza por su enorme riqueza de fosforilación que la transforma y le hace perder su flexibilidad. Pues bien, una enzima fosforilante que ha mostrado gran capacidad para fosforilar la proteína tau es la **Dyrk1A**, codificada por el gen *DYRK1A* presente en el cromosoma 21 y sobreexpresado en el síndrome de Down. Kimura et al. (2007) demostraron que la proteína β A, en especial la β A-42, promueve un aumento de la transcripción de *DYRK1A* en células de neuroblastoma, y esto se observa también en modelos de ratones transgénicos. La sobreexpresión de este gen hiperfosforila la proteína tau, un rasgo típico de los ovillos neurofibrilares presentes en la neuropatología Alzheimer del síndrome de Down (Liu et al., 2008).

De este modo, *DYRK1A* podría ser el eslabón patogénico entre el exceso de β A-42 y la proteína tau hiperfosforilada, que se aprecia en la enfermedad de Alzheimer. El exceso de β A podría elevar la transcripción del gen *DYRK1A* (ya sobreexpresado de por sí en el síndrome de Down), y el incremento de la enzima *DYRK1A* provocaría la fosforilación de la proteína tau (Liu et al., 2008).

Toda esta explicación patogénica tiene su fundamento en la hipótesis amiloidogénica que defiende que el factor fundamental de patología Alzheimer es la presencia de amiloide. Pero la toxicidad neuronal que caracteriza a esta enfermedad puede provenir también de otros fragmentos derivados del APP, oligopéptidos más pequeños que β A-42 y no amiloidogénicos, como son β A17-40/42 y β A11-40/42. Tales oligopéptidos tienen capacidad de formar canales iónicos en la membrana, con capacidad para incrementar fuertemente la entrada de calcio con su correspondiente acción neurotóxica (Jang et al., 2010). Puesto que en definitiva derivan de la APP y ésta se encuentra aumentada en el síndrome de Down, seguiría teniendo particular protagonismo la triple presencia del gen APP como factor determinante de la asociación entre síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.

3. Prevención, detección y diagnóstico del deterioro cognitivo y enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

Son pocos los estudios en los que se ha realizado un seguimiento riguroso de las características cognitivas, conductuales y emocionales de la etapa adulta de las personas con síndrome de Down; es decir, un estudio longitudinal prospectivo dirigido a conseguir la adecuada prevención y diagnóstico del deterioro cognitivo.

Visser et al. (1997) realizaron un estudio longitudinal de diez años de evolución, en el que establecieron como criterios diagnósticos para definir el inicio de demencia, la aparición de, al menos, diez síntomas incluidos en su *Early Signs of Dementia Checklist*. Ello significa la alteración de al menos el 25% en el Inventario de Habilidades Sociales para personas con discapacidad intelectual. En este estudio se constató, una vez más, que algunas personas con síndrome de Down desarrollaron demencia mientras que otras sólo mostraron un cierto declive con la edad y

deterioro en su evolución, sin que presentaran demencia. Es decir, confirmaron la presencia de un declive funcional en los adultos ancianos con síndrome de Down, propio de la edad y no de la enfermedad de Alzheimer, con un pronóstico favorable que requirió, como es lógico, sus propias atenciones y cuidados. En el citado estudio, desarrollaron demencia 56 personas de un total de 307, siendo la media de edad a la que se inició los 56,1 años. En cuanto a los sujetos que iniciaron deterioro, éste comenzó con síntomas poco específicos (por ejemplo, disminución del interés por las cosas, la velocidad de su movimiento, de la motivación), acompañados de cambios de humor y/o exageración de sus rasgos psicológicos. Los síntomas se hicieron más específicos conforme se aproximaban a lo que sería el diagnóstico definitivo de demencia, con disminución en la capacidad de hacer movimientos coordinados, de ejecutar las tareas a las que la persona estaba acostumbrada, deterioro en la capacidad de atenderse a sí misma en las necesidades diarias habituales (alimentación, aseo) y en la capacidad de comunicarse verbalmente. Mostraron, por otra parte, signos de pérdida progresiva de la orientación témporo-espacial, pudiendo llegar a mostrar serias dificultades en la marcha. Con frecuencia aparecía incontinencia urinaria y eran más frecuentes las crisis epilépticas.

En el estudio longitudinal de Prasher et al. (1998b), realizado con 128 sujetos con síndrome de Down a lo largo de tres años, insisten en el concepto de que un simple declive asociado a la edad en las capacidades adaptativas no significa que haya enfermedad de Alzheimer. Estos investigadores siguieron los criterios de la CDR-10 (Diagnostic Criteria for Research) establecidos por la OMS en 1993 para el diagnóstico de la demencia. Según estos autores, es preciso observar cambios importantes en la cognición, el humor, la conducta y el funcionamiento social y que éstos se agraven durante un mínimo de 2 años.

El estudio de Ribes y Sanuy (2000) demuestra que las personas con síndrome de Down mayores de

38 años manifiestan una mayor probabilidad de desarrollar un deterioro cognitivo en las áreas de lenguaje y coordinación visuomotora similar a la demencia tipo Alzheimer. Asimismo, Feldman et al. (2008) sugieren que para realizar un diagnóstico preciso de demencia en esta población es importante integrar información sobre la historia evolutiva del sujeto, aspectos físicos y de salud y el resultado de pruebas cognitivas adecuadas y sensibles a esta población.

En otro estudio, Lanfranchi et al. (2010) analizan las funciones ejecutivas en adolescentes con síndrome de Down. De este modo, los autores pretenden demostrar que el estudio de estas funciones en adolescentes puede ayudarnos mejor a entender si el rendimiento en las tareas de las funciones ejecutivas en personas con síndrome de Down es determinado por la edad o por la enfermedad de Alzheimer, o si este rendimiento está directamente relacionado con el perfil cognitivo en el síndrome de Down. Los resultados sugieren el conocido deterioro de las funciones ejecutivas en los adolescentes con síndrome de Down comparados con los de desarrollo normal, por lo que se demuestra que el déficit en estas funciones es característico del síndrome de Down.

En España se han iniciado en los últimos años varios estudios longitudinales de seguimiento neuropsicológico de las características cognitivas, conductuales y emocionales en las personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales (Fernández-Olaria, 2011). Será preciso atender al rigor científico con que se realicen porque en un futuro próximo aportarán datos específicos sobre el proceso de envejecimiento, y ayudarán a precisar posibles diferencias entre el síndrome de Down y otras discapacidades.

3.1. Análisis y prevención del deterioro cognitivo en el síndrome de Down

Como ya se ha mencionado anteriormente, las personas con síndrome de Down que hoy tienen

de 30 a 40 años difieren en sus rasgos y características de las personas con síndrome de Down adultas de hace unas décadas, tanto en lo que se refiere a su salud como a su recorrido vital y experiencial, y a las oportunidades que han tenido para desarrollar sus capacidades y habilidades. De ahí la incertidumbre de los estudios sobre envejecimiento de las personas con discapacidad intelectual de que disponemos actualmente y, en concreto, de las que tienen síndrome de Down, y el poco consenso que ha habido hasta ahora en cuanto a los criterios que se establecen para elaborar un diagnóstico clínico claro de deterioro en las fases iniciales.

Los estudios realizados informan que existen ciertos indicadores de **cambios cognitivos, conductuales y emocionales** que en las fases iniciales pueden ser muy sutiles; por eso se hace imprescindible realizar un *seguimiento riguroso y longitudinal* de los cambios que van a ir apareciendo a lo largo del proceso de envejecimiento. Seguimiento que sólo será posible si se dispone de la información premórbida, basal, del funcionamiento y de la historia personal de cada sujeto en particular (Auty y Scior, 2008). Actualmente, existe demasiada predisposición a diagnosticar a las personas con síndrome de Down de demencia tipo Alzheimer sin hacer una valoración exhaustiva de su situación, por lo que es necesario ser muy cauto (Burt et al., 2005).

Dada la gran **variabilidad interindividual** entre las personas con síndrome de Down, será preciso conocer y describir las características que presenta su proceso de “hacerse mayor”, y elaborar una prevención e intervención adecuadas a sus necesidades. Se dispondrá inicialmente de un **registro o línea base** sobre la realidad cognitiva, emocional y conductual de cada sujeto como punto de referencia para continuar con el control y estudio de los posibles cambios que pueden ir apareciendo a lo largo de su proceso de envejecimiento. Es decir, una historia clínica, historia de vida, antecedentes patológicos, funcionamiento adaptativo, historia familiar, aspectos

psicosociales y cambios en la vida de la persona con síndrome de Down que pudieran resultar estresantes.

El *National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices* formuló un documento de consenso sobre recomendaciones para la evaluación y tratamiento de la demencia en adultos con discapacidad intelectual (Moran et al., 2013). Estos autores dividen el proceso de evaluación de la demencia en nueve pasos que se resumen de la siguiente manera:

1. Obtener una completa historia médica y psiquiátrica
2. Describir el funcionamiento pasado o línea base
3. Describir el funcionamiento actual
4. Realizar una revisión pormenorizada del funcionamiento de los diferentes sistemas (pulmonar, neurológico, etc.)
5. Revisión de la medicación
6. Historial familiar que incluya posibles casos de demencia detectados en familiares de primer grado
7. Recoger información de aspectos psicosociales o cambio en la vida de la persona con discapacidad intelectual que pudieran resultar estresantes
8. Revisar la historia social, vital, el entorno y el nivel de apoyo
9. Sintetizar la información

Por ello, resulta imprescindible tener en cuenta todas las observaciones que se recojan de las pruebas administradas de manera periódica e información que puedan aportar las personas que rodean la vida del individuo en sus diferentes

contextos (familiar, social y laboral) mediante cuestionarios anuales o semestrales, cuando sea necesario, para documentar dichos cambios. Todo ello es importante para interpretar adecuadamente los indicadores neuropsicológicos y discriminar entre los procesos propios de la vejez y los de otras patologías (Auty y Scior, 2008); es así como se puede realizar un preciso diagnóstico diferencial que descarte otros procesos que son más fácilmente tratables y que pueden enmascarar y/o confundirse con el posible inicio de deterioro cognitivo. Por eso se necesita tanto conocer el estado de salud que caracteriza al envejecimiento de las personas con síndrome de Down u otras discapacidades (Esbensen, 2011; Feldman et al., 2008).

Se ha de prestar especial atención a los cambios en el comportamiento, en la emotividad y en la comunicación, así como vigilar los declives en las capacidades de razonamiento y de la memoria. El deterioro de capacidades puede ser atribuido, aunque no siempre, a alteraciones de la conducta o a alguna patología mental, pudiendo ser consecuencia de crisis vitales (pérdidas de familiares, cambios de residencia, etc.) generadoras de ansiedad. Por ello, es preciso que la evaluación abarque varias áreas funcionales y que se realice por un equipo multidisciplinar. Asimismo, para alcanzar un adecuado diagnóstico, es imprescindible conocer bien a la persona con discapacidad en sus dimensiones afectiva, cognitiva y conductual, y dotar a las familias de pautas de observación que les ayuden a realizar en el día a día una valoración en el tiempo.

Como hemos comentado anteriormente, algunos de los cambios conductuales y emocionales citados suelen ser síntomas clínicos poco específicos, muy sutiles, que a veces hacen pensar y/o responden a otros trastornos. En el síndrome de Down nos fijaremos especialmente en la depresión, en la disfunción tiroidea, en el síndrome de la apnea del sueño a menudo como consecuencia de obesidad (mucho más frecuente en el adulto de los que se pensaba), en otros problemas de las

vías respiratorias (Trois et al. (2010), en la posible cardiopatía del adulto, en las pérdidas sensoriales propias de la edad pero más aceleradas en el síndrome de Down por causa del envejecimiento precoz y en los trastornos epilépticos que pueden confundirse con un posible inicio de deterioro cognitivo si éstos no están bien diagnosticados. Por ejemplo, el hipotiroidismo está presente en el 20-30% de las personas con síndrome de Down y pueden causar bradipsiquia y confusión originando trastornos de conducta y bajo rendimiento en el trabajo debido a somnolencia. O la depresión, de la que hemos descrito anteriormente los síntomas similares a los del inicio de una demencia, (McGuire y Chicoine, 2010).

Asimismo, las alteraciones emocionales y conductuales pueden atribuirse a la propia discapacidad intelectual, y sin embargo están enmascarando un trastorno mental. Este error de atribución se denomina *diagnóstico eclipsado* (Esteba-Castillo et al. 2012). Tradicionalmente, se ha minimizado la posibilidad de que las personas con discapacidad intelectual sufran un trastorno mental, más bien se consideraba que tales problemas psiquiátricos constituían un síntoma más del retraso mental. Hoy en día se reconoce este error.

Para realizar este buen diagnóstico diferencial en el que tanto estamos insistiendo, de manera rigurosa, en una población tan compleja por su propia naturaleza, es necesario utilizar herramientas adecuadas que permitan recoger las principales características de indicadores neuropsicológicos de tipo cognitivo, conductual y emocional, y llevar a cabo la observación longitudinal de su proceso de envejecimiento, tomando como muestra a adultos jóvenes para conocer el punto de partida basal cognitivo y de funcionamiento adaptativo y poder realizar una adecuada prevención, detección e intervención.

Es importante describir con la mayor precisión la detección inicial de los cambios cognitivos y emocionales que pueden ir apareciendo, para llevar a cabo una buena prevención y/o intervención

ajustada a las necesidades y calidad de vida de cada persona. Lo que está claro es que, cuando aparecen cambios neuropsicológicos, se hacen patentes en el registro día a día; pueden presentarse de manera variable en cada sujeto y de manera heterogénea en cuanto al momento de aparición en cada uno, lo cual hace imprescindible elaborar un registro amplio para realizar un estudio longitudinal y observar si estos síntomas van en aumento.

3.2. Herramientas de evaluación y diagnóstico del deterioro cognitivo en el síndrome de Down

La evaluación y diagnóstico de deterioro cognitivo y/o de enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down es una tarea compleja por la necesidad de realizar un seguimiento sistemático, constante, homogéneo y longitudinal para observar los posibles cambios que pueden aparecer a lo largo del envejecimiento. Profesionales y familias deben realizar observaciones regulares de aquellos aspectos cognitivos y del comportamiento susceptibles de verse alterados por un proceso de demencia (Bigby 2004; Moran et al., 2013). Todo ello permitirá diferenciar el funcionamiento cognitivo del inicio de un proceso de demencia o deterioro cognitivo (Moran et al. 2013; Salvador-Carulla y Novell 2003; Krinsky-McHale y Silverman, 2013; Thorpe et al., 2000).

En la población general existe una gran variabilidad interindividual, sobre todo en el estado cognitivo puesto que depende del nivel educativo, el nivel de actividad y los factores genéticos, entre otras variables, que de un modo u otro influyen sobre las distintas capacidades a lo largo de la vida y determinan el estado en la vejez. En el caso de las personas con síndrome de Down, la heterogeneidad es mucho mayor y esto hace que resulte especialmente difícil diagnosticar el inicio de un posible deterioro siguiendo los mismos criterios que se utilizan para la población general, debido a que se trata de una población con discapacidad intelectual y, a menudo, sus

habilidades comunicativas, sociales y adaptativas guardan relación no sólo con su capacidad cognitiva sino con las oportunidades de vida que han tenido. Además, las pruebas neuropsicológicas que se utilizan para la población general no son adecuadas para las personas con síndrome de Down, dado que suelen provocar el efecto "suelo".

Una de las limitaciones generalmente señaladas es la dificultad para utilizar las pruebas de detección y diagnóstico de la demencia validadas en la población general, dado que puede que no resulten sensibles a la hora de diferenciar el deterioro cognitivo asociado a la discapacidad intelectual de aquel asociado a la demencia (por ejemplo, el MiniMental o las escalas de Wechsler que son las que se utilizan habitualmente) (Moran et al., 2013).

Hasta ahora se han utilizado test cognitivos que son poco adecuados para la población con síndrome de Down, dado que no sólo son poco sensibles e inespecíficos para este grupo, sino que además tienen un elevado contenido lingüístico y ello perjudica a la mayoría de estas personas. Además, son escasas las pruebas validadas con población española.

Asimismo, otra de las dificultades que a veces se presentan en el proceso evaluativo surge como consecuencia de someter a la persona a una situación extraña y desconocida. El estrés que este entorno suscita es fuente de sentimientos de frustración, temor o confusión, entre otros, impidiendo una cooperación óptima del sujeto. Ante estas situaciones, es conveniente disponer de un tiempo extra en la consulta para tranquilizar a la persona y adoptar actitudes y conductas que aumenten su comprensión y confianza.

La evaluación y tratamiento de las personas con discapacidad intelectual no siempre es una tarea sencilla. Pueden presentarse problemas a la hora de determinar lo que siente la persona si tiene problemas para expresar sus sensaciones o

comprender las demandas que se le hacen. Debe utilizarse al menos una medida estandarizada y adaptada a población con discapacidad intelectual que nos permita obtener una línea base neuropsicológica, un punto de inicio a partir del cual realizar medidas repetidas que después se comparen a lo largo del tiempo y nos permitan evaluar la magnitud del cambio o deterioro cognitivo en la persona con discapacidad intelectual (Moran et al., 2013). Citamos a continuación las que nos parecen más apropiadas.

- a) El test screening (NTG-Early Detection Screen for Dementia). No es un instrumento de diagnóstico, pero ayuda a los profesionales a sospechar sobre un posible proceso de demencia en las personas con discapacidad intelectual. Este instrumento puede encontrarse en: <http://aadmd.org/ntg/screening> (septiembre, 2014).
- b) Esteba-Castillo et al. (2013) han adaptado la Prueba de Exploración Cambridge para la valoración de los trastornos mentales en adultos con síndrome de Down o discapacidad intelectual (CAMDEX-DS) de Holland et al. (2006). Permite diferenciar entre el déficit cognitivo secundario a la propia discapacidad intelectual y el déficit cognitivo secundario a un proceso degenerativo en personas con discapacidad intelectual leve y moderada, independientemente de su etiología (Esteba-Castillo et al., 2013). Se trata de un material de fácil aplicación, tanto para la persona con síndrome de Down como para el informante (familiar, cuidador, etc.), y aporta información sobre el estado cognitivo del sujeto (CAMCOG-DS). Al mismo tiempo, recoge información relativa a las habilidades adaptativas, así como de la conducta y de la personalidad (CAMDEX-DS). (Ver capítulo 17).

En varios estudios se ha utilizado el CAMDEX-DS como herramienta útil de detección del deterioro cognitivo debido a una demencia (Nieuwenhuis, 2009; Roth et al., 1999; Ball et al., 2008 y 2010). En estos estudios, el

diagnóstico de demencia se ha apoyado básicamente en la entrevista del informador, quien conoce el día a día de la persona con discapacidad intelectual y puede informar de los cambios conductuales y de personalidad, así como de memoria y de otras áreas cognitivas. La versión española se puede administrar a personas con discapacidad intelectual leve y moderada independientemente del diagnóstico de discapacidad intelectual. Lo más interesante de esta prueba, del CAMCOG-DS es que se puede establecer dos puntos de corte en función del nivel de discapacidad intelectual de las personas con síndrome de Down (según sea leve o moderada). Sin embargo, será el estudio longitudinal y la suma de las distintas informaciones las que determinaran la existencia o no de deterioro cognitivo. DE todas maneras, se considera del todo necesario disponer de datos previos o nivel basal del individuo

- c) Otro instrumento que será de gran utilidad para evaluar el deterioro cognitivo y que ha sido adaptado para ser aplicado a la población con discapacidad intelectual es el *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica para Personas con Discapacidad Intelectual* (PIEN-DI) o el *Test Barcelona para Personas con Discapacidad Intelectual* (TB-DI) que pronto será publicado.

Para ayudar a clarificar el diagnóstico se realizan pruebas de neuroimagen como la tomografía axial computarizada (TAC), la tomografía por emisión de positrones (PET), resonancia magnética o tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT) (Moran et al. 2013).

También los problemas de salud mental en las personas con discapacidad intelectual y, en concreto, con síndrome de Down pueden ejercer un impacto negativo tanto a nivel cognitivo como emocional (Thorpe et al., 2000). Se ha investigado menos sobre la trayectoria

de los problemas conductuales/emocionales en las personas con síndrome de Down quizás por la creencia errónea de que estas personas disfrutan de manifestaciones conductuales positivas. Según Makary et al. (2014) en un estudio realizado con una muestra de 53 adultos con síndrome de Down de edades comprendidas entre los 16 y 56 años, no se encontraron asociaciones significativas entre la edad y abanico de indicadores conductuales/emocionales (por ejemplo, la depresión, el retraimiento, la irritabilidad, la agresión, las conductas y emociones antisociales, etc.) sugiriendo que existe un patrón más positivo de envejecimiento de lo que se ha descrito previamente. Algunos estudios, sin embargo, apreciaron mejorías o deterioros en problemas conductuales y emocionales asociados a la edad (Esbensen et al., 2008; Patti y Tsiouris, 2006), aunque no se descarta que el aumento de sintomatología depresiva en sus participantes durante la adultez fuese debida a una etapa precoz de demencia y no a una característica del envejecimiento sin demencia.

En cuanto a los instrumentos que pueden ayudar a determinar si existe enfermedad mental en estas personas, destacamos los siguientes:

- a) PAS_ADD 10 (*Entrevista de Evaluación Psiquiátrica para Adultos con Trastornos del Desarrollo*) (Moss et al., 1993). La prueba consiste en una entrevista semiestructurada diseñada para detectar trastornos mentales en personas con discapacidad intelectual, e incluso puede basarse únicamente en la entrevista a una persona de su entorno en caso de que tenga importantes dificultades de comunicación. Esta prueba ha sido adaptada a la población española por García González-Gordon (2001).
- b) DASH_II. *Evaluación diagnóstica para discapacitados graves* (Matson, 1994).
- c) DM-ID. *Manual de Diagnóstico-Discapacidad Intelectual*, que consiste en una adaptación

española llevada a cabo por la National Association of Dual Diagnosis (NADD) de los criterios DMS-IV-TR para personas con discapacidad intelectual.

- d) DC-LD. *Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for use with Adults with Learning Disabilities/Mental Retardation*. Diseñado para que pueda ser aplicado a adultos con DI moderado o profunda e intenta superar las limitaciones de los criterios CIE-10 a la hora de ser aplicados a la población con DI (Cooper et al., 2003).

Por último, además de las directrices de evaluación desarrolladas por el *National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices*, existen otras prácticas y programas de evaluación neuropsicológica para la prevención y detección del deterioro cognitivo en personas con DI que se llevan a cabo en España:

- a) La Fundación Aura elaboró el *Screening Aura de Seguimiento Neuropsicológico (SAS-NPS)* con el fin de recoger información sobre diversos aspectos neuropsicológicos de tipo cognitivo, conductual y emocional, con el fin de establecer una línea base a partir de la cual realizar un seguimiento de los indicadores neuropsicológicos y de funcionamiento adaptativo de las personas con discapacidad intelectual que envejecen (Fernández-Olaria et al., 2011; Signo, 2012). Desde el año 2011, coordina un estudio *multicéntrico* junto con el grupo de investigación en Neuropsicología de la Facultad de Psicología y Ciencias de la Educación Blanquerna. Se trata de un estudio longitudinal del proceso de envejecimiento de las personas con síndrome de Down y otras discapacidades intelectuales, con el fin de hacer una adecuada prevención del deterioro e intervención cognitiva y funcional para una mejor calidad de vida en el proceso de “hacerse mayor”.
- b) Desde el *Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SEMS-DI)* de

Girona, se han creado distintos itinerarios de evaluación en función del nivel de discapacidad intelectual (leve/moderada o moderada/grave) que permiten establecer una línea base y guiar la actuación de los profesionales tanto en la evaluación como en la intervención del deterioro cognitivo. Dichos itinerarios contienen diferentes pruebas de evaluación tanto de deterioro cognitivo (como por ejemplo el CAMDEX, el Test Barcelona-DI) como de conducta adaptativa (ABS-RC: 2, SIB) (Esteba-Castillo et al., 2012).

Pese a la complejidad del diagnóstico de demencia en esta población, el objetivo primordial debe ser promover acciones encaminadas a alcanzar una óptima calidad de vida y, a ser posible, basar los servicios y apoyos en un enfoque centrado en la persona, es decir, una *planificación centrada en la persona* (Wilkinson y Janicki, 2002).

4. Intervenciones específicas para favorecer un envejecimiento activo y saludable en las personas con síndrome de Down

4.1. Programas de atención

Por lo general, las personas con discapacidad intelectual, cuando llegan a la etapa adulta, tienen las mismas necesidades que el resto de la población, si bien pueden precisar más apoyos. Para poder continuar desarrollando sus capacidades y lograr el mayor grado de autonomía posible, es importante que puedan contar con los apoyos necesarios. Por ello es necesario preparar su futuro, contando con su opinión sobre la forma que quieren vivir, permitirles participar en el proceso de envejecimiento con óptima calidad de vida buscando herramientas que favorezcan un envejecimiento autónomo, activo y saludable.

El mantenimiento del mayor grado de autonomía posible es el principal objetivo que promueve y

contempla la concepción propuesta por la *Organización Mundial de la Salud* (2002) sobre *envejecimiento activo*. Este término expresa el *proceso de optimización de las oportunidades de salud, participación y seguridad con el fin de mejorar la calidad de vida a medida que las personas envejecen*.

En el contexto de las personas con discapacidad intelectual los esfuerzos deben ir dirigidos a permitir que las personas mantengan su potencial de bienestar físico, social y mental a lo largo de su proceso de envejecimiento y participen en la sociedad de acuerdo con sus necesidades, deseos y capacidades, mientras se les proporciona protección, seguridad y cuidado adecuados cuando los necesiten.

En un estudio realizado por Brown et al. (2001) sobre calidad de vida en las personas con síndrome de Down se observó que las personas mayores de 45 años se sienten felices y valoran positivamente que se les trate como adultos y se respete su privacidad. Asimismo, se han beneficiado de los avances científicos del último siglo que han incrementado la esperanza de vida de la población general y han originado nuevas líneas de actuación orientadas a mejorar la prevención, el diagnóstico y las opciones terapéuticas para mejorar la autonomía, la calidad de vida y el bienestar en la última etapa.

Pero no debemos olvidar, como lo hemos recordado a lo largo de este capítulo, que el aumento de la longevidad va acompañado de mayor prevalencia de comorbilidad asociada al envejecimiento. Y hemos de añadir la realidad de un “doble envejecimiento”, dado que se produce al mismo tiempo el envejecimiento de la persona con discapacidad intelectual y el de sus familias. La situación familiar va a cambiar e influir tanto en la calidad de vida de las personas con discapacidad, como en su entorno. Por otra parte, el envejecimiento también afecta a la empresa donde desarrolla la actividad laboral, puesto que disminuye la productividad y eficiencia, el ritmo de trabajo es más lento, aumentan las bajas laborales

y el absentismo, pueden aparecer problemas con el entorno y/o problemas conductuales, pérdida de autonomía, problemas para aguantar la jornada laboral y mantenerse en una actividad (Koine-Aequalitas y FEAPS Navarra, 2005). Por todo ello, y en lo que se refiere al ámbito laboral, es necesaria una planificación de programas de preparación a la jubilación como nueva etapa de la vida. Como recoge la *Convención de las Naciones Unidas sobre Derechos de las Personas con Discapacidad* (2006), es un derecho el llegar a tener un envejecimiento satisfactorio, manteniendo relaciones y vínculos con sus entornos emocionales y estando presentes en la dinámica de una sociedad más inclusiva como ciudadanos con derechos y obligaciones.

Envejecer es un proceso individual, pero envejecer bien es también social, dado que no sólo afecta a quien va sumando años, sino también a la familia con la que convive, a las organizaciones en las que desempeña sus actividades y a la propia sociedad en la que se siente ciudadano activo. Por todo ello, es necesario preparar con años de antelación, acumulando capacidades personales, actitudes y proyectos de futuro que aseguren un envejecimiento activo en lo personal y satisfactorio en lo social. Los programas de intervención deben responder a las demandas que el envejecimiento en este colectivo específico presenta ya de forma acuciente para que éste sea pleno y digno (Berzosa, 2013).

Una experiencia novedosa, y en esta línea, es el *Programa Aura Vital* creado en el año 2012 por la Fundación Aura. Este programa nació con la finalidad de ofrecer una atención global y, a la vez, personalizada para optimizar el bienestar físico, social y mental de aquellas personas que por razones diversas de salud o para aquellos que se hacen “mayores” han tenido que interrumpir su vida laboral. Ofrece una atención integral cuyo principal objetivo es lograr el mantenimiento de la autonomía y promover la calidad de vida potenciando una actitud activa e independiente y, en algunos casos, un envejecimiento activo y

saludable. En cuanto a esto último, procura incidir en la fase más avanzada de la vida laboral de un trabajador para poder diseñar servicios y programas adecuados con una visión positiva del envejecimiento, partiendo no sólo de las necesidades sino de las capacidades, competencias, motivaciones e intereses así como del conocimiento de su contexto y sus posibilidades. Aura Vital incluye programas de estimulación cognitiva, actividades culturales, actividades de formación, vida y autonomía en el hogar, etc. La importancia de este programa radica en mantener a las personas activas a través de multitud de actividades en consonancia con los modelos de envejecimiento activo.

Con el objetivo de optimizar y garantizar el bienestar de las personas con síndrome de Down que ven incrementada su esperanza de vida, es necesario promover programas y actividades que, estando orientados a planificar actividades centradas en la propia persona (PCP), se preparen a prevenir un envejecimiento activo y sean capaces de garantizar la autonomía personal y la calidad de vida. Algunas de las propuestas son:

- *Programas de estilo de vida saludable* para prevenir los factores de riesgo vinculados a las enfermedades comúnmente asociadas al proceso de envejecimiento. Es necesario promocionar la participación de las personas con discapacidad intelectual en programas adecuados que incluyan actividades, talleres y formación relacionada con la alimentación sana y equilibrada, programas de salud bucal, visión y audición, y programas de ejercicio para el mantenimiento o recuperación de la movilidad y fuerza (por ejemplo yoga, pilates, etc.) con el objetivo de mantener las aptitudes físicas y mentales.
- *Programas de Estimulación Cognitiva* para promover y mantener la capacidad cognitiva, es decir, para mantener las capacidades y competencias cognitivas mediante la estimulación de la atención y concentración, memoria, orientación, procesamiento de la información, la

capacidad de aprendizaje, el mantenimiento de las habilidades instrumentales, como son la lectoescritura y el cálculo, y otras funciones cognitivas en las que se aprecien cambios o declive; por ejemplo, en las distintas funciones ejecutivas. También es necesario diseñar programas de estimulación cognitiva que se adapten a las necesidades individuales de las personas con discapacidad intelectual. Un ejemplo de ello son los programas de psicoestimulación, usando las nuevas tecnologías o software cognitivo, como medida de prevención y mantenimiento cognitivo. Este tipo de programas, de manera casi lúdica y en paralelo, desarrolla el autoaprendizaje, la autonomía, la autoestima, el sentimiento de competencia y las ganas de aprender. A su vez, ayudan a determinar los criterios en los que se deberían desarrollar futuros programas, no sólo con el objetivo de mejorar la capacidad cognitiva y adaptativa, sino también para mejorar su calidad de vida y promover un envejecimiento saludable y activo.

Está demostrado que en personas mayores el entrenamiento cognitivo continuado favorece la eficiencia y flexibilidad de las capacidades intelectuales (Tang et al., 2007; Rueda et al., 2005) promocionando un envejecimiento activo y saludable psicológicamente así como reduciendo las respuestas de ansiedad y depresión (Peña-Casanova, 1999; Fernández-Ballesteros y Odies, 2001; García-Sánchez y Estévez-González, 2002; Ribera y Gil, 2002).

El Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SEMS-DI) de Girona ha adaptado una plataforma de tele-rehabilitación cognitiva denominado “NeuroPersonal Trainer” (NPT), a partir de la ya creada por el Instituto Guttman “Previrrec” para daño cerebral traumático, que permite estimular las capacidades cognitivas (en lenguaje, memoria, atención o funciones ejecutivas) en personas con discapacidad intelectual de grado leve y moderado, obteniendo mejoras considerables.

- *Programas de formación* destinada a las personas mayores con síndrome de Down y sus familias, quizás en las mismas organizaciones, que funcione como una *Escuela de Adultos* con temática muy concreta, relacionada, por ejemplo, con las habilidades en internet e informática aplicada a la vida cotidiana, con el objetivo de estar al día en las nuevas tecnologías. Asimismo, se anima a facilitar la participación en las actividades de la vida comunitaria local para favorecer la visibilidad de los adultos mayores.
- *Programas de autorregulación emocional e intervención psicológica* para promover medidas encaminadas a fortalecer la capacidad de autorregulación y capacitación psicológica, así como para potenciar la comunicación, la motivación y la conducta social, teniendo en cuenta los posibles cambios en las distintas áreas que puede sufrir la persona fruto de su proceso de envejecimiento. Uno de los aspectos más importantes es prever la necesidad de una adecuada intervención psicológica para tratar los posibles desajustes en el estado de ánimo propios de la edad. Muy a menudo se subestima la capacidad que tienen estas personas de recibir ayuda e información sobre los cambios que acontecen en sus vidas (cambios en la estructura familiar por la pérdida de algún ser querido, cambio de trabajo) y que tanto afectan a su estado emocional.
- *Programas de promoción del ocio, cultura y deporte* para impulsar la participación social, haciendo uso de los recursos comunitarios que brinde la sociedad, fomentando el ocio, la cultura y deporte adaptados a las capacidades de las personas con discapacidad intelectual. Es necesario programar actividades de ocio adulto, por ejemplo, visitas a museos, exposiciones, actos musicales, deportivos, culturales y viajes que favorezcan las relaciones sociales y se distingan del ocio disfrutado en etapas anteriores.

Junto a todo ello, y debido al aumento de la esperanza de vida de las personas con discapacidad

intelectual, y por tratarse de ser una etapa de la vida de estas personas en la que se plantean nuevas necesidades, es importante que se promuevan medidas de investigación en este campo, implicando a las personas mayores, para lograr una mayor calidad de los servicios y una mayor coordinación e implicación tanto de asesores como de investigadores.

Sin duda se ha de prever la adaptación de instalaciones, recursos y actividades que se programen para que las personas de mayor edad puedan seguir asistiendo a los centros y servicios durante el mayor tiempo posible (Navas et al., 2014).

4.2. Utilización de fármacos anti-Alzheimer en el síndrome de Down

4.2.1. Anticolinesterásicos

Una de las alteraciones más precoces y constantes en el cerebro de las personas con enfermedad de Alzheimer, como se descrito anteriormente, es la degeneración paulatina de los núcleos nerviosos que contienen neuronas colinérgicas, por lo que pronto aparece un déficit en la síntesis y liberación de acetilcolina y en la transmisión nerviosa colinérgica. Este hallazgo promovió hace ya varias décadas el intento de tratar la enfermedad de Alzheimer con fármacos que incrementen la actividad colinérgica que todavía quede en el cerebro.

Para ello se han ensayado tres formas de estrategia: a) aumentar la producción de acetilcolina mediante precursores de acetilcolina; b) administrar agonistas colinérgicos que activen directamente los receptores colinérgicos; c) administrar fármacos que retrasen la inactivación de la acetilcolina normalmente liberada. De las tres, la que ha resultado viable y parcialmente efectiva ha sido la tercera. La acetilcolina es destruida (por hidrólisis) por la enzima acetilcolinesterasa. La acción de esta enzima puede ser inhibida por

un gran número de sustancias químicas. Al ser inhibida la acetilcolinesterasa, la acetilcolina no es destruida y su acción aumenta y se prolonga. Estas sustancias toman el nombre de **fármacos anticolinesterásicos**.

Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia terapéutica —real aunque moderada— de los fármacos anticolinesterásicos en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. Los fármacos que actualmente se emplean son los siguientes: donepezilo, rivastigmina y galantamina. Los tres consiguen una moderada y variable mejoría sintomática en las tres áreas características de la enfermedad de Alzheimer: las actividades de la vida diaria, la conducta y la cognición, aunque no recuperan la degeneración neuronal y, por tanto, no invierten su declive progresivo. Sin embargo, el hecho de que ayuden a retrasar este declive puede significar un claro beneficio para el paciente y sus familias. Es posible que en ocasiones suavicen la evolución de las modificaciones degenerativas del cerebro; si esto se confirmara, estaría indicado iniciar tempranamente el tratamiento y mantenerlo cuanto fuera posible.

Todos ellos se administran por vía oral en forma de tabletas o de cápsulas; en el caso de la rivastigmina y la galantamina, hay también solución líquida. Los efectos beneficiosos, en general, guardan relación con la dosis de cada inhibidor y parecen mantenerse, al menos, durante uno o dos años. El mayor problema se centra en la tolerabilidad de los efectos adversos cuya intensidad también depende de la dosis utilizada. Conforme los estudios clínicos se van prolongando en el tiempo, parece apreciarse que estos fármacos continúan mostrando un cierto efecto beneficioso a pesar de que la enfermedad progrese. Pero es preciso insistir en que el grado de mejoría es muy variable de un individuo a otro y que hay personas que no mejoran en absoluto, a veces porque no toleran la dosis necesaria.

En el síndrome de Down se da la circunstancia de que la actividad colinérgica se encuentra ya

disminuida en edades tempranas aun cuando no haya signos de demencia de la enfermedad de Alzheimer; si a ello se sumara la instauración de esta enfermedad, es de suponer que el déficit colinérgico será aún mayor. Eso significaría que los fármacos anticolinesterásicos estarían aún más indicados, incluso a edades en que aún no se objetivaran signos propios de la demencia. Pero, en contraste con los numerosos estudios realizados con estos fármacos en la enfermedad de Alzheimer de la población general, son muy escasos los efectuados en la enfermedad de Alzheimer de la población con síndrome de Down.

Kishnani et al. (1999) analizaron el efecto del donepezilo en un estudio abierto sobre 4 adultos con síndrome de Down: 2 jóvenes adultos de 24 y 27 años sin demencia, y otros 2 de 38 y 64 años con signos de enfermedad de Alzheimer. La dosis fue de hasta 10 mg., y la administración duró entre 26 y 68 semanas. En este estudio sólo mejoraron ligeramente en la escala adaptativa los dos sujetos sin demencia, pero no se vio prácticamente mejoría en los dos con demencia.

Prasher et al. (2002) estudiaron el donepezilo en 30 pacientes con síndrome de Down y EA durante 24 semanas, en condiciones doble-ciego y control con placebo, y siguió su evolución mediante la evaluación con la Dementia Scale for Mentally Retarded Persons de Evenhuis et al. (1992). El donepezilo produjo una reducción que estadísticamente no fue significativa en el deterioro del funcionamiento global, en las habilidades cognitivas y en la conducta adaptativa. Los que recibieron el fármaco puntuaron peor en síntomas neuropsiquiátricos, quizá por ser más conscientes de los efectos adversos. Posteriormente, estos autores siguieron estudiando el efecto del donepezilo a largo plazo (104 semanas) en 25 de los pacientes incluidos en el estudio anterior. El donepezilo produjo una mejoría inicial, pero después siguió el deterioro; sin embargo, al cabo de las 104 semanas este deterioro fue

significativamente menor en los pacientes tratados con donepezilo.

Lott et al. (2002) realizaron un estudio abierto con donepezilo en 9 pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer durante 83-182 días. Utilizaron la escala Down Syndrome Dementia Scale de Geyde (1995). El donepezilo (dosis de hasta 10 mg) produjo una mejoría significativa en la puntuación total de demencia.

En España se ensayó el donepezilo en un grupo de 16 pacientes con síndrome de Down y demencia progresiva: 8 fueron tratados durante 24 semanas con donepezilo (5 mg/día durante 4 semanas y 10 mg/día posteriormente) y otros 8 recibieron placebo (Boada-Rovira et al., 2005b). Fueron evaluados por la escala de Evenhuis antes citada y por una escala de medidas adaptativas. Los sujetos tratados mostraron o estabilidad en las puntuaciones o una cierta mejoría en las escalas de independencia y conducta social.

Sobre el posible valor de la rivastigmina sólo hay un estudio de Prasher et al. (2005), que la aplicaron en condiciones no ciegas a 17 pacientes con demencia de enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down durante 24 semanas. Se inició con una dosis de 1,5 mg que aumentó gradualmente hasta 12 mg. Compararon los efectos obtenidos con los de un grupo control (n = 13) previamente estudiado con placebo. En ambos grupos hubo un deterioro, pero la tasa de cambio del funcionamiento global y de la conducta adaptativa fue algo menor en el grupo tratado con rivastigmina.

Los efectos secundarios que aparecen más frecuentemente se relacionan en la tabla 4 (Prasher et al., 2004); la mayoría son de intensidad ligera o moderada, pasajeros, reversibles y guardan relación con la dosis. En la población general aparecen en alrededor del 5%. En los estudios realizados en personas con síndrome

de Down se han descrito diversos efectos: agitación pasajera/violencia, sobre todo en los primeros días, fatiga, diarrea, insomnio o por el contrario somnolencia, náuseas, vértigo, anorexia, incontinencia urinaria. Pueden tener mayor significado la disminución de la frecuencia cardíaca (que suele ser inicialmente más baja en algunas personas con síndrome de Down), la úlcera gastroduodenal con hemorragia, las convulsiones y la depresión. Por eso se recomienda siempre empezar con dosis bajas e ir elevándolas en función del efecto. De los estudios publicados, queda la impresión de que las personas con síndrome de Down pueden tener una menor tolerabilidad al donepezilo (con mucho el más estudiado), quizá por no manejar bien las dosis iniciales (Kondoh et al., 2005).

Son contraindicaciones la enfermedad del seno, las anomalías de conducción supraventricular, los antecedentes de úlcera péptica, el asma y las broncopatías crónicas, la anestesia y las insuficiencias renal (rivastigmina y galantamina) y hepática (donepezilo). En el caso del síndrome de Down, puede haber más problemas médicos que en el resto de la población, lo que obliga a una mayor supervisión. Puesto que la rivastigmina y la galantamina tienen una semivida corta (1-2 h y 5-7 h, respectivamente) y se unen escasamente a las proteínas, las posibilidades de acumulación o de interacciones con otros fármacos son bajas salvo en caso de insuficiencia renal. Con el donepezilo, en cambio, su prolongada semivida (50-70 h) y elevada unión a proteínas lo hace más susceptible a la acumulación.

Tabla 4. Efectos secundarios de los anticolinesterásicos que aparecen más frecuentemente

Anticolinesterásicos	Donepezilo	Rivastigmina	Tacritina
Náuseas	+	+	+
Diarrea	+	+	+
Insomnio	+	+	+
Fatiga	+	+	+
Vómitos	+	+	+
Calambres musculares	+		
Anorexia	+	+	+
Cefalea	+	+	+
Mareos	+	+	+
Síncope	+	+	+
Incontinencia urinaria	+		
Alteraciones psiquiátricas	+	+	+
Erupción cutánea	+	+	+
Prurito	+		
Pérdida de peso		+	+
Dolores abdominales		+	+
Somnolencia	+	+	
Alucinaciones			
Cambios cardíacos	+		+
Cistitis			+
Aumento de libido			+

No siempre es fácil decidir cuándo suspender la medicación; ciertamente, cuando la intensidad de las reacciones adversas la hacen intolerable. Pero es más complejo decidir si la medicación resulta ineficaz o ha dejado de ejercer una influencia beneficiosa. Y esto es más difícil en el caso de las personas con síndrome de Down y demencia, en las que se conoce menos la evolución natural del proceso degenerativo. Cuanto mejor se siga un programa de evaluaciones periódicas que valoren el funcionamiento general de la persona, su cognición y sus habilidades adaptativas, mayor seguridad se tendrá en el seguimiento.

Se ha planteado la cuestión de si sería conveniente prescribir estos fármacos a una persona con síndrome de Down cuando ya se sabe que tiene neuropatología tipo Alzheimer aun cuando no se hayan manifestado los signos de demencia. O cuando empieza a mostrar signos de declive en sus habilidades cognitivas y lingüísticas aun cuando no haya demencia propiamente dicha.

No tenemos todavía respuesta para ello. También existen algunos estudios sobre la eficacia del donepezilo en el síndrome de Down para mejorar ciertas deficiencias, como por ejemplo el lenguaje (Heller et al., 2003, 2004).

4.2.2. Memantina

Como se ha explicado en el capítulo 6, la memantina es un antagonista no competitivo/agonista parcial del receptor NMDA del neurotransmisor excitador glutamato (NMDAR), en donde se fija a las subunidades NR2A y NR2B con baja afinidad y altas velocidades on/off. Por ello es capaz de modular la neurotransmisión excitadora mediada por el NMDAR, sin ocasionar los efectos secundarios negativos de otros antagonistas del receptor. Es utilizada habitualmente en las fases iniciales de la demencia tipo Alzheimer en pacientes sin síndrome de Down, tratando de frenar la hipotética hiperactividad glutamatérgica. Su acción

terapéutica es moderada, comportándose como una alternativa a los fármacos anticolinesterásicos.

En varios modelos animales de síndrome de Down la memantina consiguió mejorar determinadas actividades cognitivas especialmente dependientes de la función hipocámpica. Por ese motivo fue ensayada en jóvenes adultos con síndrome de Down, en donde los efectos neurocognitivos fueron muy leves. También fue ensayada en población con síndrome de Down mayor de 40 años durante un año, en la que ya se apreciaba cierto declive cognitivo, y a la que se aplicaron escalas de memoria, atención, función ejecutiva y conducta adaptativa. El fármaco fue bien tolerado pero los resultados finales no apreciaron mejoría significativa. Es posible, sin embargo, que la dosis utilizada (10 mg/día) fuese insuficiente, inferior a la recomendada en la enfermedad de Alzheimer, y que los métodos de valoración utilizados fueran incapaces de detectar cambios neuropsicológicos moderados (ver discusión en Costa y Scott-McKean, 2013).

5. Conclusiones

La mejora en la calidad de vida ha favorecido considerablemente el aumento de la longevidad de las personas con discapacidad intelectual, incluido el síndrome de Down. Por esta razón, es importante describir las características que presenta su proceso de envejecimiento, desde una visión integral y positiva, que promueva medidas para una buena salud, el bienestar físico y mental, la inclusión social y laboral, la autodeterminación, etc. Por tanto, es muy importante la prevención e intervención ajustada a las necesidades de estas personas, preparando con antelación su nueva etapa y programando una intervención dirigida a la estimulación de las habilidades cognitivas, soporte psicológico y ayuda en la programación de una vida rica en actividades, además de seguir disfrutando de las oportunidades que la vida les ofrece. Por ello, un buen modelo debe

favorecer el mantenimiento de las capacidades y competencias personales y fomentar un mayor grado de autonomía y de calidad de vida de las personas con discapacidad intelectual, ofreciendo los apoyos necesarios para que esto sea posible.

Bibliografía

- AAMR, Asociación Americana de Retraso Mental. *Retraso mental: definición, clasificación y sistemas de apoyo* (traducción de MA Verdugo y C. Jenaro). Madrid: Alianza Editorial, 2002.
- Adams D, Oliver C. The relationship between acquired impairments of executive function and behaviour change in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2012; 54 (5): 393–405.
- Auty E, Scior K. (2008). Psychologists' clinical practices in assessing dementia in individuals with Down syndrome. *J Policy Practice Intellect Disabil* 2008; 5: 259-268.
- Aylward EH, Burt DB, Thorpe LU, Lai F, Dalton A. Diagnosis of Dementia in Individuals with Intellectual Disability. *J Intellect Disabil Res* 1997; 42: 152-164.
- Baltes PB, Baltes MM. *Successful aging. Perspectives from the behavioral sciences*. New York: Cambridge University Press, 1990.
- Ball SL, Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Treppner P, Watson PC. Personality and behavior changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiat* 2006; 21: 661-673.
- Ball SL, Holland AJ, Treppner P, Watson PC, Huppert FA. Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *Br J Clin Psychol* 2008; 47: 1-29.
- Ball SL, Holland AJ, Watson PC, Huppert FA. Theoretical exploration of the neural bases of behavioural disinhibition, apathy and executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: potential involvement of

- multiple frontal-subcortical neuronal circuits. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 320-36.
- Beacher F, Daly E, Simmons A, Prasher V, Morris R, Robinson C, et al. Brain anatomy and ageing in non-demented adults with Down's syndrome: an in vivo MRI study. *Psychol Medic* 2010; 40: 611-619.
- Berzosa G. Las personas con síndrome de Down y sus familias ante el proceso de envejecimiento. Real Patronato sobre Discapacidad. Madrid: Down España, 2013.
- Bigby C. Aging with a lifelong disability: Policy, program and practise issues for professionals. London: Jessica Kingsley, 2004.
- Boada M, Novell R, Tárraga LI, Hernández I, Buendía M, Badenas S. Demencia en las personas con SD. SD: Aspectos médicos actuales; Fundació Catalana SD. Editorial Mason 2005.
- Boada-Rovira M, Hernandez-Ruiz I, Badenas-Homiar S, Buendia-Torras M, Tarraga-Mestre L Estudio clínico-coterapéutico de la demencia en las personas con síndrome de Down y eficacia del donepezilo en esta población. *Rev Neurología* 2005b; 41(3): 129-136.
- Brown R, Taylor J, Matthews B. Quality of life. Ageing and Down syndrome. *Down Syndrome Res Practice* 2001, 6: 111-116.
- Bruna O, Roig T, Puyuelo M, Junquie C, Ruano A. Rehabilitación neuropsicológica. Intervención y práctica clínica. Barcelona: Elsevier Masson, 2011.
- Burt DB, Loveland KA, Lewis KR. Depression and the onset of dementia in adults with mental retardation. *J Ment Retard* 1992; 96: 505-522.
- Burt DB, Primeaux-Hart S, Loveland KA, Cleveland LA, Lewis KR, Lesser J. Comparing dementia diagnostic methods used with people with intellectual disabilities. *J Policy Practice Intellect Disabil* 2005; 2: 94-115.
- Busciglio J, Pelsman A, Wong C et al. Altered metabolism of the amyloid β precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002; 33: 677-88.
- Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome in vitro. *Nature* 1995; 378: 776-779.
- Canals G, Domènech M. Proyecto Aura. *Una experiencia de integración laboral de jóvenes con síndrome de Down*. Barcelona: Milán, 1991.
- Canals G, Domènech M. El Proyecto Aura cumple 10 años. *Rev Síndrome Down* 1999; 16: 34-43.
- Canals G. Proyecto Aura – Hábitat. *Rev Síndrome Down* 2003; 20: 105-110.
- Capone G, Kim P, Jovanovich S et al. Evidence for increased mitochondrial superoxide production in Down syndrome. *Life Sci* 2002; 70: 2885-2895.
- Cataldo AM, Petaceska S, Peterhoff CM et al. App gene dosage modulates endosomal abnormalities of Alzheimer's disease in a segmental trisomy 16 mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2003; 23: 6788-6792.
- Cenini G, Dowling AL, Beckett TL, Barone E, Head E. Association between frontal cortex oxidative damage and beta-amyloid as a function of age in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta* 2012: 130-138.
- Chicoine B, McGuire D. *The Guide to Good Health: for Teens and Adults with Down Syndrome*. Woodbine House, Bethesda 2010.
- Contestabile A, Ciani E, Contestabile A. The place of choline acetyltransferase activity measurement in the "cholinergic hypothesis" of neurodegenerative diseases. *Neurochem Res* 2008; 33: 318-327.
- Cooper SA, Melville CA, Einfeld SL. Psychiatric diagnosis, intellectual disabilities and Diagnostic Criteria for Psychiatric Disorders for Use with Adults with Learning Disabilities/ Mental Retardation (DC-LD). *J Intellect Disabil Res* 2003; 47: 3-15.
- Cooper SA. High prevalence of dementia amongst people with learning disabilities not attributed to Down syndrome. *Br J Med Psychol* 1997; 27: 609-616.
- Coppus A, Evenhuis H, Verbene GJ, Visser F, Van Gool P, Eikelenboom P, Van Duijn C. Dementia and mortality in persons with Down's Syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2006; 50: 768-777.
- Costa ACS, Scott-McKean JJ. Prospects for improving brain function in individuals with Down syndrome. *CNS Drugs* 2013; 27: 679-702.
- Das JP, Divis B, Alexander J, Parrila RK, Naglieri JA. Cognitive Decline Due to Aging Among Persons With Down Syndrome. *Res Develop Disabil* 1995; 16: 461-478.
- Das JP, Mishra RK. Assessment of Cognitive Decline Associated With Aging: A Comparison of

- Individuals With Down Syndrome and Other Etiologies. *Res Develop Disabil* 1995; 16: 11-25.
- Dempster FN. The Rise and Fall of the Inhibitory Mechanism Toward A Unified Theory of Cognitive-Development and Aging. *Develop Rev* 1992; 12: 45-75.
- Devenny DA, Silverman WP, Hill AL, Jenkins E, Sersen EA, Wisniewski KE. Normal Ageing in adults with Down syndrome: A longitudinal study. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 208-221.
- Devenny DA, Krinsky-McHale S. Age-associated differences in cognitive abilities in adults with Down syndrome. *Topics Geriat Rehabil* 1998; 13, 65-72.
- Devenny OA, Krinsky-McHale SJ, Sersen G, Silverman WP. Sequence of cognitive decline in dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2000; 44: 654 -665.
- Down España. II Plan de Acción para personas con síndrome de Down 2009-2013. Madrid 2009.
- Dykens EM, Hodapp RM, Finucane BM. *Genetics and Mental Retardation Syndromes. A New Look at Behavior and Intervention*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing, 2000.
- Esbensen AJ, Seltzer M, Krauss, MW Stability and change in health, functional abilities, and behavioral problems among adults with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 263-277.
- Esbensen AJ. La salud en el envejecimiento y final de la vida de los adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta*, 2011; 3: 54-62.
- Esteba-Castillo S, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vilà-Alsina M, Novell-Alsina R, García-Alba J. Adaptación y validación del Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX_DS) en población española con discapacidad intelectual. *Rev Neurología* 2013; 57: 337-346.
- Esteba-Castillo S, García-Alba J, Novell R. Perfiles neuropsicológicos: guía para la evaluación e intervención del deterioro cognitivo en las personas con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida Adulta* 2012; 12: 68-77.; en: <http://www.sindromedownvidaadulta.org/wp-content/uploads/pdf/SDVA-num-12.pdf>
- Evenhuis HM. Evaluation of a screening instrument for dementia in aging mentally retarded persons. *J Intellect Disabil Res* 1992; 236: 337-347.
- Facon B, Facon-Bollegier T. Chronological age and crystallized intelligence of people with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1999; 43: 489-496.
- Facon B, Facon-Bollengier T. Chronological age and Peabody Picture Vocabulary Test performance of persons with mental retardation: New data. *Psychol Rep* 1997; 81, 1232-1234.
- Feldman HH, Jacova C, Robillard A, García A, Chow T, Borrie M y cols. Diagnosis and treatment of dementia. *Canad Med Assoc J* 2008; 178, 825-836.
- Fernández-Alcaraz C. Estudio longitudinal del perfil neuropsicológico de adultos con discapacidad intelectual con y sin síndrome de Down. Tesis doctoral. Madrid, 2013.
- Fernández-Ballesteros R, Odies J. Libro Blanco sobre la enfermedad de Alzheimer y trastornos afines. Volumen I. Madrid: Caja Madrid Obra Social, 2001.
- Fernández-Olaria R, Signo S, Bruna O, Canals G. Envejecimiento activo en personas con síndrome de Down. Estudio multicéntrico para la prevención e intervención del deterioro cognitivo. *Síndrome de Down: Vida Adulta* 2011; 9: 81-87.
- Flórez J. Calidad de vida en los adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2013. En: http://www.down21materialdidactico.org/revistaAdultos/revista14/Calidad_%20de_%20vida_%20en_%20los_%20adultos.html
- Flórez J. Depresión y regresión en el síndrome de Down: apuntes para una teoría patogenética. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2014, junio. En: http://www.down21materialdidactico.org/revistaAdultos/revista17/Art2_Depresion_regresion.html
- Flórez J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2010; 27: 63-76.
- Fromage B, Anglade P. The aging of Down's syndrome subjects. *L'Encéphale* 2002; 28: 212-216.
- Fundación Proyecto Aura. *Vida y Empleo con Apoyo*. Barcelona: Grijalbo, 2011.
- García González-Gordon R. *Adaptación española del PAS-ADD 10*. Tesis Doctoral. Cádiz: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz, 2001.
- García-Sánchez C, Estévez-González A. Estimulación cognitiva en el envejecimiento y la demencia. *Rev Psiquiat Fac Med Barc* 2002; 29: 374-378.
- Geyde A. *Dementia Scale for Down's syndrome*. Manual. Vancouver: Geyde Research & Consulting, 1995.

- Ghezzi A, Salvioli S, Solimando MC, Palmieri A, Chiostergi C et al. Age-Related Changes of Adaptive and Neuropsychological Features in Persons with Down Syndrome. *PLoS ONE* 2014; 9(11): e113111. doi:10.1371/journal.pone.0113111
- Glasson EJ, Dye DE, Bittles AH. The triple challenges associated with age-related comorbidities in Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2013; 58: 393-398. En español: <http://www.sindromedownvidaadultta.org/no14-junio-2013/articulos-no14/un-triple-reto-asociado-a-los-procesos-comorbidos-relacionados-con-la-edad-en-el-sindrome-de-down/>
- Haaland KY, Price L, Larue A. What does the WMS-III tell us about memory changes with normal aging?. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9: 89-96.
- Hartley SL, Handen BL, Devenny DA, Hardison R, et al. Cognitive functioning in relation to brain amyloid-beta in healthy adults with Down syndrome. *Brain* 2014; 137: 2556-2563.
- Hawkins BA, Eklund SJ, James DR, Foose AK. Adaptive Behavior and Cognitive Function of Adults With Down Syndrome: Modeling Change With Age. *Ment Retard* 2003; 41: 7-28.
- Head E, Lott IT, Patterson D, Doran E, Haier RJ. Possible compensatory events in Adult Down syndrome brain prior to the development of Alzheimer disease neuropathology: targets for nonpharmacological intervention. *Am J Alzheimer's Disease Other Dement* 2007; 11: 61-76.
- Heller JH, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Sullivan JA, Crissman BG, Kishnani PS. Donepezil effects on language in children with Down syndrome: Results of the first 22-week pilot clinical trial. *Am J Med Genet* 2004; 130A: 325-326
- Heller JH, Spiridigliozzi GA, Sullivan JA, Doraiswamy PM, Krishnan RR, Kishnani PS. Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down syndrome: a preliminary 24-week open trial. *Am J Med Genet* 2003; 116(A): 111-116.
- Hemingway-Eltomey JM, Lerner AJ. Adverse effects of donepezil in treating Alzheimer's disease associated with Down's syndrome. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1470.
- Hofman A, Rocca WA, Brayne C, et al. The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1989-1990 findings. *International Journal Epidemiology* 1991; 20: 736-748.
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P. Population-based study of the prevalence and presentations of dementia in adults with Down's Syndrome. *Br J Psychiat* 1998; 172: 493-498.
- Holland T, Huppert FA, Treppner P, Dodd K. CAM-DEX-DS: The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (Vol. 1). Cambridge University Press, 2006.
- Hon J, Huppert FA, Holland AJ, Watson P. The value of the Rivermead Behavioural Memory Test (Children's Version) in an epidemiological study of older adults with Down Syndrome. *Br J Clin Psychol* 1998; 37: 15-29.
- IMERSO. *Envejecimiento Activo. Libro Blanco*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Secretaría General de Política Social y Consumo Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMERSO), 2011.
- Jang H, Teran Arce F, Ramachandran S, Capone R, Azimova R et al. Truncated β -amyloid peptide channels provide an alternative mechanism for Alzheimer's disease and Down syndrome. *PNAS* 2010; 107: 6538-6543.
- Junqué C, Barroso J. *Manual de Neuropsicología*. Madrid: Editorial Síntesis, 2009.
- Kim SH, Vikolinsky R, Cairns N, Lubec G. Decreased levels of complex III core protein I and complex V beta chain in brains from patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1810-1815.
- Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, et al. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Human Molec Genet* 2007; 16: 15-23.
- Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Krishnan KRR. Cholinergic therapy for Down's syndrome. *Am J Epidemiol* 1999; 145: 134-147.
- Kittler P, Krinsky-McHale SJ, Devenny DA. Verbal intrusions precede memory decline in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2006; 50: 1-10.
- Koine-Aequalitas (Fundación para la Calidad y el Desarrollo Social) y FEAPS Navarra. *Envejecimiento y de- terioro de las personas con discapacidad intelectual*

- en el ámbito del empleo en la Comunidad Foral de Navarra. Koine-Aequalitas y FEAPS Navarra, 2005.
- Kondoh T, Amamoto N, Doi T, Hamada H, Ogawa Y, Nakashima M, Sasaki H, Aikawa K, Tanaka T, Aoki M, Harada J, Moriuchi H. Dramatic improvement in Down syndrome-associated cognitive impairment with donepezil. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 563-566.
- Krinsky-McHale SJ, Kittler P, Brown WT, Jenkins EC, Devenny DA. Repetition priming in adults with Williams Ssyndrome: age-related dissociation between implicit and explicit memory. *Am J Ment Retard* 2005; 110: 486-496.
- Krinsky-McHale SJ, Silverman W. Dementia and mild cognitive impairment in adults with intellectual disability: Issues of diagnosis. *Develop Disabil Res Rev* 2013; 18: 31-42.
- Lanfranchi S, Jerman O, Dal Pont E, Alberti A, Vianello R. Executive function in adolescents with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2010; 54: 308-319.
- Liu F, Liang ZH, Wegiel J, Hwang YW, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Ramakrishna N, Gong CX. Overexpression of Dyrk1A contributes to neurofibrillary degeneration in Down syndrome. *FASEB J* 2008; 22: 3224-3233.
- Lott IT, Osan K, Doran E, Nelson L. Down syndrome and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1133-1136.
- Lubec B, Yoo BC, Dierssen M, Balic N, Lubec G. Down syndrome patients start early prenatal life with normal cholinergic, monoaminergic and serotonergic innervation. *J Neural Transm Suppl* 2001; 61: 303-310.
- Makary AT, Testa R, Einfeld SL, Tonge BJ, Mohr C, Gray KM. The association between behavioural and emotional problems and age in adults with Down syndrome without dementia. Examining a wide spectrum of behavioural and emotional problems. *Res Develop Disabil* 2014; 35: 1868-1877.
- Mann DM, Yates PO, Marcyniuk B, Ravindra CR. Pathological evidence for neurotransmitter deficits in Down's syndrome of middle age. *J Ment Defic Res* 1985; 29: 125-135.
- Matson J. *The Diagnostic Assessment for Severe Handicapped II..* Scientific Publishers Inc. Baton Rouge, LA, 1994.
- McGuire D, Chicoine B. *Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales.* Fundación Iberoamericana Down21, Santander 2010, p. 393-407. Edición online en: http://www.down21.org/educ_psc/material/libro-BienestarMental/index.html
- McGuire DE, Chicoine BA. Trastornos depresivos en los adultos con síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 1997; 14: 11-16.
- Menghini D, Costanzo F, Vicari S. Relationship between brain and cognitive processes in Down syndrome. *Behav Genet* 2011; 41: 381-393.
- Moran JA, Rafii MS, Keller SM, Singh BK, Janicki MP. The National Task Group on intellectual disabilities and dementia practices consensus recommendations for the evaluation and management of dementia in adults with intellectual disabilities. *Mayo Clin Proc* 2013; 88: 831-840.
- Moss S, Patel P, Prosser H, Goldberg D, Simpson N, Rowe S, Lucchino R. Psychiatric morbidity in older people with moderate and severe learning disability. En: *Development and reliability of the patient interview (PAS-ADD)*. *Br J Psychiat* 1993; 163: 471-480.
- Naciones Unidas. *Convention on the rights of persons with disabilities*, 2006. Recuperado de <http://sid.usal.es/dossier-p/discapacidad/615/convencion-de-la-onu-sobre-los-derechos-de-las-personas-con-discapacidad.aspx>
- National Down Syndrome Society. *Envejecimiento y Síndrome de Down. Una guía de Salud y Bienestar.* 2013. Disponible en: <http://www.ndss.org>
- Navas P, Uhlmann S, Berástegui A. *Envejecimiento activo y discapacidad intelectual.* Madrid: Ministerio de Educación, Cultura y Deporte. Colección Investigación, 2014. En: http://sid.usal.es/idocs/F8/FDO26810/envejecimiento_activo_DI.pdf
- Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: Problems and possible solutions. *Res Develop Disabil* 2009; 30: 827-838.
- Nixon RA, Cataldo AM. Lysosomal system pathways: genes to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 277-289.
- Novell R. *SENECA. Envejecimiento y discapacidad intelectual en Cataluña.* Barcelona: Federación Pro-Personas con Discapacidad Intelectual, 2008.

- Novell R, Nadal M, Smilges A, Pascual J, Pujol J. *Informe Séneca. Envejecimiento y discapacidad intelectual en Cataluña*. Barcelona: FEAPS, 2008.
- Oliver C. Effects of increasing task load on memory impairment in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2005; 110: 339-345.
- OMS. *Envejecimiento Activo*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 2002
- Pallardó FV, Degan P, d'Ischia M et al. Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down syndrome patients. *Biogerontology* 2006; 7: 211-220.
- Patti PJ, Tsiouris JA. Psychopathology in adults with Down syndrome: clinical findings from an outpatient clinic. *Int J Disabil Hum Develop* 2006; 5: 357-364.
- Pelsman A, Hoyo-Vadillo C, Gudasheva TA, Serdenin SB, Ostrovskaya RU, Busciglio J. GVS-III prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down syndrome human cortical neurons. *Int J Devl Neuroscience* 2003; 21:117-124.
- 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.
- Peña-Casanova J. *Activemos la mente*. Barcelona: Fundació "La Caixa", 1999.
- Perkins EA, Small BJ. Aspects of Cognitive Functioning in Adults with Intellectual Disabilities. *J Policy Practice Intellect Disabil* 2006; 3: 181-194.
- Perluigi M, Di Domenico F, Buttterfield DA. Unraveling the complexity of neurodegeneration in brains of subjects with Down syndrome: Insights from proteomics. *Proteomics Clin App* 2014; 8: 73-85.
- Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone, GT, Reiss AL. Neuroanatomy of Down syndrome: a high resolution MRI study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1659-1665.
- Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM et al. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1998a; 43: 380-386.
- Prasher VP, Chung MC, Haque MS. Longitudinal changes in adaptive behavior in adults with Down syndrome: interim findings from a longitudinal study. *Am J Ment Retard* 1998b; 103: 40-46.
- Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 509-515.
- Prasher VP. Rivastigmine in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 496-497.
- 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 Ger Psychiatry* 2002; 17:270-278
- Pyo G, Ala T, Kyrouac GA, Verhulst SJ. A pilot study of a test for visual recognition memory in adults with moderate to severe intellectual disability. *Res Develop Disabil* 2010; 31: 1475-1480.
- Querfurth HW, LaFerla M. Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2010; 362: 329-344.
- Reiss S, Levitan GW, Szyszko J. Emotional disturbance and mental retardation: Diagnostic overshadowing. *Am J Ment Defic* 1982; 86: 567-574.
- Resende R, Moreira PI, Proença T et al. Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 2051-2057.
- Ribera J, Gil P. *Función mental y envejecimiento*. Madrid: Editores Médicos, 2002.
- Ribes R, Sanuy J. Indicadores cognitivos del proceso de envejecimiento de las personas con Síndrome de Down. *Rev Multidisc Gerontol* 2000; 10: 15-19.
- Ringman JM, Rao N, Po H et al. Mosaicism for trisomy 21 in a patient with young-onset dementia. *Arch Neurol* 2008; 65: 412-415.
- Roeden JM, Zitman FG. Ageing in adults with Down's syndrome in institutionally based and community based residences. *Intellect Disabil Res* 1995; 39: 399-407.
- Roth M, Huppert FA, Mountjoy CQ, Tym E. *CAM-DEX-R: the revised Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly*. 2nd ed: Cambridge: Cambridge University Press, 1999.
- Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genet* 2006; 38: 24-2

- Rowe J, Lavender A, Turk V. Cognitive executive function in Down's syndrome. *Br J Clin Psychol* 2006; 45: 5-17.
- Rueda MR, Posner MI, Rothbart MK. The development of executive attention: contributions to the emergence of self regulation. *Develop Neuropsychol* 2005; 28: 573-594.
- Salvador-Carulla L, Novell R. Problemas de conducta en el retraso mental. *Siglo Cero* 2003; 34(2): 78-86.
- Schalock RL, Bonham GS, Verdugo MA. The conceptualization and measurement of quality of life: Implications for program Planning. *Eval Program Plann* 2008; 31: 181-190.
- Schalock RL, Verdugo MA. *Handbook of quality of life for human service practitioners*. Washington, DC: American Association on Mental Retardation, 2002.
- Signo S. Canvis neuropsicològics en el process d'envel·liment en les persones amb síndrome de Down. *Rev Aloma* 2012; 30: 119-125.
- Stern Y. *Cognitive Reserve. Theory and Applications*. Nueva YORK: Taylor & Francis, 2007.
- Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev* 2006; 30: 749-761.
- Tang Y, Ma J, Fan Y, Feng S, Lu Q. et al. Short-term meditation training improves attention and self-regulation. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007; 104: 14931-14936.
- Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H. Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by RMI with voxel-based morphometry. *Brain* 2004; 127: 821-824.
- Tenenbaum A, Chavkin M, Wexler ID, Korem M, Merrick J. Morbidity and hospitalization of adults with Down syndrome. *Res Develop Disabil* 2012; 33: 435-441.
- Thorpe L, Davidson P, Janicki MP. *Health aging-adults with intellectual disabilities: biobehavioural issues*. Geneva: Switzerland: World Health Organization, 2000.
- Tisserand DJ, Jolles J. On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing. *Cortex* 2003; 39: 1107-1128.
- Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, Marcus CL. Síndrome de la apnea obstructiva del sueño en los adultos con síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2010; 27: 2-7.
- Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiat* 2001; 16: 1168-1174.
- Urquhart A. Catecholamines and cholinergic enzymes in pre-senile and senile Alzheimer-type dementia and Down's syndrome. *Brain Res*. 1983; 280:119-126.
- Urv TK, Zigman WB, Silverman W. Síntomas psiquiátricos en adultos con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2011; 3: 7-15.
- Van Dyke DC, Harper DC, Dyken E. Alzheimer's disease and Down syndrome. *Down Syndrome Quart* 1998; 3(3): 1-11.
- Vicari S, Verucci L, Carlesimo GA. Implicit memory is independent from IQ and age but not from etiology: evidence from Down and Williams syndromes. *J Intellect Disabil Res* 2007; 51(12): 932-941.
- Vicari S. Memory development and intellectual disabilities. *Acta Paediat Supplement* 2004; 445: 60-64.
- Vicente MJ. Últimos avances en el estudio del envejecimiento de las personas con discapacidad intelectual. *Jornadas de envejecimiento FEAPS Navarra*. Pamplona 21-22 noviembre de 2005.
- Visser FE, Aldenkamp AP, Van Huffelen AC. Early signs of dementia checklist. *Am J Ment Retard* 1997; 101: 400-412.
- Ward L. Risk Factors for Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *Abstract Glidden, Laraine Masters (Ed)*, 2004; 29: 159-196.
- Wark S, Hussain R, Parmenter T. Down syndrome and dementia: Is depression a confounder for accurate diagnosis and treatment? *J Intellect Disabil* 2014; 18: 305-314.
- West R. In defense of the frontal lobe hypothesis of cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 727-729.
- Wilcock DM, Griffin WST. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J Neuroinflammation* 2013, doi: 10.1186/1742-2094-10-84.
- Wilkinson H, Janicki MP. The Edinburgh Principles. *J Intellect Disabil Res* 2002; 46: 279-284.

Wisniewski KE, Dalton AJ, McLachlan C, Wen GY, Wisniewski HM. Alzheimer's disease in Down's syndrome: clinicopathologic studies. *Neurology* 1985; 35: 957-961.

Zana M, Janka Z, Kalman J. Oxidative stress: a bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 648-676.

Zigman WB, Schupf N, Zigman A, Silverman W. Aging and Alzheimer disease in people with mental retardation. En: Bray NW (ed), *Intl Rev Res Ment Retard* (vol. 19). New York, Academic Press 1993 41-70.

Zigman WB. Atypical aging in Down syndrome. *Develop Disabil Res Rev* 2013; 18: 51-67.

Capítulo 10

Salud mental

Salud mental

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down se lleva inscrito en la cara. Ese rostro, revelador de una alteración cromosómica, recibe miradas de todo tipo con las que hay que aprender a convivir. Y no resulta fácil.

Desde que John Langdon Down describe el síndrome de Down en 1866 y Lejeune, en 1958, descubre su origen cromosómico y lo confirma como síndrome, hemos avanzado muchísimo. La persona con síndrome de Down empieza a ser tenida en cuenta, finalmente, como persona, con sus sentimientos, deseos, preocupaciones y proyectos.

Sabemos que el síndrome de Down cursa con discapacidad intelectual y que además presenta una predisposición a desarrollar trastornos en diversos órganos y sistemas, que son causa de sus correspondientes enfermedades físicas. El estudio de su prevalencia, de cómo se manifiestan los trastornos y de cómo se tratan ha supuesto muchos años de investigación y de descubrimientos; pero gracias a ellos, hoy en día, con los avances de la medicina preventiva y curativa, las enfermedades no privan al individuo de una buena calidad de vida. El resto, es decir, las cualidades y defectos, el desarrollo de las capacidades inherentes, el carácter, las fortalezas y las debilidades, tienen que ver con la interacción permanente entre la herencia genética y los factores ambientales y educativos.

Una vez conocidas y controladas las alteraciones orgánicas, centramos nuestro interés en las necesidades y apoyos que la persona con síndrome de Down precisa para formar parte activa de la sociedad. Pero, para incluirse de manera positiva en la sociedad, es fundamental la existencia de un proyecto de vida, de unas expectativas de futuro y de un grado aceptable de bienestar emocional y de salud mental. Las personas con síndrome de Down van a necesitar, por encima de todo, un trato normalizado.

El niño con síndrome de Down, desde pequeño, debería poder descubrir sus recursos y posibilidades y también sus dificultades; las dos cosas en la misma medida. Este objetivo, que parece sencillo, resulta sumamente complicado a causa de la sobreprotección y de sentimientos como el miedo, la pena o la lástima —tan difíciles de manejar—. Ayudar no consiste en hacerle cosas que el niño puede hacer y que quizá nos da miedo que haga por el riesgo que entrañan; ayudar es permitirle que elija, que se frustre, que tenga obligaciones y que resuelva sus problemas en la medida de sus posibilidades, exactamente igual que el resto de los niños, porque la sobreprotección incapacita a veces más que la propia discapacidad. Es cierto que la trisomía le va a hacer ser más lento, equivocarse más, repetir el trabajo más veces y poner a prueba la paciencia del educador, pero sabemos que puede aprender, adaptarse, avanzar

y gratificar con sus logros, como el resto de los niños. Actualmente, casi todos los niños con síndrome de Down acuden a escuelas ordinarias y el hecho de tener referentes de normalidad ha influido muy positivamente en su adaptación social. Los niños crecen, se hacen adultos y pueden acceder a puestos de trabajo, ganar un sueldo, tener un grupo de amigos, incluso una pareja, y en los últimos años han demostrado que pueden llegar a vivir independientes con los apoyos necesarios. Todo ello ha sido posible gracias a su esfuerzo personal, a la ayuda de profesionales y al tesón y la fuerza de sus familias. Las personas

con síndrome de Down han demostrado que pueden formar parte de la sociedad.

Ante esta demostración, ante esta evidencia, no nos queda más remedio que cambiar la mirada. Cambiar la representación mental que tenemos de la persona con síndrome de Down, basada en el déficit y no en sus fortalezas y capacidades. Cuando hayamos conseguido cambiar la mirada, cuando, además del síndrome, la sociedad vea sus capacidades, será menos dificultoso comunicar el diagnóstico y conseguir la plena aceptación.

II. EL NACIMIENTO DEL NIÑO CON SÍNDROME DE DOWN

I. La comunicación del diagnóstico

«Lo que era esperado como un acontecimiento alegre, se convierte en una catástrofe de profundas implicaciones psicológicas». (Torres y Buceta, 1995).

Como dice Vallejo Martínez (2011), *«Los seres humanos fantaseamos sobre la realidad de nuestros hijos antes de empezar a concebirlos. Esto da al hijo una existencia en la realidad psíquica de los padres desde entonces. Los padres se hacen una idea del tipo de niño que esperan, lo que produce una imagen ideal o fantaseada del hijo. Un hijo que encaja en la dialéctica del deseo de cada padre, por lo cual podemos decir que esperan un hijo en particular».*

Efectivamente, el embarazo y el nacimiento de un hijo comportan profundos cambios psicológicos que tienen que ver con las fantasías y los deseos de los padres, que imaginan un bebé que se les parezca y que continúe con sus propios valores, que les perpetúe. Estas fantasías forman parte del inicio del vínculo que se creará con el hijo. A partir del nacimiento, las fantasías se van ajustando a las características del niño real

produciéndose (o no) una adecuación que permitirá al niño constituirse como sujeto.

¿Qué ocurre cuando el niño tiene una discapacidad? La experiencia vital de tener un hijo con síndrome de Down es única y viene acompañada de una poderosa carga emocional que se manifiesta desde el mismo instante en que a los padres se les comunica el diagnóstico, sea éste prenatal o postnatal.

Ante la comunicación de una discapacidad en el hijo, los padres se ven profundamente afectados en el plano narcisista; se produce una especie de "ataque al amor propio" (¿por qué me ha ocurrido esto?). Se produce también una ruptura entre el bebé imaginado, con el vínculo que ya se había establecido previamente, y el bebé real, con el que cuesta identificarse (¿a quién se parece un bebé con síndrome de Down?) Todo ello supone el inicio de un intenso proceso de duelo por la pérdida del hijo ideal, cuya elaboración es compleja ya que supone la desvinculación interna del hijo fantaseado y el acercamiento a una realidad: la del hijo con discapacidad (Vallejo Martínez, 1982). Este proceso, bien

llevado, posibilita que los padres lleguen a desear ser padres de ese bebé, le acepten como hijo, se identifiquen con él y le den un lugar.

La comunicación del diagnóstico de síndrome de Down, ya sea en el momento del nacimiento o con un diagnóstico prenatal, no es tarea fácil. Quizá no existe una buena manera de dar la noticia, pero sí hay muchas maneras de hacerlo mal que se deben evitar. El generalizar (“estos niños son...”), el pronosticar y predecir cuándo “tocarán techo”, el proyectar prejuicios propios, transmitir pena, o rechazo, o quitarle importancia a la situación, son reacciones que, desgraciadamente, se observan con frecuencia por parte de los profesionales, de los amigos, de las familias y del entorno. La comunicación de cualquier discapacidad genera un shock en los padres y la función del profesional es contener y paliar los efectos que produce esta información. Nos hemos encontrado con padres que no consiguen identificarse con su bebé y lo quieren dar en adopción —con el consiguiente sentimiento de culpa y la ambivalencia que esa situación les genera—, con padres que, tras un diagnóstico prenatal, desean abortar, o con parejas en que el deseo de aborto es solo de uno de sus miembros, mientras que el otro quiere continuar con el embarazo; con padres que se han deprimido profundamente... Todas estas situaciones generan sentimientos que son muy complicados de manejar y de contener sin emitir juicios ni opiniones. La dificultad, en estos casos, no solo se reduce a los padres y a sus familias; también el entorno y los profesionales participan de la situación.

Ante la noticia de que el bebé tiene síndrome de Down los deseos y proyectos que se habían puesto en el hijo quedan frustrados. La depresión que pueden desarrollar los padres y la dificultad para identificarse con su hijo (“no tiene nada mío”) van a interferir en los primeros momentos de la vida del niño. Por eso, los padres, en ese momento, necesitan una buena atención y contención por parte de los profesionales. Hay sentimientos muy comunes pero que, a la vez, culpabilizan mucho: temor o deseo de muerte del bebé, sentimiento

de incapacidad para cuidarlo, sensación de no quererle, rechazo... El poder verbalizar, en un contexto terapéutico, todos estos sentimientos, tranquiliza y ayuda a resolverlos antes. En realidad, lo que se está rechazando es el síndrome (nadie desea tener un hijo con discapacidad), no el niño; y el síndrome ocupa tanto espacio que no deja ver al niño que hay detrás. Pero el niño, acaba apareciendo y, la mayoría de los padres, aceptándole y amándole profundamente.

Si el diagnóstico es prenatal, el cuidado y el apoyo a los padres es básico ya que, está demostrado, el bienestar de la madre durante el embarazo influye en el bebé. Y, evidentemente, la noticia va a afectar al estado de ánimo de la madre. Por tanto, si la pareja, tras el diagnóstico prenatal, decide tener a su hijo sabiendo que es portador del síndrome de Down, la preparación, durante el embarazo, para la llegada del bebé, es fundamental y predispone a una mejor aceptación y elaboración de la situación. Los dos miembros de la pareja pueden no vivir el hecho de la misma manera ni estar en el mismo punto de aceptación; por tanto, el trabajo terapéutico, en caso de ser necesario, ha de atender las ansiedades de los dos y acompañarlos en lo que necesiten. El profesional no debe adelantarse nunca, ni minimizar o dramatizar la situación en función de su opinión. Explicar, por ejemplo, a una mujer embarazada que, hoy día, las personas con síndrome de Down pueden trabajar en una empresa ordinaria, es algo tan lejano, que, lejos de consolar, puede hacerle sentirse muy poco comprendida. La intervención del terapeuta ha de consistir en dar a los padres seguridad y confianza para que sientan que van a poder ser unos buenos padres de ese bebé; para que puedan aceptarle, cogerle en brazos, alimentarle y disfrutar de su desarrollo. Proporcionar a los padres la confianza en su capacidad para aceptar al hijo y reorganizar sus fantasías en torno a ese niño, que por ser diferente al deseado, no tiene por qué no ser igualmente querido, es uno de los objetivos fundamentales. El apoyo psicológico no se reduce a ofrecer información racional a los padres. Los efectos terapéuticos dependerán de

las condiciones psicológicas preexistentes y de la manera en que la familia se vincula.

Por otra parte, no hay que negar ni omitir las dificultades por las que van a atravesar, pero siempre con la esperanza de que la confianza, el esfuerzo y la lucha, tienen sus consecuencias. Es muy importante, por tanto, transmitir a los padres tempranamente que la discapacidad intelectual, en sí misma, no tiene por qué impedir una buena adaptación social, escolar o laboral, ni tampoco el establecimiento de unas relaciones personales y afectivas que han de ser gratificantes; sin negar, por otra parte, las dificultades con las que se encontrarán en el recorrido vital del hijo. Los padres deben descubrir a ese niño que existe detrás de la discapacidad y no igualarlo por el síndrome (los "Down son..."). Porque, aunque en un principio la noticia desorienta, lo cierto es que no sabemos cómo será en el futuro ese bebé que acaba de nacer; por eso no podemos dar respuestas a cómo se desarrollará, o hasta dónde progresará, o cómo será su futuro. Y ese no saber, el no tener respuesta, deja un vacío que posibilita que el niño tenga un lugar, es decir, que pueda constituirse como sujeto, diferente de todos los demás.

Esta idea es desarrollada muy bien por Coriat (1996) en *Psicoanálisis de bebés y niños pequeños*. Cuenta en su libro que los padres acuden a ella, como experta en niños con síndrome de Down, y le preguntan: «Usted que los conoce ¿cómo son estos niños?, ¿qué pueden llegar a ser de mayores?». A lo que ella responde: «*Estos niños no existen. Existe su hijo; existe este niño que será distinto a todos los demás porque en ningún lugar está escrito cómo será el futuro de ninguna persona, tenga o no tenga el síndrome de Down*».

¿Cómo serán de mayores? ¿Tendrán amigos? ¿Qué será de ellos? El crecimiento de un hijo con síndrome de Down siempre genera interrogantes. La discapacidad dificulta las identificaciones, entendidas como los procesos que permiten sentir a ese hijo como algo propio (durante años se les ha llamado mongólicos, es decir, de Mongolia, de lejos,

de otro lugar). Y todo ello ha producido reacciones orientadas a paliar el déficit: reacciones que pasan por ponerse a trabajar rápidamente con el niño para estimularle, para potenciar su desarrollo al máximo intentando que se aproxime lo más posible a lo que entendemos como normalidad. A veces, empujados por un sentimiento de culpa que incluso puede ser facilitado por algún profesional — "si no se empieza a trabajar lo antes posible, el niño se atrasará más" — se inician intervenciones muy intrusivas que dificultan el establecimiento de un vínculo adecuado madre-hijo, un vínculo que se basa en el placer de sentirse, de observar al bebé, de alimentarle. Cuando nos invaden los problemas, dejamos de sentir emociones.

El hecho de que los padres, y toda la familia, puedan contar con profesionales capacitados y comprensivos que les informen, les apoyen y les orienten constituye un elemento de capital importancia para lograr una buena adaptación. Actualmente, la situación comienza a registrar un ligero cambio: hablamos de las capacidades, de lo que pueden hacer y de cómo potenciarlas. La atención temprana es importantísima; pero recordemos que el bebé con síndrome de Down es un ser humano sometido a los mismos principios que rigen para los demás seres humanos. Atinadamente afirma Pérez de Plá (2000), «la vida psíquica de cualquier bebé se organiza en función del deseo de quien ejerza la función materna y no se puede sustituir lo que le surge a cada madre por un montón de recetas sacadas de los libros». «Sobre el deseo materno también influyen la ruptura y la depresión que produce la discapacidad, pero eso puede ser superado».

¡Claro que puede ser superado! Lo demuestran los padres cada día. Los profesionales que trabajamos con adultos con síndrome de Down sabemos que la angustia y el dolor de los primeros momentos se superan y que los hijos con síndrome de Down proporcionan muchas satisfacciones. Pero esto es muy difícil de transmitir cuando se está bajo el impacto del diagnóstico y todo se ve desde la óptica del síndrome.

2. El desarrollo del vínculo afectivo

¿Qué ocurre en esos primeros momentos? El vínculo madre-hijo puede quedar afectado desde el nacimiento. La madre está triste; puede ocurrir que tarde en emitir un estímulo porque le cuesta más acercarse a su hijo y, cuando lo hace, el hijo tarda en responder porque es más lento y porque puede tener empobrecida la capacidad para interactuar. Cuando responde, la madre a veces ya no espera la respuesta y en ambos, madre e hijo, se genera un profundo malestar. Es importante sanear ese vínculo para prevenir la salud mental del niño. La misión del profesional es ofrecer apoyo emocional e identificar las situaciones que pueden deteriorar o favorecer la vinculación afectiva padres-hijo, porque el impacto de la discapacidad sobre el origen de las conductas de apego en el niño, por un lado, y la reacción de los padres a la discapacidad, por el otro, condicionarán la forma en que se va a construir el vínculo afectivo. (Karaslan et al., 2012, Shallock, 2003).

Otro factor que puede afectar a las primeras relaciones madre-hijo, en el caso del síndrome de Down, son las frecuentes separaciones del bebé debido a los problemas médicos (cardiopatías, ingresos hospitalarios, etc.). Cuanto más larga es la separación mayor es el impacto negativo, pudiendo establecerse vínculos inseguros en los niños. Por eso es tan importante establecer en los hospitales pautas de comportamiento que favorezcan la relación familia-hijo en circunstancias difíciles.

3. Acompañamiento a los padres

Es fundamental respetar el tiempo que los padres necesitan para adaptarse a la nueva situación y no presionarles ni culpabilizarles. No son mejores padres los que antes “superan” el diagnóstico o los que no viven un rechazo inicial. Los padres necesitan atravesar cada una de las etapas emocionales que van a culminar con la aceptación de la realidad que les ha tocado en

vivir. Si están seguros de sí mismos van a estar en mejor situación para encarar la discapacidad de su hijo. La discapacidad del hijo es un factor de vulnerabilidad, no un trastorno psiquiátrico; y cuando las circunstancias sociales y emocionales son favorables, la aceptación y la calidad de las relaciones también lo son.

El niño con síndrome de Down necesita lo mismo que todos los niños: que se disfrute jugando con él, que se le mire, que se le tenga en cuenta, que se le valore y, sobre todo, que se le quiera. Por eso, en determinadas situaciones, es más importante facilitar el vínculo afectivo padres-hijo que iniciar una intervención con el bebé. Para que el bebé esté bien, los padres también tienen que estarlo ¿Cómo hacerlo?

Los padres tienen que aprender a interpretar los signos emocionales que emite su hijo; y el profesional tiene la función y responsabilidad de darles confianza en su capacidad para criarlo y ayudarles a comunicarse con ese hijo, quizá más lento, pero necesitado de esa relación como cualquier otro niño. Ese es el concepto que Mahoney ha desarrollado de manera tan precisa, y que resume el término inglés “responsiveness”, es decir, la capacidad de los padres para responder positivamente a los estímulos que el hijo emite. (Mahoney y Morales, 2012). También Winnicott (1982) y otros autores hablan de este concepto tan importante que tiene que ver con la capacidad de contención de los estímulos.

Tras las primeras reacciones, llega la elaboración de la situación y la reorganización afectiva y familiar en torno a ese hijo. Naturalmente, hay casos en los que predominan los aspectos patológicos y en otros en los que lo hace la salud. En este sentido, nos preguntamos, junto a Mannoni (1987): ¿Por qué encontramos personas con discapacidad “atrasadas” y personas con discapacidad “inteligentes” teniendo el mismo grado de discapacidad? La respuesta está en el sentido que la discapacidad ha tomado en la constelación familiar.

Conocí una adolescente de 14 años con síndrome de Down, cuya madre no sabía ni leer ni escribir —pero era una mujer inteligente—. Esta madre admiraba profundamente a su hija y estaba muy orgullosa de sus capacidades cognitivas. Su hija escribía la lista de la compra, según se les iban ocurriendo, o a la madre y a ella, los productos que necesitaban y luego acompañaba a su madre, lista en mano, al supermercado y volvían a casa plenamente satisfechas las dos. Esta adolescente tenía mucha confianza en sí misma y una autoestima lo suficientemente sólida como para poder tolerar las frustraciones y los éxitos que la vida le iba deparando.

Por tanto, cuando se desarrolla un vínculo saludable con el hijo y se satisfacen sus necesidades físicas y psicológicas se crea un sentimiento de seguridad y una organización de los procesos mentales que lleva al niño a explorar, a distanciarse de la madre paulatinamente, a madurar y a constituirse como sujeto psíquico independiente. Cuando existen expectativas sobre las capacidades o sobre la evolución, los hijos con discapacidad adquieren más competencias sociales, más confianza en sí mismos y más capacidad para gestionar el sufrimiento o los fracasos a los que

se enfrentarán. Los niños poco queridos o con fallos en el vínculo de apego tienen más posibilidades de desarrollar trastornos psicopatológicos, de no desarrollar su potencial y de quedar sometidos al deseo del otro. “El estilo de apego con el que un niño es criado dejará notar su influencia tanto en el desarrollo de la personalidad como en la aparición de trastornos psicopatológicos en otros momentos de la vida” (Bowlby, 1989).

Otro factor de riesgo de ulterior desarrollo de trastornos psicopatológicos son los cambios en las funciones familiares debidos a la sobrecarga que suponen los cuidados que necesita el niño, o a la adaptación emocional y la aceptación o no aceptación por parte de otros miembros de la familia o de la sociedad.

Por todo ello es de suma importancia una buena intervención de los profesionales en estos primeros momentos tan fundamentales para el buen desarrollo emocional del bebé.

Los grupos de padres, el contacto con otras familias que han pasado por la misma situación, el apoyo de la familia y una buena red de amigos dan una mayor confianza y facilitan el proceso de aceptación.

III. BIENESTAR MENTAL Y CONSTRUCCIÓN DE LA IDENTIDAD

Se entiende por bienestar emocional el estado de equilibrio entre las emociones, los sentimientos y los deseos. El bienestar emocional está en relación directa con la salud mental, física y social y con el concepto de identidad entendida como el conjunto de rasgos corporales, mentales y psicológicos que se van desarrollando a lo largo de la vida y que configuran la personalidad.

Shalock (2003), para el que la calidad de vida de las personas con discapacidad intelectual se basa

en los mismos criterios que para el resto de la población, afirma que la calidad de vida depende de condiciones objetivas, por un lado, y de la percepción o satisfacción que la persona tenga de esas condiciones de vida, por otro. Este autor articula la calidad de vida en ocho dimensiones y una de ellas es el bienestar emocional, que viene determinado por la felicidad, la seguridad, la ausencia de estrés, la espiritualidad, la satisfacción y el autoconcepto.

El concepto que tenemos de nosotros mismos va configurando nuestra identidad. Cuando nos planteamos preguntas como: «¿Quién soy? ¿Qué me gusta de mí? o ¿Cómo querría ser?», intentamos dar un sentido a nuestra existencia, un significado individualizado, diferente del de los otros y caracterizado por la singularidad de cada uno. Y así definimos nuestra identidad.

El diccionario define la identidad como el conjunto de características, rasgos propios, datos o informaciones que son propias de una persona y que permiten diferenciarla del resto.

La identidad también hace referencia a la conciencia que una persona tiene de sí misma y que la convierte en alguien distinto a los demás. Aunque muchos de los rasgos que forman la identidad son hereditarios o innatos, el entorno ejerce una gran influencia en la conformación de la especificidad de cada sujeto.

Podríamos dar diferentes versiones del concepto de identidad, pero todas coincidirían en que la identidad es una necesidad básica del ser humano. Como dice Fromm (1990): «*La necesidad de un sentimiento de identidad es tan vital e imperativa, que el hombre no podría estar sano si no encontrara algún modo de satisfacerla*». La identidad es como el sello de la personalidad. Es evolutiva y está en continuo cambio. No es una característica dada sino que se desarrolla y forma parte de la historia de cada persona. La identidad se empieza a construir desde el mismo momento del nacimiento, y se va estructurando a través de la experiencia propia y de la imagen de uno mismo percibida en los demás.

I. En el niño

Cuando un niño nace se le pone un nombre que suele tener un significado importante para los padres; ese nombre, que corresponde a un sexo concreto, va a determinar su identidad personal

y su posicionamiento en el mundo: “yo soy”... El nombre es uno de los primeros factores de identidad y ya es pensado antes del nacimiento (en el síndrome de Down no es extraordinario que se cambie el nombre que se había pensado para el bebé tras el conocimiento de la discapacidad). La formación de la identidad se realiza en función de la interacción con el medio externo. El bebé crece en la relación con el otro. Primero establece una intensa relación con la madre, relación que se amplía con la entrada del padre, para continuar con los demás miembros de la familia y se extiende, después, al resto de la sociedad. El niño empieza a conocer el mundo a través de esa relación con la madre y así comienza a diferenciarse él —como sujeto— del resto de las cosas. En determinados trastornos mentales, como el trastorno generalizado del desarrollo o en los rasgos autistas, observamos fallos en este proceso.

A medida que va creciendo, el niño va recibiendo la imagen que le ofrecen los demás y, junto con la percepción que tiene de sí mismo, va configurando su identidad, se va conociendo y se forma una idea de cómo es. Así construye una imagen de sí mismo que le va a servir para manejarse en la vida, en las relaciones afectivas, personales y laborales de una determinada manera. En este sentido, y siguiendo a Montobbio (1995), destacamos la importancia de la necesidad que las personas con discapacidad tienen de «normalidad». Esta normalidad posibilita el crecimiento psicológico, en el sentido que lo describe Mahler (1984), y el consiguiente desarrollo del yo. Montobbio señala cómo todo niño con discapacidad alberga siempre un niño sano, con las exigencias afectivas y educativas propias de todos los seres humanos. El niño con síndrome de Down también construye su identidad, pero muchas veces no tiene los elementos suficientes para conocerse y su desconocimiento acarrea problemas de identidad que pueden reflejarse o confundirse con trastornos de conducta.

Hemos atendido consultas de niños pequeños, de primero de primaria, que vienen con “el cartel”

de agresivos o el diagnóstico de trastorno de déficit de atención con hiperactividad. Tras la comprensión de su situación, hemos descartado los falsos diagnósticos previos entendiendo que lo que les ocurría era que estaban percibiendo su “diferencia” y esta constatación les producía una intensa ansiedad.

Resulta, pues, fundamental ayudar al niño con síndrome de Down a conocerse, a percibir los elementos comunes que tiene con los niños con síndrome de Down y los elementos comunes que tiene con los otros niños. También lo que tiene de intrínseco él mismo.

Este conocimiento le va a ayudar a reconocerse y a aceptarse. Como dice Borbonés (2003): *“hay parecidos que se deben a la trisomía como es el tener los ojos achinados o tener dificultades en el aprendizaje; pero también hay otros parecidos que no tienen nada que ver con el síndrome de Down como es el ser simpático, travieso o tranquilo. El niño tiene que descubrir las diferencias existentes entre el colectivo de las personas con síndrome de Down. El comprobar que cada cual tiene su propio estilo y su propia forma de ser, que las dificultades son de todo tipo (uno se puede expresar muy bien y otro no), y que las capacidades son también distintas, ofrece al niño la posibilidad de ir descubriéndose a sí mismo y a los demás. Al mismo tiempo, el niño va descubriendo también las semejanzas que tiene con el resto de los niños sin discapacidad y, con todas estas percepciones, construye una imagen de sí mismo que va configurando su identidad”.*

Cuando se trabaja la identidad, la aceptación de la discapacidad y el reconocimiento de las capacidades, la persona crece con un mayor conocimiento de sí misma y con un mayor grado de salud mental. Como afirma del Valle (1994): *“La meta no es sólo la eliminación de los problemas, ni la eliminación del conflicto, sino capacitar al niño para vivir sus dificultades a plena luz de la conciencia y, a partir de ahí, ir aceptando y aceptándose, confiando y confiándose”.*

Cuando no se trabajan estos aspectos, el niño percibe sus dificultades e incluso el rechazo que pueda generar. Y esta situación puede traducirse en problemas de conducta.

Vemos a niños de 5 ó 6 años, que empiezan a percibir su “diferencia” en la escuela. Les derivan los profesionales por problemas de conducta. Los niños ven, por ejemplo, que el compañero de al lado dibuja mejor o puede poner su nombre. Como ellos no pueden hacerlo, sienten rabia y presentan una conducta agresiva: rompen el dibujo de su amigo, se levantan de la silla y provocan e, incluso, desafían a la profesora. La reacción inmediata es enviar al niño al psicólogo, alegando un trastorno de conducta o derivarle a la escuela especial, por problemas de adaptación.

Hemos atendido a niños de unos 6 años que, al preguntarles si saben por qué vienen a mi consulta, responden: “porque soy tonto”. Ante una respuesta así, explicarles que no son tontos (utilizando estas palabras), que lo que ocurre es que tienen síndrome de Down (es importante decir el nombre) y que por eso les cuesta trabajo hacer ciertas cosas, pero que también hay otras que realizan exactamente igual que el resto de los niños, no solo no les traumatiza, sino que rebaja el nivel de angustia. Entienden que “no son tontos”, que hay una causa que explica sus dificultades y que pueden aprender a su ritmo. Evidentemente, no se trata de dar una explicación un día sino de iniciar todo un trabajo encaminado a ayudarles a descubrirse y a aceptarse; y, sobre todo, a no identificarse con la discapacidad exclusivamente.

1.1. ¿Cómo trabajar la identidad?

Para trabajar todos estos aspectos, el mejor encuadre es el *grupo terapéutico*, que se organiza para hacer un trabajo creativo en el que se tiene en cuenta el aspecto terapéutico, es decir, la mejoría individual. Pero también el grupo tiene un cometido, que es importante en sí mismo: se está haciendo algo en compañía de otros.

Implicarse en un trabajo común tiene un efecto constructivo y terapéutico. La meta del trabajo común sería trabajar la identidad, la conciencia de sí mismo, el descubrimiento y la aceptación de la discapacidad y el descubrimiento de las múltiples capacidades.

Los grupos, formados por personas de la misma edad y condición se constituyen en espacios en los que se analizan las ideas que sus componentes tienen respecto a su identidad. *“El grupo les ofrece un marco terapéutico privilegiado, un espacio en el que poder elaborar, conjuntamente con otros, el conocimiento de sí mismo”* (Borbonés, 2003, 2004).

La técnica de la terapia de grupo no difiere de la psicoterapia individual, en cuanto a lo básico: el niño o el adolescente han de saber a qué vienen, han de trabajar desde la confianza y han de aceptar determinadas “normas” dentro del grupo. Las funciones del terapeuta consisten en establecer un *setting*, escuchar y observar, facilitar y coordinar la comunicación, señalar las intervenciones sobre las que es importante reflexionar, contener las ansiedades e interpretar las situaciones.

En primero de primaria, cuando se inicia el aprendizaje de la lectoescritura, es decir, alrededor de los 7 años para el niño con síndrome de Down, es el momento adecuado para empezar a hablarle de su discapacidad y también de sus múltiples capacidades, porque, como decíamos, el trabajar la identidad es fundamental para la aceptación de sí mismo y para el establecimiento de unas buenas relaciones personales y sociales.

2. En el adolescente

La adolescencia es una época de crisis en cuanto a la construcción de la identidad y conlleva ciertos riesgos. Es el momento de la toma de conciencia de la discapacidad, el momento en que

el adolescente con síndrome de Down busca a los iguales, para relacionarse, tener compañía y compartir actividades, pero también los rechaza porque no se acepta a sí mismo y porque rechaza el síndrome (se enamora de chicas sin discapacidad o de las monitoras). Es el momento de desear crecer o, por el contrario, el momento de favorecer las regresiones por falta de fuerza y de apoyo suficiente en lo que sería un proyecto de vida adulta.

El adolescente con síndrome de Down percibe lo que hacen sus compañeros de clase, sus hermanos y desea hacer las mismas cosas. Pero muchas veces no tiene la fuerza necesaria para oponerse al instinto protector de los padres, no se reivindica, y puede quedar anclado en la infancia y no salir nunca de la familia o de las familias alternativas (centros de día o residencias) y darse cuenta de que los otros mundos adolescentes son inalcanzables para él (Montobbio, 1995). Por eso es tan importante el apoyo en esta época de la vida.

Como decíamos al principio, no es fácil vivir con una discapacidad que está inscrita en la cara. Por eso, en la psicoterapia, el mecanismo de defensa que encontramos con mayor frecuencia, en la adolescencia, es la negación: *“Yo no tengo el síndrome”*; o el rechazo: *“Quiero ir con chicos normales, los Down son feos”* —decía un joven—. Deshacer este nudo es complicado. Muchos chicos y chicas se enamoran de los monitores o de sus compañeros de trabajo. Esta negación de la discapacidad genera mucho sufrimiento pues ellos mismos se colocan en una posición que produce rechazo: persiguen a las chicas, llaman por teléfono a todas horas, molestan...; y no es fácil discriminar si ese rechazo lo proporciona la discapacidad o la conducta intrusiva y carente de respeto hacia el otro.

Una adolescente que, en el momento de la primera consulta, con 13 años, negaba su discapacidad, explicaba que los fines de semana iba con sus amigas al cine, hecho que negaban los padres expresando que no tenía amigas. La

adolescente manifestaba su rechazo al síndrome de Down; le gustaban los chicos del instituto y se quejaba de que ellos salían los fines de semana y a ella no le dejaban hacerlo. Comenzó a tomar conciencia de su discapacidad y se volvió muy proyectiva: "mi madre desprecia mi trabajo y se mete con mi vida, no me deja tener novio, no me deja salir". Posteriormente, decía que se quería morir, echaba la culpa del síndrome a los padres y pensaba que ellos no son sus padres porque ¿de dónde ha sacado ella esa cara? —preguntaba—. También decía que sus hermanos no eran sus hermanos, es decir, no tenía sensación de pertenencia a su familia. Un día le dijo a su padre: "Mírame a la cara, ¿qué ves?" "A mi hija, que es muy guapa". "Eso no me ayuda", respondió, "Veo que tienes síndrome de Down, ¿es eso?" "Sí y estoy sufriendo mucho. ¿Me vas a querer siempre?"

"Yo no tengo el síndrome, lo tienes tú" —nos decía otra joven—. Y eres fea y no quiero hablar de esto".

Este discurso es frecuente y responde a un mecanismo de defensa —la identificación proyectiva— mediante el cual el sujeto atribuye a otro ciertos rasgos de sí mismo, que son rechazados y que pasarán a tener las características de ese otro proyectado. Es decir, el individuo se enfrenta a conflictos emocionales y amenazas de origen interno o externo, atribuyendo incorrectamente a los demás sentimientos, impulsos o pensamientos propios que le resultan inaceptables; proyecta cualidades, deseos o sentimientos que producen ansiedad fuera de sí mismo, dirigiéndolos hacia algo o alguien a quien se lo atribuyen totalmente. Es difícil trabajar estas patologías, pero, evidentemente, si no se abordan terapéuticamente no se resuelven y el sujeto continúa sin aceptarse y negando su condición.

Otro aspecto de la identidad es la *identidad sexual*, es decir, el sentimiento de pertenencia a uno u otro género. Este sentimiento hace que nos percibamos como sujetos sexuados, con un

sexo determinado, que desembocará en conductas distintas según nos identifiquemos con un sexo u otro (Garvía, 2011). No hay que confundir la identidad sexual (percepción de uno mismo como hombre o mujer), con la orientación sexual (atracción sexual hacia hombres o mujeres).

La identidad sexual se define en los primeros años de vida, en la infancia, adquiriendo mayor fuerza en la adolescencia y pubertad. El adolescente va descubriendo su propio cuerpo al tiempo que va descubriendo sus sentimientos, gustos y preferencias.

En el síndrome de Down la aparición de las primeras manifestaciones sexuales produce mucha ansiedad en el entorno. Los diferentes aspectos del desarrollo evolutivo no llevan el mismo ritmo y nos podemos encontrar con una edad cronológica determinada, un desarrollo fisiológico, una edad mental y un desarrollo psico-afectivo que no son armónicos. Esta circunstancia produce una serie de manifestaciones de conducta que pueden llevar al profesional a emitir falsos diagnósticos.

Hemos atendido a adolescentes del mismo sexo que se tocan y experimentan, pero que no son homosexuales (están descubriendo sensaciones o imitando acciones que han visto), sino que tienen una sexualidad indiferenciada (pre-genital). También hemos visto niños de 9 o 10 años que se tocan los genitales aparentando una sexualidad precoz que no es tal.

Por tanto, en la pubertad y en la adolescencia, la observación y el conocimiento del individuo y el asesoramiento a las familias para trabajar, atender y entender las manifestaciones de la sexualidad es una tarea a tener en cuenta por los profesionales para prevenir la salud mental, pues las crisis de identidad en la adolescencia son frecuentes y pueden derivar en brotes psicóticos o en descompensaciones seguidas de pérdida de contacto con la realidad. Por eso es

tan importante trabajar la identidad desde épocas muy tempranas.

3. En el adulto

Por último, la identidad adulta está íntimamente ligada a la responsabilidad, a la mayor autonomía, a la toma de decisiones (cada cual según sus posibilidades) y al rol laboral, al trabajo, pues la entrada en el mundo laboral representa entrar en el mundo de los adultos (Montobbio, 1995). Este proceso es difícil para todos y más aún para las personas con síndrome de Down. Trabajar implica ser responsable, tomar decisiones y asumir el rol de trabajador, de adulto, reconocer su poder, hacerse cargo de las responsabilidades y de los derechos que conlleva y, a través de ese papel, aceptar el de los demás. Muchas personas con síndrome de Down no llegan a posicionarse como adultos y estamos plenamente convencidos de que esta situación no tiene que ver con la discapacidad sino con una educación infantilizante, que no ha favorecido el desarrollo.

Educar consiste en transmitir normas pero también en dejar crecer. Y, cuando existe una discapacidad, cuesta dejar crecer. El proceso educativo tiene un peso muy importante en la construcción de la identidad. Muchos de los mensajes que se transmiten a los niños sin discapacidad, no se utilizan para los niños con síndrome de Down: se les sobreprotege, se les permiten conductas desadaptadas. “Como es así, pobrecito”... y no recoge los juguetes —lo hace el hermano—; o duerme con los padres, o se le dan más caprichos; o no se le exigen responsabilidades. Todos estos aspectos educativos basados en la sobreprotección, en la pena o en el rechazo encubierto, influyen en la construcción de la identidad: el niño que crece en el “todo está permitido” y no va a preocuparse más que de sí mismo.

Hemos atendido a adultos que están trabajando en empresas ordinarias, ganando dinero y que,

sin embargo, no se les ocurre comprar regalos para su familia en Navidad —porque ellos son siempre receptores de regalos—; o que en el trabajo no llaman a nadie de usted —porque no han sido educados para posicionarse en el mundo adulto—; o que no ceden el asiento en el autobús —porque siempre se lo han cedido a ellos—; o que no atienden a un familiar enfermo —porque ni siquiera se les informa de la enfermedad.

Pretender un comportamiento adulto enviando mensajes infantiles es un contrasentido y no favorece la salud mental ni el crecimiento personal.

Asimismo, en la tarea educativa de la persona con síndrome de Down se suele dar poca importancia a los valores, a la enseñanza de cuidar a los demás, a la solidaridad. Y mucha, en cambio, a los aprendizajes. Los aspectos humanos son los que nos hacen crecer como persona y no hay que olvidarse de ellos.

Muchas veces son los padres los que no acaban de aceptar la discapacidad del hijo y por eso no le hablan de ella, porque no pueden. Nos encontramos con jóvenes muy preparados, con grandes habilidades personales, pero que se rechazan a sí mismos, que niegan tener el síndrome de Down y que presentan importantes trastornos de conducta derivados de esta situación: de la no aceptación o construcción de su identidad.

La persona con síndrome de Down —¿y quién no?— necesita confianza y necesita sentirse capaz para crecer y para configurar una autoestima lo más sólida posible que redundará en su salud mental. Y para ello tiene que aceptar sus discapacidades, descubrir sus potenciales y tener muy clara su identidad. Y respetarle.

IV. SALUD MENTAL

I. Conceptos

El concepto de *salud mental* es complicado de definir debido a que su contenido es valorativo. Las evaluaciones subjetivas y las diferencias culturales hacen difícil consensuar una definición. Pero todos entendemos que la salud mental se refiere al bienestar emocional y psicológico del individuo, en estrecha relación con la salud física y social. Por eso hablamos también de “bienestar mental”. La salud mental es algo más que el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad mental; es parte de la vida de la persona: su capacidad de disfrutar y de participar en las actividades de la vida cotidiana.

Las personas con síndrome de Down han ido pasando de medios segregados a compartir espacios y experiencias con el resto de la población. La inclusión escolar, laboral y social les ha beneficiado profundamente, pero también les exige un esfuerzo de adaptación y les pone en situaciones de estrés, como al resto de la población. Esta situación nos ha llevado a centrarnos en la aparición de nuevos problemas y a atender, diagnosticar y tratar los trastornos mentales que puedan aparecer.

Hasta ahora, el hecho mismo de la discapacidad servía de cajón de sastre en el que colocar cualquier conducta problemática o disocial (“como es así...”). Pero esta realidad solamente ha servido para marginar a la persona. Recordemos algo muy importante: una discapacidad no debe justificar ni un comportamiento anómalo ni que la persona portadora sea educada o reciba mensajes diferentes de los del resto de la población.

Las personas con síndrome de Down son más vulnerables que el resto de la población y necesitan más apoyos para integrarse socialmente, para aceptarse a sí mismas, para tener una mayor confianza en sus propios logros y para conseguir una mayor seguridad (Garvía, 2000, 2005, 2006). Por tanto,

una manera de asegurar el bienestar emocional ha de consistir —como ya hemos dicho— en proporcionar un buen sistema de apoyos, favorecer las relaciones personales y sociales, la implicación en la comunidad, y ofrecer una educación basada en la responsabilidad y la confianza. La promoción de la salud mental, la prevención y la valoración temprana de un posible trastorno son factores esenciales para optimizar la salud y limitar la enfermedad. Asimismo, el seguimiento de la persona a lo largo de la vida nos permite conocer sus puntos fuertes y sus puntos débiles, entender su ambiente familiar y saber los recursos que tiene para afrontar sus situaciones vitales. Con esta base, podemos prevenir muchos problemas de salud mental.

Como afirman McGuire y Chicoine (2010), “para fomentar la salud mental es imperativo comprender el *continuum* que existe desde el comportamiento normal hasta los problemas de la salud mental. Una conducta puede ser saludable y servir para un propósito útil, pero si se vuelve excesiva o si menguaba el funcionamiento, puede desplazarse a lo largo del *continuum* hasta alcanzar el “rango anormal”. Si bien existen directrices diagnósticas claras para la enfermedad mental, también existe cierto grado de subjetividad en la interpretación de los síntomas. Además, el entorno en el que vive la persona, si ofrece los apoyos necesarios, puede contribuir a evitar que el comportamiento se convierta en inadaptado, o que se lo tache de tal. Las estrategias que fomentan la salud mental pueden ayudar a reforzar los aspectos positivos de la conducta y a conservarla en el lado “sano” de este *continuum*”.

2. Factores protectores de la salud mental

Existen, pues, ciertos factores que favorecen la salud mental:

- Conocerse y aceptarse: identidad
- Tener una buena autoestima
- Disponer de un círculo de relaciones familiares, personales y sociales que posibiliten la sensación de sentirse querido, aceptado y valorado.
- Disponer de los apoyos necesarios
- Tener referentes de normalidad

De la *identidad* ya hemos hablado. Si la persona con síndrome de Down —como cualquier otra persona— no se conoce, no se acepta, no confía en sus capacidades y no sabe cuáles son sus metas, no podrá desarrollarse con todo su potencial ni llegar a convertirse en una persona adulta y responsable.

La *autoestima*, el amor propio y la buena aceptación de uno mismo proporcionan la seguridad de sentirse querido, aunque se tenga una discapacidad. Estos sentimientos no podrían existir sin una buena aceptación por parte de los padres y sin amor. Un ser humano, con o sin discapacidad, que se siente amado puede establecer un vínculo satisfactorio con sus semejantes y esto le llevará a tener unas buenas relaciones personales y sociales que le van a devolver, a su vez, el sentimiento de aceptación y de ser amado. Esto es válido para todas las personas, incluidas las que tienen alguna discapacidad.

El ser humano es *sociable* por naturaleza. Solo no podría subsistir. El desarrollo del bebé se nutre, en una parte importante, del amor que recibe porque sin amor, sin vínculos, sin relaciones no podría crecer. Hasta hace pocos años, las personas con discapacidad permanecían dentro del núcleo familiar sin la posibilidad de establecer relaciones por sí mismas más allá de un círculo muy cerrado. Actualmente empiezan a disponer de unas relaciones que van más allá de las familiares: tienen amigos y, en ocasiones, pareja estable. Tener amigos, además de proporcionar el sentimiento de sentirse querido, valorado, aceptado y acompañado posibilita ampliar el tiempo dedicado al ocio. El ocio se puede definir como una experiencia subjetiva caracterizada por la libertad

y la voluntariedad que produce satisfacción y que es un fin en sí mismo. La cantidad y la calidad de experiencias de ocio y de vida social fuera del entorno familiar constituyen un elemento de gran importancia y tienen consecuencias en el bienestar personal y en la calidad de vida a causa de las interacciones, las vivencias y los aprendizajes que en ellas se producen el proceso de ilusionarse, de compartir, de pensar lo que les gustaría hacer el fin de semana, de organizarse y, finalmente, de realizar la actividad (Miquel, 2001).

Disponer de los *apoyos* necesarios es otra de las condiciones que favorecen el bienestar emocional. Los apoyos no han de ser invasivos; su intensidad estará en función de lo que la persona necesita para poder desenvolverse con normalidad en su entorno.

Por último, los *referentes de normalidad*, tan fáciles de expresar y tan difíciles de dar. Atendemos a padres que son buenos educadores, que han hecho un buen trabajo de aceptación de la discapacidad, que han elegido el camino de la inclusión para sus hijos, con todas las dificultades y lucha que a veces implica, pero que no son capaces de actuar con normalidad. Ante determinadas situaciones, cuestiones o momentos, la discapacidad envuelve predomina y la respuesta deja de ser normal para convertirse en “especial”. Esto suele ocurrir en circunstancias conflictivas, dolorosas o frustrantes. ¿“Cómo le explico que nos vamos a separar; cómo le informo de que el abuelo tiene cáncer; cómo le hablo de la sexualidad?”.

Podemos responder a estas cuestiones con otra pregunta: ¿cómo se lo explicaría si no tuviera síndrome de Down? Esa es la clave. El cómo nos haremos entender es nuestro problema. El niño, el adolescente o el adulto con síndrome de Down nos va a entender si nuestro lenguaje es inteligible, si adaptamos el contenido a sus capacidades cognitivas, si nos queremos hacer entender. También debemos prepararnos para poder tolerar la frustración o el dolor que nuestra respuesta genere. Una buena comunicación, un trato normalizador y respetuoso proporcionan un gran bienestar a todos.

3. Cuidados y atención preventiva

La prevención en la salud mental es tan importante como en la salud física. La necesidad de atención psicológica no tiene que suponer, pues, la existencia de un trastorno mental. El apoyo psicológico a las personas con síndrome de Down y a sus familias es muy necesario, aunque no existan trastornos mentales, porque la tarea educativa de un hijo con discapacidad es muy compleja y porque insertarse en la sociedad siendo portador de un síndrome no es algo fácil de conseguir. La necesidad de apoyo, de consulta, varía según las diferentes etapas del desarrollo. Pero es bueno pensar que este apoyo psicológico, bien encauzado, ha de ser iniciado muy tempranamente como exponemos a continuación.

3.1. En la infancia

Como hemos visto, en el momento del nacimiento es necesaria la atención psicológica, sobre todo para informar y ayudar a las familias a aceptar y elaborar el nacimiento del hijo con discapacidad y a reorganizarse en torno a ese hijo que, no por no ser como lo esperaban, va a ser menos querido.

El inicio de la etapa escolar es un momento especialmente complicado, al que ya hemos hecho referencia, tanto para el niño como para la escuela y la familia. Al iniciar la Educación Primaria el niño percibe una realidad: le cuesta más aprender. Y ese hecho le enfrenta con sus dificultades. Es el momento de abordarlas.

Asimismo, muchos maestros atienden a un niño con síndrome de Down por primera vez y pueden estar desorientados. Las familias también están preocupadas y se cuestionan si están haciendo las cosas bien. Algunos de los trastornos del comportamiento se producen en esta etapa, precisamente por la falta de conocimiento de sí mismo que tiene el niño cuando no se le ha hablado de su discapacidad. El «enfrentamiento»

con ella le genera ansiedad y esta ansiedad puede manifestarse de una manera clara, con síntomas de angustia, tristeza y dificultades de relación, o camuflada en forma de conducta disocial, no aceptación de normas, llamadas de atención, agresividad, hiperactividad, etc., como hemos descrito anteriormente. En ambos casos, un buen apoyo, encaminado a la comprensión y aceptación de la discapacidad, evitaría el problema o, una vez aparecido, ayudaría a resolverlo.

3.2. En la adolescencia

La pubertad-adolescencia es otro momento de la vida importante y de muchas dudas. Los padres realizan muchas consultas y, curiosamente, un gran número de familias lo hace por la aparición de una serie de actitudes que son absolutamente normales en esta edad: oposición, rebeldía, masturbación, explosión de la sexualidad, y que, sin embargo, son motivo de consulta porque no se esperan. Suelen aparecer muchas ansiedades relacionadas con el crecimiento y con la sexualidad: embarazos, peligros, abusos, aparición del deseo, esterilización, etc. Sin embargo, la patología de la sexualidad es muy escasa. Adolescencia significa crecimiento y, por tanto, cambio; y los cambios, que afectan tanto al cuerpo, como al psiquismo y a la conducta, están encaminados al abandono de la etapa infantil. El adolescente con síndrome de Down pasa por esta etapa de una manera bastante parecida a la del adolescente sin discapacidad: se rebela contra las prohibiciones, está ansioso, inseguro, etc., pero tiene que enfrentarse a todo esto con mayores dificultades ya que, aparte de su “handicap”, no suele encontrar apoyo familiar ni social para crecer y, por otra parte, tiene menos fuerza para oponerse al instinto protector de los padres y además suele carecer de un grupo de pertenencia y ha de elaborar muchas cosas en solitario. Como consecuencia, muchos adolescentes se instalan en situaciones regresivas, se encierran en sí mismos, intensifican el uso de rituales, recortan su mundo de relación y actúan de manera no concordante con sus posibilidades ni con su edad. En esta etapa

de la vida también se detectan bastantes depresiones. Los padres no saben muy bien cómo abordar el crecimiento del hijo que genera mucha angustia en todos y motiva un gran número de consultas pidiendo información y asesoramiento.

3.3. En la edad adulta

En la etapa adulta, debido a la inclusión social y laboral, las personas con síndrome de Down y sus familias solicitan apoyo psicológico para afrontar las situaciones difíciles o estresantes que puedan atravesar en su vida diaria y que tienen que ver con el mundo laboral, la marcha de casa de los hermanos, la percepción de una menor autonomía y destreza por causa de la discapacidad, el hecho de no tener pareja, etc. Estar atento a estas situaciones y proporcionar el apoyo necesario puede evitar el desencadenamiento de depresiones, tan frecuentes también en esta etapa. En la edad adulta, además, es cuando existe el riesgo de la aparición de demencias y otros trastornos propios de la edad que, cuanto antes se detecten y se atiendan, mejor será la calidad de vida.

El aumento de la esperanza de vida nos ha situado ante un nuevo reto: afrontar los problemas de la vejez en el síndrome de Down y el apoyo a las familias. Los padres son mayores y, cuando faltan,

la vida de las personas cambia absolutamente: o bien van a vivir con algún familiar —generalmente un hermano— o a una institución. El momento es muy delicado porque, ante la inmensa pérdida (afectiva, y de todo lo demás) pueden darse depresiones, cuyas manifestaciones clínicas pueden confundirse con la enfermedad de Alzheimer. Estos casos exigen un claro diagnóstico y una intervención terapéutica acertada.

Podemos concluir que algunos trastornos mentales en personas con síndrome de Down vienen dados por su difícil trayectoria evolutiva, en la que, si por una parte, la sobre-exigencia frustra los logros, por otra la sobreprotección no permite el crecimiento y favorece conductas regresivas y disociales; a ello se añaden la baja tolerancia a la frustración que dificulta la adaptación, la percepción de la discapacidad que favorece el rechazo, el bajo concepto de sí mismo y la falta de autoestima. El exceso de reeducaciones y de “adiestramiento” puede generar el efecto contrario al deseado y anular la capacidad de pensar, elegir o decidir.

Si entendemos estas situaciones y las prevenimos, mejorará la salud mental de las personas con síndrome de Down y se evitarán trastornos que, más que con el síndrome en sí mismo, tienen que ver con un entendimiento erróneo de lo que significa una discapacidad intelectual.

V. DISCAPACIDAD INTELECTUAL

La presencia de discapacidad intelectual es una constante en el síndrome de Down. De hecho, la razón de ser y el contenido de esta obra van dirigidos en su totalidad a explicar, con el mayor rigor posible y a la luz de nuestros actuales conocimientos, la naturaleza y las causas de dicha discapacidad, y los múltiples apoyos que podemos prestar en sus muy diversas dimensiones.

En el capítulo 7 ofrecemos la moderna visión sobre la discapacidad intelectual y sus dimensiones, y a ella nos referimos para afrontar con éxito toda acción de intervención hacia la persona con síndrome de Down. Como novedad, en la nueva definición, nos encontramos con que ya no se utiliza el término “retraso mental” y también con que los diversos niveles de gravedad (leve, moderado,

grave, profundo) se definen según el funcionamiento adaptativo, y NO según puntuaciones de Cociente Intelectual (Asociación Americana, 2011).

Conocemos con precisión la etiología de esta discapacidad en el síndrome de Down: la presencia de un cromosoma extra, o parte de él, correspondiente al par 21 en todas o en una fracción de las células del organismo humano. Sin embargo, como hemos podido comprobar al ir analizando la neurobiología propia del síndrome, hemos de destacar y recordar que la expresión del desequilibrio ocasionado por la trisomía génica es extraordinariamente variable en cada individuo. Y eso incluye a las alteraciones cerebrales que son causa de la discapacidad intelectual. Ellas marcan, por así decir, el marco constitutivo dentro del cual cada persona va a ir desarrollando todo su potencial intelectual y conductual a lo largo de su vida (Carulla, 2001).

El grado de discapacidad intelectual en el síndrome de Down está situado, como grupo, en el rango moderado a leve. Pequeños porcentajes están situados por encima y por debajo de estos valores. Al margen de estas cifras, existe un alto grado de variabilidad individual en el desarrollo de las diferentes inteligencias que adornan a una persona determinada. La existencia de un específico fenotipo conductual que defina en mayor o menor grado a las personas con síndrome de Down queda analizada en los capítulos 2 y 3.

Pero a este factor fundamental e intrínseco debemos asociar unos elementos coadyuvantes de extraordinaria influencia, que van a tener la capacidad de promover o, por el contrario, perturbar las cualidades intrínsecas o el potencial del individuo dentro de su marco constitutivo. Lo que Vygotsky definió como zona de desarrollo próximo. Estos elementos son la acción educativa y la acción social —el entorno, en su más amplio sentido— y la salud.

La acción socio-educativa, temprana e inteligentemente aplicada y ajustada a cada etapa de la

vida, va ser la savia que, por una parte, nutra y expanda las cualidades intelectuales y adaptativas de la persona, y, por otra, elimine o enderece las desviaciones que inevitablemente pueden desvirtuar su devenir vital. Por ello es tan importante conocer los riesgos y cualidades —las fortalezas y las capacidades— inherentes al fenotipo conductual propio del síndrome de Down. En la medida en que el individuo va adquiriendo y desarrollando sus capacidades, se va abriendo cada vez más el espectro de influencias que le invaden y le inducen a seguir progresando, en un proceso de creciente retroalimentación positiva. Por ejemplo, si aprende a leer, ya no es que pueda disfrutar de la lectura, algo bueno en sí mismo; es que la lectura le permite conocer mejor el mundo que le rodea, enterarse de lo que sucede, aprender por sí mismo, mejorar su comunicación, y ampliar su riqueza interior.

La salud es parte sustancial del desarrollo. En el síndrome de Down, al margen de lo que ocurre en el cerebro aparecen con frecuencia alteraciones en otros órganos. De nuevo, la variedad de los órganos afectados y la intensidad de su lesión son extraordinariamente variables. Y aunque las consecuencias de la lesión no alteren directamente el funcionamiento cerebral, por una parte afectan al bienestar general y a las energías que el individuo necesita para funcionar apropiadamente; y por otra, no cabe duda que la atención que requieren los diversos tratamientos obstaculiza el normal discurrir de la vida de la persona. Los períodos de hospitalización, en ocasiones muy frecuentes particularmente en las etapas infantiles, las pautas y métodos de determinados tratamientos, interfieren la vida ordinaria y restan tiempos y espacios para llevar a cabo las acciones de intervención y las actividades normales cotidianas.

En consecuencia, cobra la máxima importancia el conocer y cumplir la normativa del programa de salud de las personas con síndrome de Down en sus diversas edades, que con tanto esmero es elaborado y actualizado por las organizaciones

de los diversos países. Un programa de salud bien llevado, siguiendo los chequeos periódicos recomendados, previene y evita la aparición de problemas, o al menos consigue diagnosticarlos a tiempo de tratarlos en sus inicios, evitando una evolución siempre perjudicial para el individuo.

Bibliografía

- Asociación Americana de Discapacidades Intelectuales y del Desarrollo (AAIDD). Discapacidad intelectual: Definición, clasificación y sistemas de apoyo. 11ª edición. Madrid. Alianza Editorial 2011.
- Borbonés R. Los grupos psicoterapéuticos de niños y adolescentes con el síndrome de Down (I). *SD-DS Rev Méd Internac SD* 2003; 7: 44-47.
- Borbonés R. Los grupos psicoterapéuticos de niños y adolescentes con el síndrome de Down (II). *SD-DS Rev Méd Internac SD* 2004; 8: 13-16.
- Bowlby J. El apego y la pérdida. Editorial Paidós. Barcelona 1998.
- Carulla S, Rodríguez Blázquez C. Mentas en desventaja: la discapacidad intelectual. Editorial Océano. 2001
- Coriat E. El psicoanálisis en la Clínica de Bebés y Niños Pequeños. Editorial De la Campana. Buenos Aires 1996.
- Del Valle ME. La discapacidad sin miedos. Buenos Aires: Espacio (Colección Guías de vida), 1994. p. 23-4.
- Fromm E. El arte de amar. Editorial Paidós. Buenos Aires, 1990.
- Garvía B. Nuevas generaciones, nuevos retos, nuevas estrategias. *Rev Síndrome Down* 2006, 23: 84-88.
- Garvía B. Salud mental y Síndrome de Down. *SD/DS Rev méd internac SD*. 2000; 4: 44-47.
- Garvía B. Síndrome de Down e identidad. *SD/DS Rev méd internac SD* 2005; 9: 12-15
- Garvía B. Síndrome de Down: relaciones afectivas y sexualidad. Ed. Fundació Catalana Síndrome de Down. Barcelona 2011.
- Karaslan O, Diken I, Mahoney G. A randomized control study of responsive teaching with young turkish children and their mothers. *Topics in Early Childhood Special Education*. 2012.
- Mahler M. Estudios I: Psicosis infantiles y otros trabajos. Editorial Paidós. Buenos Aires 1984.
- Mahoney G, Perales, F. El papel de los padres de niños con síndrome de Down y otras discapacidades en la atención temprana. *Rev Síndrome de Down* 2012; 29: 46-64.
- Mannoni M. El niño retrasado y su madre. Editorial Paidós. Barcelona 1987
- McGuire D, Chicoine B. Bienestar mental en adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. Fundación Iberoamericana Down 21, Santander 2010.
- Miquel MJ. Ocio y discapacidad. *SD-DS Rev Int Síndrome Down* 2001; 5(1): 1013.
- Montobbio E. La identidad difícil. Fundación Catalana Síndrome de Down. Barcelona 1995.
- Pérez de Plá E. Sujeto, inclusión y diferencia: Investigación psicoanalítica y psicosocial sobre el Síndrome de Down y otros problemas del desarrollo. Universidad Autónoma Metropolitana-Xolimico, México DF 2000.
- Shalock R. Calidad de vida: manual para profesionales de la educación, salud y servicios sociales. Editorial Alianza. Madrid 2003.
- Torres MC, Buceta MJ. Interacción familiar: la familia y el niño con Síndrome de Down. *Siglo Cero* 1995; 126 (3): 29-34.
- Vallejo Martínez JD. Duelo de los padres ante el nacimiento de un niño con discapacidad. *Revista médica Universidad de Antioquia* 2011; 14 (No 2).
- Winicott D. Realidad y Juego. Editorial Gedisa. Buenos Aires 1982.

Principales trastornos mentales en el síndrome de Down. Parte I

Principales trastornos mentales en el síndrome de Down. Parte I

I. INTRODUCCIÓN

Entendemos por trastorno mental la presencia de un comportamiento o de un grupo de síntomas conductuales, identificables en la práctica clínica diaria, que en la mayoría de los casos se acompaña de malestar o interfiere la actividad del individuo. En los manuales de diagnóstico internacionales, el concepto de “*retraso mental*” se contemplaba como un diagnóstico específico dentro de lo que entenderíamos como un *trastorno* mental; este hecho ha llevado a suponer que una persona con discapacidad, por el mero hecho de serlo, presentaba problemas o alteraciones en su salud mental. Pero esto es absolutamente falso si consideramos la definición expuesta al inicio.

I. El concepto de patología dual

Fue en el año 1999 cuando se introdujo en España el término *diagnóstico dual* para referirse a las personas que, teniendo un retraso mental, padecen también un trastorno psicológico o psiquiátrico. Hasta entonces, e incluso ahora, se atribuían los trastornos de conducta o de personalidad a la propia discapacidad intelectual. La explicación de esta realidad quizá está en que el concepto de discapacidad engloba

de tal manera a la persona que no deja lugar para otros aspectos, bien sean las capacidades inherentes que tienen o los problemas psicológicos o psiquiátricos que sufren. Pongamos un ejemplo. Si un niño sin discapacidad se succiona el pulgar, se muestra impulsivo o no manifiesta interés por relacionarse socialmente, seguramente sea fuente de preocupación o de consulta a un profesional. Pero si esto le ocurre a un niño con síndrome de Down, el problema se atribuye al síndrome y se piensa que ya madurará o, lo que es peor, que no podrá superarlo porque la causa está en su discapacidad. De esta manera llegamos a encontrarnos con situaciones muy cronificadas por las que no se ha consultado nunca.

Las personas con síndrome de Down pueden presentar problemas psicológicos o psiquiátricos parecidos a los de la población sin discapacidad, con algunas diferencias que están relacionadas con la especificidad del síndrome, con el entorno psicosocial y con su afectación cognitiva y comunicativa (Corretger et al., 2005). El concepto de patología dual hace referencia, pues, a la presencia de un trastorno mental en una persona que además tiene discapacidad intelectual. Aunque la bibliografía española que trata los problemas de salud mental de esta población es todavía muy

escasa, hay que tener en cuenta que la discapacidad intelectual afecta aproximadamente, según estimaciones de la OMS a un 1,5% de personas en países de economía consolidada y a un 4% en países no desarrollados (Collacott, 1992). Los datos sobre el porcentaje de trastornos mentales en personas con discapacidad intelectual son extremadamente variados y dispares, oscilando entre el 10 y el 50% de los casos (FEAPS, 2007). Los estudios publicados en nuestro país en centros ocupacionales señalan una tasa entre el 20 y el 35%. Pero el hecho de que estos valores se obtengan en centros ocupacionales implica ya un sesgo negativo, por cuanto la población en tales centros puede incorporar un porcentaje mayor de casos difíciles. La experiencia nos dice que las personas con síndrome de Down presentan menos trastornos mentales que el resto de la población con discapacidad intelectual y, los que presentan, son susceptibles de ser diagnosticados y tratados.

2. Lo “normal” y lo “patológico”. Enfermedad mental

Sin querer igualar a las personas por la discapacidad, existen conductas habituales en el colectivo de personas con síndrome de Down que no deben considerarse patológicas. Teniendo en cuenta que tienen tendencia a ejecutar acciones repetitivas, por ejemplo, la conducta normal sería una conducta rutinaria. El orden, el control sobre las tareas diarias y el hecho de repetir siempre las cosas de la misma manera una vez aprendidas les proporciona tranquilidad y confianza. Ahora bien, si se llevase la rutina hasta extremos que interfirieran la capacidad de desenvolverse en la vida cotidiana estaríamos ante un posible trastorno obsesivo (rutina versus trastorno obsesivo). Entender lo que es normal en la persona con discapacidad intelectual ayuda a realizar un diagnóstico diferencial.

Por otra parte, la incorporación creciente de la persona con síndrome de Down a un mundo

cada vez más complejo y cargado de estímulos estresantes y condicionamientos de todo tipo, puede suscitar en ella reacciones no menos complejas en su comportamiento ante una realidad que quizá no comprenda o abarque en su totalidad, debido a su menor capacidad adaptativa y a la dificultad de expresión. Esas reacciones pueden tomar la forma de conductas no aceptables, disruptivas o incluso peligrosas. Podemos, pues, afirmar, que las necesidades de atención de la persona con discapacidad intelectual son las mismas necesidades que las de la población general, si bien presentan una serie de peculiaridades que se tienen que respetar y que trataremos de analizar en estas páginas (Garvía, 2005). Conociéndolas, padres y profesionales ganaremos en seguridad a la hora de enfrentarnos ante determinados comportamientos, sabremos diferenciar entre lo que es aceptable y no lo es, seremos capaces de prevenir el agravamiento de una conducta, y aprenderemos a aportar formas de terapia que, en definitiva, mejorarán sustancialmente la calidad de vida de la persona con síndrome de Down.

Por tanto, es muy importante interpretar adecuadamente la conducta cuando se trata de aplicar los criterios para determinar la que es normal y la que no lo es. Y así, la lentitud en la comprensión o en la realización de tareas, los problemas en el lenguaje, la concreción en el pensamiento, la tendencia a la repetición y los soliloquios son aspectos normales en personas con síndrome de Down que no deben ser diagnosticados como patológicos, pero que han de ser tenidos en cuenta a la hora de evaluar el comportamiento del sujeto.

3. Diagnóstico dual en el síndrome de Down

Existen dificultades a la hora de diagnosticar un trastorno mental en personas con síndrome de Down, por varias razones. El psicodiagnóstico

se realiza, básicamente, a través de lo que nos comunica el paciente. Quienes muestran una discapacidad moderada o severa o quienes presentan grandes dificultades de comunicación no pueden describir sus pensamientos, sus sentimientos y percepciones de manera clara y esta situación dificulta la comprensión del problema. Sin embargo, las personas que presentan una discapacidad leve, pueden responder a preguntas sobre sus sentimientos, emociones, deseos y/o preocupaciones. Con todo, su fragilidad psíquica y la menor capacidad adaptativa que poseen hace que los posibles trastornos mentales puedan ir acompañados de una desorganización de la conducta o del pensamiento y de una desconexión del entorno de diferente intensidad, y este hecho puede confundir al profesional a la hora de diagnosticar el problema.

La manera en que se manifiesta un trastorno y su nivel de gravedad no se deben a una única causa, aunque exista una conocida, sino al resultado de una interacción entre diversos factores y mecanismos (Dosen, 1989; Salvador, 1995).

En general, en las personas con síndrome de Down, la mayoría de los trastornos mentales se presentan de manera diferente a como los vemos en la población general. Por ejemplo, un trastorno de ansiedad puede manifestarse en forma de conducta autoagresiva o de hiperactividad. Muchos diagnósticos de trastornos de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) que se hacen en niños con síndrome de Down no son tales; en muchos casos la hiperactividad es solamente un síntoma de ansiedad originada por circunstancias muy diversas. Los trastornos de adaptación a situaciones estresantes pueden mostrar igualmente síntomas más graves como la autolesión, alteraciones en el sueño o en la alimentación. Y, a la inversa: existen actitudes y síntomas que pueden parecer un trastorno y no serlo. Las estereotipias, por ejemplo, suelen aparecer en niños con rasgos psicóticos o autistas, pero, a veces, en los niños con síndrome de Down, aparecen como un sustituto del

juego que, junto con los rituales (conductas que siguen un patrón rígido), podrían entenderse, desde un punto de vista psicológico, como una forma de afrontar la angustia, como un mecanismo menos evolucionado de adaptación y de mayor control que el juego. Los rituales se pueden considerar como conductas obsesivas que pueden ser patológicas, pero también aparecen como una tendencia a compensar la falta de flexibilidad para adaptarse a situaciones imprevistas, es decir, como una forma de control. Si el ritual o las manifestaciones obsesivas ocupan un espacio de tiempo mayor que el deseable y generan sufrimiento psíquico, entonces nos encontramos ante un trastorno que debe ser diagnosticado y tratado.

Con esto queremos subrayar la importancia que adquiere el conocer al individuo en profundidad. No debemos diagnosticar a través del síntoma exclusivamente, sino *entender el significado de ese síntoma dentro del contexto general de la persona*. Nunca este concepto será suficientemente destacado, porque es la piedra angular de nuestra intervención ante un trastorno mental en una persona con síndrome de Down. El no tenerlo en cuenta induce a hacer un diagnóstico falso y, consiguientemente, a aplicar una terapéutica frecuentemente farmacológica que no resuelve el problema y, por el contrario, lo agrava.

Para elaborar un diagnóstico fiable se tiene que realizar una evaluación psicopatológica adecuada y correcta que lleve a la comprensión necesaria del sujeto para poder establecer las diferentes estrategias terapéuticas. El psicodiagnóstico es un proceso que abarca desde la primera entrevista de recepción hasta la entrevista de devolución, y se realiza mediante técnicas de valoración diagnóstica y sistemas de valoración homologados para la población atendida (García Ibáñez, 2003).

Pero se ha de destacar algo muy importante: el diagnóstico será más certero si se lleva a cabo de una manera *interdisciplinar*: En primer lugar, la

exploración médica debe descartar cualquier causa orgánica que pueda influir en el estado emocional, porque una alteración física que haga sentirse mal físicamente, será probable que incremente los síntomas de su condición psicológica. En la tabla I se exponen los principales problemas físicos que

pueden afectar a la salud mental. Pero, además, *en la valoración de un trastorno mental habrán de intervenir, según la clínica manifestada, el psicólogo, el psiquiatra, el neuropsicólogo, el neurólogo, el neuropediatra, etc.*

Tabla I. Condiciones / Problemas físicos importantes que se han de evaluar

Condiciones / Problemas	Problemas asociados a la salud mental	Procedimientos recomendados
Dolor	Depresión, cambios de conducta, agresión, ansiedad	Entrevistar al adulto con síndrome de Down y a su familiar/cuidador; examen físico completo; técnicas adicionales en función de la historia y el examen físico
Trastornos de la audición	Ansiedad, pérdida aparente de sus habilidades cognitivas, depresión, agitación, agresión	Test de audición (especialista) al menos cada 2 años, o con más frecuencia o más frecuentemente si se aprecian cambios de audición
Trastornos de la visión	Ansiedad, depresión, pérdida aparente de sus habilidades cognitivas, agitación	Examen completo de la visión cada 2 años o más frecuentemente si se aprecian cambios de visión
Convulsiones	Agresión, depresión, pérdida aparente de sus habilidades cognitivas	Electroencefalograma, exploraciones de imagen del cerebro
Subluxación cervical	Pérdida de habilidades (en especial reducción de la deambulación, pérdida de función muscular, incontinencia), ansiedad, agitación, depresión	Examen neurológico completo (como parte de la exploración física), radiografía cervical lateral en posición de flexión, extensión y neutra, tomografía y/o RM de columna cervical
Problemas del tracto urinario (infecciones, dificultad o incapacidad para vaciar la vejiga)	Desarrollo de incontinencia, agitación, ansiedad	Análisis de orina y cultivo posiblemente; ecografía de vejiga y riñones (antes y después de vaciar la vejiga, para valorar los problemas de vaciamiento)
Artritis	Agitación, depresión, pérdida aparente de habilidades	Exploración física, radiografías
Diabetes	Pérdida aparente de habilidades, incontinencia urinaria, agitación, depresión	Analizar glucemia y demás pruebas si se confirma la diabetes
Molestias dentales	Agitación, come menos, depresión, conducta agresiva	Exploración dental completa, radiografía dental en caso necesario

Condición / Problema	Problema asociado con la salud mental	Trucos o exploraciones físicas
Hipotiroidismo	Depresión, pérdida de habilidades cognitivas, cambios de apetito	Análisis sanguíneos de T3, T4, TSH (se recomienda analizar- anualmente la TSH y, si ésta es anormal, la T3 y T4)
Hipertiroidismo	Ansiedad, hiperactividad, depresión, pérdida de habilidades cognitivas	Análisis sanguíneos de T3, T4, TSH
Apnea del sueño y otros problemas del sueño	Depresión, pérdida de habilidades cognitivas, agitación, psicosis	Observar el sueño y realizar una gráfica del período de sueño. Si parece oportuno, hacer un estudio formal del sueño en laboratorio especializado
Problemas gastrointestinales	Pérdida de apetito, depresión, agitación, ansiedad	Analizar sangre en heces, pruebas sanguíneas de anemia, enfermedad celíaca, enfermedad hepática, vesícula biliar. En función de la historia, exploración y otros análisis, radiografías, ecografías, tomografía computerizada, endoscopias
Reacciones adversas de la medicación	Puede contribuir a cualquier modificación psicológica y conductual	Hacer una buena historia para relacionar los síntomas con la medicación. Recurrir a la prueba de la suspensión de la medicación

(Según McGuire y Chicoine, 2010)

Como ya hemos señalado e insistimos, no se debe clasificar como un trastorno todo lo que aparezca como extraño en una exploración diagnóstica. Para hacerlo bien, es preciso conocer y comprender las conductas alteradas que, como en cualquier persona, pueden expresar dolor, disgusto, cansancio, frustración, inseguridad, y no precisamente una patología mental. Lo importante no es, solamente, clasificar el problema que presenta la persona con discapacidad intelectual sino *entenderlo*, es decir, analizarlo en el contexto de esa persona. Eso requiere tiempo y proximidad, cercanía.

En su libro *Salud mental y alteraciones de la conducta en personas con discapacidad intelectual. Guía práctica para técnicos y cuidadores* (Novell et al., 2003), los autores señalan los principales problemas que surgen para evaluar los trastornos mentales en la discapacidad intelectual. Unos son atribuibles a la propia persona o a quien informa, otros son atribuibles al entrevistador, y otros al propio método de evaluación. Son atribuibles a la persona su distorsión intelectual (capacidad de

razonamiento, problemas de lenguaje y comunicación), el empobrecimiento de sus experiencias vitales, la desintegración cognitiva, la tendencia a la exageración o la aquiescencia ante todo lo que se le pregunta, su susceptibilidad al cansancio o al fracaso ante preguntas que no entiende. Atribuibles al entrevistador pueden ser su sentimiento de fracaso ante las dificultades para conectar con el paciente, el enmascaramiento diagnóstico o la tendencia a atribuir la conducta de la persona a su discapacidad intelectual. En cuanto a los problemas relacionados con el método de evaluación, nos reafirmamos en la idea de que la entrevista, bien conducida, sigue siendo el método definitivo sobre el que se basa el diagnóstico de la enfermedad mental; pero ayudan mucho los instrumentos de evaluación si han sido bien adaptados y correctamente validados para la población con discapacidad intelectual.

En el libro anteriormente citado, se especifican con detalle una serie de recomendaciones para realizar la evaluación de los trastornos mentales

en la discapacidad intelectual (p. 49-71). Unas se refieren al proceso de evaluación del estado mental, que incluye las fuentes de información que han de ser múltiples, el lugar de la entrevista, las técnicas para llevar bien la entrevista clínica y el modo de organizar la recogida de información. Otras recomendaciones tienen que ver con la exploración, que incluye la observación directa del individuo en sus diferentes entornos y situaciones, y la utilización de los sistemas de diagnóstico y de las herramientas para la exploración.

4. Manuales diagnósticos e instrumentos de exploración

Existen numerosos instrumentos de exploración aplicables para ayudar a evaluar los trastornos mentales en la discapacidad intelectual. No todos están traducidos al español o validados para la población española. En la tabla 2 se exponen algunos inventarios y escalas de evaluación psicológica, cuyas características y maneras de utilización se describen en Novell et al. (2003).

Tabla 2. Inventarios y escalas de evaluación psicológica

- **Aberrant Behaviour Checklist (ABC).** Escala de de Conductas Anómalas Diseñada primariamente para valorar los efectos de la medicación o de otros tratamientos sobre las conductas anormales. Validada repetidamente. Escala muy sensible a los cambios pero carece de valor diagnóstico. Disponible en español.
- **Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped (DASH-II)**
Está traducido al español; se utiliza como instrumento de evaluación psiquiátrica.
- **Mini-PAS-ADD**
Está traducido al español; proporciona información sobre síntomas psiquiátricos. Forma parte del Inventario PAS-ADD
- **Inventario PAS-ADD**
Está traducido al español; especial para ser utilizado por cuidadores asistenciales y familiares.
- **Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adults (PIMRA)**
Basado en criterios de DSM III-R modificados para personas con discapacidad intelectual. Dos versiones, una para el informador y otra para el paciente.
- **Reiss Screen for Maldaptive Behaviour**
Está traducida y validada al español
- **Social Behaviour Schedule (SBS)**
Evalúa problemas de conducta. Traducido y adaptado a la población española

Existen más test que podemos utilizar para valorar aspectos puntuales y que pueden ayudarnos a establecer un diagnóstico, pero es fundamental la experiencia del profesional y el conocimiento que tenga del funcionamiento de la persona con síndrome de Down para valorar correctamente la situación y no errar en el diagnóstico.

DM-ID Manual de Diagnóstico - Discapacidad Intelectual

En el año 2010 apareció en España la versión española DM-ID Manual de Diagnóstico - Discapacidad Intelectual, una guía clínica para el diagnóstico de enfermedades mentales en personas

con discapacidad intelectual. Fue elaborado por la National Association for the Dually Diagnosed (NADD) en colaboración con la American Psychiatric Association como manual de diagnóstico que proporciona una adaptación de los criterios del reconocido DSM-IV-TR (Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) a las personas con discapacidad intelectual. La versión española fue realizada por J.C. Carlos García Gutiérrez, Mencía Ruiz Gutiérrez-Colosía, Luis Salvador-Carulla y Virginia Otón García, y publicada por Down España (Madrid, 406 p.).

El documento fue elaborado con métodos basados en la evidencia y apoyado en un modelo de consenso de expertos. Presenta un análisis detallado del tema que incluye la descripción de cada enfermedad mental, un resumen de los criterios diagnósticos del DSM-IV-TR, una revisión del estado de investigación y una evaluación de las pruebas que apoyan las conclusiones médicas, un debate sobre la etiología y patogenia de los trastornos y adaptaciones necesarias de los criterios para el diagnóstico de personas con discapacidad intelectual. Los capítulos del manual, además de incluir las categorías del DSM-IV-TR, cubren temas específicos para el colectivo de las personas con discapacidad, como son la evaluación y el diagnóstico, y la presentación de fenotipos conductuales de algunos trastornos genéticos, incluido el síndrome de Down.

Además de adaptar los criterios del DSM-IV-TR en los casos en que es necesario, este manual aporta consejos y consideraciones importantes para el diagnóstico y evaluación de las personas con discapacidad y trastorno mental. A menudo, no se trata tanto de adaptar los criterios de evaluación como de saber cuáles son los mejores métodos para obtener la información necesaria en estas personas. Por eso, el libro ayuda a reconocer conductas habituales en personas con discapacidad intelectual y métodos para diferenciar entre los comportamientos

propios de un cuadro determinado y los trastornos psiquiátricos.

Para cada una de las categorías de diagnóstico, se preparó una adaptación de los criterios del DSM-IV-TR con dos brazos: unos criterios para la discapacidad intelectual leve/moderada y otros para la discapacidad grave/profunda; siempre en relación con los criterios del DSM-IV-TR. Se comprobó que en muchos casos no era necesario desarrollar columnas separadas según el grado de discapacidad.

Ciertamente, el DM-ID constituye un esfuerzo de colaboración multicultural, multicéntrico y multidimensional en el que han participado varios centenares de expertos, con el objetivo de conocer mejor los trastornos mentales y su manifestación concreta y peculiar en las personas con discapacidad intelectual. No obstante, téngase presente que en 2014 apareció la nueva edición DSM-5 de la American Psychiatric Association.

También es de gran utilidad el manual titulado *Bienestar mental en adultos con síndrome de Down* de Dennis McGuire y Brian Chicoine, publicado por la Fundación Iberoamericana Down21 en el año 2010 en versiones digital (gratuita) e impresa. Se trata de una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales.

Evaluación de la demencia tipo Alzheimer en el síndrome de Down

En el año 2008, se publicó el *Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities* (CAMDEX-DS), que es el único test cognitivo existente en el mercado dirigido a la detección de demencia en personas con síndrome de Down y otras causas de discapacidad intelectual, diferenciando entre el déficit cognitivo secundario a la propia discapacidad y el déficit cognitivo secundario a un proceso degenerativo.

El CAMDEX-DS deriva del CAMDEX originado en 1988 como herramienta estandarizada para el diagnóstico del deterioro cognitivo en la población general. En 1998 apareció una nueva versión revisada (CAMDEX-R), y finalmente apareció el CAMDEX-DS especializado para el síndrome de Down y otras formas de discapacidad intelectual. El hecho de destacar este síndrome se debe a la estrecha relación que tiene con la enfermedad de Alzheimer.

Ha sido adaptado al español y validado en población española por el grupo que dirige Esteban-Castillo y Novell-Alsina en el año 2013. Está publicado por TEA Ediciones (Madrid, 2013).

Está constituido por cuatro secciones:

- Una entrevista estructurada que se administra al informador/familiar (entrevista CAMDEX-DS) y se realiza en ausencia del paciente. Su objetivo es facilitar la recogida sistemática de los síntomas. Comprende cuatro partes: mejor nivel de funcionamiento del paciente/participante, deterioro cognitivo y funcional, salud mental y salud física.
- El *Cambridge Cognitive Examination for Older Adults with Down's Syndrome* (CAMCOG-DS). Se evalúa desde el punto de vista cognitivo al paciente. Incluye tanto el informe subjetivo como la medición objetiva del deterioro funcional asociado a la demencia u otros trastornos mentales o físicos. La evaluación se compone de tres partes: entrevista clínica, evaluación neuropsicológica y observaciones del entrevistador.
- Una guía para el diagnóstico clínico. Incluye el diagnóstico diferencial y un resumen de

los criterios diagnósticos. El diagnóstico diferencial lo conforma un diagrama de flujo que ayuda al proceso diagnóstico. Se presentan, en forma de una lista de comprobación, los criterios diagnósticos para demencia según el CAMDEX-DS, la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión (CIE-10), y el *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, cuarta edición* (DSM-IV).

- Un conjunto de sugerencias para la correcta intervención en personas con DI y demencia.

El CAMDEX-DS y el CAMCOG-DS cumplen con las expectativas y resultan ser herramientas válidas y fiables y muestran buenas propiedades psicométricas. El *Cambridge Cognitive Examination for Older Adults with Down's Syndrome* (CAMCOG-DS) permite establecer dos puntos de corte para la sospecha de deterioro cognitivo en el grupo de personas con síndrome de Down en función del nivel de discapacidad intelectual previo. Es una herramienta fiable para la evaluación del deterioro cognitivo en personas con discapacidad intelectual con y sin síndrome de Down con niveles de discapacidad intelectual leves y moderados.

Cabe señalar la importancia de dar a conocer este instrumento de valoración como base para el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en personas con discapacidad intelectual y, consecuentemente, la instauración de un tratamiento que permita frenar el avance de la enfermedad, la adecuación del entorno del paciente, la previsión del futuro y, en definitiva, la mejora de la calidad de vida de las personas con discapacidad intelectual afectas de enfermedad de Alzheimer, con y sin síndrome de Down, y la de sus familias.

II. PRINCIPALES TRASTORNOS MENTALES ASOCIADOS AL SÍNDROME DE DOWN

Las patologías mentales más frecuentes en la población con síndrome de Down corresponden a:

A. Trastornos afectivos

1. Depresión
2. Manía y trastorno bipolar
3. Pérdida de adquisiciones conseguidas y regresiones de difícil diagnóstico

B. Trastornos psicóticos y esquizofrenia

1. Autismo
2. Psicosis y esquizofrenia

C. Trastornos de ansiedad

1. Trastorno de ansiedad generalizada
2. Trastorno obsesivo-compulsivo

3. Lentitud obsesiva

D. Trastornos del comportamiento

1. Trastorno del sueño
2. Trastornos de conducta
3. Mutismo selectivo
4. Estereotipias motrices

No es intención de esta obra exponer las características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de la patología mental en el síndrome de Down. Hemos señalado anteriormente obras elaboradas por experimentados psiquiatras que abordan con solvencia la problemática. Nuestra exposición pretende aportar la visión de la psicopatología que ayude a indagar y comprender mejor el estado psicológico del individuo. En el presente capítulo abordaremos los trastornos afectivos y psicóticos, y en el siguiente los trastornos de ansiedad y de comportamiento.

III. TRASTORNOS AFECTIVOS

Al analizar la patología psiquiátrica en la población general, ha cobrado particular relevancia el estrés como factor patogenético decisivo en la instauración de los cuadros marcados por la depresión y la ansiedad. La carga lesiva que el estrés arroja sobre determinados circuitos y núcleos cerebrales, como por ejemplo aquellos en

los que interviene la hormona o factor liberador de corticotropina (CRF), provoca modificaciones neuropatológicas que se expresan en la sintomatología propia de estos cuadros. Y en ello pesa, como es lógico, la urdimbre propia del individuo; es decir, su capacidad intrínseca para resistir y adaptarse a situaciones difíciles o conflictivas o,

por el contrario, su vulnerabilidad y carencia de recursos para afrontarlas adecuadamente.

Desde esa perspectiva cobra toda su magnitud el análisis de los trastornos afectivos en las personas con síndrome de Down. Lo hemos venido anunciando cuando considerábamos al niño y al adolescente en su relación con el medio y la necesidad de que se dotara de identidad, de sentido de su vida. Desgraciadamente, hemos observado que el exceso de estrés, la falta de apoyos en contextos normalizados, la falta de información ante situaciones graves, la segregación y falta de contacto con los demás producen, con demasiada frecuencia en estas personas, estados de ansiedad, fobias y estados de angustia y/o depresión que podrían evitarse con la prevención adecuada.

I. Depresión

La depresión está ubicada dentro de lo que se define como trastorno afectivo, del humor o del estado de ánimo y se manifiesta de diferentes formas que permiten definirla: depresión endógena, depresión neurótica, psicótica, bipolar, primaria, secundaria, etc. En el síndrome de Down los trastornos afectivos aparecen frecuentemente asociados a —y confundidos con— la propia discapacidad, por lo que pueden pasar desapercibidos y no recibir tratamiento. De ahí la necesidad de extremar la evaluación de los síntomas. De hecho, se afirma que puede aparecer un trastorno depresivo en algún momento de la vida de la persona con síndrome de Down en un porcentaje que oscila entre un 5 y un 45% (Bregman, 1991; Borthwick-Duffy, 1994; Pary et al., 1996; McGuire y Chicoine, 2010).

I.1. Presentación y causas

La depresión en el síndrome de Down casi nunca aparece como lo hace en la población general, es decir, expresada a través de tristeza e irritabilidad,

de alteraciones en el apetito, en el sueño, en la propia energía (que decrece) y en la pérdida de interés por las distintas actividades. Téngase presente que las dificultades en las habilidades verbales, pensamiento conceptual y funcionamiento cognitivo verbal por parte de las personas con síndrome de Down hacen más difícil obtener la información personal en una entrevista. De ahí que se dependa más de la información proporcionada por la familia y los cuidadores (Cooper y Collacott, 1993).

En las personas con síndrome de Down es más probable que la depresión se presente con una sintomatología diferente: pérdida de habilidades y de memoria, enlentecimiento de la actividad, poca motivación ante tareas por las que se mostraba interés, pérdida de atención, cambios en el apetito o en el ritmo de sueño, alteración de las capacidades cognitivas, tendencia a la desconexión y al aislamiento, soliloquios e ideas delirantes (rasgos psicóticos), labilidad afectiva, pasividad y también llanto (Szymansky y Biederman, 1984; Warren et al., 1989; Garvía 2010). Esta clínica compleja dificulta tremendamente el diagnóstico que puede confundirse con otras patologías como son la demencia tipo Alzheimer (ver tabla 3 del capítulo 15), el hipotiroidismo, la descompensación psicótica, etc. Cuando la depresión sobreviene en la edad adulta tardía (en el síndrome de Down, pasados los 40 años), con frecuencia los síntomas de una depresión se pueden confundir con el inicio de la enfermedad de Alzheimer. Por eso es importante recurrir a pruebas funcionales y tests diagnósticos como los indicados en páginas anteriores (DM-ID, Camdex-SD).

Son muchas y diferentes las causas que pueden producir una depresión, pero queremos destacar la toma de conciencia de la discapacidad en una etapa que ya, de por sí, supone una crisis importante: la adolescencia.

Hemos visto una cierta cantidad de adolescentes que, habiendo realizado su escolaridad primaria en una escuela ordinaria y estando plenamente integrados en la población general, a partir de

la secundaria, coincidiendo con la pubertad/adolescencia y con la entrada en la escuela especial —porque no han encontrado otros recursos— se enfrentan con la discapacidad y se deprimen.

—“No me gustan los de la escuela porque están mal”—decía un adolescente refiriéndose a los compañeros. “Alguno tiene la vista mal, como yo” (llevaba gafas y las gafas se asocian al síndrome de Down).

Circunstancias familiares comunes, como la marcha de casa de un hermano para casarse o para emanciparse, también enfrentan a la persona con síndrome de Down con su condición de dependencia y pueden producir una depresión. Y es que los jóvenes con síndrome de Down también se enamoran, quieren casarse y emanciparse.

La ruptura de una situación sentimental, el fracaso de un proyecto de vida (integración laboral, por ejemplo), la renuncia a la paternidad o a futuros proyectos, la marcha de un educador, la muerte de seres queridos, los cambios del compañero de habitación, el cambio de escuela y otras situaciones que no son convenientemente elaboradas, pueden producir también depresiones importantes.

Si el inicio de la depresión no se detecta y se aborda a tiempo, puede agravarse apareciendo una sintomatología que ya no parece depresiva: enlentecimiento, insomnio de conciliación, pérdidas a nivel cognitivo, tristeza, retraimiento social, manías y desconexión. Esta evolución de la depresión no es buena y puede derivar en comportamientos psicóticos, llegando a producir crisis de ansiedad con clínica de desorganización que implica atención hospitalaria.

Otros trastornos depresivos también pueden presentarse en forma de síntomas somáticos. Es el caso de una enfermedad grave de la madre, con riesgo de muerte, que generó una anorexia en la hija, cuya base, era una depresión. Otros síntomas son: alopecias, dolores de estómago, vómitos, etc. O a la inversa, a raíz de una infección

de orina persistente, una paciente comenzó con rituales obsesivos que le generaron insomnio, estrés y depresión.

Esta es la razón por la que, como afirmamos anteriormente, toda consulta sobre un posible trastorno mental ha de ir precedido por una exploración médica que descarte o confirme la presencia de una patología orgánica (tabla I).

Por último, también vemos cuadros depresivos, con creciente frecuencia, en la pubertad y en la adolescencia como consecuencia de la crisis de identidad que supone esta etapa de la vida, la percepción de su discapacidad, las dificultades para aceptarla, los cambios corporales y la dificultad para encontrar grupos de referencia con los que relacionarse. Se trata de otro tipo de duelo que realizan las personas con síndrome de Down y tiene que ver con la aceptación de la discapacidad o la “pérdida de la normalidad”. Conceptos como discapacitado, deficiente, subnormal o disminuido califican a la persona de tal manera que la excluyen de la normalidad y le generan ansiedad y confusión.

Tengo miedo a la locura ¿sabes qué hacen los locos? —explica un adolescente— se ponen de rodillas y se balancean... Tengo miedo de estar loco, por el síndrome... ¿estoy loco? ¿soy normal?

En definitiva, la aparición de la depresión se encuentra estrechamente vinculada a la presencia y permanencia de los llamados estresores o factores estresantes, que en las personas con síndrome de Down actúan de manera constante en muchas etapas de su vida. La vulnerabilidad de su cerebro o índice de tolerancia al estrés puede verse alterado por su propia peculiaridad biológica. (Para más información sobre posibles causas patogénicas, v. Prasher y Hall, 1996; Flórez, 2014).

El duelo

Merece una atención especial. Resulta difícil afrontar el tema del duelo, de las pérdidas, en personas

con síndrome de Down. El temor o el prejuicio de que no asuma bien la situación lleva al ocultamiento, a la desinformación y a la incompreensión de sus emociones y sentimientos. La persona con síndrome de Down concibe la muerte de manera diferente porque tiene mayores dificultades para simbolizar y está menos informada, pero el dolor ante la pérdida es el mismo. Uno de los prejuicios para no informar con claridad se basa en la suposición de que no va a poder soportar la tristeza, que va a elaborar mal el duelo o que va a caer en una profunda depresión; y por eso muchas veces no se les permite despedirse e incluso se les administra medicación “preventiva” (Ainsworth y Bell, 1970; Bowlby, 1998; Brickel y Munir, 2008; Clark, 2008; Garvía, 2009).

Atendimos a una mujer con síndrome de Down de 46 años que, por protegerla, la familia no le había informado de la muerte de la madre ni había podido ir al tanatorio a despedirse de ella. La madre había muerto de manera inesperada y, para la paciente, había desaparecido. Consultaba por un estado permanente de ansiedad, con insomnio y pérdida de apetito. Al entrar en la consulta esperaba encontrarse allí a la madre. Hicimos entender a la familia que es mucho más difícil de elaborar un abandono —la madre desapareció— que una muerte. Si alguien te abandona es que no te quiere. Sin embargo, la muerte es algo natural. Se le explicó a la paciente la realidad y, con los apoyos necesarios a la paciente y a la familia, la sintomatología desapareció y la paciente pudo hacer un trabajo de duelo adecuado.

La persona con síndrome de Down encuentra pocos espacios para hablar de su tristeza, porque no se le tolera su sufrimiento y se la relega a un mundo falso, en el que no hay problemas. Esta situación tranquiliza al entorno pero margina a la persona y la aísla del resto de la familia, que se comporta como si de un niño pequeño se tratase, ocultando las noticias dolorosas. Explicaciones como “se ha ido al cielo” causan un profundo desasosiego por dos razones: el

concepto es muy simbólico y no se entiende bien y, además, el hecho de que un ser querido se ha ido sin despedirse, se vive como un abandono con el consiguiente sentimiento de culpa. Y se espera que regrese.

Un joven con síndrome de Down, cuyo padre está gravemente enfermo, se expresaba así:

“No pregunto cómo está porque mi madre se pone triste y nerviosa. Seguro que está muy mal”.

Otros comentarios de jóvenes con síndrome de Down, entre los 20 y 30 años, nos muestran su inquietud acerca de la muerte (Garvía, 2009):

“Tengo mucho miedo de la muerte. Mi madre me dijo un día: ‘Vamos al cementerio’ y, aunque no comprendo este gran misterio, tengo miedo”.

“No sé qué me pasa por dentro ¿será mi familia muerta? Siento dolor por dentro, de miedo a la muerte”...

La tristeza y el sufrimiento son inevitables; por eso, nuestra labor es ayudar a la persona con discapacidad a gestionar el sufrimiento y no impedirselo. Para ello, no hay que esconder los hechos sino dar apoyo para afrontarlos. Las personas con discapacidad son perfectamente capaces de hablar de sus ansiedades ante la muerte, aunque estén en etapas psico-afectivas anteriores a las que correspondería a su edad cronológica. La tristeza es un estado del ánimo y hay mil razones para estar tristes; lo patológico sería que, ante una pérdida, la persona con síndrome de Down no sintiera tristeza. Pero la depresión es una enfermedad; y no hay que confundirla con la tristeza. Las pérdidas, todas las pérdidas, producen tristeza; y ocultarlas o negarlas no ayuda a mantener un buen grado de bienestar emocional

Clark (2008) ofrece un conjunto de estrategias que ayudan a la persona con síndrome de Down a pasar por el proceso de duelo ante la enfermedad terminal o la muerte de un ser querido. No

son para llevarlas a la práctica en su totalidad y al pie de la letra sino que han de ser elegidas y utilizadas en razón de las circunstancias de cada persona con síndrome de Down, de sus familiares y de su entorno. Las ofrecemos a continuación.

- Dígalas que ya ha sucedido la muerte. De forma abierta, directa, en términos concretos, sin disimular la palabra muerte con otras como puedan ser “se fue” o “duerme”. Si es posible y si la muerte no fue traumática, invítele a despedirse de su ser querido. La noticia ha de ser dada por una persona de confianza y familiar para ellos. Pero también déjeles desaparecer de la escena si así lo desean.
- Déjeles expresar sus emociones, y actúe de modelo si es necesario, porque los sentimientos intensos que a veces acompañan a la pérdida pueden ser abrumadores y asustarles; mientras que expresarlos en un ambiente de confianza y aceptación les sirve de refuerzo. El ver a otros llorar, sentir dolor, expresar su pena y estar tristes hace que se sientan normales al expresar también ellos sus emociones. Pero elijan bien la, o las, personas que hayan de estar con ellos porque no todos tienen capacidad para expresar la emoción de su dolor de forma serena.
- Si no expresan su emoción en el momento de la muerte y parece que la aceptan con tranquilidad, puede que no se den cuenta cabal de lo permanente que es la muerte. Pueden tardar días o semanas hasta que se sumerjan en la realidad de la muerte. En ocasiones retrasan su propio duelo hasta que sus familiares lo han superado, al menos en su fase inicial, y se encuentran emocionalmente más disponibles para ayudarles.
- Su objetivo a la hora de ayudar a alguien a soportar el duelo no es solucionar el problema o suprimir el dolor. Abráceles, deje que le hagan preguntas, siéntese con ellos en silencio. Escúcheles, cuénteles anécdotas sobre la persona que murió, desles seguridad de que se van a encontrar bien y van a estar atendidos, ayúdeles a solucionar el problema de quién va a cumplir el papel concreto en su día-a-día que tenía la persona que murió, como es llevarles en coche, atender la comida, ir de compras, etc.
- Inclúyales en la planificación de los funerales y anímeles a asistir, explicándoles su significado y lo que de ellos se espera, y previendo e indicándoles a dónde se pueden retirar si necesitan un descanso. Quizá puedan hablar previamente con quienes dirijan la ceremonia para que les incluyan en alguno de los rituales. Según las diversas modalidades culturales, quizá puedan llevar algún objeto personal que les una a su ser querido, o permitirles decir algo de recuerdo. Tanto el asistir al funeral como el acompañar al cementerio ha de ser algo que nunca se ha de forzar, si bien se les puede animar. Si prefieren no ir, a lo mejor se puede grabar el evento y visionarlo más adelante.
- No existen plazos para el duelo: unos días son mejores que otros. El objetivo es alcanzar ese equilibrio entre la pena y la tristeza y el seguir adelante cada día. Ayúdeles a mantener esas rutinas habituales que les hacen sentirse seguros. No es una falta de respeto volver a la escuela o al trabajo poco después de la muerte del ser querido, porque con frecuencia el personal de esos lugares es su mejor apoyo, y reconforta volver a esos ambientes en donde pueden recibir grandes ayudas.
- Las fiestas, los aniversarios, los cumpleaños a menudo exacerban los recuerdos durante años después de una pérdida. Puede ayudar en esos momentos seguir las costumbres de cada sitio: llevar flores al cementerio, tener algún servicio religioso, encender alguna lamparilla, leer algún escrito en recuerdo.
- Favorecer que se diviertan. Nadie puede aguantar el estar lamentándose las 24 horas del día, siete días a la semana. Es conveniente darse un respiro, reír, ir al cine, salir con los amigos. A menudo la gente se siente culpable

por divertirse: hay que normalizar la culpa y permitirse tener alegría en la vida.

- Las personas en duelo necesitan contar sus cosas. Necesitan hablar sobre la persona que murió, recordar los buenos tiempos que pasaron juntos, hablar de su enfermedad y de su muerte —una, y otra, y otra vez. Esto no es reiteración, es duelo normal. Y a veces ellos necesitan hacerlo más que el resto de nosotros. Les ayuda a procesar la realidad de la pérdida. Ya que su círculo social con frecuencia es reducido, quienes les rodean pueden aburrirse de oír los mismos relatos. Por eso trate de encontrar una persona nueva que les escuche. Encuentre en su comunidad recursos que les ayuden en su pena: grupos de apoyo, consejeros, algún sacerdote amigo.
- Aprenda de la persona que está en duelo. Ofrecen a veces pistas muy fuertes sobre cuándo necesitan charlar, cuándo prefieren estar callados, cuándo desean dar rienda suelta a su pena, cuándo prefieren controlarla. Todo ello supone un gasto considerable de energía emocional; de ahí que puedan mostrar agotamiento, irritabilidad y anhedonia.
- Ofrézcales llevarles al cementerio a visitar la tumba de su ser querido. Se trata de una necesidad muy personal: algunos desean ir a menudo, otros prefieren no ir nunca.
- Es normal hablar con la persona que ha muerto. Y como muchas personas con síndrome de Down hablan consigo mismas como estrategia de aprendizaje y de hacer frente a sus situaciones, hemos de esperar y aceptar esta conducta como algo normal y que les sirve de ayuda. Anímeles a que hable con la persona que ha muerto dentro de un ambiente apropiado: quizá cuando se encuentren solos en su cuarto, o en el cementerio.
- Sírvase de estrategias de apoyo que sean propias de cada uno. Si les gusta la poesía, lea y escriba poesías junto con ellos: Si les gusta la música, busque canciones que les gusten y

les alegren la vida. Si son artistas, utilice proyectos artísticos que sirvan para recordar a su ser querido y para permitirles expresar su pena emocionalmente.

- El duelo resulta estresante. Ayude a la persona a identificar formas positivas de afrontarlo. Favorezca una comida sana, ciclos regulares de sueño, ejercicio realizado de forma regular. Anímele a guardar un diario para anotar sus recuerdos y sus emociones.
- Si también está usted en fase de duelo, dese cuenta de que cosas son las que más le apenan y de sus propias limitaciones para prestar apoyo. No retrase el pasar por las etapas de su propio pesar con el interés de ayudar a otros. Nuestros familiares con síndrome de Down con frecuencia muestran una capacidad increíble para tener empatía. Acepte su ayuda; el hecho de ayudarle a usted le servirá a él también de ayuda.
- Incorpórelos al proceso de toma de decisiones para cambiar los acontecimientos de la vida que haya que realizar como consecuencia de la muerte. Si han de abandonar la casa de la persona con la que vivía, asegúrese de que participan en las conversaciones sobre dónde y con quién habrán de vivir. En lo posible, ensaye previamente las posibles situaciones, dejando que pase antes alguna noche o haga visitas en el sitio en donde haya de vivir, antes del traslado definitivo.
- Las emociones negativas, como de enfado o de culpa, son componentes normales del duelo. Si expresan estos sentimientos, acéptelos y deje que los expresen. Trate de irlos normalizando y encauzándolos hacia sentimientos que sean positivos, de modo que no tomen formas destructivas y autolesivas.
- Ayúdeles a elegir una frase que puedan repetir y que les sirva para afrontar esos momentos de tensión. Puede ser una pequeña oración, o una expresión favorita de la persona que murió, o algo tan simple como “puedo hacer esto”.

- Los animales mascota pueden servir de tremendo apoyo en estas circunstancias. Anímelos a que les cuenten cómo se sienten, qué es lo que les preocupa, cuánto echan de menos a la persona que murió. Los animales de compañía son maravillosamente pacientes a la hora de escuchar, y en sus respuestas no emiten juicios de valor.
- Ofrézcanse a rezar con ellos. Anímenlos a que dibujen a la persona amada tal como se la imaginan ahora. Ayúdenles a escribirle sobre sus sentimientos, sobre cosas que les hubiera gustado haberles dicho, recuerdos favoritos, sueños, etc. Que lleven la carta al cementerio o la guarden en una carpeta especial.
- Hagan uso de la naturaleza como fuerza acogedora. Dar un paseo, descansar junto a un arroyo, pasear bajo la lluvia, contemplar una puesta de sol, sentir el calor del sol, fotografiar un arco iris. Coleccionar piedras, plantar flores o cuidar un jardín.
- Ayúdeles a elaborar un CD con música relajante que les ayude a caer dormidos o a relajarse cuando estén bajo tensión extrema. Enséñeles las técnicas de respiración profunda. Vean un video de yoga y síganlo juntos.
- Ayúdeles a elegir un marco para una foto preferida de la persona muerta, y a decidir en qué sitio desean colocarla.
- Planifiquen el día de aniversario o la comida de aniversario en los que la familia y los amigos comparten el recuerdo de la persona fallecida.
- Elabore un cuaderno de recuerdos en el que se refleje una lista con el color preferido de la persona amada, su afición favorita, la foto, reproducción del libro de familia, las comidas que más le gustaban, una lista de las cosas que les gustaba hacer juntos, una lista de las cosas que echan de menos y de las que no echan de menos en relación con el fallecido, etc. La elaboración de este cuaderno les ha de servir de ayuda en su proceso de duelo y, conforme pase el tiempo, el repasarlo les aliviará también su pena. Lo mismo se puede hacer con un estuche de recuerdos, envuelto de manera especial, en el que reúna objetos, cartas, fotos relacionados con el ser querido y le ayude a recordarle.
- Ayúdeles a trazar un calendario en que se incluyan fechas clave en su relación con el ser querido, incluida la de su muerte. Puede servirles para repasar y hablar de los diversos sucesos transcurridos, y comprobar cómo el paso del tiempo va a ir cambiando la intensidad de los sentimientos del duelo.
- Identifiquen alguna tarea de la casa que realizaba el fallecido en la que puede ser sustituido por la persona con síndrome de Down, como forma de honrarle y de mantener las tradiciones familiares.
- Permitan que escoja alguna prenda o complementos que utilizaba la persona querida, que le ayude a mantener una conexión afectiva.
- Acepten la ayuda de grupos que le sirvan de alivio, si su relación con esos grupos realmente le ayudaba anteriormente.
- Corrijan todos los conceptos malentendidos en relación con el duelo. Por el contrario, hágalos ver que: la muerte no es un castigo; nada de lo dicho o hecho es causa de muerte; la muerte no es como un sueño; tú no tienes que dejar que la persona muerta se vaya porque puede permanecer en tu corazón y en tu recuerdo; si sonríes o te diviertes no significa que hayas perdido el respeto a la persona fallecida.
- Más que un tiempo en el que la recuperación se va consiguiendo de manera constante, el duelo es una sucesión de días buenos y días malos.

1.2. Pronóstico

El pronóstico de las depresiones en personas con síndrome de Down es muy variable dependiendo de la edad, de la causa y del tipo de depresión

de que se trate, pero posiblemente sea mejor cuanto más joven sea el paciente y cuanto antes se diagnostique y se trate. No es frecuente, en el síndrome de Down, la ideación suicida, pero se han observado conductas suicidas en algunos pacientes con síndrome de Down con capacidad para reconocer sus sentimientos y hablar de ellos. En ningún caso hay que dejar de aplicar el tratamiento adecuado.

1.3. Tratamiento

El tratamiento de la depresión se basa en estas cuatro estrategias:

- a) Identificar el (o los) agente estresante que pueda ser responsable principal, para evitarlo a suprimirlo.
 - b) Intervenir psicológicamente: asesoramiento, apoyo psicológico y psicoterapia.
 - c) Medicación.
 - d) Promover la participación en actividades recreativas y ejercicio físico.
- a) **Agentes estresantes.** Como ya hemos señalado, tanto en niños como en adultos, existen factores estresantes que pueden producir un trastorno depresivo. Con frecuencia, tienen que ver con la sobre-exigencia (en entornos escolares y en el mundo laboral), con un apoyo insuficiente o mal enfocado, o por el contrario, con un trato infantilizante y engañoso que contrasta con las percepciones del propio sujeto y con la falta de un trabajo previo acerca de su identidad, de la aceptación de la discapacidad y del descubrimiento de las capacidades. Asimismo, las pérdidas, las frustraciones importantes, el trato inadecuado, la desorganización familiar, la sobreprotección y las faltas de respeto pueden también conducir a estados depresivos.

Resulta complicado aplicar criterios de normalidad a personas con una discapacidad, aunque esté en nuestro ánimo hacerlo, pues la discapacidad se convierte en la referencia.

Se admite una conducta anómala —y disocial— porque se atribuye a la discapacidad y se pretende, a la vez, que esa conducta se acepte y que sea el otro, la sociedad, quien la haga (si no, se le tacha de no integración).

Muchas familias nos dan testimonios constantes de ello: “Mi hijo tuvo una pataleta en medio de la calle y se puso a chillar y a insultarnos y cuando mi marido y yo le regañamos, una señora que lo vio nos dijo: pobrecito, déjenle y no le castiguen”.

Una madre explicaba que su hija tenía los pies cabos y el ortopeda le mandó ponerle los zapatos del revés, en lugar de plantillas o férulas. La gente le paraba por la calle diciéndole que claro, como la niña tenía síndrome de Down no la cuidaban y no les importaba cómo llevara los zapatos.

Un padre castigó a su hijo porque había tocado a una chica y recibió muchas críticas porque “pobrecito, lo ha hecho sin querer”. Seguramente, si ese chico repite esa conducta en el trabajo, lo despidan y echen la culpa a la familia por no educarle.

De la misma manera, la sobre-exigencia puede llevar a situaciones de mucha frustración. La obsesión por los aprendizajes. Exigir lo que el otro no puede dar, además de frustrar afecta a la autoestima y favorece la sensación de no ser suficientemente querido.

- b) **Asesoramiento psicoterapéutico.** Ya en la persona sin discapacidad intelectual, el asesoramiento psicológico de apoyo constituye un elemento terapéutico de indiscutible utilidad. Más aún, sin él los resultados a corto y largo plazo son más exigüos e inconstantes. Sería un error pensar que una persona con discapacidad intelectual no se beneficia del tratamiento psicológico porque no está preparada para entenderlo. Por el contrario, la experiencia nos indica que la psicoterapia es una herramienta primordial en el tratamiento de la depresión de una persona con síndrome

de Down, independientemente de su edad. Buena parte de las secciones anteriores nos señalan el modo y manera de abordar a estas personas con habilidad y paciencia. (Consideramos muy informativo el análisis sobre este tema que ofrece el capítulo 13 del libro de McGuire y Chicoine, 2010).

- c) *Medicación.* La medicación antidepresiva en el síndrome de Down es enormemente útil, no solamente por su intrínseca eficacia sino porque ayuda a que la persona responda mejor a las demás formas de tratamiento: la hace más sensible. A menudo tarda varias semanas en hacer efecto tras la iniciación o el incremento de una dosis. A la hora de elegir un determinado medicamento se tendrán en cuenta sus efectos beneficiosos y sus efectos secundarios, tratando de elegir el que mejor índice beneficio/riesgo ofrezca. Pero a veces es útil el efecto secundario; por ejemplo, la sedación en un paciente con dificultades de sueño.

Los medicamentos de eficacia contrastada son los fármacos antidepresivos tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros de acción mixta; es escasa la experiencia con inhibidores de la MAO, sobre todo porque su administración requiere una mayor atención y se encuentran actualmente prácticamente en desuso (Flórez et al., 2014).

La selección del medicamento se hará en función de las condiciones del paciente, tolerabilidad, experiencia anterior, etc. Baste aquí señalar dos conceptos: 1) con todos ellos es imprescindible esperar varias semanas hasta contrastar su eficacia, y 2) la disponibilidad de varios grupos farmacológicos permite cambiar la prescripción si uno de ellos fracasa o no es tolerado. Puede ser necesario recurrir a medicación complementaria para tratar síntomas acompañantes: antipsicóticos si existe un claro componente psicótico (alucinatorio, delirio, agitación extrema), ansiolíticos e hipnóticos

si hay ansiedad o una marcada y molesta alteración del sueño que perturba no sólo al paciente sino a sus acompañantes.

En conjunto, actualmente se prefiere la utilización de los ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina) porque, aunque no están exentos de efectos secundarios, son más aceptables que algunos de los efectos de los antidepresivos tricíclicos, como es la actividad anticolinérgica. En cuanto a las propiedades concretas de cada fármaco, deben consultarse los libros especializados (Novell et al., 2003; McGuire y Chicoine, 2010; Flórez et al., 2014).

- d) *Participación en actividades deportivas y recreativas.* La promoción de las actividades de ocio y de relación así como las deportivas, ejerce un efecto muy positivo en las personas con síndrome de Down que sufren la depresión. La vida de estas personas, en ocasiones, se limita a acudir al puesto de trabajo (protegido o integrado) y volver a casa en la que, con frecuencia, viven en compañía exclusiva de sus padres. Tienen poca vida social, escasas relaciones y sus habilidades sociales están muy limitadas. Un grupo de amigos, unas actividades sociales y/o deportivas, las relaciones afectivas y los proyectos de futuro favorecen el estado de ánimo positivo, el aumento de la autoestima, el desarrollo de las habilidades sociales y personales y, por tanto, son un coadyuvante en el tratamiento de la depresión.

Es evidente que cuando la persona ya es mayor y previamente su vida no ha sido organizada para mantener una vida activa y bien relacionada, resulta difícil estructurar un nuevo rumbo. Por eso, nunca insistiremos demasiado en la necesidad de organizar y establecer estrategias y formas de relación personal y social como norma de vida habitual. Pero incluso en estas personas sin experiencia previa de relación interactiva habrá de habilitarse un programa de día, adaptado a sus circunstancias personales. Cada vez se van

organizando más programas en centros especializados para las personas mayores.

2. Manía y trastorno bipolar

Forman parte de los trastornos afectivos. La manía es muy poco frecuente en el síndrome de Down. Sin embargo se ha constatado un número creciente de diagnósticos de trastorno bipolar o maniaco-depresivo, en el que fluctúan y alternan los estados de sobreexcitación (maníacos) y de depresión (Pary et al., 1999; McGuire y Chicoine, 2010). La razón de este incremento de diagnósticos se basa en que existe un mayor conocimiento sobre el modo en que este trastorno se expresa. Lo mismo sucedió con el patrón de aparición de este trastorno en los niños de la población general, que es distinto del de los adultos. En los niños y en las personas con síndrome de Down los ciclos del estado de ánimo exaltado y deprimido son más rápidos, incluso de un solo día o de horas. La forma de presentación es también diferente: en la fase depresiva es difícil que verbalicen sus sentimientos de tristeza, invalidez o culpa, y se muestran en cambio retraídos, irritables, sin interés por actividades con las que antes disfrutaban. En la fase maníaca, muestran conducta hiperactiva, agitación, ataques de enfado, desasosiego.

2.1. Tratamiento

El tratamiento de la manía y del trastorno bipolar, una vez más, exige la adecuada medicación que estabilice su ánimo. Sales de litio, antipsicóticos y anticonvulsivantes, administrados a su debido tiempo, son los fármacos de elección. Un mal diagnóstico que sólo se fijara en la fase depresiva significaría prescribir únicamente antidepresivos, que serían contraproducentes. Pero es imprescindible eliminar factores estresantes, y ofrecer apoyo y asesoramientos permanentes, sobre todo si se considera que son problemas que pueden

durar toda la vida. En cuanto a las propiedades concretas de cada fármaco, deben consultarse los libros especializados (Novell et al., 2003; McGuire y Chicoine, 2010; Flórez et al., 2014).

3. Regresiones: Pérdida precoz de adquisiciones conseguidas

3.1. Presentación y causas

Han aparecido varios informes clínicos de casos de niños, adolescentes y jóvenes con síndrome de Down que han mostrado una regresión inesperada y grave en su funcionamiento cognitivo y adaptativo. Precisamente en una etapa histórica en la que mayores progresos se observan en el desarrollo de los jóvenes con síndrome de Down. La primera descripción clínica de esta forma de regresión se debe a Prasher (2002) que la denominó como "Jóvenes Adultos con Síndrome Desintegrador". Regresión significa la pérdida relativamente rápida y atípica de las habilidades previamente adquiridas en la cognición, socialización y actividades de la vida diaria, junto con el aumento de conductas maladaptativas. Estos declives aparecen tras una trayectoria del desarrollo que se describe como habitual en los jóvenes con síndrome de Down.

Los informes sobre la regresión (considerada "rara" por su frecuencia) en esta población muestran diversos síntomas y problemas. Puesto que cada clínica o centro de servicios dispone de sólo uno o dos casos y los síntomas varían entre cada individuo, puede parecer como si la regresión individual fuera un caso aislado. Pero desde la perspectiva de un grupo clínico, la prevalencia de regresión en personas con síndrome de Down relativamente jóvenes puede ser mayor de lo inicialmente esperado y, cuando aparece, se convierte en una real preocupación para las familias y los profesionales de la medicina y de la educación.

Pero el problema es serio, como puede apreciarse en la detallada exposición de Devenny y Matthews (2011), y en la atención que ha sido prestada en la reunión del Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG, 2015). Existen casos, algunos graves, para cuyo diagnóstico es imprescindible un equipo multidisciplinar ya que, para esclarecer el problema, han de intervenir profesionales de diferentes ámbitos y, con todo, muchas veces no se consigue resolver de manera adecuada. Su presencia está siendo recientemente detectada y es motivo de creciente preocupación (Benjamin y Garvía 2014). Sobre su posible patogenia, v. Flórez, 2014.

Evitaremos hablar de personas concretas para preservar la intimidad y la identidad, pero el análisis de varios casos podría resumirse de la siguiente manera:

Se trata de pacientes muy jóvenes (menores de 25 años) que, por la edad, cabe descartar la enfermedad de Alzheimer. Pero presentan el siguiente cuadro clínico:

Alteración de conciencia, deterioro progresivo de funciones mentales y del nivel de conciencia, con síntomas psicóticos como alucinaciones y delirios. El deterioro se inicia hacia los 16-17 años y suele coincidir con un cambio importante en la vida (por ejemplo, un cambio de escuela), con la toma de conciencia de la discapacidad, con una intervención quirúrgica u otra enfermedad, o con un duelo.

Son pacientes que, previamente, habrían alcanzado un adecuado desarrollo psicomotor y un alto grado de autonomía en las actividades de la vida diaria, en los desplazamientos, en el uso de móvil y ordenador y presentarían una buena capacidad de comunicación, con lectura y la escritura adquiridas. Circunstancias como cambios de escuela o pérdida de todos los amigos, en un momento dado, les sumen en un estado depresivo con pérdida de peso, abulia y alteraciones de sueño. A nivel psiquiátrico, por tanto, se diagnostica una depresión y

se medica con antidepresivos. Pero, al no mejorar, presentar deterioro de funciones y, a veces, una clínica compatible con una encefalopatía o con demencia, se amplían las exploraciones médicas: TC craneal y EEG y los resultados son normales.

El cuadro suele empeorar con el paso del tiempo, apareciendo estados de nerviosismo y pérdida de memoria y de autonomía. También se pierde iniciativa, disminuye el apetito y la atención, y pueden iniciarse conductas repetitivas (estereotipias motoras) y enlentecimiento motor. Puede disminuir el habla (mutismo, que puede llegar a ser total). Y el paciente se vuelve dependiente.

Este empeoramiento genera más visitas médicas y nuevas exploraciones ante síntomas que, por ejemplo, sugieren una afectación predominante de regiones anteriores pre-frontales, por lo que se repiten TAC y EEG que vuelven a salir normales.

Tras descartarse causas orgánicas, todos los profesionales se inclinan por diagnosticar un trastorno depresivo mayor, con una clínica y una sintomatología que, como hemos visto, hace pensar en otras patologías. De ahí la importancia de los equipos multidisciplinarios, las sesiones clínicas y el conocimiento exhaustivo del paciente.

3.2. Pronóstico y tratamiento

Debido a que la aparición de la regresión en esta población es relativamente rara, se conoce poco sobre las características del declive en estas personas, cuáles son las más vulnerables, cuáles son los factores de riesgo, y cuáles son a la larga las consecuencias sobre su desarrollo. Son frecuentes los signos de pérdida de habilidades adaptativas, pérdida de atención, los síntomas que se encuentran dentro del dominio de la “depresión” o de la “ansiedad”, algunos síntomas de resistencia y agresiones.

Desconocemos las causas por las que se inicia esta forma de regresión. Se han propuesto posibles

alteraciones hormonales, pobre respuesta adaptativa en los periodos ineludibles de la transición o tras acontecimientos especialmente importantes en la vida de una persona, anestesia en intervenciones quirúrgicas, el dolor persistente no identificado, el abuso sexual. Algunos autores incluso proponen la aparición muy precoz de patología asociada a la enfermedad de Alzheimer. La realidad es que la neurobiología de la población con síndrome de Down es tan variada —a lo que se suma la amplia variabilidad de su entorno— que resulta muy difícil predecir un factor como único causante del problema.

El pronóstico y la evolución de este tipo de trastornos no son en absoluto favorables. La

medicación hasta ahora más utilizada se encuentra en el ámbito de los fármacos antidepresivos, si bien su eficacia es poco convincente. Sin duda, se requiere una alta aportación de apoyo psicoterapéutico, muy adaptado a la especificidad y circunstancias de cada individuo.

Si bien la regresión grave de niños y adolescentes con síndrome de Down puede afectar solamente a un número pequeño de individuos, el estudio completo y sistemático de los factores que contribuyen a este declive puede proporcionar un modelo sobre cómo promover el desarrollo de todos los individuos con síndrome de Down.

IV. TRASTORNOS PSICÓTICOS

I. Autismo

1.1. Diagnóstico

Hasta hace pocos años se suponía que la asociación entre el síndrome de Down y el autismo era rara. Sin embargo, el interés por el estudio de la asociación entre el síndrome de Down y el trastorno del espectro autista (TEA) ha aumentado en los últimos años y actualmente se acepta la presencia de TEA en la población con síndrome de Down en una proporción entre el 6 y el 12% (Capone et al., 2005). El diagnóstico dual no es sencillo pues el autismo, en sus primeras manifestaciones, puede confundirse con un retraso evolutivo ya que se inicia con problemas o ausencia de lenguaje, dificultades en las relaciones sociales y en los procesos cognitivos y ciertos rasgos que podrían confundirse con falta de motivación e, incluso, con sordera (Howlin et al., 1995). En el síndrome de Down, cuando aparecen algunos de estos síntomas, casi

siempre se han atribuido a un retraso mayor del que presenta el niño y no se diagnostica. Ese es el motivo de que los diagnósticos de TEA en niños con síndrome de Down se hayan hecho tardíamente. Pero diagnosticar el autismo en un niño con síndrome de Down es importante por varias razones. En primer lugar, aunque algunos de los problemas de desarrollo en el autismo y en el síndrome de Down son similares (p. ej., el retraso en el habla, el aprender mejor mediante la visión), otras áreas de la conducta y el desarrollo son diferentes (p. ej., la interacción social es importante en el síndrome de Down, a diferencia de lo que ocurre cuando se suma el TEA). En segundo lugar, la sistemática para educar a los niños con síndrome de Down y TEA ha de ser diferente de la utilizada en quienes sólo tienen síndrome de Down, en los que sólo se aprecia un trastorno cognitivo. En los que tienen síndrome de Down y TEA, además del retraso cognitivo ha de atenderse de manera muy especial a sus habilidades sociales. Por último, los problemas

de conducta son extraordinariamente frecuentes en los niños con síndrome de Down y TEA, y para corregirlos habrán de aplicarse los métodos específicos para los niños con TEA. En resumen, los problemas físicos y médicos que ha de tener un niño con síndrome de Down y autismo son similares a los que solo tienen síndrome de Down; pero los problemas mentales y conductuales serán más parecidos a los que tienen los niños con autismo (Rasmussen et al., 2001).

Así, pues, el diagnóstico precoz es fundamental. En la actualidad se dispone ya de medios para distinguir entre un niño con síndrome de Down, aunque muestre problemas especiales, y un niño con síndrome de Down y TEA (Flórez, 2005; Di-Guseppi et al., 2010; Ji et al., 2011). Sin duda, la obra que mejor y de manera más experimentada y directa aborda toda la problemática del autismo en el síndrome de Down es la dirigida por Margaret Froehle y Robin Zaborek en la que colaboran varios autores: *When Down Syndrome and Autism Intersect: A Guide to DS-ASD for Parents and Professionals* (Woodbine House, Bethesda 2013). Sobre el autismo en el adulto, véase *Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales*, de Dennis McGuire y Brian Chicoine (2010).

El síndrome de Down cursa con discapacidad intelectual que afecta a diversas áreas del desarrollo: la capacidad cognitiva, la simbólica, la comunicación, la capacidad de razonar y de comprender y, a nivel social, la capacidad para relacionarse. Sin embargo, un bebé con síndrome de Down, aunque algo más tarde que la población general, desarrolla la sonrisa —hacia los 3 meses—, reconoce y mira a los padres —antes de los 6 meses—, interactúa —hacia los 11 meses— y también se muestra cariñoso y afectivo. El desarrollo social y emocional, en el síndrome de Down, parecen ser las áreas más evolucionadas en la infancia; presentan un ligero retraso en las primeras conductas emocionales y las conductas de afecto positivas o negativas son menos intensas; en relación a

la interacción con el entorno, se observa baja capacidad de respuesta y de reacción frente al ambiente, con menor iniciativa y capacidad para la inhibición; tienen tendencia a persistir en sus conductas presentando gran resistencia ante los cambios, lo que les hace parecer más tercos. Y, en general, producen menos conductas socio-comunicativas. Pero, a pesar de estos matices, el bebé y el niño pequeño con síndrome de Down es muy sociable.

En el niño autista están afectadas la relación, la comunicación y la conducta. Si el niño no fija la mirada, no interactúa, no comparte intereses, no desarrolla el lenguaje, repite palabras, no organiza un juego simbólico, no se deja tocar o no le gusta el contacto físico, le cuesta cambiar sus rutinas y realiza estereotipias o movimientos repetitivos podemos sospechar que estamos ante un trastorno del espectro autista. Pero, ante una sospecha de este tipo, hay que acudir a un profesional especializado ya que, como se ha explicado, algunos de los criterios del autismo pueden aparecer en niños con síndrome de Down y no tratarse de un TEA y a la inversa, el retraso mental puede enmascarar el autismo y este diagnosticarse tarde.

Existen ciertas características propias del autismo que conviene conocer y, que si las presenta un niño con síndrome de Down, podemos sospechar que, además del síndrome, nos encontramos con un doble diagnóstico: autismo y síndrome de Down:

- Dificultades para el contacto ocular: desviar la mirada o “traspasar” con la mirada.
- Dificultades para relacionarse con el adulto y con otros niños
- Dificultades para compartir la atención
- Resistencia a los cambios
- Ensimismamiento o aislamiento
- Risas inapropiadas o fuera de contexto

- Manipulación reiterativa de objetos (estereotipias)
- Ausencia de juego simbólico
- Escaso desarrollo del lenguaje y/o ecolalias
- Rechazo al contacto (no se deja abrazar)
- No respuesta a señales verbales (aparente sordera)
- Preferencia por un determinado objeto
- Hiperactividad o descontrol motor
- Rabietas
- Desigualdad entre la motricidad fina y la gruesa
- Dificultad para manifestar necesidades o deseos.

Para realizar un diagnóstico de autismo estas causas han de aparecer en una alta proporción. Una o dos de ellas no serían suficientes. El profesional, cuando se trata de un niño con síndrome de Down, tiene que examinar cada uno de los criterios expuestos y determinar si se encuentra normalmente en el síndrome o es más propio del autismo.

Los niños con síndrome de Down presentan déficits en el uso comunicativo del lenguaje, en el juego simbólico y a la hora de establecer relaciones sociales. Pero si, alrededor de los 3 o 4 años, estas capacidades no han aparecido habría que hacer una exploración psicológica para descartar o no el diagnóstico de autismo.

Además de la dificultad que puede suponer para el profesional el diagnóstico dual, existe la dificultad añadida de tener que comunicar a la familia un nuevo diagnóstico cuya aparición proporciona un importante sufrimiento. Este hecho puede generar una resistencia inconsciente en el profesional y dar por algo normal dentro del síndrome de Down lo que son características propias del autismo. Sin embargo, padres con experiencia afirman que, junto al dolor de conocer que su

hijo tenía un diagnóstico dual, se sintieron muy aliviados al saber que tenía TEA: por fin comprendían muchas conductas, muchas diferencias que observaban en relación con otros niños con síndrome de Down, y, sobre todo, iban a disponer de los métodos e instrumentos adecuados para abordar una terapéutica bien dirigida a los problemas fundamentales.

1.2. Problemática médica

En un niño con síndrome de Down al que se le haya diagnosticado TEA, es preciso atender de forma especial posibles problemas médicos que pueden darse con mayor frecuencia en esta población. Ha de evaluarse la presencia de intolerancias al gluten y a la lactosa, la presencia de reflujo gastroesofágico, la apnea obstructiva del sueño y otros problemas de sueño, el sistema inmunitario, y la presencia de crisis epilépticas. Si éstas últimas están presentes en el 5-7% de los niños con síndrome de Down, cuando se asocia el TEA la tasa aumenta entre el 7 y el 30%. Es bien sabido que la aparición de espasmos infantiles en el niño pequeño con síndrome de Down, si no son temprana y decididamente tratados, pueden evolucionar hacia el síndrome de West y TEA.

1.3. Tratamiento

El tratamiento del autismo en el síndrome de Down exige un enfoque especial ya que, a la problemática propia del síndrome de Down en sus dimensiones cognitiva, adaptativa y conductual, se suma la específica del autismo. Pero ni el síndrome de Down ni el TEA se muestran de una manera homogénea sino que en cada individuo adoptan sus específicos fenotipos. Eso obliga a analizar cada caso en todas sus manifestaciones. Ciertamente, la presencia de TEA es un factor predominante a la hora de considerar las estrategias más adecuadas para establecer una intervención conductual, social y educativa. Por eso se recomienda poner en manos de profesionales

expertos en TEA la dirección de las medidas que se han de tomar en las diversas áreas; las cuales variarán según el nivel de desarrollo y la afectación de determinadas variables —funcionamiento social, comunicación, respuesta a los apoyos conductuales positivos y estilos de aprendizaje— (Hepburn y Fidler, 2013).

2. Psicosis y esquizofrenia

2.1. Presentación

La esquizofrenia es una enfermedad muy poco común en personas con síndrome de Down. La psicosis es un trastorno psiquiátrico en el que el individuo desarrolla ideas delirantes (creencias falsas e irracionales que hacen interpretar erróneamente las percepciones o experiencias), tiene alucinaciones (ver, oír o sentir algo que no está presente) hasta el punto de interferir la capacidad para funcionar con normalidad en la vida ordinaria, muestra paranoia (miedos o disgustos irracionales), falta de respuesta emocional y desorganización del pensamiento. Todo ello hace que la persona quede fuera de la realidad, se desentienda y parezca que se ha desprendido de sentimientos y afectos. Existen varios tipos de psicosis: esquizofrenia, estados paranoides, trastorno psicótico ocasional.

Las psicosis son muy difíciles de diagnosticar en las personas con síndrome de Down. Es preciso comprender cómo era el proceso mental antes de notar el cambio. Algunas manifestaciones conductuales son simples reacciones a problemas físicos que el individuo no sabe expresar, como pueden ser molestias o dolor, trastornos del sueño.

En personas con síndrome de Down y discapacidad intelectual leve encontramos a veces ideas delirantes sistematizadas y conductas y manifestaciones psicóticas.

Una joven explicaba que se citaba con su ex-novio en el baño del instituto. Hasta aquí, la narración entra dentro de los parámetros normales. La joven era muy fantasiosa y no se prestaba mucha atención a las cosas que contaba pues se atribuían a sus fantasías. Sin embargo, explorada en profundidad y escuchando su discurso, al preguntarle cómo lo hacía, explicó que el chico no era de su mismo instituto, no tenía ninguna discapacidad y, cuando venía a verla, "entraba en el baño por debajo de la puerta". A partir de ahí y siguiendo con la exploración se pudo articular su delirio.

En la adolescencia y primera juventud hemos atendido descompensaciones psicóticas que, por su clínica, podrían confundirse con cuadros degenerativos.

Atendemos, por primera vez, a una mujer de 28 años que, a los 23, —según informa la familia y aportan los informes psiquiátricos— inicia un episodio psicótico acompañado de confusión. Desde entonces, "no ha vuelto a ser la persona de antes": abierta, activa y alegre. Dejó de hacer cosas que anteriormente hacía y, actualmente, sufre un importante cuadro de inhibición psicomotora. Está apática y no inicia ninguna actividad si no la estimulan; no muestra interés por las actividades que antes hacía (escuchar música y bailar). Prácticamente no habla y cuando lo hace, su lenguaje es muy hipofónico. Se expresa peor (construye frases más cortas). No hay un empeoramiento de la memoria, pero parece que entiende peor las cosas. No habla sola pero se ríe sin motivo. A nivel funcional destaca una mayor dependencia (necesita que le insistan a la hora de hacer las cosas). Puede vestirse y bañarse, aunque con supervisión. Come muy despacio y utiliza correctamente los cubiertos. No está desorientada; duerme bien y no presenta alteración de la conducta. No quiere asistir al taller ocupacional y sabe leer y escribir.

El psiquiatra le prescribe un antipsicótico (aripirazol)

Se realiza una exploración neuropsicológica cuyos resultados podrían ser compatibles con el inicio de un cuadro neurodegenerativo de predominio frontal (demencia frontal VS frontotemporal). Pero, como no había estudio previo, se inicia psicoterapia enfocada a trabajar el cuadro psicótico, se continúa con la medicación (neuroléptico) y se queda en repetir la exploración neuropsicológica a los 6 meses.

Tras este período, en el que se ha trabajado en psicoterapia, se ha aplicado la medicación y se ha dado apoyo a los padres, se observa una mejora sensible aunque lenta y progresiva, tanto emocional como cognitiva, mejora su estado de ánimo (“está más alegre, sonríe”), menor apatía, mejora la atención y la expresión verbal (“habla más”). No se observa pérdida de memoria ni alteraciones conductuales. Mejora también su capacidad funcional en forma de mayor iniciativa para la realización de las mismas. Comienza a practicar alguna afición (acude a clases de baile) y a asistir al taller ocupacional). Puede realizar alguna pequeña compra (sin noción del valor del dinero), maneja el ordenador y la televisión por iniciativa propia y es capaz de contestar llamadas telefónicas. Es independiente para la mayor parte de las actividades y no necesita recordatorios, supervisión ni incitación para ello (baño, higiene personal, el vestir). La exploración neuropsicológica da como resultado ausencia de deterioro cognitivo.

Un año después se encuentra mejor. Tiene más iniciativa que antes, es más consciente de las cosas, está más despierta y alegre. Es capaz de controlar la medicación. Elige su propia ropa (antes no) y se viste sola. Es capaz de ducharse sola (aunque con cierta supervisión). Sigue clases de baile. Le gusta cantar.

Se descarta la presencia de un deterioro cognitivo asociado a un proceso de tipo neurodegenerativo y se le da de alta de la psicoterapia realizándose solamente un seguimiento periódico.

En la esquizofrenia que, como se ha dicho, es poco común en el síndrome de Down, se producen deterioros cognitivos, menos intensos que en la demencia y de aparición más temprana, aunque puede resultar difícil diferenciarlas en un inicio.

Es frecuente que las personas con síndrome de Down realicen soliloquios y tengan amigos imaginarios y fantasías, pero estas condiciones no son en sí mismas patológicas; incluso en ocasiones constituyen un fuerte apoyo en su normal funcionamiento y control de situaciones (McGuire y Chicoine, 2010).

El soliloquio, la mayoría de las veces, no es otra cosa que ponerle voz al pensamiento para afianzarlo y para favorecer la concentración. Pero cuando los pensamientos imaginarios y fantasías quedan fuera de control, son muy negativos y ocupan papeles excesivos en la vida diaria o se confunden con la realidad, puede cumplir los criterios de una desorganización psicótica.

2.2. Tratamiento

El tratamiento, para cualquier tipo de manifestación psicótica, incluidas la esquizofrenia y los estados paranoides consiste en:

- a) Apoyo emocional y/o psicoterapéutico a la persona, su familia y cuidadores. Es preciso evaluar muy bien la vida y el ambiente, para ver cómo se puede intervenir en todas las áreas.
- b) Análisis de los posibles problemas médicos que pueden ser los desencadenantes de una reacción psicótica (problemas sensoriales, dolores por diversas causas, apneas del sueño, etc.).
- c) Medicación. La tendencia actual es a emplear de inicio los antipsicóticos o neurolépticos de segunda generación (olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol, etc.). Se asume que estos productos provocan menos efectos secundarios que los neurolépticos clásicos

(haloperidol, proclorperazina, etc.). Sin embargo, los estudios a largo plazo no terminan de mostrar una clara superioridad de los primeros sobre los segundos. El tratamiento farmacológico es el mismo que para la población general, aunque a dosis más bajas (Antochi y Stavrakaki, 2003).

Las psicoterapias en pacientes con trastornos psicóticos ayudan a mejorar la sintomatología, pero el tratamiento ha de ser multidisciplinar y abarcar todos los ámbitos de la vida del paciente (apoyos, contención, etc.) (Domenech y Valls, 1999).

Han sido descritos diversos casos de **trastorno psicótico compartido (“folie a deux”)**, en los cuales el paciente presenta las mismas ideas delirantes de la persona con la cual convive. El tratamiento de la persona que ha inducido la idea delirante a veces es suficiente para que ambas se recuperen.

Bibliografía

- Ainsworth MDS, Bell SM. Apego, exploración y separación, ilustrados a través de la conducta de niños de un año en una situación extraña. En: Delval J (Comp.), *Lecturas de psicología del niño*, Vol. 1., Alianza Editorial, Madrid 1978.
- American Psychiatric Association. DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª edición. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2014.
- Antochi R, Stavrakaki, C. Psychopharmacological treatments in persons with dual diagnosis of psychiatric disorders and developmental disabilities. *Postg Med J* 79:139-146, 2003.
- Benejam B, Garvía B. Regresión en adultos jóvenes con síndrome de Down. Revisión de tres casos. *SD/DS Revista médica internacional sobre el SD*. 2014; 18: 29-32.
- Borthwick-Duffy, E. (1994). Epidemiology and prevalence of psychopathology in people with mental retardation. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, Borthwick-Duffy, S., Lane, K.L. y Widaman, K.F. (1997).
- Bowlby J. *El Apego y la Pérdida*. Editorial Paidós. Barcelona 1998.
- Bregman JD. Current developments in the understanding of mental retardation, part II: Psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiat* 1991; 30: 861-872.
- Brickel C, Munir K. Grief and its implications in individuals with intellectual disability. *Harv Rev Psychiatry* 2008; 16: 1-12.
- CAMDEX-DS: The Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities. Adaptado por: Esteba-Castillo S, Novell i Alsina R, Vilà i Alsina M, Ribas i Vidal N. TEA Ediciones, Madrid 2013.
- Capone GT et al. Down syndrome and and comorbid autism - spectrum disorder characterization using the aberrant behavior checklist. *Am J Med Genet* 2005; 134A: 373-380.
- Clark L. Cómo ayudar a una persona con síndrome de Down a afrontar la enfermedad terminal y la muerte de un ser querido. *Rev Síndrome de Down* 2008; 25: 126-131.

- Collacott RA. Differential rates of psychiatric disorders in adults with Down syndrome compared with other mentally handicapped adults. *Br J Psychiat* 1992; 161: 671-674.
- Cooper SA, Collacott RA. Clinical features and diagnostic criteria of depression in Down's syndrome. *Br J Psychiat* 1994; 165: 399-403.
- Corretger JM, Serés A, Calsaldàliga J, Trias K. Síndrome de Down: aspectos médicos actuales. Masson y Fundació Catalana Síndrome de Down, Barcelona 2005. Cap. 14: Garvía B: Salud mental en el síndrome de Down. Cap.19: Barba J: Trastornos psiquiátricos en el síndrome de Down. Cap. 26: Boada M et al: Demencia en las personas con síndrome de Down.
- Devenny D, Matthews A. Regression: atypical loss of attained functioning in children and adolescents with Down syndrome. *Int Rev Res Develop Disabil* 2011; 41: 233-264. En español: *Síndrome de Down: Vida adulta* 2012; 4: 8-22.
- DiGuseppi C, Hepburn S, Davis JM, Fidler DJ, Hartway S et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome. Population prevalence and screening test characteristics. *J Develop Behav Pediat* 2010; 31: 181-191.
- DM-ID Guía clínica para el diagnóstico de enfermedades mentales en personas con discapacidad intelectual. Producido por la NADD (Asociación Nacional para Diagnóstico Dual). Edición española: Down España, Madrid, 2010.
- Domènech A, Valls T. La organización lingüística de las personas con síndrome de Down. Referentes que ayudan a adecuar la intervención terapéutica a las necesidades individuales SD/DS *Revista médica internacional sobre el SD* 1999; 6: 10-12.
- Dosen A. Diagnostic and treatment of mental illness in mentally retarded children, a developmental model. *Child Psychiat Hum Develop* 1989; 20: 73-84.
- DSM-5. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. 5ª edición. Editorial Médica Panamericana, Madrid 2014.
- DSMIG (Down Syndrome Medical Interest Group). Actas de la Reunión de Phoenix 2015.
- FEAPS. Trastornos de la salud mental en las personas con discapacidad intelectual. Declaración FEAPS e informe técnico. 2007.
- Flórez J. Autismo y síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2005; 22: 61-72.
- Flórez J. Depresión y regresión en el síndrome de Down: apuntes para una teoría patogénica. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2014 (junio). En: <http://www.sindromedownvidaadulto.org/revista-de-adultos-n-17-junio-2014/articulos-no17/depresion-y-regresion-en-el-sindrome-de-down-apuntes-para-una-teoria-patogenetica/>
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (eds). *Farmacología Humana*. Elsevier, Barcelona 2014.
- Froehle M, Zaborek R (eds). *When Down Syndrome and Autism Intersect: A Guide to DS-ASD for Parents and Professionals*. Woodbine House, Bethesda 2013.
- García Ibáñez J. Cuadernos de salud mental. N 5. Necesidades de salud mental en personas con DI (SM-DI 2002). Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i SS 2003.
- Garvía B. Salud Mental y Síndrome de Down. En: *Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales*. Fundació Catalana Síndrome de Down y Editorial Masson, Barcelona 2005.
- Garvía B. Depresión y Síndrome de Down. *SD/DS Revista médica internacional sobre el SD* 2010; 14: 14-16.
- Garvía B. Duelo y discapacidad. *SD/DS Revista médica internacional sobre el SD* 2009; 13: 13-16
- Gillberg C, Grufman M, Thermer U. Psychiatric disorders in mildly and severely mentally retarded urban children and adolescents: Epidemiological aspects. *Br J Psychiatry* 1986; 149: 68-74
- Hepburn S, Fidler DJ. What autism looks like in a child with Down syndrome: the behavioral phenotype. En: Froehle M, Zaborek R (Eds). *When Down Syndrome and Autism Intersect: A Guide to DS-ASD for Parents and Professionals*. Woodbine House, Bethesda 2013.
- Howlin P, Wing L, Gould J. The recognition of autism in children with Down syndrome implications for intervention and some speculations about pathology. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37: 672
- Ji NY, Capone GT, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Down syndrome: cluster analysis of Aberrant Behavior Checklist data support diagnosis. *J Intellect Disabil Res* 2011; 55: 1064-1077.

- McGuire D, Chicoine B. *Bienestar mental en adultos con síndrome de Down*. Fundación Iberoamericana Down21. Santander 2010.
- Moss J, Richards C, Nelson L, Oliver C. Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. See comment in PubMed Commons below *Autism* 2013;17: 390-404.
- Myers BA, Pueschel SM. Major depression in a small group of adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 1995; 16: 285-99
- Novell R, Rueda P, Salvador C. *Salud mental y alteraciones de la conducta en personas con discapacidad intelectual. Guía práctica para técnicos y cuidadores*. FEAPS, Madrid 2003.
- Pary RJ, Loschen EL, Tomkowiak SB. Mood disorders and Down syndrome. *Semin Clin Neuropsychiat* 1996; 2: 148-153.
- Pary RJ, Friedlander R, Capone GT. Bipolar disorder and Down syndrome: Six cases. *Ment Health Aspects Develop Disabil* 1999; 2: 59-63.
- Prasher VP, Day S. Brief report: obsessive-compulsive disorder in Adults with Down's Syndrome. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 453-58.
- Prasher VP; Hall W. Short-term prognosis of depression in adults with Down's syndrome: association with thyroid status and effects on adaptive behaviour. *J Intellect Disabil Res* 1996; 40: 32-39
- Prasher VP. Desintegrative syndrome in young adults. *Irish J Psychol Med* 2002; 19: 101.
- Rasmussen P, Borjesson O, Wentz E, Gillberg C. Autistic disorders in Down syndrome: background factors and clinical correlates. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 750-754
- Reiss S, Valenti-Hein D. *Test Manual for de Reiss Scales for children's Dual Diagnosis*. Worthington: International Diagnosis Systems, 1990.
- Reiss S. Assessment of man with dual diagnosis. *Mental Retard*. 1992.
- Salvador L. *Retraso mental y enfermedad psíquica: Evaluación, tratamiento y servicios*. Ediciones en Neurociencias, Barcelona 1995.
- Szymansky LS, Biederman J. Depression and anorexia nervosa of persons with Down syndrome. *Am J Ment Defic* 1984; 3: 246-251.
- Warren AC, Holroyd S, Folstein MF. Major depression in Down's syndrome. *Br J Psychiatry* 1989. 115: 202-205.

**Principales trastornos mentales en
el síndrome de Down. Parte II**

Principales trastornos mentales en el síndrome de Down. Parte II

I. TRASTORNOS DE ANSIEDAD

La ansiedad es con frecuencia una reacción normal y en absoluto indica la presencia de enfermedad mental. Todos admitimos haber sentido ansiedad en algún momento de la vida: nos sentimos preocupados, o aprensivos, o experimentamos síntomas físicos como pueden ser la palpitación del corazón, la falta de aire, ciertos “hormiguillos” en el estómago.

Es normal que un estudiante sienta ansiedad ante un examen, o que un adulto con síndrome de Down se sienta ansioso al iniciar un trabajo o una experiencia nueva (salir solo a hacer un recado). Esta clase de ansiedad normal tiene por lo general una causa identificable y es de corta duración. Terminada la causa originaria, se acabó la ansiedad. Pero cuando la ansiedad interfiere el día a día de una persona durante un cierto tiempo, entra ya el diagnóstico de trastorno de ansiedad.

En las personas con síndrome de Down, este diagnóstico será tanto más difícil cuanto menores sean sus habilidades comunicativas y cognitivas, que le impedirán expresar sus emociones y sensaciones subjetivas. Es entonces cuando cobra toda su importancia la detección de síntomas objetivos más reconocibles: expresión y conducta de miedo, temblor, rubor, palpitaciones, irritabilidad, etc. Por eso, los criterios diagnósticos adaptados

para una discapacidad intelectual leve o moderada son idénticos a los del DSM-IV-R, mientras que en la discapacidad grave o profunda habrá que tener muy en cuenta la observación de signos de aumento de la actividad general y los cambios de comportamiento al enfrentarse a una situación o los métodos que emplea para evitarla.

El DM-ID define varios tipos de trastornos de ansiedad. Analizaremos los que son más frecuentes entre los adolescentes y adultos con síndrome de Down:

I. Trastorno de ansiedad generalizada

Para llegar a un diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada, el DM-ID exige la presencia de las siguientes características:

- A.** Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) sobre una amplia gama de acontecimientos o actividades (como el rendimiento escolar o laboral), que se prolongan más de 6 meses.

- B.** Al individuo le resulta difícil controlar este estado de constante preocupación.
- C.** La ansiedad y preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (algunos de los cuales han persistido más de 6 meses).
- inquietud o impaciencia
 - fatigabilidad fácil
 - dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco
 - irritabilidad
 - tensión muscular
 - alteraciones del sueño (dificultad para conciliar o mantener el sueño, o sensación al despertarse de sueño no reparador).
- D.** La preocupación no queda confinada en los límites o rasgos de otro trastorno (p. ej., un ataque de pánico propio del Trastorno de Pánico).
- E.** La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- F.** Estas alteraciones no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., drogas de abuso, fármacos), o a una enfermedad médica (p. ej., hipertiroidismo), y no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo.

Al igual que el resto de la gente, las personas con síndrome de Down tienen preocupaciones y temores, pero eso no supone tener el trastorno de ansiedad. La ansiedad y la preocupación llegan a convertirse en un trastorno cuando empiezan a entorpecer las actividades esenciales.

Muchas veces las personas con síndrome de Down tienen preocupaciones por falta de información.

Cuando, por ejemplo, se da un problema familiar importante ya sea de salud o de trabajo y, para preservar el sufrimiento o por sobreprotección, no se informa al familiar con síndrome de Down, éste, que evidentemente capta la situación, puede angustiarse. Asimismo, el miedo a los animales, a los espacios abiertos o cerrados, a las circunstancias climatológicas o a la enfermedad y la muerte, es causa frecuente de ansiedad. En principio, recibir información veraz sobre las circunstancias y el apoyo necesario, aminora la angustia. Si ésta persiste y afecta a las actividades de la vida diaria, podríamos hablar de un trastorno de ansiedad generalizada. Por ejemplo, esto ocurre cuando alguien rehúsa salir a causa de la presencia o del temor de una tormenta u otro tipo de problema meteorológico que le produce miedo. A veces este miedo es algo más complicado. Hemos visto a personas temerosas de ciertas condiciones climatológicas porque se han caído cuando llovía, o había hielo o nieve en la acera. Si el miedo ante tales eventos es grande y la frecuencia de los problemas climatológicos es alta, puede crearse un problema importante como es el de rehusar salir de casa para ir a trabajar o participar en actividades recreativas. La ansiedad se convierte en generalizada cuando se extiende más allá del problema climatológico o de otras situaciones o eventos que producen ansiedad.

1.1. Síntomas

Como ocurre con otros problemas mentales, el diagnóstico se hace por lo general a partir de los informes subjetivos. Esto es, el paciente se queja de sentirse ansioso, o es capaz de articular lo que le sucede en su cuerpo cuando está preocupado. Puede suceder que las personas con síndrome de Down no verbalicen sus sentimientos subjetivos de ansiedad. Sin embargo, para un cuidador experimentado, los cambios observados en la conducta de una persona con ansiedad son inconfundibles. Las personas con síndrome de Down no son las mejores, precisamente, para ocultar sus sentimientos. Los gestos

faciales, la tensión del cuerpo, el andar de un sitio para otro, son indicaciones claras de agitación y ansiedad. Algunos la muestran mediante autolecciones ligeras o conductas habituales como son el frotarse o apretarse las manos, pellizcarse en una herida o en partes de su cuerpo, chuparse la mano, morderse las uñas, etc. A menudo las personas realizan estas conductas sin darse cuenta.

Muchas personas con síndrome de Down desarrollan también trastornos del sueño cuando se encuentran agitados o preocupados. Puede que el problema del sueño no sea detectado por el cuidador, sobre todo si la persona está bajo supervisión mínima por la noche. Sin embargo, siempre que aparecen otros síntomas de ansiedad se ha de investigar cuidadosamente sobre los problemas de sueño, como puede ser a base de vigilarle durante la noche, etc. La ansiedad puede derivar en irritabilidad y pérdida de concentración, pero esto puede ser síntoma también de depresión u otros trastornos, por lo que no ha de identificarse sin más con la ansiedad.

2. Fobias

Existen diversos tipos de fobias hacia determinadas situaciones que llegan a provocar estados de ansiedad, e incluso pueden llegar a expresarse como trastorno de angustia. Es imprescindible, como es lógico, especificar la causa originadora de la fobia, lo cual no resulta siempre fácil si la persona con síndrome de Down no la expresa verbalmente. Cuando las fobias se mantienen y los episodios se suceden, llegan a alterar seriamente su vida porque limita sus actuaciones y sus movimientos.

2.1. Agorafobia

Es el miedo a estar en ciertos lugares o situaciones en los que han tenido alguna mala experiencia. Esto puede limitar, incluso, el salir de casa por miedo a que les lleven a ese sitio (consulta médica,

supermercado, hacer una cola, mezclarse con la gente, andar por la calle en una tormenta, etc.). Las personas con síndrome de Down pueden mantener muy fijos y vívidos determinados recuerdos.

2.2. Fobias específicas

Es necesario especificar el tipo: un animal, las tormentas, la altura, el agua de la piscina o del mar, la sangre, las inyecciones, el viaje en avión-tren-automóvil, etc. Asimismo, las situaciones: ambientes ruidosos a los que algunas personas con síndrome de Down son muy sensibles, personas disfrazadas. Ocasionalmente la exposición al estímulo fóbico provoca una respuesta inmediata de ansiedad, que incluso puede tomar la forma de una crisis de angustia. En condiciones normales la persona puede reconocer que el miedo es excesivo e irracional, pero, como ocurre en los niños pequeños, según sea el grado de discapacidad, falta este reconocimiento y no pueden evitar el miedo o la angustia.

2.3. Fobia social

Se refiere al miedo y ansiedad que se siente al entrar en contacto con la gente o al tener que actuar en público. Son cada vez más frecuentes las oportunidades que se ofrecen a las personas con síndrome de Down para expresarse o actuar en público. Generalmente lo hacen bien si la actuación es acorde al grado de madurez alcanzado. Es muy conveniente preparar a la persona mediante el adecuado entrenamiento y la realización de ensayos previos. Ciertamente, como ocurre con otras muchas personas, en los momentos previos a su actuación sienten ansiedad pero por lo general es controlable con el correspondiente apoyo y seguridad que se les preste. Transcurrido el evento, el alivio y la satisfacción que sienten indican que el esfuerzo ha valido la pena. Sin embargo hay casos difíciles en los que el miedo parece invencible: es cuando hablamos de fobia social.

3. Crisis de angustia o pánico

El DM-ID lo describe como un trastorno caracterizado por la aparición de miedo o malestar de carácter intenso durante períodos discretos, y por, al menos, presentar cuatro de los siguientes síntomas, algunos de los cuales son nítidamente observables si los cuidadores están bien atentos:

- palpitaciones, sacudidas del corazón o elevación de la frecuencia cardíaca
- sudoración
- temblores o sacudidas
- sensación de ahogo o falta de aliento
- sensación de atragantarse; opresión o malestar torácico
- náuseas o molestias abdominales (que pueden llegar a vómito, especialmente en la discapacidad grave o profunda).
- inestabilidad, mareo o desmayo
- desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (estar separado de uno mismo)
- miedo a perder el control o a volverse loco
- miedo a morir
- parestesias (sensación de entumecimiento u hormigueo)
- escalofríos o sofocaciones.

Las crisis de angustia pueden aparecer por sí mismas o en el curso de algunas de las situaciones descritas de ansiedad. Y pueden hacerlo de forma espontánea o en respuesta a un factor desencadenante, lo reconozca o no la persona con síndrome de Down. Es preciso codificar el diagnóstico del trastorno específico en que aparece la crisis de angustia (p. ej., agorafobia, fobia social). En los casos de discapacidad grave o profunda, las crisis de angustia se detectan por observación en vez de ser explicadas por el individuo. Se detectan porque se muestra muy asustado, nervioso, molesto.

4. Estrés postraumático

En las personas con síndrome de Down, el estrés postraumático debe ser contemplado en el contexto general de la discapacidad intelectual: ella es la que marca las peculiaridades y características que pueden facilitar el diagnóstico. En primer lugar, se ha de considerar el nivel de desarrollo que la persona ha alcanzado. Eso nos permite valorar su capacidad para responder, evaluar, razonar sobre el hecho ocurrido. En segundo lugar, se ha de tener en cuenta la manifestación de las secuelas en una persona con dificultades para verbalizar los hechos transcurridos y los sentimientos que le afligen, por lo que cobra mayor dimensión el análisis de los signos conductuales con los que el individuo exterioriza su conflicto. Y en tercer lugar, hay que percatarse de que los elementos estresores pueden ser muy distintos de los que vulneran a otra persona con desarrollo ordinario; por ejemplo, la ausencia de un cuidador, que para los demás puede pasar totalmente desapercibida, puede significar para la persona con discapacidad un hecho traumático capaz de disparar una respuesta conductual inesperadamente intensa. Es decir, algunas personas con discapacidad intelectual pueden desarrollar un trastorno por estrés postraumático por causa de acontecimientos que normalmente no se consideran traumáticos.

El análisis del trauma y el nivel de desarrollo revelan que las personas con discapacidad intelectual son más vulnerables que la población general a los efectos perturbadores del trauma. La aparición repentina de conductas disruptivas (autolesivas, resistencias a realizar determinadas tareas o a ir a sitios a los que anteriormente iba sin ninguna dificultad —que consideraríamos rebeldía o desobediencia—, pero que ahora asocia a un cierto trauma, a lo mejor ocurrido en fecha lejana), son signos a tener en cuenta, especialmente si su capacidad de reflexión, de comprender la causalidad y de manifestar lo ocurrido son problemáticas. Las diferencias personales de cada uno influyen en el desarrollo de un trastorno

por estrés postraumático mucho más que las características del evento en sí mismo.

En las personas con síndrome de Down, además, es notable la persistencia de la memoria visual y la viveza con que las imágenes pueden permanecer grabadas. Por lo que el origen del hecho traumático puede persistir de forma más tenaz. Por otra parte, la orientación temporal es más voluble, declarando como recientes hechos que transcurrieron hace tiempo. Todo ello contribuye a que la situación de estrés perdure más tiempo de lo normalmente previsible.

Todo este conjunto de factores obliga a manejar el estrés postraumático con un alto grado de habilidad y entrenamiento en el asesoramiento psicoterapéutico, tanto para llegar a la detección diagnóstica como para ajustar el correcto tratamiento. Sería un error el considerar que una persona con síndrome de Down no está capacitada para beneficiarse de dicha intervención. Obviamente, ha de aplicarla una persona con experiencia en el contacto empático con personas con discapacidad intelectual. La medicación psicofarmacológica adecuada según la sintomatología y las circunstancias y secuelas que hayan aparecido o vayan apareciendo, deberá ser ponderada por el especialista psiquiatra, igualmente experimentado en el tratamiento de esta especial población.

5. Trastorno obsesivo compulsivo

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) está ubicado dentro de los trastornos de ansiedad (DSM-IV TR y DM-ID) y se caracteriza por la presencia de obsesiones, compulsiones, o ambas. Las obsesiones son pensamientos que preocupan a la mente. Las compulsiones son acciones que uno se siente impelido a realizar, incluso de manera repetitiva. En el síndrome de Down es preciso desviarse un tanto de los criterios diagnósticos expuestos en la cuarta edición revisada

del *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-IV-TR). Las estimaciones de prevalencia para el Trastorno Obsesivo Compulsivo en el síndrome de Down varían de 0,8% (Myers y Pueschel, 1991) o 4,5% (Prasher y Day, 1995) y a 6% (McGuire y Chicoine, 2010).

5.1. Diagnóstico

Para diagnosticar el TOC en el síndrome de Down hay que tener presentes unas consideraciones previas sobre lo que es normal en esta población. La persona con síndrome de Down es muy pautada y repetitiva y, cuando aprende a hacer una cosa de una manera determinada, la suele hacer siempre igual y en el mismo orden, sin que ello pueda definirse como un ritual. Este comportamiento tiene como objetivo aminorar o evitar situaciones de angustia; por ejemplo, si aprende un recorrido en un medio de transporte determinado, siempre lo realizará de la misma manera. Si por cualquier circunstancia, el medio falla (huelga), puede generarle una crisis de ansiedad.

Una joven, que sabía desplazarse perfectamente por la ciudad, fue vista dando vueltas y muy angustiada porque, ante la noticia de una posible huelga de autobús (medio de transporte que utilizaba siempre), no sabía si podría llegar a su casa, aunque sabía ir a pie perfectamente. El cambio inesperado de su rutina diaria y de sus hábitos le generó una situación de desconcierto que no supo manejar y le angustió mucho.

De la misma manera, es importante distinguir los hábitos de los actos obsesivos. Un hábito es un patrón de conducta que se establece en las acciones cotidianas, un comportamiento aprendido que se repite de la misma manera. Los seres humanos somos “animales de costumbres” es decir, tendemos a llevar una vida rutinaria y a realizar las cosas de una determinada manera. Los hábitos hacen la vida más fácil. Cuando un hábito, por ejemplo, una manera determinada de ordenar, interfiere las tareas diarias (llegar tarde

al trabajo por ordenar la habitación) puede devenir en TOC (Raitasuo et al., 1998).

En las obsesiones, el pensamiento está dominado por una idea, impulso o imagen intrusivas que preocupa de tal manera que impide centrarse en otras cosas y causan malestar. No es un acto voluntario. Las obsesiones se intentan ignorar o se contrarrestan con comportamientos rituales casi siempre muy caprichosos. Las compulsiones son comportamientos o acciones, de carácter repetitivo que uno no puede dejar de realizar; no producen placer, pero reducen la ansiedad que originan las obsesiones.

En el síndrome de Down el TOC se manifiesta por la presencia de un comportamiento repetitivo que interfiere en la vida. No hay que confundirlo con los rasgos obsesivos de la personalidad (que no interfieren en la vida diaria) ni con ciertas alteraciones del lenguaje, como las ecolalias (repetir palabras). En el síndrome de Down no suelen darse obsesiones y cuando las hay, cuesta detectarlas o incluirlas dentro de los criterios de TOC. Son más difíciles de detectar que las compulsiones porque éstas son visibles, detectables, mientras que aquéllas son más mentales. Para McGuire y Chicoine, y según su experiencia, las obsesiones más frecuentes son sobre personas no reales (protagonistas de cine y televisión) o gente con la que no está vinculada en la vida real (celebridades); con gente que la persona conoce (las obsesiones pueden ser negativas o positivas); y con los alimentos.

En cuanto a las compulsiones, las más frecuentes tienen que ver con el orden (a veces es su forma de liberar la tensión o ansiedad), el almacenar objetos, y la excesiva rigidez en la terminación de una tarea.

Las dificultades de expresión oral y conceptual dificultan la comprensión del problema. La familia y los cuidadores son muy importantes a la hora de dar información sobre hábitos y costumbres. No se pueden considerar compulsiones todos los actos repetitivos, pero si la compulsión por

realizar un acto determinado es tan fuerte que surge ansiedad o agitación en la persona a la que se le interrumpe o prohíbe realizarlo, se cumplen los criterios de TOC.

Agrupar o almacenar objetos aparentemente inútiles o hacer listas idénticas de forma repetitiva, ordenar la ropa, los cajones o los documentos, cuando ya están ordenados, insistir en comentar sucesos pasados o tener la necesidad de preguntar frecuentemente sobre actividades programadas serían compulsiones habituales en el TOC en personas con síndrome de Down, teniendo en cuenta que el único criterio verdaderamente válido para diagnosticar un TOC en personas con síndrome de Down es la interferencia de las compulsiones o de las obsesiones en la vida cotidiana.

Por otra parte, la población general en algún momento reconoce sus compulsiones u obsesiones y el rechazo social que produce. La persona con síndrome de Down, en cambio, no es consciente de este rechazo.

5.2. Tratamiento

En cuanto al tratamiento, si la compulsión no interfiere excesivamente en la vida diaria no es necesario tratamiento, aunque hay que estar alerta por si el comportamiento obsesivo aumenta. Si realmente los síntomas interfieren en la vida diaria, es necesario iniciar un tratamiento. En primer lugar hay que tratar de desviar la atención, realizar una reconducción; para ello es preciso tratar de interesar a la persona en otra actividad, justo antes o después de que comience su actividad compulsiva u obsesiva. Para ello se ha de elegir con anticipación una actividad alternativa que le interese; no mostrarse enfadado al hacer la reconducción; sugerir, más que insistir, que haga la otra actividad; no buscar cambios instantáneos sino graduales (la urgencia es contraproducente), ofrecer algún premio adecuado a la persona y a la circunstancia.

La medicación suele ser muy beneficiosa, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (p. ej., la sertralina, o la paroxetina, especialmente si hay pérdida de apetito). En algunos adultos con síndrome de Down, el TOC parece adoptar una naturaleza psicótica, en cuyo caso puede resultar beneficioso utilizar una dosis pequeña de un antipsicótico.

Puede haber casos más difíciles. Será preciso identificar los posibles estresores, trabajar con el apoyo de los familiares y ofrecer psicoterapia cuando las habilidades cognitivas y de lenguaje lo permitan:

Un paciente varón de unos 27 años con síndrome de Down realizó una terapia exitosa para combatir un TOC. De su tratamiento extraemos algunos datos claves. Alrededor de los 8 años nace su hermano y pierde a su abuela, a la que estaba muy unido. Tiene varios ingresos hospitalarios por neumonías durante su niñez. Desde el último ingreso tiene miedos. Hacia los 10 años se muestra bastante autónomo, sabe que tiene síndrome de Down y que presenta dificultades de aprendizaje y de lenguaje. Realiza un buen juego simbólico, sabe lo que quiere y puede elegir. Su rendimiento corresponde a una discapacidad intelectual ligera. Sin embargo, la entrada en la adolescencia le produce una crisis que se traduce en poco interés en comunicarse y una búsqueda de contacto de manera muy adhesiva que genera rechazo (él mismo se rechaza). No quiere crecer, aparecen manifestaciones sexuales bizarras y tiene problemas con los amigos. El paciente se muestra muy afectado y pide ayuda psicológica. Coincidiendo con graves problemas familiares comienzan a aparecer rasgos obsesivos, pero, como siempre ha sido muy ordenado, no se le da importancia:

- ordena la ropa en exceso
- toca los objetos muchas veces
- no se mete dentro de la cama para no deshacerla

- llegó a perderse partidos de fútbol por ordenar los cajones de la habitación.

Se inicia una psicoterapia semanal y se trabaja el tema de los amigos, de la enfermedad y de la muerte. La sintomatología, en ese momento se caracteriza por la realización de inventarios de todos los objetos de la habitación a diario y por un orden y un control excesivo, de los que no puede prescindir. Explica que el orden le rebaja el nivel de angustia.

Trae a las sesiones el inventario de los objetos de la habitación y verbaliza que no puede soportar la angustia de ver las cosas desordenadas. Tras varias sesiones, asocia con la idea de que lo que en realidad le angustia es la muerte. Piensa mucho en la muerte de los padres y en el miedo que le daría quedarse solo. En su cuarto, ordenado, no tiene miedo. Asimismo, puede hablar abiertamente de sus sentimientos: celos, rabia, miedos. Derivado al psiquiatra, le medica con sertralina y aconseja seguir la psicoterapia.

El orden le produce tranquilidad: “yo soy un enfermo del orden” (plenamente consciente de su trastorno) ¿Quieres dejar de serlo? No.

Al cabo de 8 meses de terapia comunica que ya no ordena cajones. “Me levanto, me ducho, hago la cama y me voy”. Y vuelve a hacer su vida y a salir con los amigos. Al año, tras una buena evolución recibe el alta terapéutica y se inicia seguimiento mensual.

6. La lentitud obsesiva

El cuadro denominado lentitud obsesiva fue descrito por primera vez por Rachman en el año 1974, que observó que sus pacientes pasaban horas enteras dedicados a realizar sus rutinas diarias: bañarse, vestirse y comer, e identificó determinados comportamientos rituales. Pero lo

que más llamaba su atención era la lentitud con la que se desarrollaban estas actividades.

La lentitud obsesiva es una forma de trastorno, que puede incluirse dentro de la patología obsesiva que, en el síndrome de Down, se da con mayor incidencia en varones. Podríamos describirla como una manera de realizar determinadas actividades con excesiva lentitud (por ejemplo para ducharse o vestirse pueden invertir muchas horas), mientras que otro tipo de actividades las llevan a cabo con una velocidad normal. La persona no lo vive como algo que le crea malestar. Suele aparecer al inicio de la vida adulta y tiene un curso crónico. Parece surgir como defensa ante el estrés, pues la lentitud, cuando se instaura, calma la ansiedad y el paciente no solo no ve que sea un problema sino que no quiere dejar de ser lento.

Para tratar este trastorno, lo primero que hay que hacer es apoyar a la familia para que acepte que el paciente tiene necesidad de moverse más lentamente y entienda que probablemente no volverá a ir a la velocidad anterior. Se han de calmar las expectativas ya que insistir en aumentar la velocidad puede ser contraproducente y causar más estrés, angustia y mayor lentitud.

Las intervenciones de tipo conductual ayudan a mejorar el problema. Así, marcar un tiempo — con un reloj— para algunas actividades, puede dar buenos resultados. Puede mejorar la velocidad cuando una actividad no estresa o gusta y luego permanecer.

También resulta positivo realizar algún cambio en el entorno, como, por ejemplo, cambiar de puesto de trabajo.

La medicación no es muy eficaz en este problema (se prescriben antidepresivos).

La psicoterapia en personas con un buen nivel de expresión y de comunicación ayuda a entender el problema.

Un joven de unos 25 años, con una buena evolución, cuya trayectoria iba encaminada a la inclusión laboral, al integrarse en un Centro ocupacional como paso previo al trabajo normalizado, se estresó, se bloqueó, por la excesiva exigencia y comenzó a enlentecerse de una manera muy intensa (interfería sus actos cotidianos), a hablar bajito y a realizar rituales: miedo a pisar las hojas, contar las hojas del suelo, doblar la ropa muy bien, guardar todo simétrico.

Se inicia un trabajo terapéutico, al que el paciente no se opone, pero tampoco pide realizar y, durante varias sesiones se trabaja la demanda. Una vez solicitada y aceptada, se inicia una psicoterapia

Extraemos algunas frases significativas:

¿Sabes que es una psicóloga? SI

¿Sabes que tienes síndrome de Down? SI

¿Qué te parece? Me gusta. También me gusta ser lento. Estoy tranquilo.

Todo el mundo está pendiente de ti si eres lento... SI

¿A la gente le gusta que seas lento? NO. Yo voy a mi ritmo.

¿Te gusta hablar bajito? SI

Cuesta oírte... SI

¿Tienes amigos? SI

¿Te oyen tus amigos cuando les hablas? NO

¿Hablas mucho con ellos? A veces. Con ellos hablo un poco más fuerte. Yo no quiero ir más rápido

¿Te da miedo ir más rápido? SI

¿De qué tienes miedo? No sé

¿Crees que ir lento y hablar bajito es un problema? NO

¿Conoces gente con el síndrome de Down? Si, los conozco pero no hablo con ellos

¿No te gustan? NO. Me caen mal.

Quiero ir al psicólogo pero no quiero dejar de ser lento.

(No habla espontáneamente, pero contesta a las preguntas que se le hacen).

¿Ya sabes a qué vienes? Sí. A hablar contigo
¿De qué? De lo que me pasa
Del taller. ¿Te gusta ir? Sí, un poco. La cocinera me quita la fruta
¿Por qué? Porque soy el último.
¿Te gustaría comer más rápido? No pasa nada.
Sí pasa: te quitan la fruta.
¿Te da rabia que te quiten la fruta? No.
Le digo que yo creo que sí le da rabia, pero que le asusta tener rabia. Dice que Sí

¿Sí qué? Las dos cosas. No les gusta que seas lento. Cuando eres lento, todo el mundo está pendiente de ti, pero la cocinera, no. “Eso es”.

La lentitud, en estos casos, preserva de la angustia. Por eso, los tratamientos no son muy eficaces, aunque hemos comprobado mejoras. Este paciente, aunque no volvió a ser tan rápido como era, experimentó una notable mejora tras dos años de psicoterapia, medicación y una importante respuesta de la familia, que entendió el problema y colaboró mucho.

II. TRASTORNOS DEL COMPORTAMIENTO

I. Trastornos del sueño

Es creciente el interés por conocer, diagnosticar y tratar las alteraciones del sueño que aparecen en las personas con síndrome de Down. Ello se debe a que son cada vez más frecuentes las consultas sobre dichos problemas por varias razones: la conciencia generalizada de su frecuente presencia, apreciada fundamentalmente por los padres; el trastorno que generan en los ritmos y rutinas de la vida cotidiana de los afectados y de sus padres; y las consecuencias deletéreas que se observan en la actividad psicocognitiva y académica: menor atención y concentración en las tareas, somnolencias diurnas, etc. (Hoffmire et al., 2014; Churchill et al., 2015).

Con frecuencia, a partir del primer año de vida, las personas con síndrome de Down muestran un sueño alterado: resistencia para irse a acostar, tardanza en iniciar el sueño, interrupciones por despertares más o menos bruscos, a veces levantándose y paseándose despiertos por la casa, movimientos del cuerpo que les hacen cambiar de posturas o incluso caerse de la cuna o de la cama, posiciones raras (sentados, con las piernas

dobladas y la barbilla sobre las rodillas), intranquilidad y fragmentación del sueño, ronquidos de intensidad variable, pausas respiratorias de longitud variable (apneas e hipopneas) que pueden llegar a durar más de un minuto. Algunas de estas irregularidades en el dormir a veces carecen de trascendencia, aunque no dejan de resultar molestas para el interesado o para sus padres y familiares por la atención que les obligan a prestar o porque interfieren con su propio sueño. Pero con frecuencia pueden significar, como mínimo, que la persona no descansa bien y lo suficiente como para rendir bien al día siguiente. Y esto tiene mayor trascendencia por cuanto se trata de personas cuyas habilidades psicocognitivas (atención, motivación) tienen un nivel más bajo y exigen de ellas un mayor esfuerzo. Otras veces traduce un problema subyacente como puede ser una estrechez de las vías respiratorias desde las fosas nasales hasta la tráquea o los bronquios. Otras veces el problema se convierte en una fuente de complicaciones, como puede ser el caso de la apnea obstructiva del sueño (AOS).

Los problemas del sueño se deben, en ocasiones, a malos hábitos familiares; es decir, no se deben

propiamente al síndrome de Down sino a una mala práctica en relación con el sueño infantil. Es lo primero que se debe averiguar porque: el niño se acuesta cuando quiere, o permanece en la habitación de los padres, o cuando se despierta durante la noche termina durmiendo en la cama de sus padres. Ante tales casos, más frecuentes de lo que se piensa, recomendamos recurrir a un aprendizaje sistemático de los hábitos adecuados (Pearce, 2006).

Es posible que las dificultades de los padres para poner límites tengan que ver, a su vez, con la carga de angustia que generan los problemas inherentes al síndrome de Down. Un niño con una cardiopatía o con problemas respiratorios graves necesita una mayor atención y genera una angustia añadida en los padres, que le vigilan en exceso, lo cual puede producir problemas de sueño en el niño. En estos casos, un trabajo familiar breve puede resolver el conflicto.

Ante una situación que, pese a todo, no puede ser controlada, es aconsejable recurrir a especialistas de sueño que analizarán la situación en su globalidad a través de los datos que el interesado y sus familiares ofrecen, y a través del estudio polisomnográfico que ofrecerá el perfil de la arquitectura del sueño del interesado. Cada caso es distinto; se deben considerar las circunstancias de la edad, de posibles conflictos personales puntuales o persistentes, de miedos y ansiedad, ingesta de estimulantes, etc., que pueden exigir el recurso de una psicoterapia individual con o sin medicación coadyuvante.

Dejamos aparte la presencia de causas físicas, en especial las hipopneas y apneas (paradas respiratorias, AOS) que ocurren durante el sueño, debidas a obstrucciones parciales o totales de las vías respiratorias. Los síntomas iniciales son los ronquidos que deben alertar a los familiares para estudiar con más atención el comportamiento de la persona en tales situaciones. Las AOS son claramente más frecuentes en el síndrome de Down. Su presencia no se limita a la

edad infantil, como inicialmente se pensaba, sino que se extiende a la edad adulta en porcentajes muy elevados (Trois et al., 2009). Su diagnóstico y tratamiento no son propios de esta obra, pero debemos insistir en que las AOS pueden producir alteraciones de conducta, falta de atención, hiperactividad e, incluso, agresividad. Y esta sintomatología podría diagnosticarse y tratarse como si se tratase de un trastorno psicológico, sin serlo. Por este motivo, es preciso incorporar siempre la evaluación del sueño dentro de la historia clínica de cada paciente.

2. Trastornos de conducta: conductas disruptivas o maladaptativas

Son varios los nombres que reciben estas formas de conducta: conducta problemática, (McGuire y Chicoine, 2010), conductas disruptivas o conductas maladaptativas (Patterson, 2004; Capone, 2007). El término trastorno de conducta contempla un patrón persistente de conducta antisocial, observable y distinta a la rebeldía o a las travesuras, capaz de desorganizar las actividades interpersonales y las de grupo. Entre los problemas de conducta se encuadran los siguientes: agresiones físicas o verbales; conducta de oposición, desafiante o desobediente; conducta que se descarga sin pensar; conducta antisocial (mentira, robo, conducta sexual inapropiada, intencionadamente lesiva para los demás). Estos problemas se dan con menor frecuencia en el síndrome de Down que en otras formas de discapacidad intelectual, pero aparecen con mayor frecuencia que en la población general.

2.1. Niñez y adolescencia

A la hora de abordar los problemas de conducta, es conveniente considerar el factor edad. En la niñez y adolescencia existen elementos propios del desarrollo. Es una etapa de formación

en la que el sujeto siente la transformación de su personalidad y de su voluntad, está sometido a unas normas de formación e intervención, frente a las cuales puede reaccionar o rebelarse de manera imprevisible. Por eso es importante distinguir a los niños activos de los que muestran un patrón persistente de descontrol conductual que provoca alteraciones sociales. No todo niño con una conducta inapropiada tiene un trastorno de conducta, como tampoco una conducta problemática en un adulto podemos calificarla de “trastorno de conducta” sin analizar bien el contexto del paciente.

Se estima que la prevalencia de los trastornos de conducta disruptiva es del 8-12%, sustancialmente mayor que el 3-4% que se aprecia en la población general. Las causas residen tanto en el propio niño como en las circunstancias de su entorno (v. revisión de Ruiz, 2015). Los factores que pueden predisponer a que los niños con síndrome de Down muestren una conducta disruptiva pueden ser los siguientes:

- Exigencias poco realistas basadas en las expectativas del desarrollo (habla, lenguaje, cognición, autoayuda)
- Falta de atención por parte del maestro
- Ansiedad recurrente, frustración
- Órdenes inmediatas que exigen interrumpir una actividad preferida o abandonar un ambiente
- Desajuste temperamental entre los padres y el niño
- Descontrol de los impulsos
- Un estilo cognitivo rígido e inflexible
- Una conducta aprendida para llamar la atención social o para escaparse

Los niños que tienen un trastorno cognitivo son muy capaces de utilizar conducta disruptiva para manipular a sus cuidadores y para establecer un patrón de conducta aprendida, nada deseable,

que es difícil de cambiar. Por eso es tan importante realizar un cuidadoso análisis de por qué y en qué circunstancias surge dicha conducta.

Hay también ciertas alteraciones de carácter médico que pueden predisponer a individuos previamente vulnerables: dolor físico no detectado, hipertiroidismo, trastornos del sueño, trastornos visuales o auditivos que pasan desapercibidos, efectos secundarios de alguna medicación.

Existen aspectos educativos que constituyen la base de futuros problemas de conducta (Ruiz, 2006, 2015). La tendencia a colmar cualquier petición, a evitar frustraciones, a que siempre se cumpla el deseo, a no exigir responsabilidades, generan, poco a poco, una baja tolerancia a la frustración y una tendencia a la descarga de impulsos cuando no se consigue lo que se desea. También afecta a la impaciencia y a la espera. Un niño “mimado y consentido” devendrá un adulto caprichoso, poco tolerante y con actitudes de conducta desadaptadas. La sociedad está llena de normas que hay que cumplir y una educación exclusiva no favorece la inclusión. Otro aspecto educativo, que deberíamos evitar porque también produce conductas desadaptadas, tiene que ver con los mensajes contradictorios y ambivalentes; si le estamos diciendo a un joven que no haga tonterías porque ya es mayor y, a la vez, se le está abrochando la chaqueta o diciéndole lo que tiene que hacer a cada instante, no podemos esperar una respuesta coherente. Muchas madres son tremendamente activas en cuanto al control y constantemente vigilan, valoran, juzgan... y no permiten al hijo que se equivoque, que ensaye, que se frustre o que se aguante. Esta actitud también provoca conductas poco adaptadas.

El niño con síndrome de Down presenta unas características en su conducta que conviene conocer para no «patologizar» algo que es inherente a su manera de funcionar. Cuando se le define como terco o tozudo, se está haciendo referencia a la rigidez de su pensamiento y a la poca flexibilidad para aceptar los cambios. De la

misma manera, las dificultades de atención, los soliloquios, la desobediencia o la escasa conducta social no deben clasificarse como un trastorno de conducta en este colectivo.

El diagnóstico de conducta disruptiva exige una atenta observación en casa y en la escuela:

- Analizando el ambiente social del niño a la búsqueda de los hechos que las desencadenan y de las consecuencias que se derivan de esa conducta
- Haciendo que los padres, profesores o terapeutas dispongan de listados completos sobre la conducta y escalas de puntuación
- Realizando una evaluación médica para buscar factores fisiológicos que sugieran un componente médico o psiquiátrico en la base del problema
- Efectuando una evaluación del desarrollo para determinar el nivel actual de las habilidades relacionadas con la cognición, el habla y lenguaje y la autoayuda.

Siguiendo a Capone (2007), pueden confundirse las conductas disruptivas con otras condiciones o alteraciones:

- En los casos de niños preescolares, puede que se haya dicho a los padres que la conducta disruptiva representa simplemente una etapa normal del desarrollo del niño a esa edad, o que es un atributo normal de los niños con síndrome de Down.
- Con frecuencia se olvidan de los factores de carácter médico. Por ejemplo, si el niño muestra un alto grado de hiperactividad e impulsividad, se le da simplemente el diagnóstico de trastorno de hiperactividad con déficit de atención (v. más adelante). Pero es preciso tener en cuenta también si hay hipertiroidismo, o trastorno del sueño, o efectos secundarios de algún medicamento.

- Sólo suelen reconocerse ciertos aspectos del complejo sintomático conductual. Y así, mientras que se identifican fácilmente las conductas agresivas o disruptivas, pueden olvidarse de otros síntomas fisiológicos como son la aversión sensorial, la ansiedad, la rigidez cognitiva, la irritabilidad, el humor fluctuante.
- Además de la capacidad disruptiva, algunos padres pueden ver rasgos del trastorno de espectro autista en sus niños (p. ej., la tendencia a repetir, la aversión sensorial, la escasa habilidad para juegos sociales, la regresión del desarrollo), lo que les lleva a concluir que su hijo tiene autismo. Pero puede no serlo. Sin embargo, incluso si el autismo no es el diagnóstico primario, esos rasgos complican el diagnóstico y el tratamiento de los niños con conducta disruptiva.

Si no se abordan adecuadamente, las conductas disruptivas pueden ocasionar problemas a largo plazo:

- El niño puede sufrir fracaso escolar, rechazo social o ser ubicado en un lugar de la clase más restrictivo.
- Riesgo de que se lesione a sí mismo o a otros.
- La existencia de otros trastornos psiquiátricos como son la ansiedad, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno del ánimo, que estén aún por manifestarse.
- Dificultades para someterse a intervenciones médicas (ciertas exploraciones) o dentales.
- Aparición de problemas crónicos de conducta "aprendida".
- Fracasos en la respuesta, a pesar de los intentos realizados con buena voluntad de intervención médica/conductual/comunicación funcional.
- Los cuidadores pueden terminar frustrados, ansiosos, deprimidos, y pueden originar problemas de familia y matrimonio.

2.2. Edad adulta

En los adultos, los problemas de conducta que son susceptibles de ser clasificados como trastornos, serían las conductas de oposición o desafiante ante personas que ejercen una autoridad, las agresiones físicas, la impulsividad que lleva a una actuación irreflexiva y descontrolada (McGuire y Chicoine, 2010). Estas conductas, aunque se dan menos en el síndrome de Down que en otras discapacidades, también pueden aparecer en este colectivo. Hemos de recordar que, con frecuencia, los problemas de conducta se deben a las limitaciones de adaptación y de lenguaje expresivo que dificultan la conceptualización y la comunicación de sus problemas. Aunque esto puede ser más evidente en los adultos con limitación de sus habilidades verbales, también se observa en quienes tienen mejor lenguaje expresivo porque no son capaces de conceptualizar sus pensamientos y sentimientos, incluido el dolor físico que puedan sentir. Descargan con sus conductas la frustración y consiguen que se les preste atención.

Cuando aparecen, es muy importante intentar determinar el origen, empezando por posibles problemas médicos y/o ambientales. A veces, la conducta agresiva aparece en determinadas circunstancias solamente. Si investigamos, podemos comprobar que ocurre cuando el paciente ha dormido mal o cuando padece algún tipo de dolor. La detección del problema mejoraría el éxito del tratamiento. Los trastornos epilépticos, el TDAH (téngase presente que el TDAH no es exclusivo de la infancia), los problemas de tiroides, la ansiedad y otras patologías orgánicas pueden conllevar desorganización de conducta, que se resuelve o aminora, tratando la enfermedad.

2.3. Tratamiento general de los trastornos de conducta

Para el tratamiento de los trastornos de conducta es necesaria la intervención de varios

profesionales y, además, que trabajen coordinados (Patterson, 2004; Díaz-Caneja y Flórez, 2006; Ruiz, 2015). El modelo de intervención ha de estar centrado en la persona y diseñado por los profesionales y las personas que van a intervenir en él. La conducta problemática afecta a la familia y a los profesionales y no puede ir cada uno por su lado aplicando fórmulas de manera aleatoria. El médico y el psicólogo atienden al paciente de manera periódica, pero son el educador y la familia quienes mantienen un contacto directo con el paciente, contacto que genera múltiples emociones y mucho desgaste. Por tanto, se deben establecer criterios de actuación comunes y trabajar en equipo para abordar este tipo de trastornos (Lorenz, 2004; Edmonton y Turnbull, 2005; Feeley y Jones, 2007; Capone 2007; Capone et al., 2007).

En un niño con síndrome de Down en edad preescolar o escolar, éstas son las intervenciones más esenciales para manejar una conducta desorganizadora:

- Cuando no hay lenguaje o no es funcional para la comunicación, asegurar que se dispone de un sistema funcional de comunicación, basado en la visión, como puede ser un tablero con dibujos u otro que permita cambiar fotografías.
- Determinar y establecer expectativas que sean firmes, constantes, realistas, así como los procedimientos y prácticas de disciplina. El definir “las reglas” con anticipación ayuda tanto al hijo como a los padres.
- Desarrollar un plan de apoyo positivo para manejar la conducta, mediante el reforzamiento proactivo de las conductas que se desean, y ayudar a manejar las conductas que sean agresivas o disruptivas. Tanto los profesores como los padres habrán de ser entrenados para conseguir esto.
- Proporcionar tratamientos basados en la estimulación sensorial para reducir las hiperrespuestas a los estímulos ambientales, evitando los estímulos sensoriales que resulten lesivos;

manteniendo un ambiente que sea predecible y no confuso; y utilizando técnicas que calmen y relajen al niño.

- Considerar la posibilidad de recurrir a la medicación para reducir ciertos síntomas fisiológicos diana que puedan estar presentes: trastornos del sueño, irritabilidad, ansiedad, conductas repetitivas, hiperactividad, impulsividad, pérdida de atención, desorganización cognitiva.

Los padres que estén decidiendo si probar o no la medicación, deberán considerar varios factores como son la gravedad y duración de los rasgos fisiológicos; el grado en que estos rasgos o conductas interfieren con el progreso en el desarrollo, en la vida académica y en la vida social; su impacto en las relaciones sociales y familiares. Considerar también el impacto directo de conductas peligrosas no controladas (agresión, autolesión) sobre la seguridad y la salud del individuo y de quienes le rodean. Pero incluso cuando se emplee medicación, es esencial disponer de un plan de tratamiento conductual y poner a punto una buena estrategia de comunicación funcional, con el fin de asegurar las mayores posibilidades de éxito a largo plazo.

2.4. Tratamiento conductual

Ante una auténtica conducta de oposición, o agresión, o dificultad para controlar los impulsos, u otras conductas anteriormente descritas, bien se trate de una persona mayor con síndrome de Down que ha comenzado a golpear a sus ancianos padres, o de un alumno de enseñanza media que se salga de la clase y se escape del colegio es muy importante, como mínimo: a) realizar una evaluación para detectar las posibles causas físicas subyacentes, b) evaluar el contexto social de la conducta, y c) emplear un tratamiento de enfoque múltiple, con especial énfasis en los tratamientos psicológico, social y farmacológico.

El tratamiento conductual puede consistir en establecer sistemas de recompensa, en procurar reconducir la conducta, y en ofrecer modelos de comportamiento adecuado y de respuesta ante situaciones estresantes. Será preciso buscar a un profesional experto en salud mental y especializado en terapias conductuales, para que ayude en el tratamiento de estas conductas (v. revisión de Ruiz, 2015).

Sistemas de recompensa. Se pueden utilizar como parte del plan de tratamiento para una amplia variedad de los problemas que presentan las personas con síndrome de Down. Este tipo de terapia conductual suele ir dirigida solamente a responder a la presencia (o a la ausencia) de una conducta no deseada. Es preciso cerciorarse, en primer lugar, de que la persona no esté siendo recompensada inadvertidamente a causa de conductas inapropiadas. Si la persona lo que de verdad está buscando es una mayor atención por parte del personal, la atención que recibe cuando es agresiva puede resultarle mucho más gratificante que la recompensa que se la pueda dar. De modo que el programa conductual puede en realidad estar recompensando el comportamiento que pretende erradicar. El momento y la oportunidad de la recompensa son otros aspectos importantes del programa conductual. Un premio que vaya a entregarse al cabo de tres o cuatro días puede tener muy poco efecto en algunas personas con síndrome de Down. Su período de atención puede ser demasiado limitado, o la recompensa puede aparecérselos muy remota en el futuro como para que puedan relacionar su conducta con el premio. Para algunos adultos, las recompensas que se dan con una frecuencia mayor, basadas en periodos más cortos de conductas adecuadas, probablemente tengan más significado.

Prevención de problemas. El factor preventivo significa analizar primero los hechos que suelen provocar el problema de conducta, y después averiguar qué es lo que la persona consigue con su conducta (¿Recibe atención? ¿Se libra de

hacer algo que no quiere hacer?) Después pueden probarse diversas estrategias para evitar que se produzca la conducta. Por ejemplo, si se descubre que una conducta está desencadenada aparentemente por un determinado hecho, podría intentarse evitar que se produzca ese hecho. O si puede preverse el hecho que suele desencadenar la conducta, podría reconducirse a la persona, antes de que ésta comience a adoptar la conducta en cuestión. Además, si se descubre que la conducta guarda relación con las dificultades que tiene el adulto para pedir un descanso, podría enseñársele una forma diferente de comunicar ese mensaje.

El proceso sistemático de determinar la función de una conducta, analizando los antecedentes (qué sucede antes de la aparición de esa conducta), y las consecuencias (qué sucede después de esa conducta), se denomina “evaluación funcional de la conducta”. Para hacerlo bien es preciso ser conocedor de esta técnica que, por lo general, exige el recurso a profesionales especializados capaces de llevar a cabo un análisis funcional de la conducta.

El análisis funcional de la conducta intenta averiguar los factores responsables de la producción o mantenimiento de los comportamientos calificados como alterados o disruptivos y la relación de contingencias entre ellos establecida. Para una intervención eficaz que se base en un análisis funcional de la conducta es preciso comenzar por definir con claridad y de forma observable la conducta que se quiere variar.

Hay que estudiar los *antecedentes* y los *consecuentes* de la conducta, siguiendo la secuencia lógica “antecedentes – conducta – consecuentes” (Feeley y Jones, 2007). Para ello, se plantearán las preguntas: **¿qué ocurrió antes?** (¿cuándo ocurrió la conducta?, ¿dónde?, ¿quién estaba presente?, ¿qué hacían las demás personas antes de que ocurriera?) y **¿qué ocurrió después?** (¿cómo reaccionó cada persona a la conducta del niño?).

Entre los antecedentes se incluyen los internos, de la propia persona, y los externos, de la situación y las personas presentes. Algunos antecedentes internos que pueden explicar las conductas anómalas pueden ser (Ruiz, 2006, 2015):

- Estado de salud: malestar, catarro, infección, dolor no manifestado, apnea del sueño, hipotiroidismo, medicación, ...
- Cansancio, hambre, falta de sueño.
- Dificultades sensoriales: problemas de visión o audición.
- Capacidad de comunicación limitada
- Carencia de habilidades sociales básicas,
- Causas psicológicas: egocentrismo, etapa de negativismo, adolescencia, reacción ante el nacimiento de un hermano, aceptación del síndrome de Down, conocimiento de sí mismo, baja autoestima, etc.
- Problemáticas añadidas al propio síndrome de Down (trastorno de hiperactividad con déficit de atención, autismo).

Algunos antecedentes externos:

- Las demandas de la situación: exigencia excesiva en casa, en el colegio, en la empresa, peticiones que desbordan al individuo, ausencia de normas, estilo educativo rígido e inflexible, etc.
- El comportamiento de los compañeros, los hermanos en casa, otros familiares o vecinos o los propios padres, son antecedentes externos que pueden explicar en muchos casos la conducta inadecuada.
- Variaciones en su vida: cambio de tareas, de etapa, de compañeros o de domicilio, salida de casa de sus hermanos, pérdida o ausencia de un familiar, estado de salud de los padres, etc.

La intervención sobre esos ámbitos es la primera estrategia útil de prevención para evitar la aparición de la conducta inadecuada y para corregirla cuando ha surgido. Un estudio riguroso de los

posibles antecedentes que están provocando el comportamiento del niño nos proporcionará valiosas ideas para realizar una intervención efectiva.

Los consecuentes son los resultados que la conducta del individuo produce en el ambiente. La probabilidad de aparición de una respuesta está en directa relación con sus consecuencias inmediatas. Habitualmente la conducta se mantiene cuando se obtiene algún tipo de refuerzo de ella, por lo que es preciso preguntarse qué beneficio está obteniendo esa persona. El reforzador más importante suele ser la atención de quienes le rodean, por lo que puede llegar a portarse de forma inapropiada exclusivamente por obtener esa atención. Por tanto, la intervención se ha de dirigir a variar las consecuencias, introduciendo otras diferentes dirigidas a modificar la conducta.

Tras realizar la evaluación de la conducta problema, definiéndola de forma operativa y registrar y analizar todos los datos, antecedentes y consecuentes, se formula una hipótesis funcional, un juicio en el que se especifican las variables del problema y su relación con la conducta. La hipótesis de intervención es una predicción en términos operativos acerca de la probabilidad y dirección del cambio que podríamos obtener en la conducta problema si provocamos cambios en las variables que la están manteniendo. En el caso de los niños, si un niño se tira al suelo, haciendo una pataleta, se varía la reacción habitual hasta ese momento; ya nadie se enfada, ni le grita, sino que todo el mundo sale de la habitación, sin hacerle caso (retirada de atención). Cuando no recoge sus juguetes, la madre no le riñe y los recoge ella, sino que se sienta a su lado y se los hace recoger, felicitándole efusivamente cuando termine (reforzamiento de conductas incompatibles). Cuando tira del pelo a la hermana, ya no se le da un azote, sino que no se le habla y se le sienta en la "silla de pensar" durante unos minutos (refuerzo negativo).

Es fundamental la selección de los reforzadores más eficaces para los fines de la modificación.

Los diversos objetos y acciones adquieren su condición de reforzador solamente cuando hemos verificado su eficacia modificadora, por lo que no se puede determinar a priori qué premio va a producir efectos. Se ha de tener en cuenta que una recompensa o una consecuencia válida para una persona, no siempre produce el mismo efecto en otra, lo que obliga a variar la estrategia cuando no se consiguen resultados observables. Para seleccionar los posibles reforzadores o premios podemos utilizar la observación objetiva, el ofrecimiento de alternativas de refuerzo o preguntar directamente al niño sus gustos e intereses.

Los resultados de una intervención basada en un análisis funcional de la conducta, solamente podrán ser valorados tras una aplicación sistemática y constante. Cuando se alcancen los resultados apetecidos y se establezca la conducta apropiada, se ha de retirar paulatinamente el programa de intervención, para que las consecuencias naturales del medio en que habitualmente se lleva a cabo la conducta y los reforzadores intrínsecos del niño, la mantengan en el futuro.

Es importante saber que la prevención puede ser más difícil cuando existen problemas del control de los impulsos. En el caso de los problemas del control de los impulsos, no suele haber un antecedente claro que desencadene la conducta. Por lo tanto, prevenir el problema puede resultar difícil porque éste surge "de la nada". A veces, sin embargo, hay hechos previos o antecedentes de los que no nos damos cuenta. Suele merecer la pena observar varias veces una situación para ver si existe algo que pueda estar provocándola.

Reconducción. La reconducción funciona cuando una persona puede cambiar satisfactoriamente una emoción o una conducta negativa por otra emoción u otra conducta positivas. Uno de los principios esenciales del tratamiento conductual es que las personas no podemos tener dos emociones contradictorias al mismo tiempo. Si las personas se sienten tranquilas y contentas no pueden experimentar al mismo tiempo las

emociones negativas de la rabia, la tristeza, etc. Siguiendo este principio, la meta del tratamiento consiste en identificar las fases tempranas de una emoción y una conducta negativas para ayudar a reconducir a la persona a un estado de ánimo positivo y a una conducta positiva. (Para un mayor análisis de estos procesos, véase McGuire y Chicoine, cap. 19).

Conductas violentas. Ante la presencia de conductas extremadamente airadas y violentas, en las que la oportunidad para desviar la conducta hacia algo positivo ya ha pasado, es preciso actuar de inmediato y con criterio. Se ha de valorar el grado del enfado y, en función de su intensidad, adoptar una serie de normas y estrategias que pueden encontrarse en textos especializados (v. el citado cap. 19 de McGuire y Chicoine). En cualquier caso, el cuidador ha de procurar mantenerse calmado y controlar su propio enfado, si es que lo tiene, porque el enfado del cuidador sólo servirá para incrementar el nerviosismo de la persona con síndrome de Down.

Evaluación de las causas de una conducta extrema. Una vez superada la crisis de un incidente extremadamente agresivo, se han de evaluar con rigor las posibles causas del problema. Si se intenta comenzar un tratamiento sin haber realizado previamente esta evaluación puede desembocarse en el fracaso, porque probablemente no lleguen a identificarse ni a resolverse las causas reales que están provocando las explosiones de ira. Con frecuencia, una vez que se trata la causa de los problemas, la conducta se vuelve más manejable.

La conducta puede deberse a un excesivo estrés ambiental; esto es más posible si no hay historia previa de estallidos de ira. La conducta puede ser una llamada de atención para que el personal caiga en la cuenta de que algo serio le está ocurriendo. Como ya se ha indicado anteriormente, los problemas de salud pueden producir molestias o dolor extremos, y pueden contribuir a, o ser causa de, cambios extremos

de conducta. Siempre que haya cambios en la conducta, deberá llevarse a cabo un minucioso examen físico, especialmente cuando se trate de cambios más extremos.

La conducta extrema también puede guardar relación con un problema de salud mental. Un problema de salud mental puede aflorar como un cambio de conducta extremo. Por eso, si el problema de la conducta agresiva del individuo no obedeciera al estrés ambiental, a alguna enfermedad médica, ni a ningún otro tipo de trastorno conductual (trastorno de la conducta, trastorno de oposición desafiante, etc.), sería recomendable consultar con un profesional de la salud mental.

3. Trastorno por déficit de atención

3.1. Diagnóstico y causas

Los trastornos por déficit de atención (TDA) tienen los siguientes síntomas nucleares: falta de atención, conducta impulsiva y tendencia a la distracción. Existe un tipo de trastorno en el que solamente aparecen estos síntomas, el TDA-in, mientras que el tipo hiperactivo muestra los síntomas anteriores y, además, un síntoma nuclear adicional: la hiperactividad. Es el llamado TDAH (McGuire y Chicoine, 2010). El TDAH es uno de los trastornos neurológicos más comunes diagnosticados en los niños de la población general, con una prevalencia entre el 4 y el 10%. Pero, como se explica ampliamente en el capítulo 9, la sintomatología relacionada con problemas de atención y de la función ejecutiva, propios del síndrome de Down, aparece en mayor proporción en los niños con síndrome de Down. Algunos, elevan el porcentaje hasta un 50%. Sin embargo, existen muchos falsos diagnósticos por desconocimiento del perfil neuropsicológico de los niños con síndrome de Down.

En este trastorno el niño presenta dificultades para mantener la atención, parece que no escucha

cuando se le habla, no obedece, se distrae fácilmente, está inquieto, no atiende y tiene manifestaciones de hiperactividad o impulsividad caracterizadas por inquietud, exceso de acción (correr o saltar) en situaciones inadecuadas e incapacidad para permanecer sentado. Todo ello conlleva un deterioro en el funcionamiento social y en el rendimiento escolar. Un 75% de estos niños presenta, además, conducta agresiva y desafiante.

Se desconoce la causa del TDAH y en su aparición pueden estar implicados diversos factores: genéticos, lesiones cerebrales, factores neuroquímicos, neurofisiológicos, factores psicosociales y, por supuesto, emocionales (ansiedad, frustración, rechazo, incapacidad para contener por parte de los padres, etc.). La hipótesis biológica más razonable que explica este cuadro es la presencia de una deficiencia conjunta en los sistemas noradrenérgicos y dopaminérgicos centrales que proyectan a la corteza cerebral y a núcleos subcorticales, e intervienen en el mantenimiento de la atención, de la función ejecutiva y de la correcta actividad motora. La disposición horizontal de sus arborizaciones monoaminérgicas en las capas corticales, tanto de la corteza prefrontal y corteza cingulada como en áreas parietales de asociación, que son las áreas más directamente implicadas en los fenómenos de atención, permite que operen de forma moduladora sobre la actividad de los circuitos córtico-estrio-tálamo-corticales. Por otra parte, las áreas corticales ejercen una influencia moderadora sobre las estructuras subcorticales, por lo que, si no están convenientemente activadas por los sistemas catecolaminérgicos, no podrán ejercer su función moderadora. Estudios funcionales de neuroimagen realizados en personas con hiperactividad y déficit de atención confirman la existencia de un cierto grado de hipofunción de esas áreas corticales. Las características específicas del cerebro propias del síndrome de Down, pueden contribuir al desarrollo de este particular trastorno.

El niño con síndrome de Down tiene, pues, dificultades de atención; pero, además, la percepción

del síndrome y de sus dificultades de aprendizaje en comparación con sus compañeros de clase puede producirle ansiedad que, a su vez, empeoraría su atención y le haría moverse más e, incluso, presentar actitudes de provocación.

El niño hiperactivo sufre y genera un gran sufrimiento familiar. Sus dificultades escolares se agrandan, los maestros se desbordan y la presencia del niño en la escuela se convierte en una fuente permanente de conflictos. Las familias se ven impotentes ante este tipo de problema, especialmente cuando el niño no está tranquilo en ningún momento y además duerme poco. El tratamiento de este trastorno precisa de un abordaje psicoterapéutico individual, atención psicológica a los padres, y apoyo farmacológico.

No obstante, el TDAH es un diagnóstico que se “ha puesto de moda” y se realiza con bastante ligereza. Existe, en estos momentos, una gran cantidad de niños medicados por padecer un trastorno por déficit de atención que no es tal. Que un niño se mueva o no atienda no tiene por qué significar que padece un TDAH. La agitación, la ansiedad, el exceso de exigencia o de tiempo invertido en “terapias”, la hiperexcitación, la angustia y las dificultades de los padres para contener las ansiedades del hijo, el rechazo de la escuela, etc., pueden confundirse con un TDAH. Como hemos señalado, los niños con síndrome de Down presentan alteraciones cerebrales que influyen por sí mismas en la capacidad de atención, de percepción, en los procesos de aprendizaje, en el procesamiento del lenguaje y en la capacidad para entender y almacenar la información y para adaptarse al entorno. Si no se tienen en cuenta estos factores, el tipo de escolarización, los procesos característicos de aprendizaje y las relaciones con los compañeros, se pueden generar situaciones de estrés importantes que llevan al niño a oponerse, agitarse, provocar, no atender, no permanecer en su sitio, mostrar conductas desafiantes, y toda esta situación podría confundirse con un TDAH, sin serlo, y someterlo a una medicación innecesaria.

Lo importante en tales situaciones es analizar bien el contexto general en que el niño está siendo educado, y a veces sobreexigido para sus posibilidades reales. Como venimos insistiendo, el diagnóstico tiene que ser preciso para aplicar el tratamiento adecuado.

Aunque en la infancia el TDAH ha sido identificado desde hace muchos años, sólo recientemente se ha descubierto que afecta también a un considerable número de adultos. Éstos pueden tener los mismos problemas de desatención, impulsividad, desorganización y tendencia a la distracción que los niños, con consecuencias sobre su funcionamiento social, emocional, académico u ocupacional similares a las que se aprecian en los niños. Parece, sin embargo, que la hiperactividad es menos corriente en los adultos con TDAH, incluso en quienes tuvieron hiperactividad cuando eran niños. Apparentemente la hiperactividad va desapareciendo cuando maduran y se hacen adultas. se trata, entonces de un TDA-in; pero hay adultos que también muestran hiperactividad.

Desconocemos los índices del TDA-in en los adolescentes y adultos con síndrome de Down. Así como el TDAH suele diagnosticarse en exceso, el TDA-in suele diagnosticarse por debajo de lo real. La hiperactividad se aprecia fácilmente; la falta de atención, la especie de “ensoñación”, o la dificultad para concentrarse son fácilmente achacables al propio síndrome de Down. Muestran una historia anterior de hiperactividad con déficit de atención, a los que parecía haberseles pasado la hiperactividad al llegar a la edad adulta. Al igual que los adultos de la población general, suelen seguir teniendo dificultades con la atención y la impulsividad, y por ello suelen beneficiarse de la medicación que les ayuda a controlar mejor estos problemas. Y presentan una especial dificultad para organizarse y entretenerse solos.

En ocasiones se ha confundido el TDAH con trastornos de depresión bipolar o incluso de manía.

3.2. Tratamiento del TDAH

Exige por lo general un doble abordaje: el conductual y el farmacológico. El tratamiento conductual es obligado, complejo y exigente. Ha de adaptarse a la sintomatología propia de cada persona, y requiere la dirección y el apoyo del psicoterapeuta.

En el farmacológico se utilizan tres tipos de psicofármacos: a) los estimulantes adrenérgicos y dopaminérgicos: metilfenidato, dexanfetamina; b) la atomoxetina; y c) estimulantes de receptores α 2-adrenérgicos: clonidina, guanfacina. Su eficacia es parcial en cuanto que hay personas que responden mejor que otras, y es visible tanto en niños como en adultos. Ahora bien, su eficacia parece ser menor, o parece ir acompañada de mayores problemas, en las personas con deficiencia mental (McGuire y Chicoine, 2010). Ello puede deberse a que estas personas tienen una atención excesivamente concentrada y limitada que dificulta la capacidad para diferenciar estímulos y señales del entorno externo e interno, tanto más cuanto menor sea su cociente intelectual. Por otra parte, los fármacos actúan en áreas de la corteza prefrontal y frontal; al ser las más frecuentemente afectadas en personas con síndrome de Down, los fármacos carecerían del adecuado sustrato para poder ejercer su acción. Su utilización ha de ser dirigida por un médico especializado; en cualquier caso, psicoterapeuta y médico han de actuar de manera estrictamente coordinada (Edvardson et al., 2014).

4. Mutismo selectivo

El mutismo selectivo es un trastorno grave de la conducta que se caracteriza por una selectividad, de origen emocional, en el modo de hablar, de tal forma que, en algunas circunstancias, aparece lenguaje y en otras, definidas y previsibles, no. El lenguaje se presenta, evita o inhibe de manera persistente en situaciones sociales que

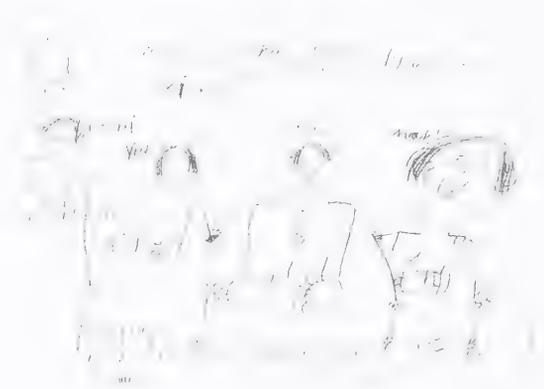
inicialmente son específicas y que progresivamente pueden irse generalizando hasta terminar en el mutismo total, es decir, en la evitación o inhibición del habla ante cualquier persona y en cualquier situación. En la mayoría de los casos, el comienzo de la inhibición del habla suele coincidir con un cambio más o menos abrupto y prolongado o con una situación frustrante en que los niños pasan de un medio conocido y seguro (el familiar) a otro desconocido e incierto (jardín de infancia, parvulario, escuela, ingreso hospitalario prolongado, cambio de lugar de residencia, etc.). Se acompaña de ansiedad social, retraimiento, negativismo y comportamiento oposicionista. La psicoterapia individual y el apoyo a los padres ha dado buenos resultados.

Una adolescente de 16 años con una buena evolución a nivel de desarrollo, consulta porque no habla fuera de casa (mutismo selectivo). Acude a una escuela especial desde los 8 años. Definida por sus padres como alegre, feliz y algo tímida, es bastante autónoma para su aseo personal y capaz de realizar pequeños encargos. No presenta alteraciones de sueño ni de alimentación. Dejó de hablar en situaciones sociales. En la escuela habla con las compañeras, pero no con los profesores. En casa habla con normalidad. Empezó a dejar de hablar coincidiendo con el cambio a la escuela especial. Comienza a leer con interés. No tiene amigas y sale siempre con los padres. En la escuela el mutismo ha ido en aumento y solo habla con las compañeras en situaciones de descanso (ocio). La profesora no la ha oído hablar nunca.

El neurólogo le da medicación (motivan), pero los padres no están de acuerdo y consultan con psicología. Durante las sesiones de exploración, permanece sentada y con la cabeza baja. No habla y no contesta a ninguna pregunta. La actitud es triste; no hay provocación. A la pregunta de si tiene algún amigo, responde negativamente moviendo la cabeza. Se muestra totalmente pasiva. No hay demanda ni deseo de comunicarse. Mira

al terapeuta para comprobar si el terapeuta le mira ella. No tiene iniciativa alguna.

En las sesiones no habla, pero dibuja y va contestando a preguntas con monosílabos; comienza a dibujar para explicar cosas:



Mediante este dibujo explica que estuvo en un río y después hicieron una barbacoa.

A lo largo de las sesiones va hablando. Su tono de voz es bajo, pero va expresándose. Al año de tratamiento sufre una pequeña intervención quirúrgica, realiza una regresión y se encierra en sí misma. En casa habla menos e inicia un tartamudeo. A los pocos meses, en Navidad, muere su abuela. Al salir de la sesión escribe: la abuela está en el cielo. "Estoy llorando por ti"

La paciente era tímida e inhibida desde pequeña. Los padres centran el inicio del mutismo hacia los 8 años, etapa que coincide con el cambio de escuela a la escuela especial donde toma contacto con niños con discapacidad. Esta podría ser la situación estresante que desemboca en una fobia social en la etapa adolescente. Hay una base común que toma formas diferentes. Como explican Olivares et al. (1994), la fobia social y el mutismo selectivo pueden compartir el supuesto de estar definidos por patrones de respuestas de ansiedad y constituir el mutismo un factor de vulnerabilidad en relación con la fobia social.

Los criterios del DSM-IV para el diagnóstico de mutismo selectivo son:

- Incapacidad para hablar en situaciones sociales específicas a pesar de hablar en otras situaciones.
- Interferencia en el rendimiento escolar.
- Duración de al menos un mes.
- La incapacidad para hablar no se debe a falta de capacidad o de conocimiento.
- No hay un trastorno de comunicación, ni esquizofrenia ni trastorno psicótico

Antes pueden haber presentado timidez excesiva, tartamudeo, negativismo, etc.

5. Estereotipias motrices

En niños con síndrome de Down pueden aparecer estereotipias motrices, es decir, movimientos motores repetidos, que no tienen una finalidad concreta. Pueden tener base orgánica o psicológica. A veces generan un efecto sedante, pero habitualmente las estereotipias tienden a aislar o a desconectar al sujeto del medio social, y a llevarle a un estado de ensimismamiento.

III. TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO Y FARMACOLÓGICO

Las personas con síndrome de Down, como hemos visto, padecen trastornos emocionales que son susceptibles de tratamiento y de mejoría. Pero también es cierto que el concepto de discapacidad está cargado de connotaciones negativas (incapacidad, deficiencia, patología mental) y de prejuicios que dificultan el acercamiento a la persona y la comprensión de sus sentimientos y deseos; y este desconocimiento puede llevar a falsos diagnósticos y a tratamientos desacertados y, por consiguiente, a no proporcionar la ayuda adecuada.

Tras la valoración diagnóstica, y según la patología detectada, se debe elaborar el plan terapéutico para el tratamiento más adecuado, que va desde la psicoterapia individual (breve o prolongada), al seguimiento del caso, pasando por el asesoramiento, apoyo o rehabilitación a nivel individual o grupal según las necesidades. Un apoyo que incluye de manera decisiva el que se ha de prestar a las personas que atienden al individuo. También se prescribe el tratamiento farmacológico en el caso de que sea estrictamente necesario.

I. El valor de la psicoterapia

Sigue existiendo aún una cierta desconfianza hacia las psicoterapias. El hecho de que las personas con síndrome de Down presenten dificultades de expresión (a veces cuesta mucho entender el lenguaje), fallos en la capacidad simbólica y dificultad para construir pensamientos parece que imposibilita el abordaje psicoterapéutico. En bastantes ocasiones esto es así; pero en otros, la persona con síndrome de Down es capaz, siempre que perciba que se le escucha y que se le quiere entender, de expresar sus conflictos y sus preocupaciones y, de esta manera, solicitar y colaborar en el trabajo terapéutico con buenos resultados.

La Federación Española de Asociaciones de Psicoterapeutas (FEAP) define la psicoterapia como “todo tratamiento de naturaleza psicológica que a partir de manifestaciones psíquicas o físicas de malestar humano, promueve el logro de cambios o modificaciones en el comportamiento, la

adaptación al entorno, la salud física y psíquica, la integridad de la identidad psicológica y el bienestar bio-psico-social de las personas. Comprende las actuaciones a todos los niveles de edad”.

Esta definición también es válida para las personas con síndrome de Down; sin embargo, con las terapias ocurre, en general, lo mismo que ocurría con el diagnóstico: se abordan a partir del síndrome y se altera su significado. Enrico Montobbio explica que si un niño sin discapacidad va al gimnasio, se dice que está haciendo gimnasia; pero, si quien quiere hacer gimnasia tiene una discapacidad, decimos que hace psicomotricidad; igual ocurre con la musicoterapia, la hipoterapia, etc.; es decir, se enfoca la ayuda a las personas con discapacidad desde el déficit, no desde un problema de salud mental. En este sentido, “necesitan y realizan «terapias» para todo y son «pacientes» siempre, aunque no tengan un trastorno mental” (Gallart, 2007). Es muy importante salir de este bucle y tener muy claro que la psicoterapia está encaminada a conseguir una mejoría o una curación de un trastorno o de un malestar. Las personas con síndrome de Down necesitan terapeutas plenamente cualificados. Sólo porque sus pensamientos y sentimientos pudieran parecer menos complicados que otros de su misma edad no significa que alguien que no es un terapeuta profesional “sea suficiente” para asesorarles (McGuire y Chicoine, 2010). Al contrario, su discapacidad intelectual y su recorrido personal pueden ocultar una mayor necesidad de ser realmente comprendidos en toda la extensión de su personalidad. Ese es el reto del terapeuta.

En la psicoterapia, además de tratar una sintomatología, se ayuda al sujeto a construir su identidad y a descubrir su propio deseo. Como dice McCormack (1992): “en psicoterapia hay oportunidad de establecer un discurso sobre el significado de la deficiencia... el discurso establecido con el terapeuta puede permitir al paciente con discapacidad intelectual soportar este conocimiento y establecer un discurso con su propia historia pasada y con la presente y, por tanto, ser capaz

de recobrar parte de lo que le ha sido negado por su discapacidad”.

En cuanto a la técnica, la base de una relación terapéutica es la comunicación, teniendo en cuenta que la comunicación que se establece entre paciente y terapeuta no pasa solamente por el lenguaje verbal. El psicólogo tiene que saber interpretar el lenguaje no verbal, las expresiones, las miradas, los gestos, el dibujo. El objetivo es entender al paciente. A veces hay que hacer entrar al familiar que acompaña al paciente para, con el permiso del interesado, preguntar o aclarar algún concepto.

Un chico de 18 años pidió tener unas sesiones de logopedia para poder expresarse mejor y que su psicóloga le entendiera porque era muy importante hablar con ella.

Una psicoterapia está basada en una relación de confianza y existe un pacto, por parte del profesional, de mantener en secreto el contenido de las sesiones. Debemos respetar esta norma. Está demostrado que, sin demanda del interesado, no se puede realizar un trabajo psicoterapéutico. Por tanto, el psicólogo debe reformular con el paciente el motivo de consulta, que sepa a qué viene y que esté dispuesto a tratarse. Hay que explicarle qué es un psicólogo y cuál es su función. En muchos casos de personas con síndrome de Down esta regla básica no es respetada. El profesional a veces explica el contenido de una sesión o lo que el paciente le ha contado y la familia puede decir: “¿ya le has explicado a la psicóloga lo que pasó ayer?”, sin tener en cuenta para nada el secreto profesional. Este hecho delata una total falta de respeto por el paciente y puede terminar con la confianza previamente establecida.

Una psicoterapia es un proceso, no es algo estático y tiene momentos difíciles en los que aparecen resistencias a continuar. Existen situaciones dolorosas, como el rechazo a la discapacidad, que hay que afrontar para poder aceptarla.

Las personas con síndrome de Down se preocupan y hablan de lo mismo que el resto de la población, pero lo hacen con mayor dificultad, por su falta de simbolización y por sus dificultades de comunicación. Aun así, pueden expresar su angustia:

“Pienso a ver si tengo amigos, pero estoy solo”.

Un varón de 38 años, con un trastorno ansioso-depresivo, que se descompensó en una Semana Santa, decía:

“vi unos capuchinos y pensé qué tendrían dentro, pero antes también me pasaba. Me hago venir los vómitos en los restaurantes y en las bodas”. A partir de ahí pudo hablar de las bodas de sus hermanos y de cómo él permanecía soltero. “En la iglesia todos me miran y en la fiesta mayor también, no tengo ninguna defensa”, dijo en otra ocasión y pudo asociar con los nazarenos de la semana santa la idea de sí, ellos, bajo el capirote, podían esconder el síndrome de Down.

La psicoterapia individual permite el abordaje de muchos problemas de origen emocional. Y, si se está dispuesto y preparado para escuchar y entender, la psicoterapia se convierte en un buen instrumento de resolución de conflictos.

La frecuencia de las sesiones, para poder hacer un trabajo eficaz, es semanal. Pero también se puede trabajar con sesiones quincenales y obtener buenos resultados.

Hay pacientes, sin dificultad para verbalizar, que explican así esta situación:

“A veces lo paso mal con la gente por la calle” —decía una chica con 18 años— “Estoy mal de la cabeza. Tengo que afrontar las cosas. Quiero estar con chicos y chicas mayores y normales”. Así expresaba su deseo de crecer y su rechazo a la discapacidad.

Otro chico decía: *“me cuesta pensar, se me olvidan las cosas, estoy dispuesto a ser mayor. Soy tan envidioso”....*

Otro paciente, adolescente, hablando de sus tics, explicaba: *“cuando se me mueve la cabeza, es que estoy muy atontado”* (ejemplo claro de cómo meter dentro de la discapacidad — sentirse atontado— un síntoma: el tic, que, en este caso, no era producto del síndrome.)

Estos pequeños ejemplos dan cuenta de la posibilidad de realizar psicoterapias con personas con síndrome de Down. Como ocurre en el resto de la población, una vez que realizan la demanda y que comprenden el encuadre, la colaboración y el deseo de resolver problemas y de realizar un tratamiento es el mismo en pacientes con síndrome de Down que en otro tipo de sujetos.

2. Tratamientos combinados

En determinadas patologías, los tratamientos han de ser combinados, e, incluso, multidisciplinarios. Como hemos visto, los trastornos afectivos pueden producir finalmente una desorganización del pensamiento y de la conducta y se manifiesten con síntomas psicóticos. Todos los estudios confirman que tanto la medicación como la psicoterapia pueden ser beneficiosos, pero su combinación es con mucho la terapia más eficaz a la hora de resolver este tipo de problemas y sus síntomas (Frank et al., 1990).

Los pacientes con síndrome de Down suelen ser más sensibles a los psicofármacos, responden a dosis inferiores y los efectos secundarios suelen aparecer también con dosis menores. Además, en ocasiones las respuestas pueden ser algo diferentes de las que se ven en la población general. Por estos motivos se recomienda empezar los tratamientos psicofarmacológicos con dosis inferiores a las recomendadas para el resto de la población.

Existen ciertas enfermedades orgánicas que la población con síndrome de Down padece con una frecuencia mayor que el resto y que afectan al comportamiento y a la conducta, que conviene conocer para no confundirlas, por su sintomatología, con problemas psicológicos y errar en el diagnóstico. Por ejemplo, la celiaquía (intolerancia al gluten) que tiene una prevalencia del 6,5% en el síndrome de Down, genera una serie de trastornos de carácter y de personalidad (se ha llegado a asociar al autismo) que remiten cuando se tratan con una dieta adecuada. Lo mismo ocurre con las deprivaciones sensoriales (cataratas, pérdida de audición) que pueden promover conductas disruptivas o depresivas, o las alteraciones tiroideas, que pueden producir hiperactividad, falta de atención, ansiedad y depresión, o con la diabetes sin diagnosticar que produce cansancio y otros síntomas que pueden confundirse también con una depresión. Las apneas del sueño, tan frecuentes en este colectivo, producen problemas de conducta derivados de la falta de descanso.

Un abordaje interdisciplinar garantizará el acierto en el diagnóstico y la puesta en marcha del tratamiento más adecuado.

Bibliografía

- Capone G. Conductas disruptivas en el síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2007; 24: 100-105.
- Capone G, Royal P, Ares W, Lanningan E. Trastornos neuroconductuales en niños, adolescentes y adultos con síndrome de Down. Partes I y II. *Rev Síndrome Down* 2007; 24: 27-46 y 52-61.
- Churchill SS, Kieckhefer GM, Bjornson KF, Herting JR. Relationship between sleep disturbance and functional outcomes in daily life habits of children with Down syndrome. *Sleep* 2015; 38: 61-71.
- Díaz-Caneja P, Flórez J. Comportamiento y conducta. Canal Down21, 2006 En: <http://goo.gl/kxs7Di>
- Edmonton H, Turnbull A. Apoyo conductual positivo: Cómo crear ambientes creativos en asistencia en casa, en la escuela, en la comunidad. *Rev Síndrome Down* 2004; 21: 3-15.
- Edvardson S, Msallam N, Hertz P, Malkiel S, Wexler ID, Tenenbaum A. Attention deficit hyperactivity disorders symptomatology among individuals with Down syndrome. *J Policy Practice Intellect Disabil* 2014; 11: 58-61.
- Feeley K, Jones E. Estrategias para aplicar en conductas conflictivas de niños con síndrome de Down: Estudios de casos. *Rev Síndrome Down* 2007; 24: 130-144.
- Frank E, Kupler DJ, Derel JM, Cornes C et al. Three year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. *Arcg Gen Psychol* 1990; 47: 1093-1099.
- Gallart C. Psicoterapia individual en personas con síndrome de Down. *SD/DS Rev Méd Int.* 2005; 9: 45-48.
- Hoffmire CA, Magyar CI, Connolly HV, Fernandez ID, van Wijngaarden E. High prevalence of sleep disorders and associated comorbidities in a community sample of children with Down syndrome. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 411-419.
- Lorenz S. Cómo influir sobre la conducta en la escuela de los alumnos con síndrome de Down". Artículo profesional. *Revista Virtual Canal Down21.* Enero 2005 En: <http://goo.gl/6A3Wp5>
- McGuire D, Chicoine B. Bienestar mental en adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales

- y conductuales. Fundación Iberoamericana Down 21, Santander 2010.
- McKormack B. Pensamiento, discurso y negación de la historia: aspectos psicodinámicos del deficiente. IX Jornadas Internacionales de Estimulación Precoz. Madrid 1992.
- Myers BA, Pueschel SM. Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. *Nerv Mental Dis*. 1991; 179: 609-13
- Montobbio E. La identidad difícil. Fundación Catalana Síndrome de Down. Barcelona, 1995
- Olivares J, Méndez FX, Bermejo RM. Mutismo selectivo: naturaleza, evaluación y tratamiento. Manual de psicología clínica infantil y del adolescente. Ed. Pirámide. Madrid 1994.
- Patterson B. Problemas de conducta en las personas con síndrome de Down. *Rev Síndrome Down* 2004; 21: 99-102.
- Prasher VP, Day S. Brief report: obsessive-compulsive disorder in Adults with Down's Syndrome. *J Autism Dev Disord* 1995; 25: 453-58.
- Pearce J. Hábitos nocturnos. Canal Down21 2006. En <http://goo.gl/9Z6kL4>.
- Rachman SJ. *The Treatment of Obsessions*. 1974.
- Raitasuo S, Virtanen H, Raitasuo J. Anorexia nervosa, major depression, and obsessive-compulsive disorder in a Down's syndrome patient. *Int J Eat Disord* 1998; 23: 107-109.
- Ruiz E. Intervención sobre la conducta en los niños con síndrome de Down. Canal Down21, 2006. En: <http://goo.gl/ekNs4Z>
- Ruiz E. Intervención sobre la conducta: prevención, anticipación y límites. *Rev Síndrome Down* 2015; 32: 62-76.
- Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, Marcus CL. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med* 2009; 15: 317-323.

Epílogo

Epílogo

Al concluir la lectura de los sucesivos capítulos, es posible que hayamos incrementado nuestros conocimientos sobre los problemas que eventualmente pueden surgir en un ser humano como consecuencia de haber nacido con una triplicación de su cromosoma 21. Pero a los autores de esta obra nos inquieta una pregunta que cualquier lector responsable se puede hacer: ¿Conocemos ahora mejor a la persona con síndrome de Down? ¿No habremos analizado tan exhaustivamente los árboles que somos incapaces de disfrutar de la visión del bosque? Al exponer con detalle los problemas —ciertamente reales y ofrecidos con el deseo de ayudar a organizar mejor las soluciones de apoyo— ¿no habremos desfigurado su real imagen?

Ya en el capítulo 13, al mostrar las características del adulto, nos hemos esforzado por reflejar la riqueza de los avances y logros alcanzados durante los últimos años, que permiten mostrar a cada individuo la calidad de su vida en función de sus características personales, de la riqueza de los apoyos recibidos y de su propio esfuerzo.

La realidad no se queda estancada; porque superado un horizonte aparecen otros nuevos. Es decir, la apertura a una oportunidad abre otras nuevas oportunidades en las que el niño, el adolescente, el joven y el adulto con síndrome de Down se sumergen para obtener de ellas más energía para innovar en su propia vida.

Es preciso insistir en algo que ha podido aparecer como un *leit motiv* de la obra: la individualidad de cada vida, de cada recorrido, de cada dotación genética, de cada influencia. En la salud y sus condicionamientos, en las características temperamentales, en el fenotipo conductual, en el espectro de sus diversas inteligencias, capacidades y habilidades. Todo ello condiciona el modo en que su vida se expresa, con su propio estilo. Por ello no nos puede sorprender que aparezcan artículos con títulos como el siguiente: *Tenemos tanto que aprender: lo que nos enseñan las personas con síndrome de Down* (Ruiz Rodríguez, 2011). O que, al exponer públicamente el fenotipo del síndrome de Down, un médico experimentado muestre un conjunto de rasgos como el reflejado en el siguiente cuadro (J.C. Flórez, 2008):

- Estatura baja
- Rasgos faciales “típicos”
- Discapacidad intelectual
- Hipotonía
- Dedos cortos
- Propensión a presentar comorbilidades
- Mayor susceptibilidad a las infecciones
- Fertilidad disminuida
- Mayor tolerancia al dolor

- Disposición agradable
- Gran corazón
- Bondad
- Amabilidad
- Tenacidad
- Satisfacción fácil
- Talento musical y ritmo
- Gusto por la diversión
- Lealtad
- Felicidad por sus logros y avances

En cualquier caso, hemos de seguir progresando en nuestros conocimientos y experiencias. Y es bueno que lo hagamos de la mano de una neurociencia bien entendida: que abarque y conjugue las aportaciones de los biólogos, los psicólogos y neuropsicólogos, los educadores, los terapeutas con sus perspectivas propias. Es así como la neurociencia se pone al servicio de las personas con síndrome de Down, no para segregarnos sino para descubrir el acervo de sus posibilidades de forma que queden indeleblemente inscritas y embebidas en la familia humana, marcada inapelablemente por sus atributos y esencias, firmes e invariables, no supeditados a la contingencia. Algunos de estos atributos poseen alto significado y contenido, por ejemplo la dignidad. Otros conllevan riesgo, por ejemplo la fragilidad. “La fragilidad humana es consustancial a la vida, por eso la vida humana —toda ella y la de todos los seres— ha de ser contemplada como vida en precario, vida urgida por las necesidades y apremiante de apoyos”. (Amor Pan, 2010).

Es la propia biología humana, el modo en que se desenvuelve y expresa, la que explica, por un lado, su diversidad y, por otro, su vulnerabilidad. Es decir, diversidad y fragilidad son las dos caras de una misma moneda. La diversidad significa que existen en la especie humana múltiples posibilidades: de hablar o no hablar, de razonar mejor o peor o incluso de no razonar, de tener mayor o menor capacidad para hacer esto o lo otro. El lenguaje, el razonamiento, la risa, la autoconciencia definen al ser humano como especie, cualidades o dimensiones que han sido lentamente generadas en el devenir evolutivo. Pero es en el devenir evolutivo, por su misma esencia biológica, en donde se ha ido desarrollando la diversidad y la diferencia como dimensiones ineludibles de la especie, de tal modo que aunque un individuo carezca total o parcialmente de dichas cualidades, sigue siendo miembro intrínsecamente constituyente de la familia humana. Al individuo lo define la biología heredada, con sus aciertos y sus fracasos, incluso si esos fracasos significan la devaluación de las cualidades que,

genéricamente, dotan a la especie humana de su especial grandeza. Hasta el punto de que, para algunos, la primera nota que define a la especie humana es la vulnerabilidad: el ser humano es una estructura indigente, precaria en sí misma; vive en el ámbito de la insuficiencia, la fragilidad, la menesterosidad. Si la vulnerabilidad es consustancial a la naturaleza humana, la vulnerabilidad nunca puede convertirse en elemento o fuente o excusa de marginación, de discriminación o de muerte de los seres humanos (Amor Pan, 2010). La condición humana, pues, nos hace irremediabilmente diferentes por su intrínseca fragilidad.

Conforme nuestro conocimiento progresa —en un proceso que es intrínsecamente irrenunciable e imparabile, como corresponde a nuestra especie inteligente—, nuestras perspectivas se amplían. La segregación o el rechazo que demasiado frecuentemente sufre la discapacidad intelectual, en general, y el síndrome de Down en particular, no dependen de la capacidad de diferenciar y definir sus peculiaridades gracias a nuestros crecientes conocimientos sino de la incapacidad para considerar que la diferencia es elemento esencial de nuestra condición humana. Conocer más y mejor es pertrecharse de recursos para afrontar las necesidades concretas de los individuos. Si queremos cambiar actitudes, tenemos que enriquecer nuestro conocimiento. A ello ha de dedicarse la neurociencia entendida en su más amplio sentido. “No nos olvidemos nunca que en el centro de nuestros esfuerzos debe estar el ser humano, sobre todo el más frágil y desvalido” (Amor Pan, 2015).

Habremos de empezar por aceptar al cerebro como el elemento originador y rector de nuestro pensamiento, de nuestra capacidad cognitiva, de nuestras emociones y deseos, de nuestra conducta. Por supuesto, en íntima comunicación con el resto del organismo que, por un lado, le informa y, por otro, le obedece; y en permanente interacción con el entorno sobre el cual actúa pero que, al mismo tiempo, le influye y modula su actividad. Conocer su funcionamiento es el gran

objeto de deseo de la ciencia y se ha convertido en tarea prioritaria de los programas de investigación promovidos por entidades nacionales e internacionales.

La discapacidad intelectual, por su propia naturaleza, es la manifestación de la diferencia que la fragilidad biológica expresa en un cerebro. Las dificultades que una persona con discapacidad intelectual presenta —para razonar, o para hablar, o para leer y escribir, o para calcular, o para reaccionar ante una necesidad, o para planificar tareas y recursos, o para ejecutar las funciones regulares diarias, o para situarse en el espacio y en el tiempo, o para controlar sus emociones de forma aceptable, o para distinguir entre lo que es real y lo que es imaginado, o para adaptarse al entorno, etc., etc.— no surgen de la nada, de un vacío. Surgen de la concreta precariedad que aparece en alguno o algunos sitios del cerebro como consecuencia de la fragilidad biológica y de las interrelaciones entre ellos a través de sus vías de conexión. Eso no atañe a la dignidad ni a la esencia de lo humano. Surge una diferencia que no tenemos por qué cualificarla, pero sí identificarla, estudiarla, para prestar el máximo beneficio a la persona que lo necesita. Para limitar las consecuencias de la precariedad de una persona concreta necesitamos ponernos a su altura, adaptando por una parte las exigencias del entorno a sus necesidades y dotándole de recursos que le permitan ganar en autosuficiencia.

¿Qué hace la neurociencia en tal caso? Desentrañar el problema para idear soluciones. Pero nada avanzaremos si negamos la mayor: «no hay problema en el cerebro; el problema está en la sociedad». La solución, pues, no está en negar lo evidente sino en aceptarlo como algo natural dentro de nuestra condición humana, y de introducir en la sociedad el respeto y actitud que todo ser humano merece desde su concepción. Aceptada sin complejos la realidad de los problemas, una neurociencia desgranada en todas sus disciplinas es nuestra gran arma. Tan neurociencia es contar neuronas y sinapsis como investigar y

aplicar nuevos métodos para iniciar o mejorar una determinada habilidad en la que una persona se muestra deficiente. No es ninguna frivolidad científica investigar el estado de una determinada zona de la corteza prefrontal en un síndrome concreto, si con ello damos razón y explicamos a padres y educadores el porqué de la debilidad que esas personas van a tener en su función ejecutiva. Con lo cual no sólo se les previene sino que se les anima a trabajar y promover el desarrollo de esa función, forzándoles a descubrir nuevos métodos y alternativas.

Cuando la investigación demuestra que en un determinado cuadro de discapacidad hay una alteración neuronal, circunscrita a una región o generalizada por todo el cerebro, está dando mensajes que son clave para aplicar los apoyos pertinentes, con la esperanza de que dichos apoyos, valiéndose precisamente de la neuroplasticidad cerebral, reduzcan las consecuencias de dicha alteración. La neurociencia, pues, es un instrumento al servicio del hombre en su más pleno sentido, porque le ofrece y proporciona un creciente conocimiento de lo más íntimo de sí mismo. Claro que consigue una nueva comprensión de la discapacidad intelectual, porque se introduce —no sólo ella, claro está— en la raíz de su existencia. Para que todo ser humano, cualesquiera que sean las consecuencias derramadas sobre él por la fragilidad y la vulnerabilidad de su biología, «no sea reducido a un mero engranaje de un mecanismo que lo trata como un simple bien de consumo para ser utilizado, de modo que cuando la vida ya no sirva a dicho mecanismo se la descarta sin tantos reparos».

Bibliografía

- Amor Pan JR. Bioética y dependencia. Obra Social Caixa Galicia. A Coruña 2010.
- Amor Pan JR. Bioética y Neurociencias. Vino viejo en odres nuevos. Institut Borja de Bioètica, Universitat Ramon Llull. Barcelona 2015.

Flórez JC. Adultos con síndrome de Down: Su salud hoy, su futuro mañana. Conferencia en 36th Annual Convention. National Down Syndrome Congress, Boston 2008.

Ruiz Rodríguez E. Tenemos tanto que aprender: lo que nos enseñan las personas con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2011; 28: 130-139.

Índice de materias

A

AAVshDrkIA, 141
 Aberrant Behavior Checklist (ABC), 426
 Acetilcolina, 149-150
 Ácido folínico, 153, 155
 Ácido γ -aminobutírico (GABA), 147-148
 Acompañamiento a padres, 405-406
 Actividad cerebral, conceptos básicos, 27-34
 ADNF, 152
 Afectividad en el adulto, 345
 Afectividad, V. Emociones
 Agorafobia, 453
 ALPHA, 61
 Alteraciones electrofisiológicas, 145-147
American Association on Intellectual and Developmental Disabilities, 177
 Amígdala, 78
 emociones, 224-245
 Anomalías cognitivas, 75-76
 Ansiedad, 451-459
 generalizada, 451-453
 crisis de angustia y pánico, 454
 Antidepresivos, 437
 Antioxidantes, 152-153
 Apneas obstructivas del sueño, 459-460
 Apoptosis, 37, 80, 142
 APP, 60, 61, 66, 82, 142, 373, 374
 Área de Broca, 91, 281
 Área de Wernicke, 91, 278
 Áreas asociativas de la corteza cerebral, 42-45
 Áreas de Brodman, 41
 ARNm, 52-54
 Asesoramiento psicoterapéutico, 436
 Aspartato, 148
 Astrocitos, 29
 Atención, 187-195
 bases neurales, 192-194
 características, 188
 concepto, 187-188
 desarrollo, 194
 dimensiones, 189
 modelos teóricos, 190-192
 receptores dopaminérgicos, 193-194, 198-200

 redes atencionales, 193-194
 síndrome de Down, 195-209
 sistemas neuroquímicos, 193
 subprocesos, 192
 tipos, 189-190
 Atención, trastorno de déficit con hiperactividad, 193
 Atención temprana, 117-118
 acción de los padres, 124-125
 en el síndrome de Down, 117-129
 Atomoxetina, 469
 Autismo, 440-443
 diagnóstico, 440
 tratamiento, 442
 Autoestima, 342-344
 Autorregulación, 308
 Axon, 29
 transporte axónico, 31
 A5IA, 158

B

BACHI, 61
 BDNF, 149, 150
 Bienestar mental, 406-411
 en el adolescente, 409-411
 en el adulto, 411
 en el niño, 407-409
 Bilobalida, 146
 BOLD, 105
Brain's default node network, 105
 Brote del crecimiento cerebral, 35
 BRWDI, 65

C

Calcineurina, 148
 Calidad de vida, 385
 Cambio, 307
 Cambios en la familia, 341
 CAMCOG-DS, 382, 428
 CAMDEX-DS, 382, 427-428

- Canales iónicos, 32
 transportadores de membrana, 61
 Capacidad intelectual, 179
 Capacidad lingüística, 91
 Cascada amiloide, 374-378
 CBR, 373
 Células gliales, 28-29
 Cerebelo, 77-79, 139
 funciones, 90-92
 neurogénesis, 81-82, 140
 Cerebro del feto, 125
 Cerebro, 28-31
 alteraciones según la edad, 78
 causas de disfunción cognitiva, 73-92
 desarrollo, 34-45
 genes del cromosoma 21, 73
 maduración, 38-40
 volumen, 76-79, 138-139
 CGP55845, 160
 Ciclo celular, 79-80
 Circuitos, 103-104
 Citoesqueleto neuronal, 31
 Clonidina, 469
 Coeficiente intelectual, 180, 312, 416
 Cognición social, 239-242
 Cógnitos, 252-254
 perceptuales y ejecutivos, 254
 topografía y jerarquización, 253-254
 Colina, 160
 Comunicación del diagnóstico, 402-404
 Comunicación neuronal, 32
 Comunicación. V. Lenguaje
 Conducta adaptativa, 180
 Conductas disruptivas, 460-467
 en la edad adulta, 463
 en la niñez, 460-462
 Conductas violentas, 467
 evaluación de las causas, 467
 Conectividad funcional, 104-105
 Cono de crecimiento, 38
 Contexto, 181
 sistemas, 182
 Control emocional, 307
 Control motor, 66
 Convención de las Naciones Unidas sobre
 Derechos de las Personas con Discapacidad,
 385
 Corteza hipocampal, 41
 Corteza parietal, 78
 Corteza parieto-temporal-occipital, 43
 Corteza piriforme, 41
 Corteza prefrontal, 43, 44-45, 76, 77, 78
 atención, 192
 emociones, 234-235
 función ejecutiva, 309
 funciones, 89-90
 vías aferentes y eferentes, 44
 Crecimiento del cerebro, 35
 Cromatina, 27, 58
 Cromosoma 21,
 interacción con otros cromosomas, 54
 material cromosómico y discapacidad
 intelectual, 49, 54, 59-66
 Cromosomas, 27
- D**
- DAPT, 154, 160
 DASH_II, 383
 Debrina, 83
 Decisiones, 236
 Déficit de atención, 75
 Demencia. V. Enfermedad de Alzheimer
 Dendritas, 29
 hipotrofia, 144
 terapias, 144-145
 Dep(17)1Ye/+, 135
 Depresión a largo plazo (LTD), 84
 Depresión, 430-440
 presentación y causas, 430-431
 pronóstico, 435
 tratamiento, 436-438
 Desarrollo cerebral y estimulación, 121
 Desarrollo del cerebro, 34-45
 en el síndrome de Down, 75-87
 Desarrollo sináptico, 37-38
 Desarrollo socio-cognitivo, 239-242
 Despolarización, 32
 Dexanfetamina, 469

Diagnostic Assessment for the Severely Handicapped, 426

Diana neuronal, 38

Diferenciación neuronal, 36

Discapacidad cognitiva, 75

Discapacidad intelectual y genes del cromosoma 21, 59-67

Discapacidad intelectual, 177-183, 415

apoyos, 179, 182-183

dimensiones, 179, 182

premisas, 178-179

Disfunción cognitiva, causas cerebrales, 73-92

Dismorfia, 77

Diversidad, 479-481

Diversidad funcional, 177

DM-ID Manual de diagnóstico – Discapacidad intelectual, 426-427

DNF, 87

Dominios de desregulación en la expresión de los genes, 55

Donepezilo, 154, 155, 160, 387-390

Dosis génica, 50

Dp(10)Yey, 135

Dp(10)Yey/Dp(16)Yey+;Dp(17)Yey+, 135

Dp(16)Yey+, 134

DSCAM, 60, 61-62

DSCR, 63, 134. V. Región crítica del síndrome de Down

DSCRI, 60, 66

Duelo, 435

DYRK1A, 60, 61, 65, 66, 82, 141, 377

E

Edad adulta en el síndrome de Down, 329

adultez intermedia, 337-339

adultez tardía, 339

adultez temprana, 335-37

afectividad, 345

autoestima e identidad, 342-344

características funcionales, 342-356

características y logros, 333

crisis evolutivas, 339-342

disponibilidades reales, 333-334

etapas evolutivas, 335-342

formación permanente, 340

generaciones distintas, 329

identidad personal, 332-333

lenguaje, 344-345

proceso formativo, 333

regreso al domicilio, 340

sistemas funcionales, 335

situación individual, 332-334

transición (publicaciones), 330-331

ventajas e inconvenientes, 349-354

Emociones, 233-242

entramado cerebral, 233-235

interacción con lo cognitivo, 235-236

Emociones y síndrome de Down, 236-242

Empleo con apoyo, 337

Endosomas, 376

Enfermedad de Alzheimer y

Enfermedad de Alzheimer, 63, 368-391

cambios conductuales, cognitivos y emocionales, 371-372

depresión, 372

evaluación de la demencia, 427-428

fases de desarrollo, 369-370

herramientas de evaluación y diagnóstico, 381-384

utilización de fármacos, 387-391

Enfermedad mental, 422

manuales diagnósticos y escalas, 426

problemas físicos a evaluar, 424-426

Enriquecimiento ambiental, 121-123

neurogénesis, 143, 144

ratones trisómicos, 126-127

Ensayo cínico, 155

Envejecimiento, 361

cambios neuropsicológicos en la población general, 363-365

Envejecimiento en el síndrome de Down, 361-391

bienestar emocional, 363

cambios biológicos, 363

cambios neuropsicológicos, 365-368

deterioro cognitivo, 368-372

envejecimiento precoz, 373-374

estrés oxidativo, 373

estudios longitudinales de diagnóstico, 379

intervenciones específicas, 384-391

mecanismos patogénicos, 373-378

prevención, detección y diagnóstico, 378-384
 programas de atención, 384-387
 programas de autorregulación emocional, 387
 programas de estilo de vida saludable, 386
 programas de estimulación cognitiva, 386
 programas de formación y escuela de adultos, 387
 programas de promoción del ocio, cultura y deporte, 387

Epigallocatequina, 141, 151, 156, 160

Epigenética, 34, 51, 57-59
 mecanismos, 64-66

ERF, 61

Escalas de conducta adaptativa, 180

Escalas de evaluación psicológica, 426

Especificidad del fenotipo, 87-88

Especificidad en el síndrome de Down, 51

Esperanza de vida, 361

Espinas dendríticas, 31

Esquizofrenia, 443-445
 tratamiento, 444

Estereotipias, 471

Estimulación táctil postnatal, 122

Estrés oxidativo, 373, 377

Estrés postraumático, 454-455

Estrógenos, 153, 158

Etosuximida, 160

ETS2, 373

ETS2, 61, 65

F

Factores de transcripción, 34, 50, 54, 61

Factores epigenéticos, 57-59

Factores neurotróficos, 33

Familia y estimulación temprana, 124-125, 127-129

Fármacos anticolinesterásicos, 387-390

Fenotipo conductual, 87-92, 416

Fenotipo, especificidad, 87-88

Fisostigmina, 159

Flexibilidad mental, 308

Fluoxetina, 142, 144, 149, 151

Fobias, 355, 453

Fobia social, 453

Formoterol, 150, 159

Fragilidad biológica, 481

Funcionamiento humano, 179

Funciones ejecutivas, 89-90, 307-323

clases, 310

componentes, 308

desarrollo y maduración, 310-311

dificultades y causas, 311-313

en el síndrome de Down, 314-323

habilidades, 307-308

neuroanatomía, 309-310

síndrome disejecutivo, 313

Funciones lingüísticas, 92

Funciones prefrontales, 89-90

G

GABA, 84

Gabapentina, 161

GABP, 61

Galantamina, 159, 390

Gemelos homocigóticos, 55

Genes, 27

funciones, 51

Genes trisómicos y neurogénesis, 141

Genes y fenotipo en el síndrome de Down, 49-67

GIRKI, 61

Girk2, 146

GIRK2, 62

Giro cingulado, 77

Giro dentado, 80

Glutamato, 84, 148

Guanfacina, 469

H

Habla, 275. V. Lenguaje

Hendidura sináptica, 32

Hiperpolarización, 32

Hipocampo, 76, 77, 78, 80, 83

Hipocelularidad, 138-139

Hipotálamo, emociones, 233-234

Hipótesis de amplificación de la inestabilidad, 50

Hipótesis efecto por dosis-génica, 49, 50, 56

Hipotonía, 66

Histonas, modificadores, 64

HMGNI, 65

I

Identidad, 342-344, 408-409

 construcción y bienestar mental, 406-411

IL-I, 373

Informe SENECA, 362

Inhibición, 307

Iniciación, 307

Inteligencia, 75, 179

Interacción cognitivo-emocional, 235-236

Inventario PAS-ADD, 426

Inventarios de evaluación psicológica, 426

ITSNI, 60, 66

K

KCNJ6, 62

L

L-DOPS, 150, 159

L-DOPS

Lenguaje, 76, 275-297

 centros del habla, 278

 desarrollo y sus factores, 276

 dimensiones 282

 en el contexto cognitivo, 275

 expresión corporal, 275

 expresión verbal, 91

 neurobiología, 277

 neuropsicología y bases neurales, 276-284

 organización temporal, 91

 procesamiento, 277-282

 procesos fonológicos, 282

 procesos léxico-semánticos, 282

 procesos sintácticos 283

 producción, 280

 recepción y comprensión, 279

 redes funcionales, 108-110

 sistema conceptual, 282

Lenguaje en el síndrome de Down, 285-297

 asimetría cerebral, 287

 desarrollo, 285

 estructuras neurales, 288-290

 programas de intervención, 290-297

Lentitud obsesiva, 457-459

Libertad, 236

Libro Blanco del Envejecimiento Activo, 362

Lisosoma, 376

Litio, 142, 159

Lóbulo temporal medial, funciones, 89

Lóbulos frontales, 77

LTD, 62, V. Depresión a largo plazo

LTP, 62. V. Potenciación a largo plazo

M

Maduración cerebral y estimulación, 120

Manía, 438

Manual de Diagnóstico-Discapacidad intelectual (DM-ID), 383

Mecanismos epigenéticos, 51, 58

Melatonina, 153, 159

Memantina, 146, 148, 149, 155-156, 158, 390-391

Memoria, 247-269

 a corto plazo, 75, 248-250

 a largo plazo, 75, 250-251

 cognitos, 252-254

 declarativa, 250

 en el síndrome de Down, 256-269

 edad adulta, 260-261, 348-356

 estrategias de intervención, 261-269

 formas de memoria, 257-261

 episódica, 250

 explícita verbal, 75, 76

 implícita, 75

 formas, 247

 lóbulo temporal medial, 255

 modelos estructurales, 248

 neuroanatomía, 251

 operativa, 89, 249-250, 307

 operativa verbal, 76

 operativa visual, 76

 procedimental, 251

 semántica, 251

 sensorial, 248

Memoria y conocimiento, organización, 252-255

Metacognición, 311, 313
 síndrome de Down, 319

Metilación del ADN, 64

Metilfenidato, 469

MicroARN, 51

Microglia, 29

Mielinización, 40

Migración celular, 36, 37

Mini-PAS-ADD, 426

Minociclina, 151, 158

mi-RNAs, 65

Mitosis celular, 79

Mmu 10, 134

Mmu 16, 134

Mmu 17, 134

Modelos animales de síndrome de Down, 60, 133-161
 criterios de validez, 133

Modelos de ratón, alteraciones morfológicas, 138-145
 déficit cognitivos y conductuales, 135-138

Modelos transgénicos, 135

Moduladores negativos del receptor GABA α 5, 84, 85, 146-156

Morfología cerebral en el síndrome de Down, 103

Motivación intrínseca, ventajas, 220

Motivación, 215-230
 características, 216-217
 definición, 215-216
 dimensiones, 217-220
 emociones, 219
 en el síndrome de Down, 222-230
 en el niño, 223-227
 evolución posterior, 227-230
 incentivos emocionales, 221
 reforzadores, 219
 sistemas cerebrales, 221
 una etapa especial, 221

MsiTs65, 134

Muerte celular, 36-37. V. Apoptosis

Muerte neuronal, 79

Música, redes en reconocimiento, 112

Mutismo selectivo, 469-471

N

National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices, 380

NAP, 152, 160

NCAM2, 61

Neocorteza (neocortex), 41

Neurociencia, 479-481

Neurodesarrollo intrauterino, 35

Neurogénesis, 36, 40, 41, 142
 edad adulta, 81
 en síndrome de Down, 80-82, 139-143

Neurogénesis y enriquecimiento ambiental, 127

Neurogénesis y genes trisómicos, 141

Neuroglia, 29

Neuroimagen, técnicas, 104

Neuroinflamación, 152

Neurolépticos, 444

Neurona, 28-31

Neuronas colinérgicas, 149

Neuronas en el síndrome de Down, 79-83

Neuropéptidos, 152

Neuroplasticidad, 34, 118-119, 329

Neurotransmisión, 32, 37, 147-152

Neurotrofinas, 86, 150-152

Neurotropina analgésica, 151

NGF, 63, 150, 151

NIRPI, 61

Noradrenalina, 86, 150

NT-3, 151

Núcleos basales telencefálicos, 63

O

OLIG 1 y 2, 60, 61, 63, 85, 141

Organización de materiales, 308

Ovillos neurofibrilares, 374

Paleocortex, 41

Participación e interacción, 181

Patología dual, 421-422

Pentilinetetrazol, 146, 156, 158

Péptido 6, 151, 160

Péptido Intestinal Vasoactivo, 152

Picrotoxina, 84, 146, 158

Piracetam, 154, 160

Placas amiloides, 374
 Plan de Acción para personas con síndrome de Down, 362
 Planificación, 308
 Plasticidad fisiológica, 119
 Plasticidad morfológica, 119
 Plasticidad sináptica, 85
 Potenciación a largo plazo, 84, 85, 145-147
 neuroplasticidad, 120
 Potencial de acción, 32
 Potencial de reposo, 32
 Prevención de problemas, 464-466
 Problemas sinápticos y trastorno cognitivo, 83-85
 Procesamiento cognitivo, 110-112
 Proeína tau, 374, 377
 Programa Aura Vital, 385
 Programa de salud, 416
 Proteína APP, 63
 Proteína precursora de amiloide, 375
 Proteína tau, 63
 Proteína β -amiloide, 63, 154, 374
 Proteína, 52
 Proteoma, 57
 Proyecto de vida, 401
 Psicofármacos, 473
 Psicoterapia, 471-473
Psychopathology Instrument for Mentally Retarded Adults (PIMRA), 426
 Puesto de trabajo, 341

R

Radicales de oxígeno reactivo, 377
 RCANI, 61, 62
 Receptor NMDA, 148
 Receptores GABA, 85-86, 147-148, 156
 Receptores GABAA, 146-147
 Receptores GABAA- α 5, 147
 Receptores GABAB, 146
 Receptores NMDA, 84, 120, 146, 390
 Receptores, 32-33, 38
 Reconducción, 466
 Recuerdos de películas, DVDs, música, 355
 Red activa en situación basal, 105
 Redes en reconocimiento de música, 112

Redes en situación de actividad, 108
 Redes funcionales cerebrales, 103-113
 diferenciación en síndrome de Down, 106-108
 Región crítica del síndrome de Down, 59-60
 Región parahipocámpica, 78
 Regresiones, 438-440
Reiss Screen for Maladaptive Behaviour, 426
 Relaciones con los compañeros, 345, 355
 Representación mental, 402
 Resonancia magnética, 104
 Reticulo endoplásmico, 31
 Retraso mental, 177
 RGI662, 156
 Rivastigmina, 155, 387-390
 RO256981, 160
 RO4938581, 148, 158
 Roles sociales, 181
 RUNXI, 61, 65

S

SI00 β - 373
 SAG 1.1, 91, 142, 159
 SAL, 152, 160
 Salud física y mental, 181
 Salud mental, 412-414
 atención preventiva, 414-415
 factores protectores, 414
 Screening Aura de Seguimiento Neuropsicológico (SAS-NPS), 384
 Scyllo-inositol, 157
 Seguimiento de uno mismo, 308
 Serotonina, 86, 149
 Sexualidad, 346-348
 SGS-111, 153, 160
 Shh, 82, 91, 141
 SIM2, 60, 82
 Sinapsis, 28, 32, 37
 Sinapsis, terapias, 145
 Sinaptogénesis, 36, 37
 Síndrome de Down, 27
 afectos, 238
 alteraciones electrofisiológicas, 145-147
 alteraciones neuromorfológicas, 138-145
 alteraciones neuroquímicas, 85-87

- anomalías cognitivas, 75-76
 - correlaciones neuroanatómicas, 76-79
- atención temprana, 117-129
- atención, 195-209
 - características, 195-198
 - dificultades, 196
 - educación de la atención, 201-204
 - estrategias de intervención, 200
 - pautas para mejorarla, 205-209
 - trastorno de déficit de atención, 198-200
- autismo, 440-443
- bienestar mental, 406-411
- cognición social, 239-242
- conductas disruptivas, 460-467
- conectividad funcional, 104-108
- crisis de angustia y pánico, 454
- depresión, 430-437
- diagnóstico dual, 422-428
- disfunción cognitiva, 73-92
- edad adulta, 329-356. V. Edad adulta
- el mundo de las emociones, 236-239
- emociones y cognición, 237
- envejecimiento, 361-391. V. Envejecimiento
- esquizofrenia, 443-445
- estrés postraumático, 454
- estructuras subneuronales, 82-83
- fenotipo conductual, 87-92
- fenotipo, 479
- fobias, 453-454
- funciones ejecutivas, 314-323
 - autorregulación de la conducta, 318-319
 - enriquecimiento instrumental, 319
 - escalas clínicas, 315-316
 - Fundación Proyecto Aura, 319
 - objetivos a corto y largo plazo, 320-323
 - perfil, 314-317
 - programa PENTA, 319, 321
 - programas para su desarrollo, 317-323
 - vida independiente, 323
- funciones, 89-92
- genes y fenotipo, 49-67
- la persona, 401
- lenguaje y comunicación, 285-297
 - asimetría cerebral, 285-286
 - audición, 288-289
 - desarrollo, 285-287
 - estructuras neurales, 288-290
 - intervención naturalista, 290-291
 - programas de intervención, 290-297
 - programas en contexto escolar, 296-297
 - programas en contexto familiar, 293-296
 - programas en contexto logopédico, 291-293
- manía y trastorno bipolar, 438
- memoria, 256-269
 - memoria corto y a largo plazo, 257-258
 - memoria en el adulto, 260-261
 - memoria implícita, 259
 - memoria visuo-espacial, 259-260
 - estrategias de intervención, 261-265
 - programas de ejercitación, 265-269
 - sistemas 256-257
- modelos animales, 133-161
- motivación, 222-230
 - en el niño 223-227
 - evolución posterior, 227-230
- neurogénesis, 80-82
- neurotransmisores, 147-152
- organización de redes neuronales, 103-113
- problemas del desarrollo cerebral, 75-86
- problemas sinápticos, 83-85
- psicoterapia, 471
- regresiones, 438-440
- representación mental, 402
- salud mental, 412-414
- trastorno obsesivo compulsivo, 455-457
- trastorno por déficit de atención, 467-469
- trastornos de ansiedad, 451-459
- trastornos de conducta, 459-471
- trastornos del sueño, 459
- trastornos mentales, 421-481
 - descripción de trastornos mentales, 429-474
- diagnóstico, 421-428
- variabilidad individual, 88
- Síndrome de West, 442
- Síndrome disejecutivo, 313
- Sistema colinérgico, 86
- Sistema reticular activador, 218
- Sistemas de gratificación y recompensa, 235, 264
- SLCSA3, 61
- SN, 61
- Sobrepotección, 401
- Sociabilidad en el síndrome de Down, 239-242

Social Behaviour Schedule (SBS), 426
 SODI, 61, 152, 373 APP, 373
Sonic hedgehog, 82, 141
 Subvocalización, 263
 SYNJI, 60, 61, 63, 66

TsIYah, 135
 TsIYu, 135
 Ts2Cjm 134
 Ts43H, 135
 Ts65Dn, 134

T

Tcl, 135
 Telencéfalo basal, emociones, 234
 Terapias en la especie humana, 154-157
 Terapias y neurogénesis, 143
 Terminación presináptica, 2
 Test Barcelona para Personas con Discapacidad Intelectual, 383
 Tiempos de maduración cerebral, 39
 Tractografía, 104
 Traducción de ARNm, 53
 Transcripción de ADN, 52-54, 56
 Transcriptoma, 53, 56
 Transmisión glutamatérgica y plasticidad, 119
 Transmisión nerviosa, 32-34
 en el síndrome de Down, 83-87
 Transporte axónico, 31
 Trastorno bipolar, 438
 Trastorno del estrés postraumático, 354
 Trastorno obsesivo-compulsivo, 455-457
 Trastorno por déficit de atención, 467-469
 Trastorno psicótico compartido, 445
 Trastornos afectivos, 429-440
 Trastornos de ansiedad, 451-459
 Trastornos de conducta, tratamiento, 463-467
 Trastornos del comportamiento, 459-471
 Trastornos del espectro autista, 440-443
 Trastornos del sueño, 459-460
 Trastornos mentales, 429-474
 Trastornos psicóticos, 440-444
 Tratamiento conductual, 464
 Tratamientos combinados, 473-474
 Trisomía 21, 27, 49. V. Síndrome de Down
 Trisomías parciales de ratón, 134
 Trisomías parciales y discapacidad intelectual, 59
 Tronco cerebral, 77
 TsICje, 134
 TsIRhr, 134

V

Variabilidad individual, 27, 51, 73-74, 379
 Vías de señalización celular, 33
 Vida en pareja, 342
 Vida independiente, 342
 Vigilia "arousal", 217-219
 Vínculo afectivo, 405
 Vitamina E, 153, 160

W

Working memory, V. Memoria operativa

X

Xamoterol, 150, 159

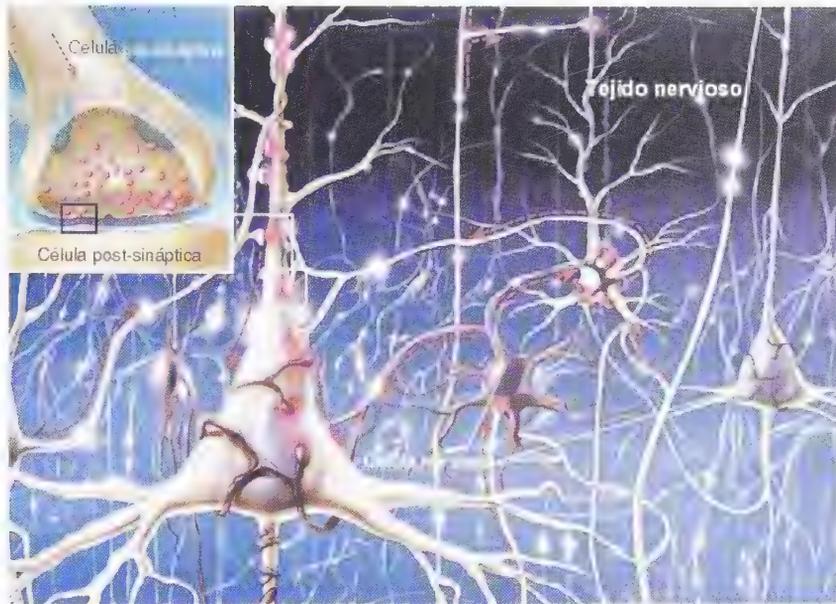


Figura 1-1. Dibujo figurativo que muestra el enjambre de neuronas y células gliales con sus prolongaciones. En el recuadro superior izquierdo, esquema de una sinapsis.

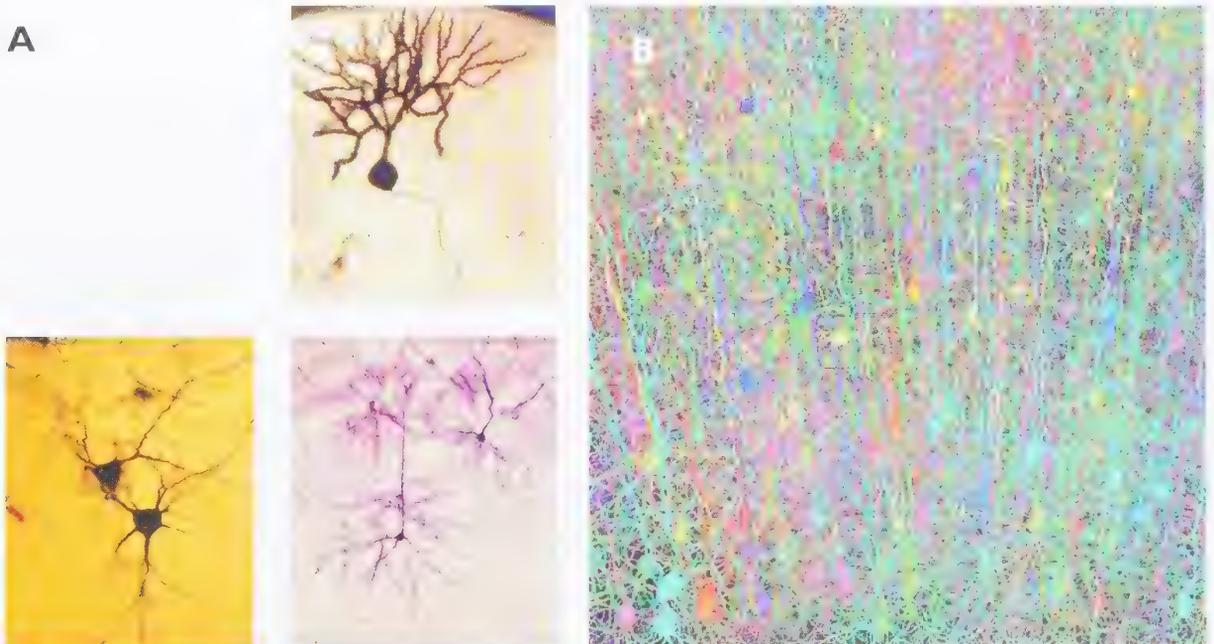


Figura 1-2. Las neuronas adoptan diversas formas, con variados árboles dendríticos y un único axón. **A.** Neuronas individuales teñidas. **B.** Neuronas de la corteza cerebral marcadas en su estado y ubicación naturales. (Cortesía de los profesores M. Lafarga y M.T. Berciano).

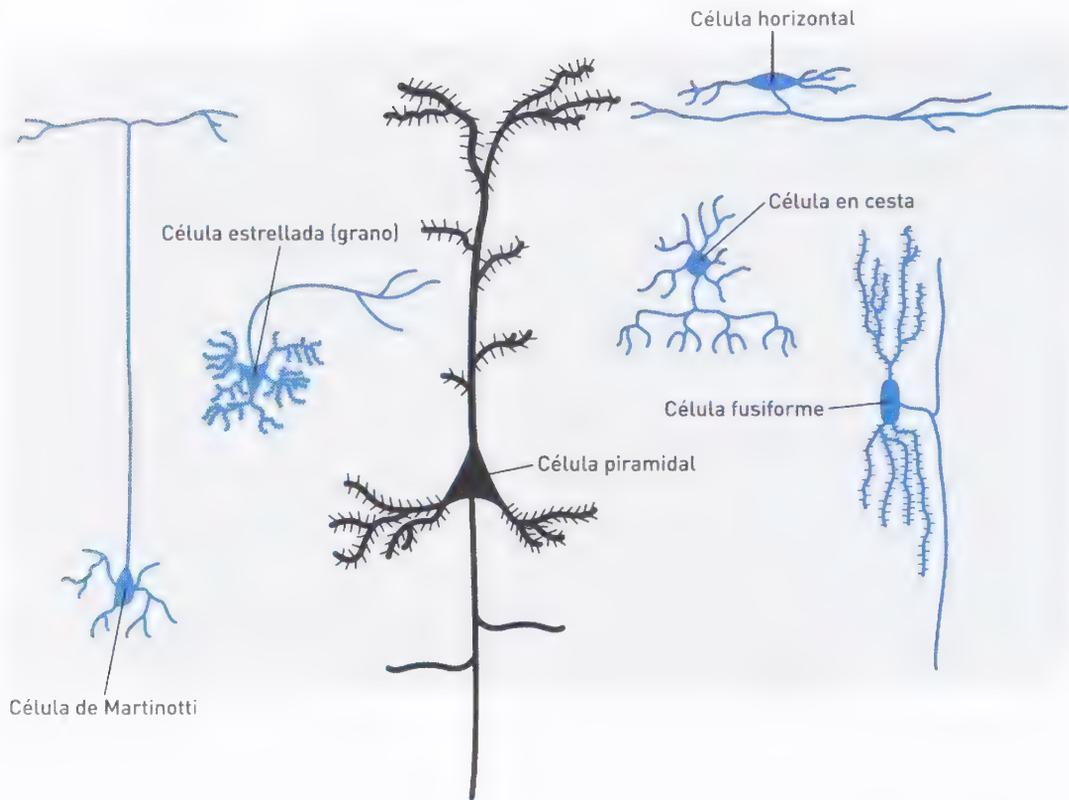


Figura 1-3. Representación esquemática de diversos tipos de neuronas de la corteza cerebral. Tomada de García-Porrero y Hurlé (2014).

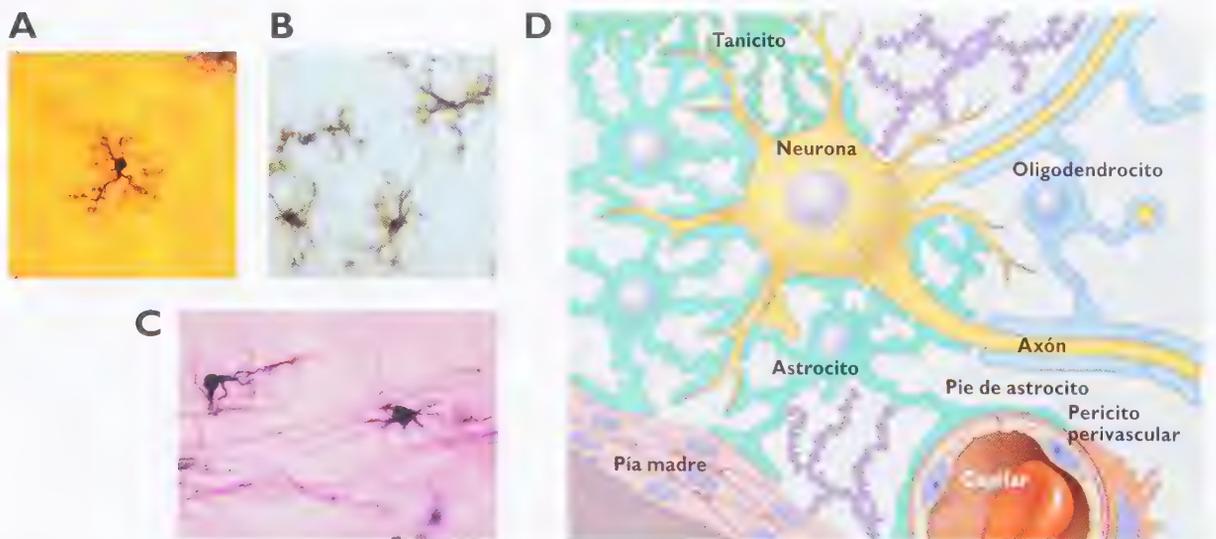


Figura 1-4. Células gliales. A: astrocito; B: microglía. C: oligodendrocito. D: Un astrocito emite sus prolongaciones para recubrir la pared de un vaso sanguíneo y reforzar la pía madre. Un oligodendrocito produce mielina con la que cubre al axón. (Cortesía de los profesores M. Lafarga y M.T. Berciano).

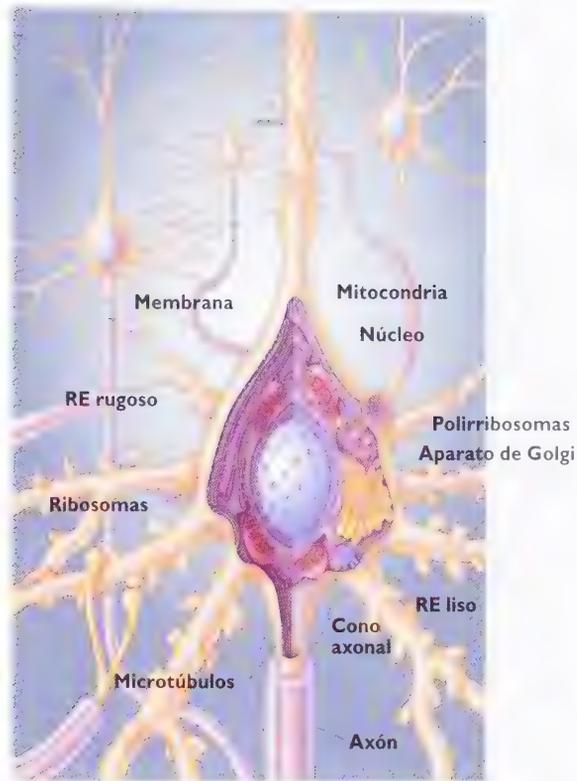


Figura 1-5. Imagen figurada de una neurona prototipo cuyo soma ha sido abierto para mostrar su interior (núcleo, mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplásmico [RE] liso y rugoso, ribosomas y polirribosomas). Se muestra el rico árbol dendrítico con numerosas espinas, y el inicio del axón en su porción inferior. Se aprecian terminaciones axónicas de otras neuronas que contactan haciendo sinapsis en el soma o en espinas dendríticas.

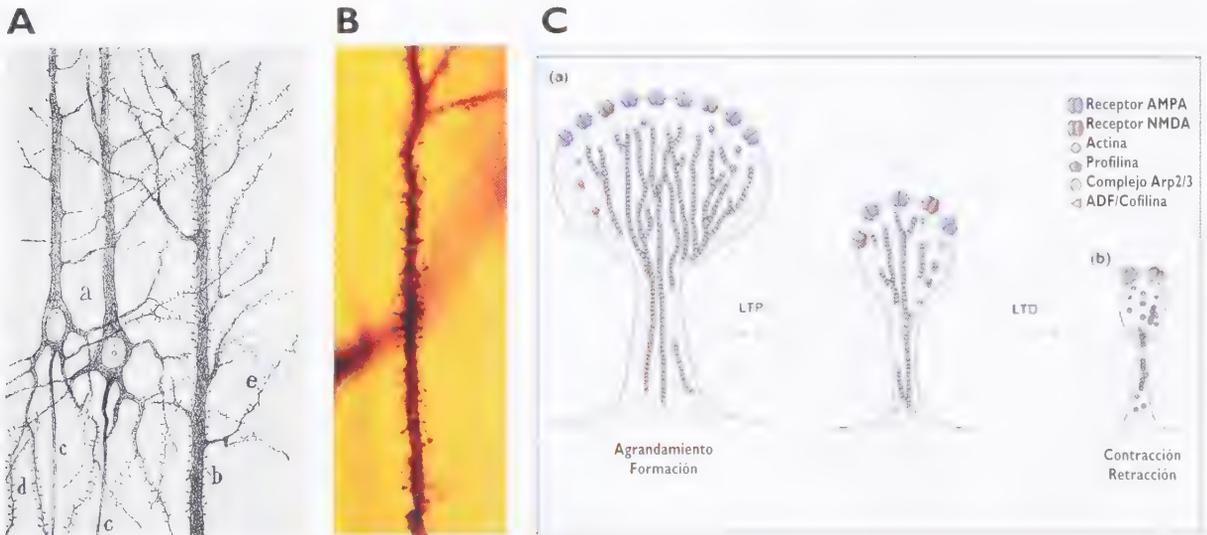


Figura 1-6. Espinas dendríticas. **A.** Dibujo de Cajal que muestra la abundancia de espinas a lo largo de las dendritas. **B.** Tinción con el método de Golgi. **C.** Dibujo esquemático de una espina con sus componentes y su capacidad de incrementar su tamaño (a) al recibir un estímulo de carácter excitador (LTP) o de disminuirlo (b) al recibir un estímulo de carácter inhibitorio (LTD). (A y B, Cortesía de los profesores M. Lafarga y M.T. Berciano. C, tomada de Tada y Sheng, 2005).

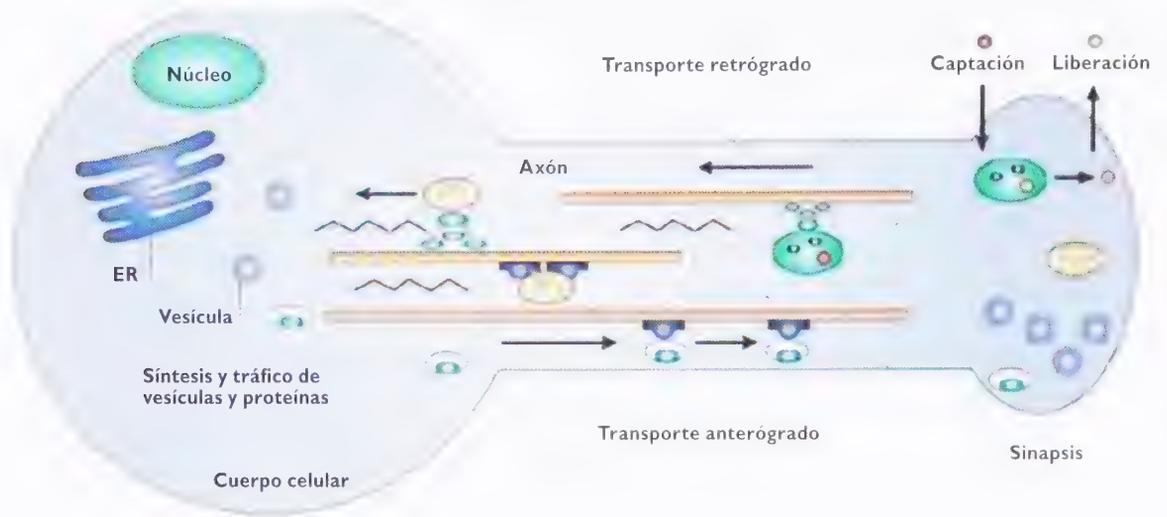


Figura 1-7. Transporte de vesículas y proteínas diversas a lo largo del axón, desde el soma en donde se sintetizan a la terminación sináptica (transporte anterógrado) o viceversa (transporte retrógrado). (Cortesía de los profesores M. Lafarga y M.T. Berciano).

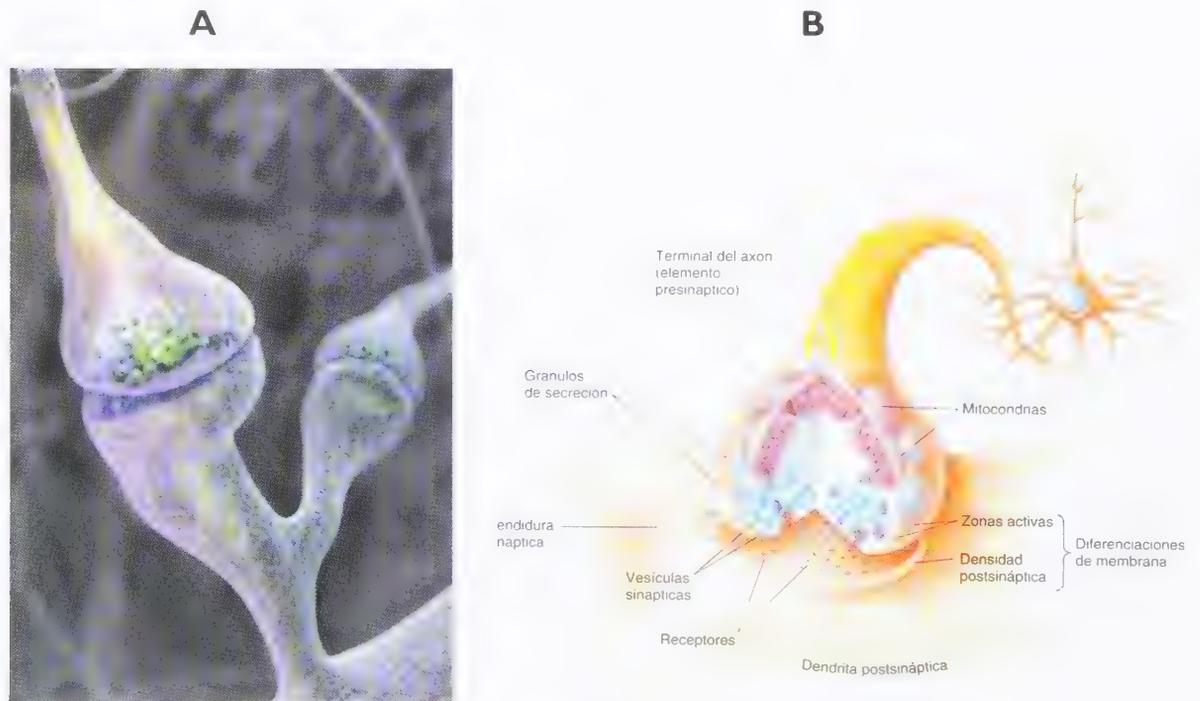


Figura 1-8. A. Esquema de sinapsis. B. Componentes de una sinapsis

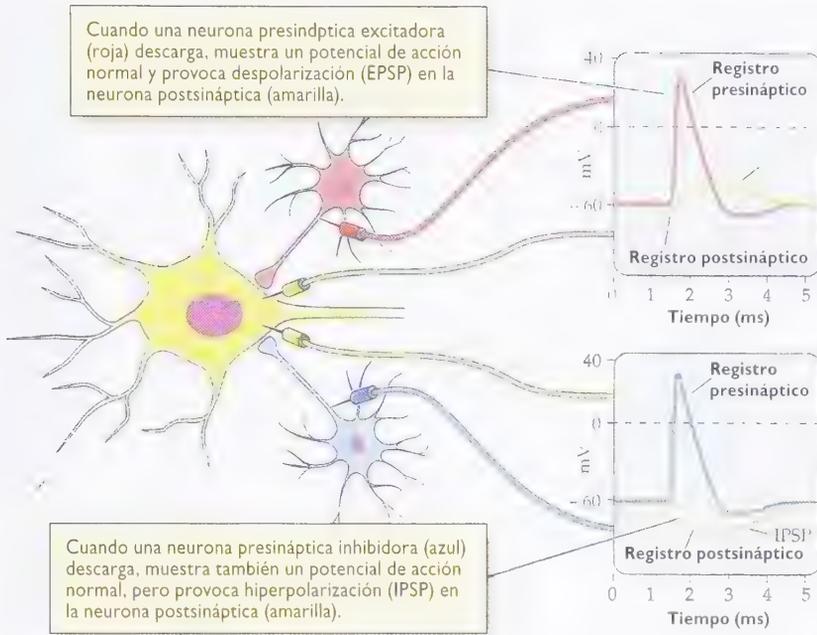


Figura I-9. Cuando una neurona presináptica excitadora (en rojo) descarga, emite potencial de acción y provoca despolarización en la neurona postsináptica: EPSP (en amarillo). Cuando la neurona presináptica (en azul) es inhibitoria, provoca hiperpolarización en la neurona postsináptica: IPSP (en amarillo).



Figura I-10. La neurona muestra un rico árbol dendrítico que posee numerosas espinas y recibe la información (flechas verdes). Una vez procesada, la neurona emite su propia información por el axón (flechas rojas). (Cortesía de los profesores M. Lafarga y M.T. Berciano).

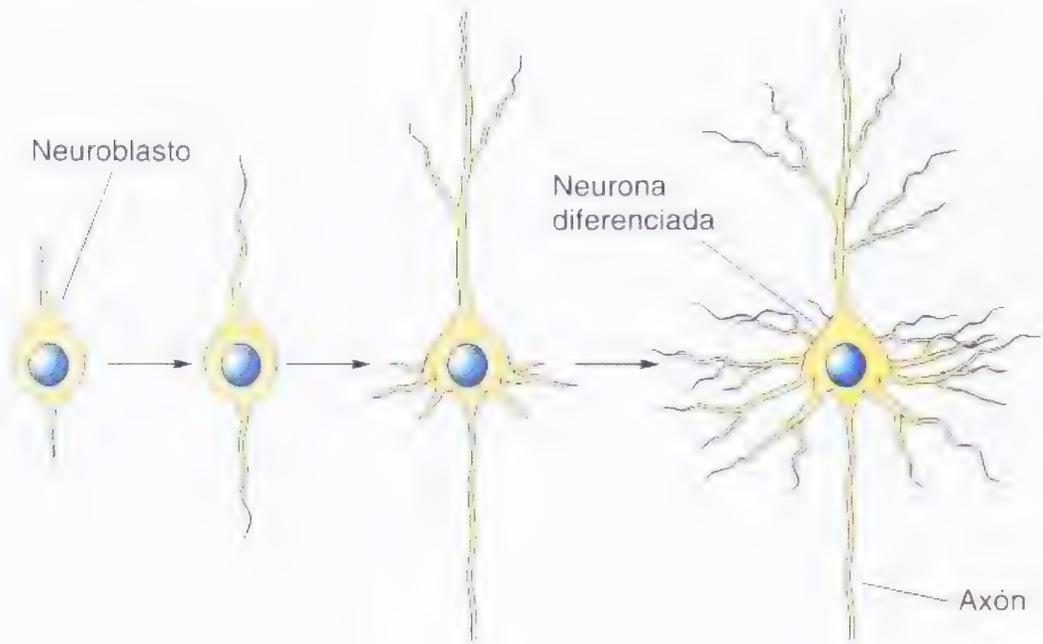


Figura I-11. Proceso de crecimiento y diferenciación de una neurona.

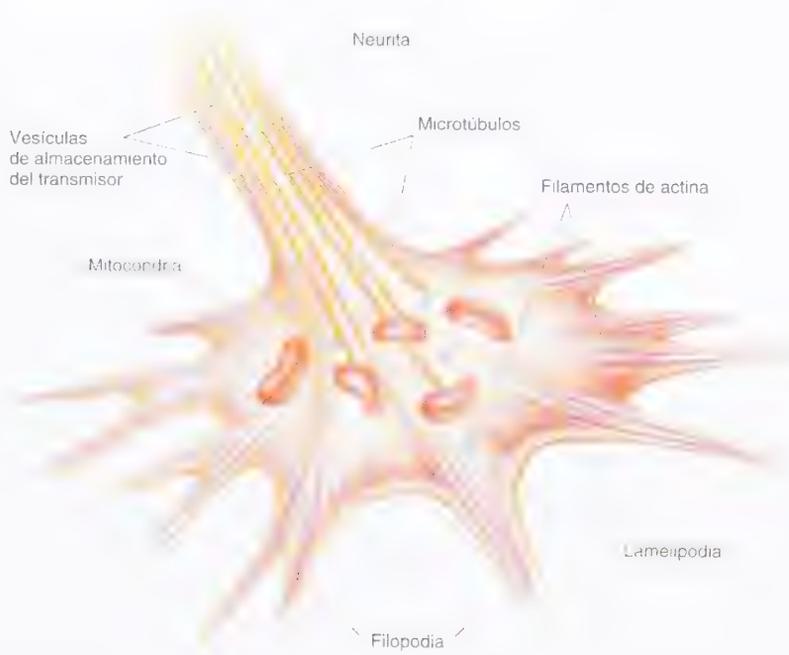


Figura I-12. Cono de crecimiento del axón

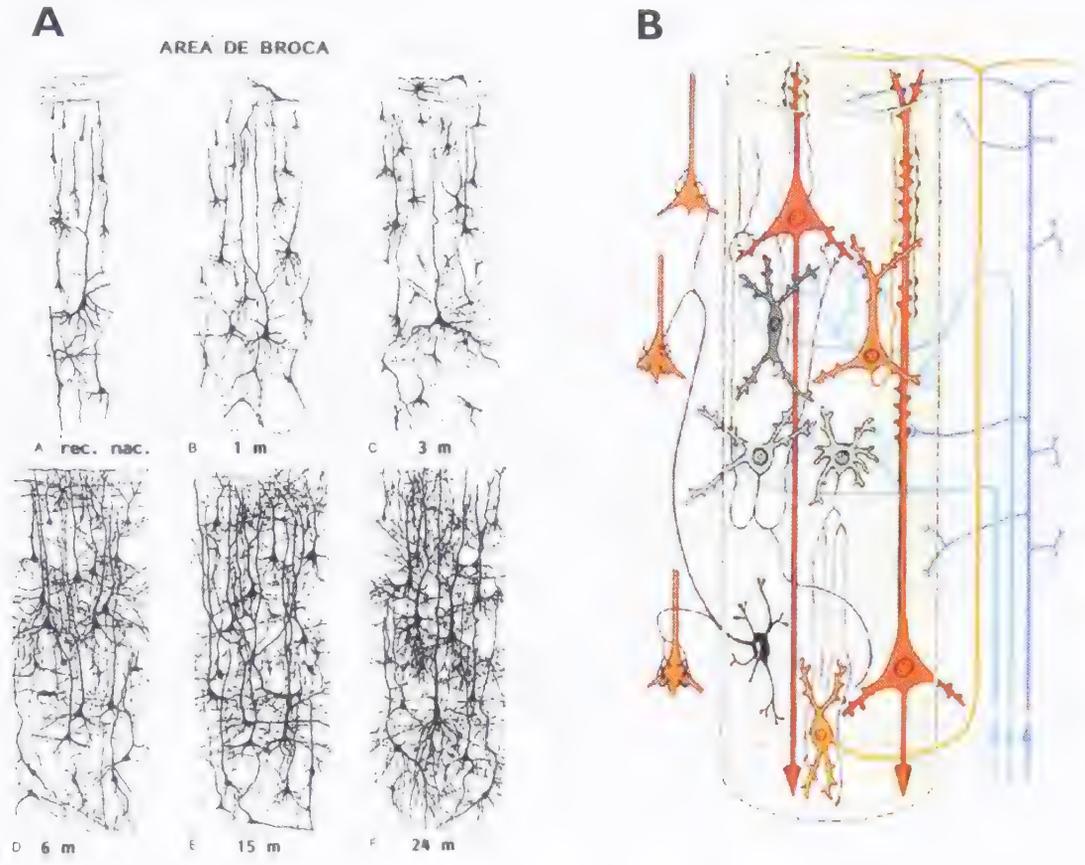


Figura 1-13. **A.** Evolución postnatal de la arquitectura de la corteza cerebral humana durante los primeros 24 meses (m) de vida. **B.** Conjunto de unidades celulares en la corteza cerebral que conforman una microcolumna de actividad cerebral.



Figura 1-14. Orden en el que aparece la mielinización de las áreas corticales del cerebro humano, en visión lateral (arriba) y medial (abajo). Las más oscuras son las más tempranas, seguidas por las de sombreado intermedio, y las últimas en mielinizarse son las blancas. Reproducida de von Bonin (1950).

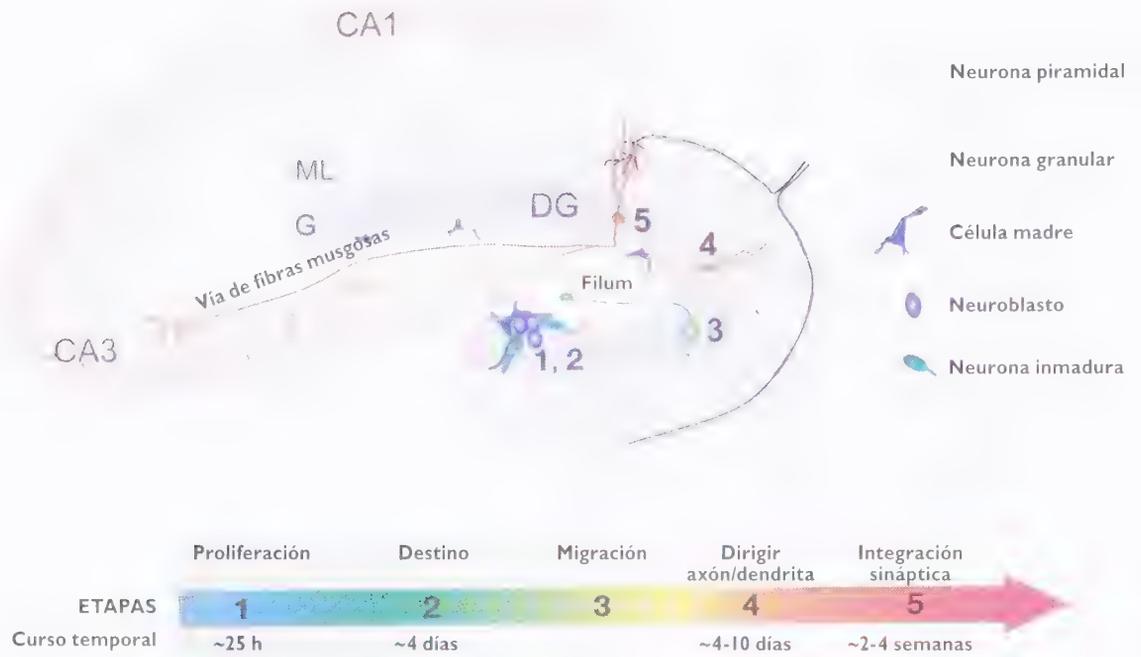


Figura I-15. Secuencia de la neurogénesis en el hipocampo del adulto

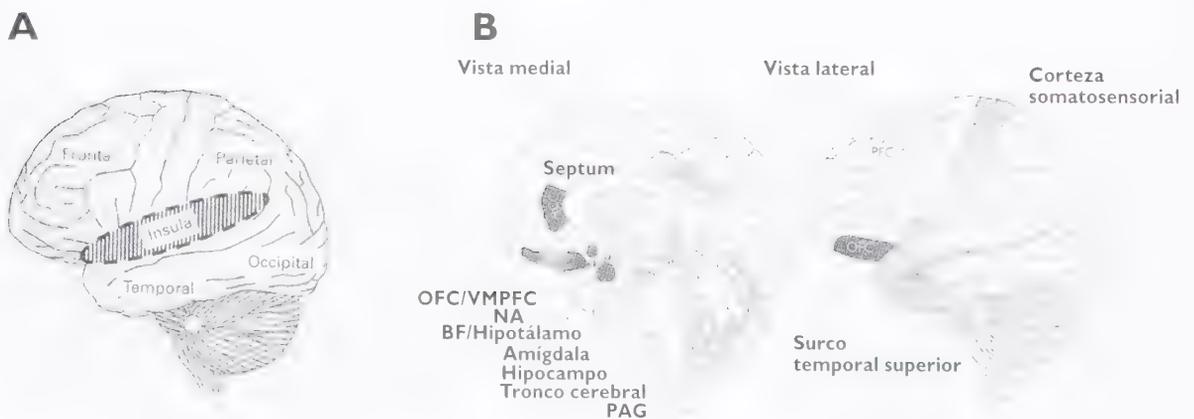


Figura I-16. Esquema del cerebro y cerebelo humanos. **A.** Visión lateral que muestra los principales lóbulos cerebrales. El lóbulo de la insula está oculto en el fondo del surco lateral del cerebral y recorrido por surcos verticales que lo dividen en giros cortos, hacia delante, y surcos largos, hacia atrás. **B.** Estructuras específicas del cerebro en visión medial y lateral. ACC: corteza cingulada anterior; AI: insula anterior; ATL: lóbulo temporal anterior; BF: telencéfalo basal; NA: núcleo accumbens; OFC: corteza orbitofrontal; PAG: sustancia gris periacueductal; PCC: corteza cingulada posterior; PFC: corteza prefrontal. VTA: área tegmental ventral; VMPFC: corteza prefrontal ventromedial.

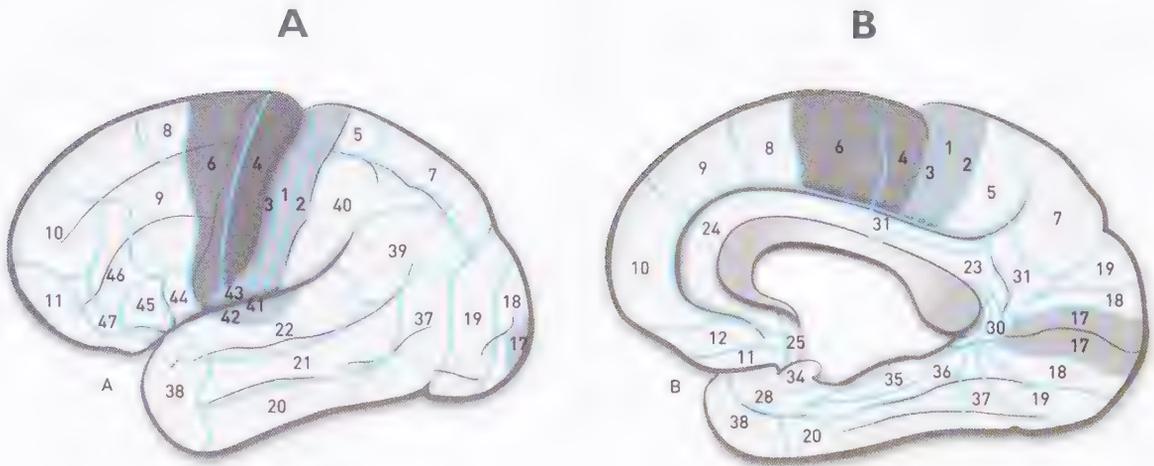


Figura I-17. Áreas de Brodman que marcan las diferencias citoarquitectónicas de las capas de la corteza cerebral humana. **A**, cara externa del hemisferio izquierdo. **B**, cara interna del hemisferio derecho. Tomada de García-Porrero y Hurlé (2014).

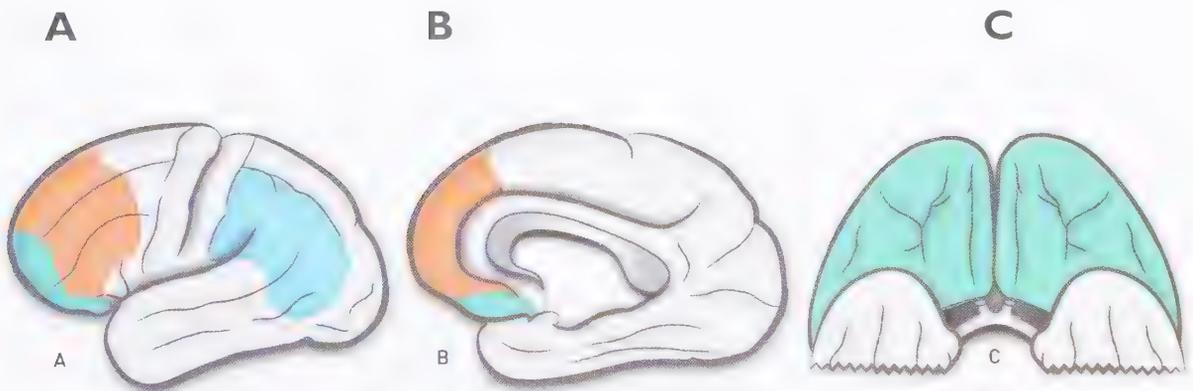


Figura I-18. Áreas de asociación de la corteza cerebral. En **A** se muestra la cara lateral del hemisferio izquierdo; en **B** la cara medial del hemisferio derecho; y en **C**, una visión parcial de la cara basal de los hemisferios cerebrales. Área parieto-temporo-occipital en azul; corteza prefrontal en verde; corteza prefrontal dorsolateral en naranja. Tomada de García-Porrero y Hurlé (2014).

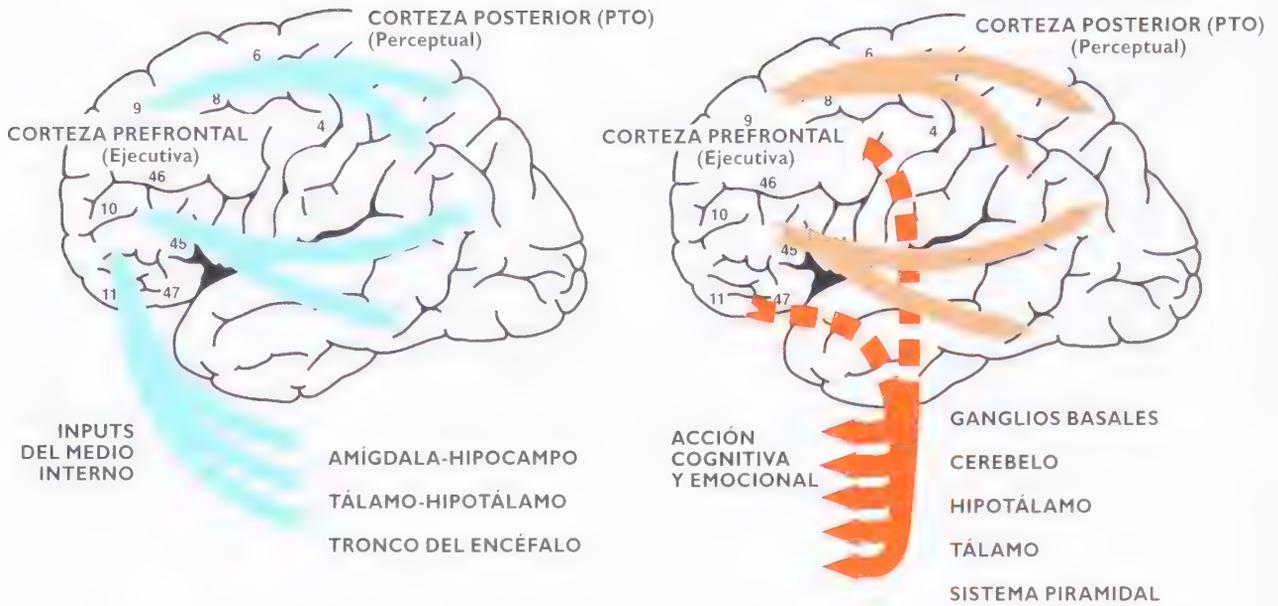


Figura 1-19. Flujos informativos de entrada en (esquema izquierdo) y salida de (esquema derecho) la corteza prefrontal, como base de la relación entre la percepción y la acción. Según Fuster (2014).

Genética



Figura 2-1. Cariotipo de una trisomía 21 simple.

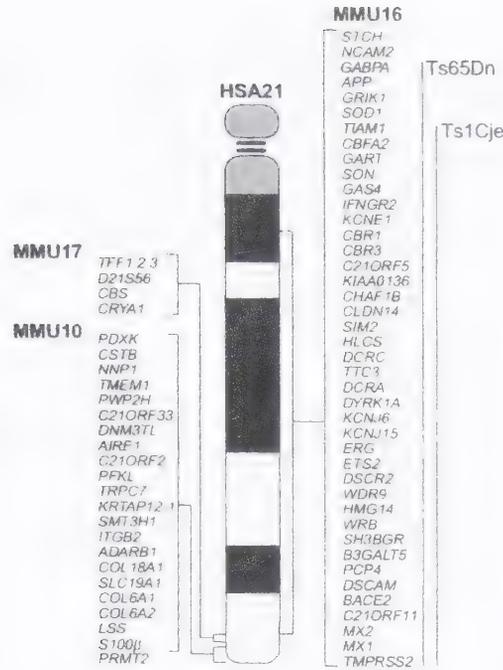


Figura 2-2. Algunos de los genes presentes en el cromosoma 21 humano, y sus correspondencias en los cromosomas 16, 10 y 17 del ratón.

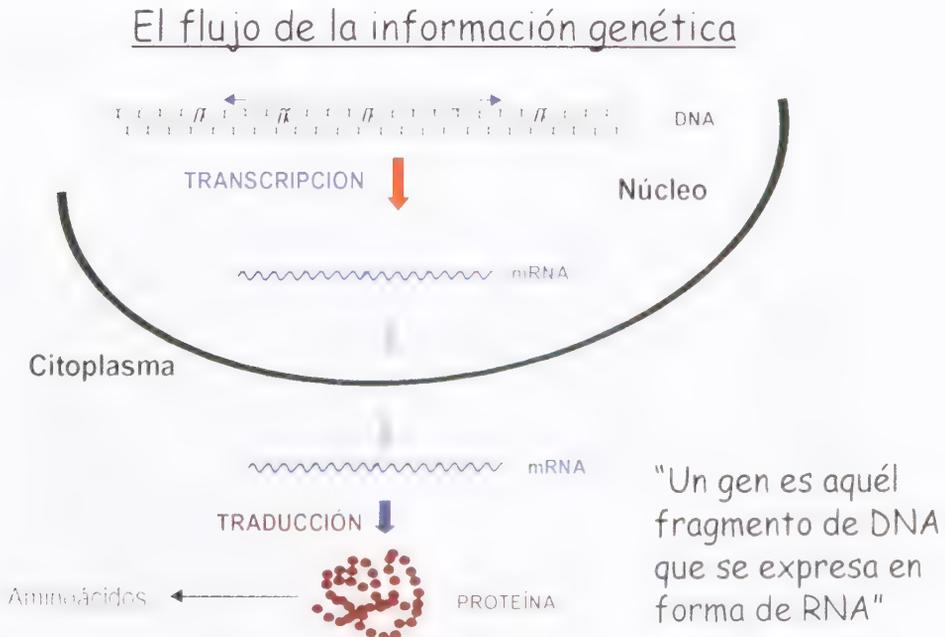


Figura 2-3. Flujo de la información desde el gen a la proteína.

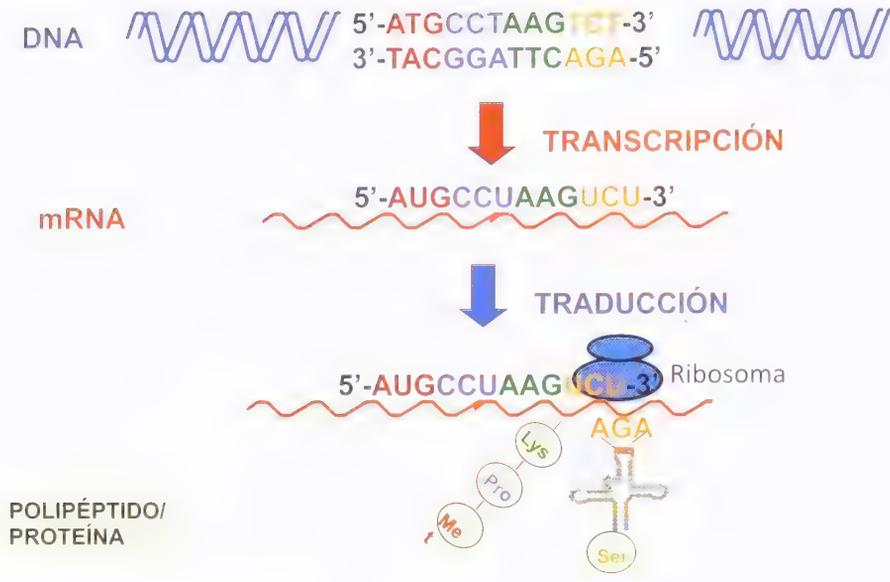


Figura 2-4. Mecanismos de codificación de una proteína.

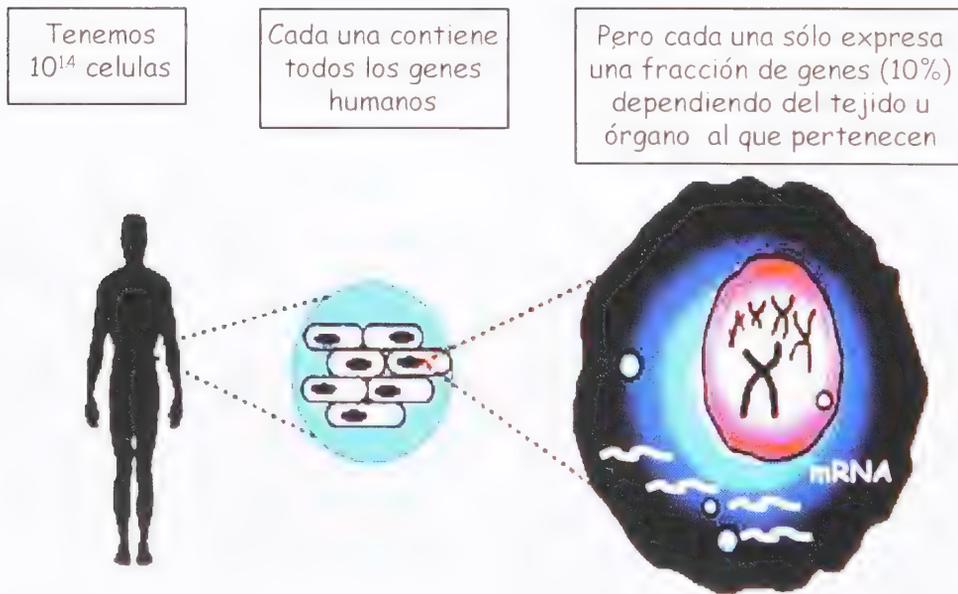


Figura 2-5. Cada célula del organismo expresa una fracción limitada de los genes presentes en ella. Eso marca la especificidad de cada célula.

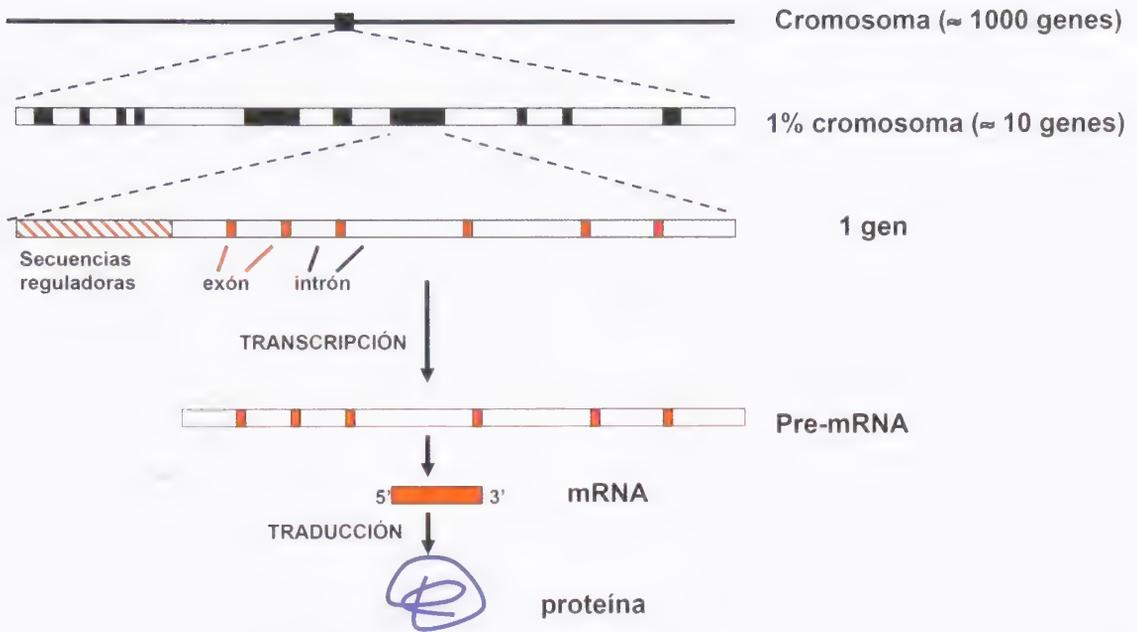


Figura 2-6. Secuencia en la formación de ARNm a partir del ADN

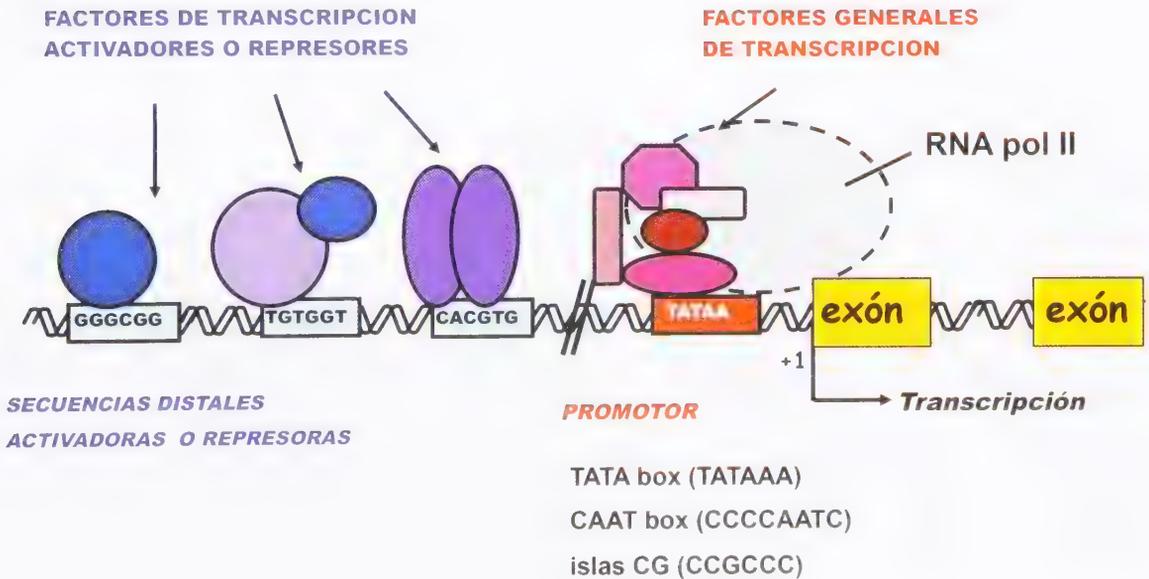


Figura 2-7. Actividad de los factores de transcripción en la codificación de una proteína.

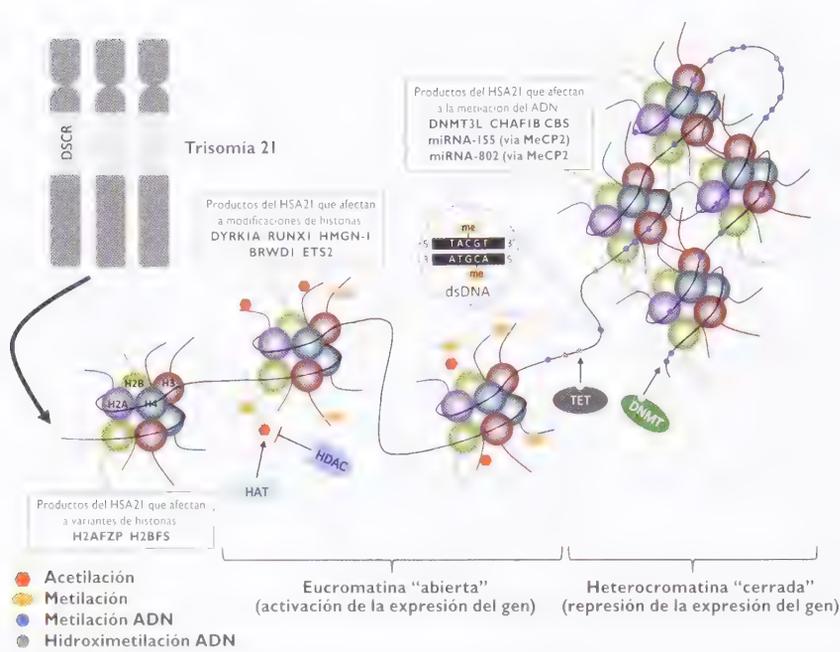


Figura 2-8. Una visión general sobre los principales hitos epigenéticos y su asociación con productos del HSA21. El ADN se encuentra empaquetado en la cromatina, la cual consiste de nucleosomas: 147 pares de bases de ADN enrollados alrededor de un núcleo octamérico de histonas. La expresión de un gen depende del estado en que se encuentre la cromatina. La cromatina abierta, accesible (euromatina) va asociada a la expresión del gen; la cromatina cerrada, inaccesible (heterocromatina) está asociada al silenciamiento del gen. DNMT: DNA metiltransferasa; DSCR: región crítica del síndrome de Down; dsDNA: DAN doble hélice; HAT: histona acetiltransferasa; HDAC: histona desacetilasa; me: metilación; TET: translocación diez-once. (Según Dekker et al., 2014).

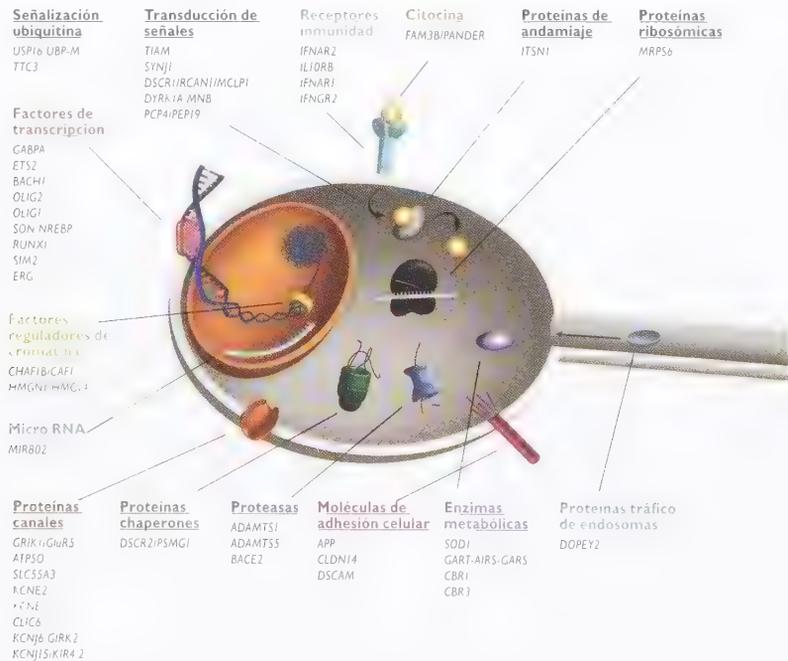


Figura 2-9. Representación esquemática de los genes que se encuentran triplicados en un modelo de síndrome de Down, el ratón Ts65Dn, y sus respectivos papeles en procesos celulares. Estos genes han sido implicados en diversas anomalías del sistema nervioso central. Por ejemplo, estos genes codifican proteínas implicadas en la señalización de ubiquitina, en la traducción de señales, en respuestas inmunes y en el tráfico de endosomas. Otras proteínas son enzimas metabólicas, moléculas de adhesión celular, chaperonas, proteínas ribosómicas, citocinas, proteínas que conforman el andamiaje de señalizaciones, proteasas, canales iónicos, factores reguladores de cromatina y factores de transcripción. (Según Das et al., 2014).

Figura 3-1

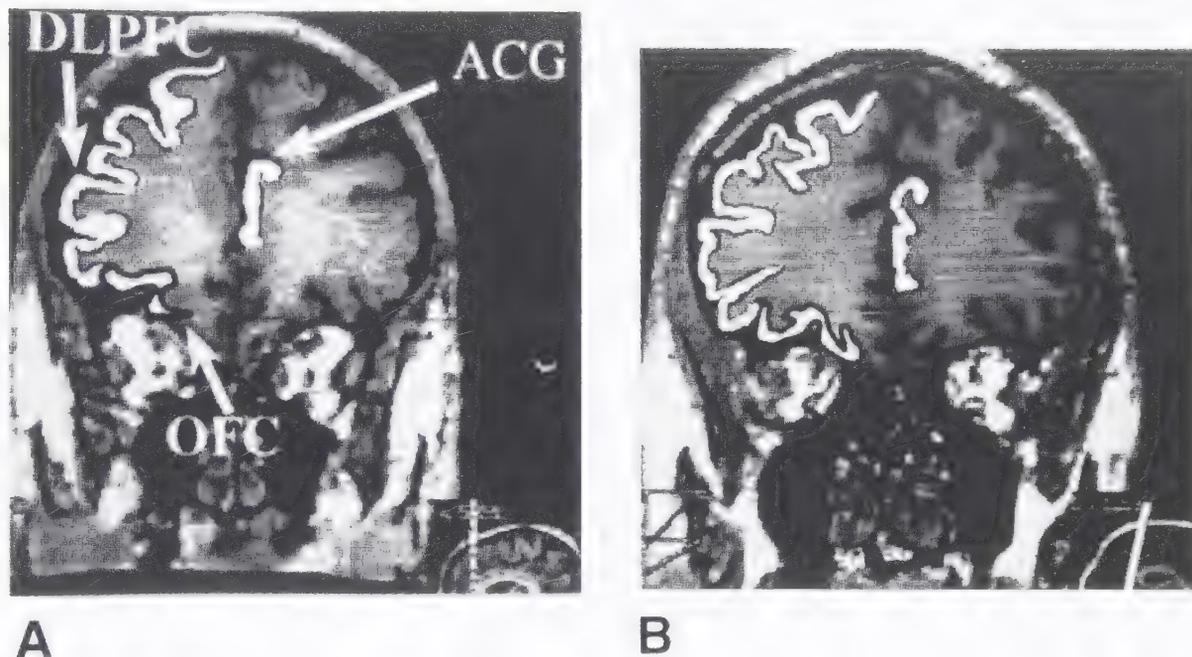


Figura 3-1. Cortes coronales representativos de una serie de imágenes obtenidas por resonancia magnética en una persona adulta joven con síndrome de Down (A) y otra persona control de la misma edad y sexo (B). El valor medio del volumen de la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) disminuyó de 20.6 ± 4.4 cm³ en los controles a 15.1 ± 1.8 cm³ en los adultos con síndrome de Down; el de la corteza orbitofrontal (OFC), de 5.95 ± 1.3 cm³ a 5.05 ± 0.9 cm³, respectivamente; y el de la corteza cingulada anterior, de 2.68 ± 0.74 cm³ a 0.72 ± 0.3 cm³, respectivamente. (Según Raz et al., 1995).



Figura 3-2. Sección transversal post-mortem del hipocampo en una persona adulta sin síndrome de Down (izquierda) y con síndrome de Down (derecha). DG: giro dentado.

H: hipocampo.

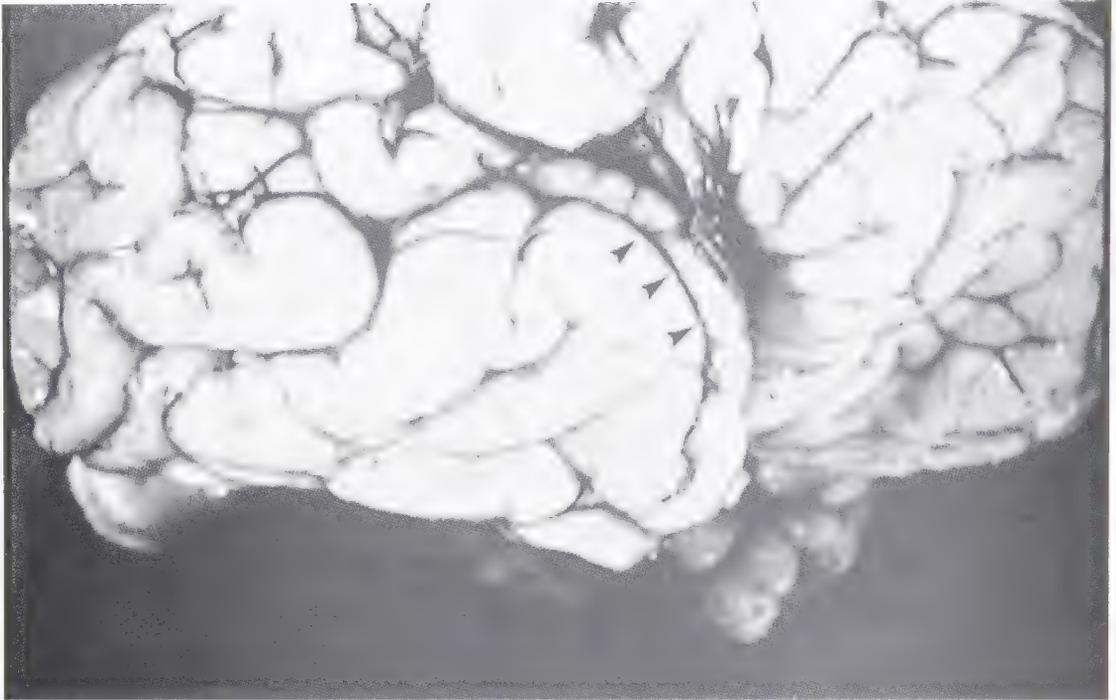


Figura 3-3. Reducción severa del giro temporal superior en un cerebro de persona con síndrome de Down. (Según Sylvester, 1983).

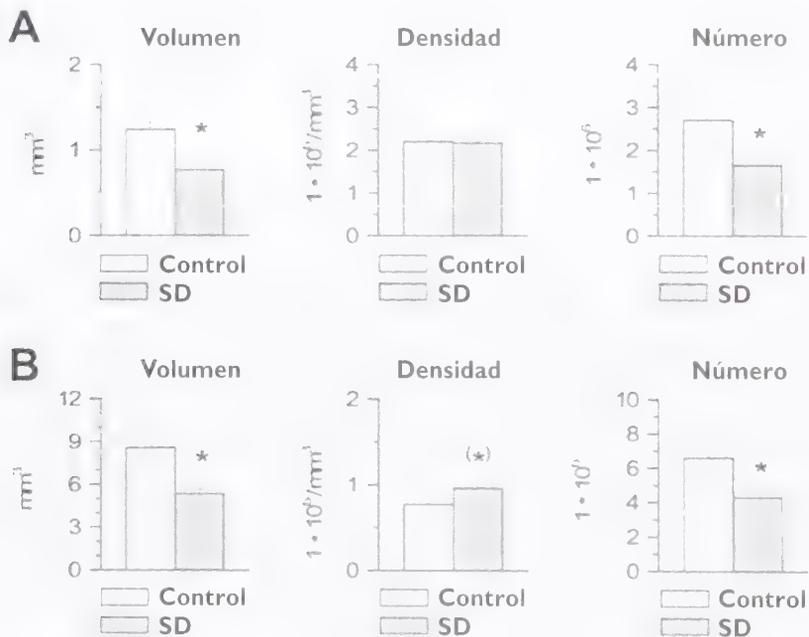


Figura 3-4. Análisis estereológico en el giro dentado y el hipocampo de fetos con síndrome de Down en comparación con los controles. A y B: volumen, densidad celular (expresada en número de células por mm³) y número de células en la capa de células granulares (A) y en la de células piramidales (B). SD: síndrome de Down. (Según Guidi et al., 2008).

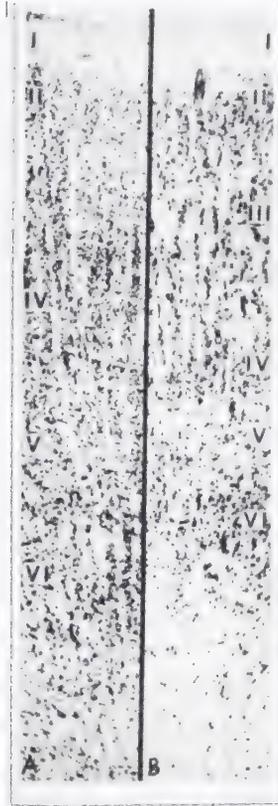


Figura 3-5. Reducción del número de neuronas de tipo granular en la corteza cerebral de un adulto con síndrome de Down (derecha) en comparación con otro sin síndrome de Down (izquierda).

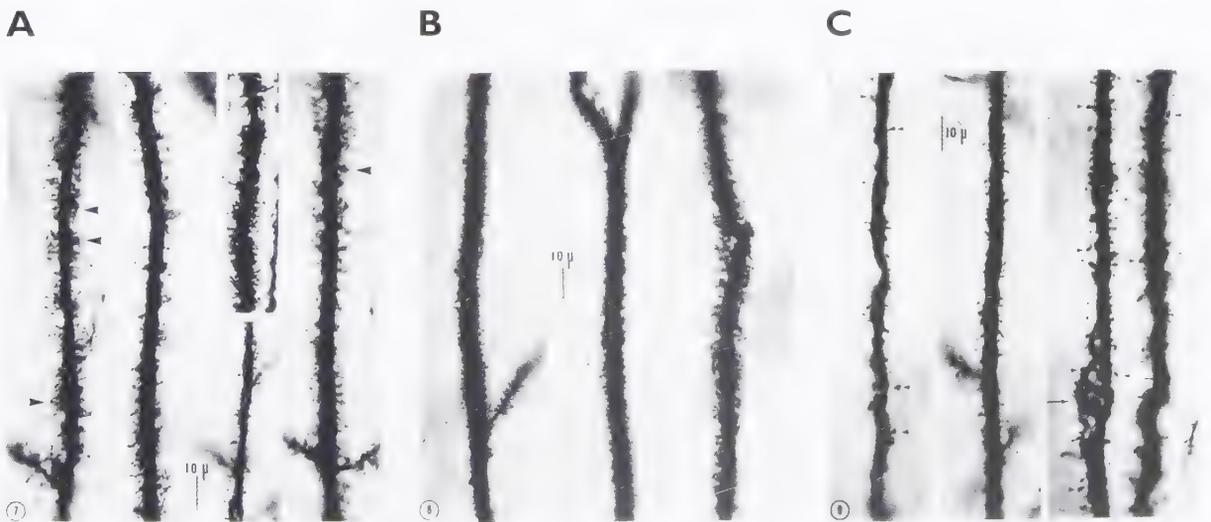


Figura 3-6. Segmentos de dendritas apicales de neuronas piramidales de la corteza motora. En el recuadro de A, espinas de una niña de 24 meses sin síndrome de Down. En el resto de A, en B y en C, diversas formas de anomalía estructural en espinas de un niño de 19 meses con síndrome de Down: largas y sinuosas (A), cortas (B), muy escasas (C). (Según Marin-Padilla, 1976).

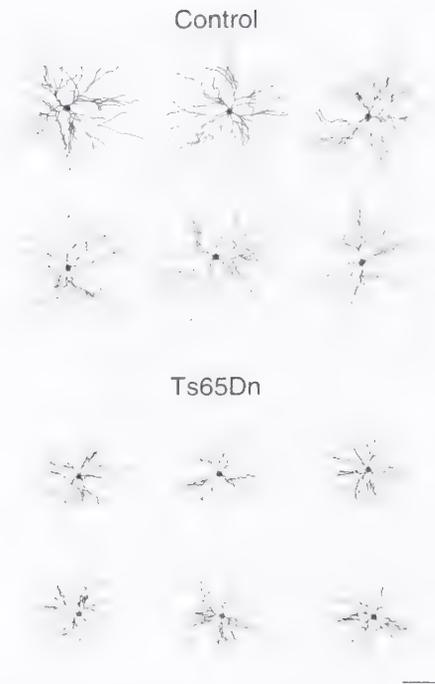
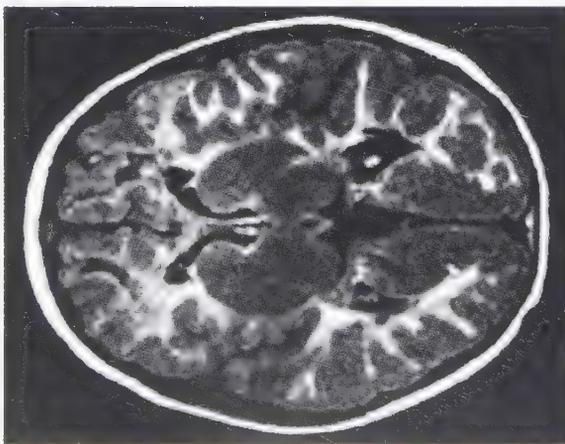


Figura 3-7. Reducción del área dendrítica en ratones adultos Ts65Dn, en comparación con ratones normales de la misma edad.

Capítulo 4

A



B

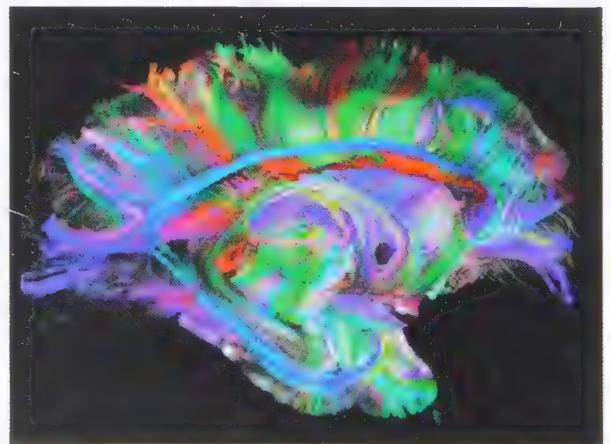


Figura 4-1. **A.** Visión transversal del cerebro mediante resonancia magnética. **B.** Visión longitudinal de la sustancia blanca mediante tractografía de alta resolución por resonancia magnética.

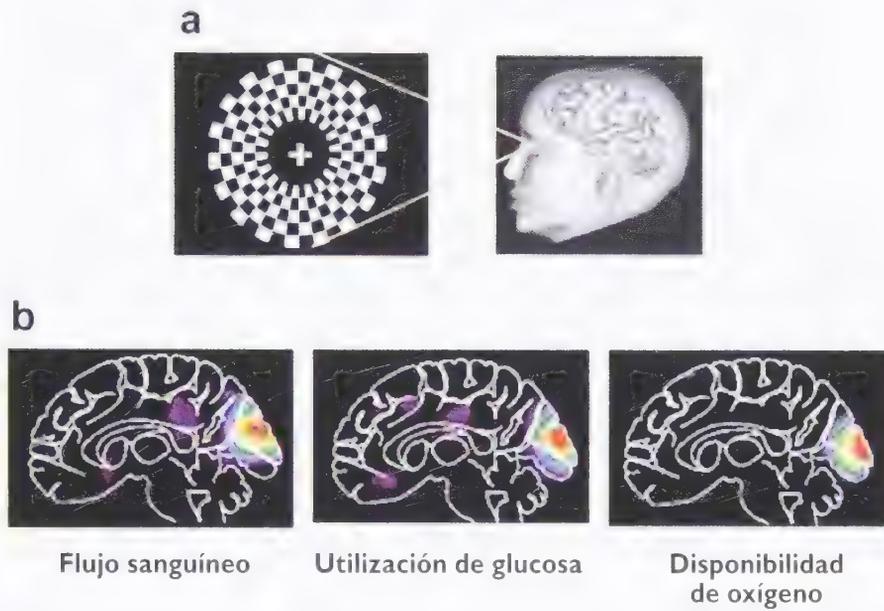


Figura 4-2. El estímulo visual indicado en a), es conducido hasta el área óptica en el cerebro, en donde puede ser evaluado por distintas técnicas de resonancia magnética funcional (b).

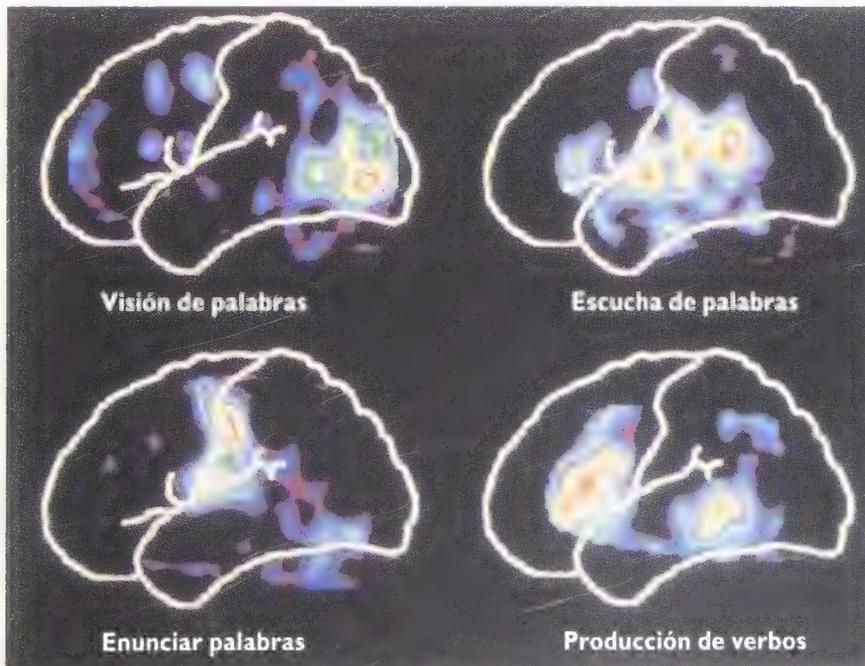


Figura 4-3. La resonancia magnética funcional recoge las imágenes de las respuestas a los diversos tipos de estímulos en sus correspondientes áreas cerebrales (según Posner y Raichle, 1994)..

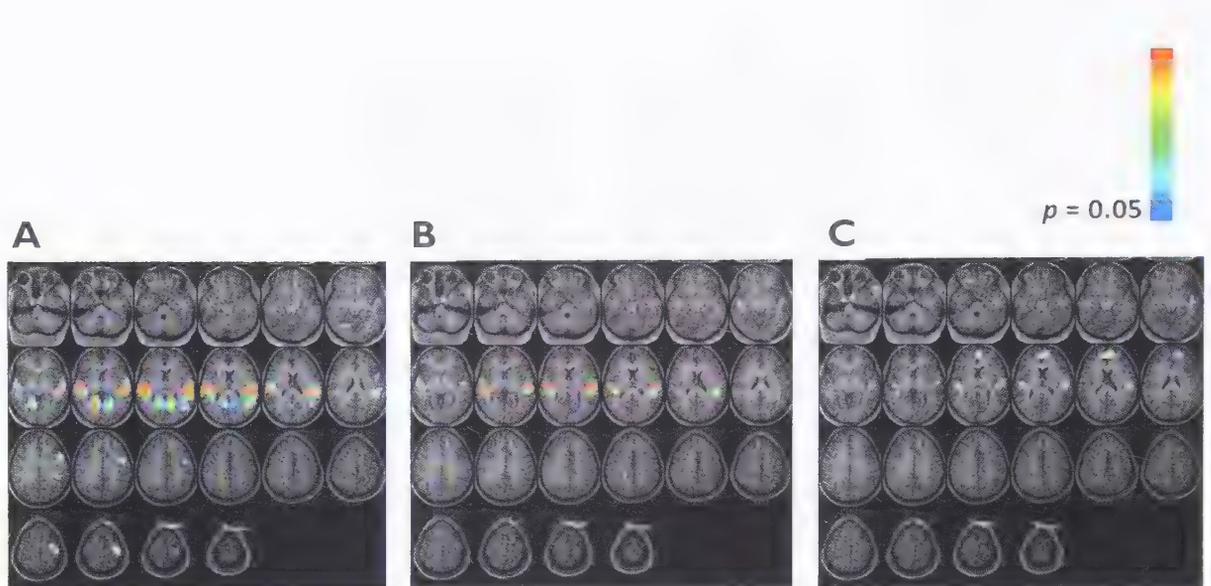


Figura 4-4. Imágenes de resonancia magnética en cerebros: A) grupo con desarrollo ordinario de la misma edad cronológica que la del síndrome de Down; B) grupo con desarrollo ordinario de la misma edad mental que la del síndrome de Down; C) grupo con síndrome de Down. Las imágenes se presentan de acuerdo con la convención radiológica, de modo que el lado izquierdo de la imagen corresponde al hemisferio derecho del cerebro. (Según Jacola et al., 2013; en Flórez 2014)

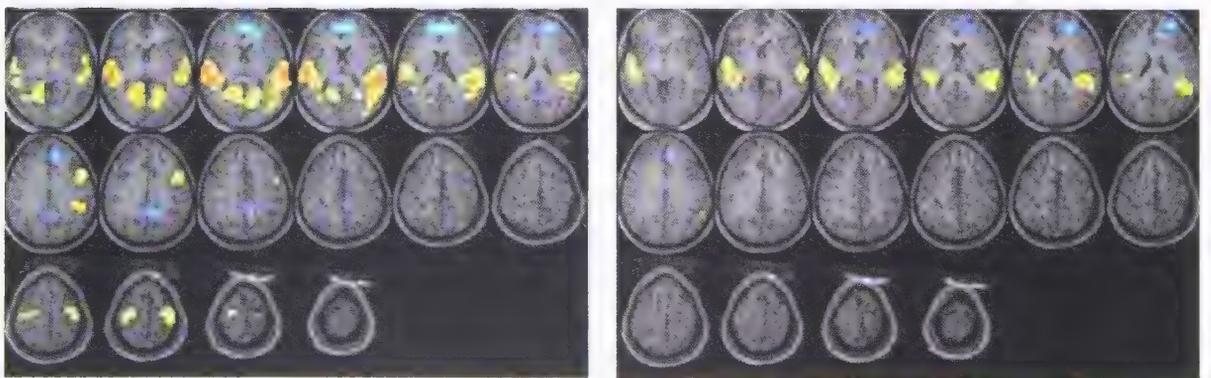


Figura 4-5. Análisis inter-grupos entre el grupo con síndrome de Down y los grupos con desarrollo ordinario de la misma edad cronológica (a) y de la misma edad mental (b). Las regiones en amarillo-naranja corresponden a áreas en las que el grupo con desarrollo ordinario fue activado más significativamente que el grupo con síndrome de Down. Regiones en azul ligero a oscuro corresponden a áreas en las que hubo activación significativamente mayor en el grupo con síndrome de Down que en los grupos con desarrollo ordinario. Las imágenes se presentan de acuerdo con la convención radiológica, de modo que el lado izquierdo de la imagen corresponde al hemisferio derecho del cerebro. (Según Jacola et al., 2013; en Flórez 2014).

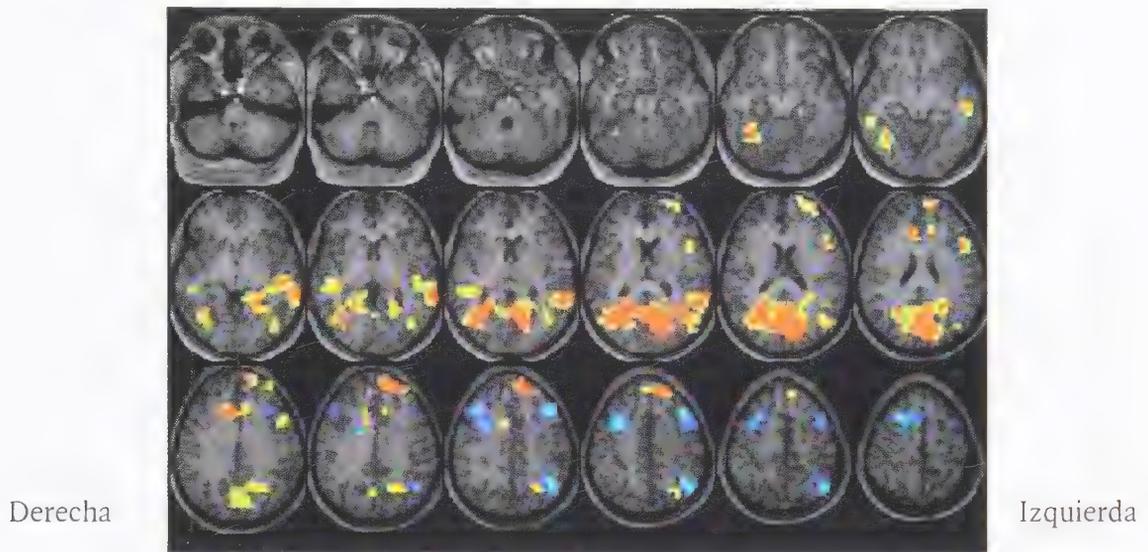


Figura 4-6. Las regiones amarillo-naranja corresponden a las áreas en las que el grupo de desarrollo normal obtuvo una activación significativamente mayor que en el grupo síndrome de Down. Las regiones azules corresponden a las áreas en la que el grupo síndrome de Down obtuvo una activación mayor que el grupo con desarrollo normativo. (Según Jacola et al., 2011; en Flórez 2014).

Capítulo 3



Figura 5-1. Si un niño se matriculara en una clase de educación especial o en un grupo de atención temprana y recibiera además terapia una vez a la semana, en un año los padres tendrían al menos 200.000 interacciones más con sus hijos, o 10 veces más oportunidades de influir sobre el desarrollo de su hijo que los maestros y terapeutas juntos. (Según Mahoney y Perales, 2012).

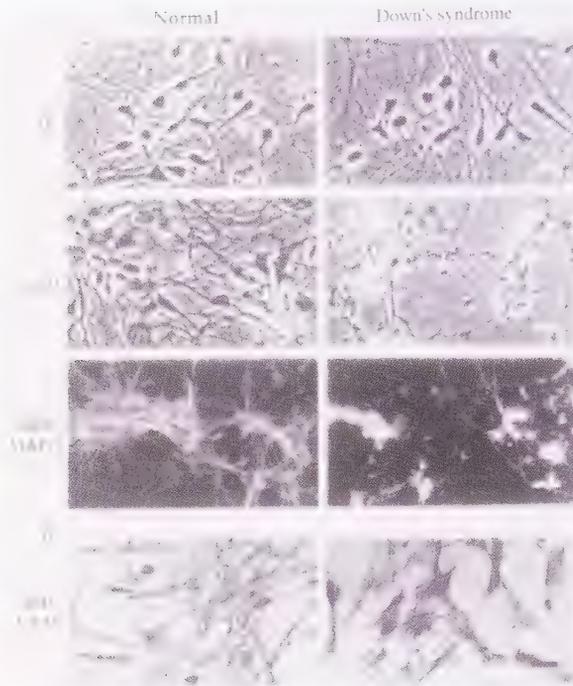


Figura 5-2. Neuronas en cultivo obtenidas de corteza cerebral de fetos control (columna izquierda) y de fetos con síndrome de Down (columna derecha) a los 7 y 14 días de cultivo. Las neuronas sobreviven y desarrollan bien sus prolongaciones a los 7 días; pero a los 14 días las neuronas de fetos con síndrome de Down muestran signos de degeneración y muerte, mientras que los controles permanecen en buen estado. (Según Busciglio y Yankner, 1995).

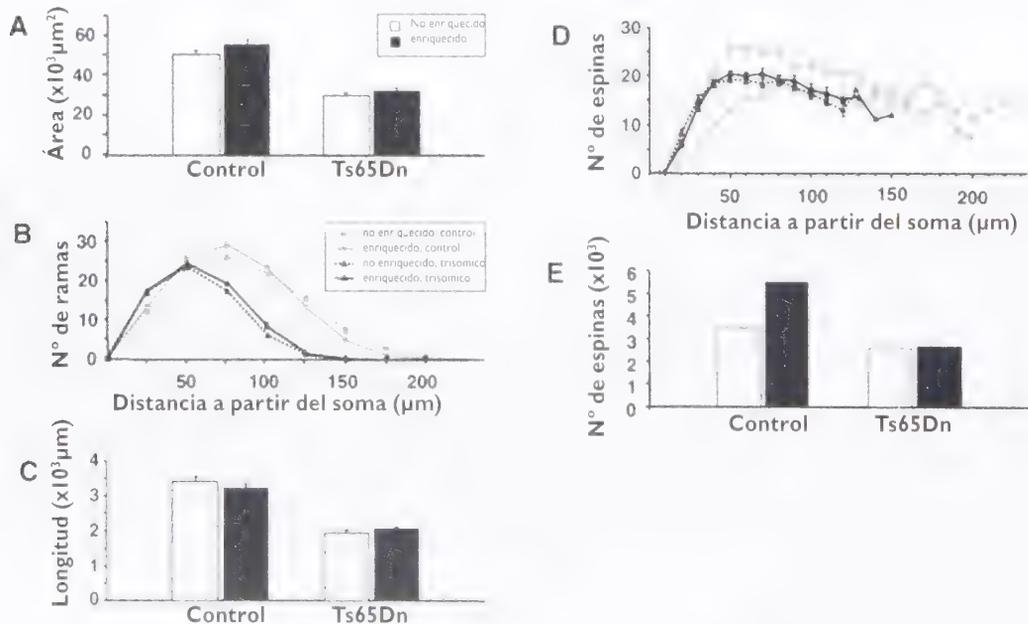


Figura 5-3. Cambios morfológicos obtenidos en dendritas y espinas de ratones control y ratones Ts65Dn, en situación de crecimiento normal o de crecimiento sometido a enriquecimiento ambiental. (Según Dierssen et al., 2003).

Capítulo 6

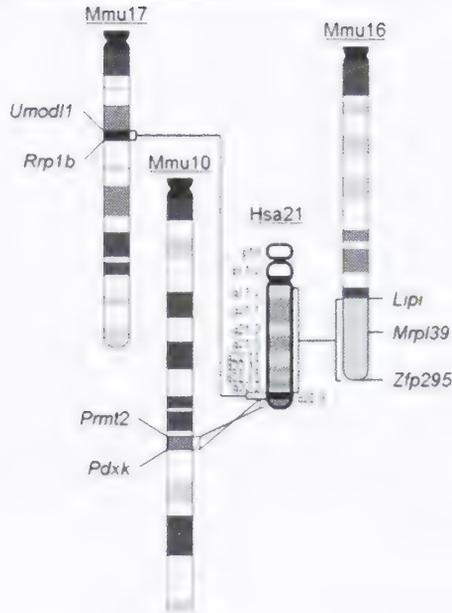


Figura 6-1. Cromosoma 21 humano (HSA21) y ubicación de genes ortólogos en regiones de los cromosomas murinos (Mmu) 16, 10 y 17.

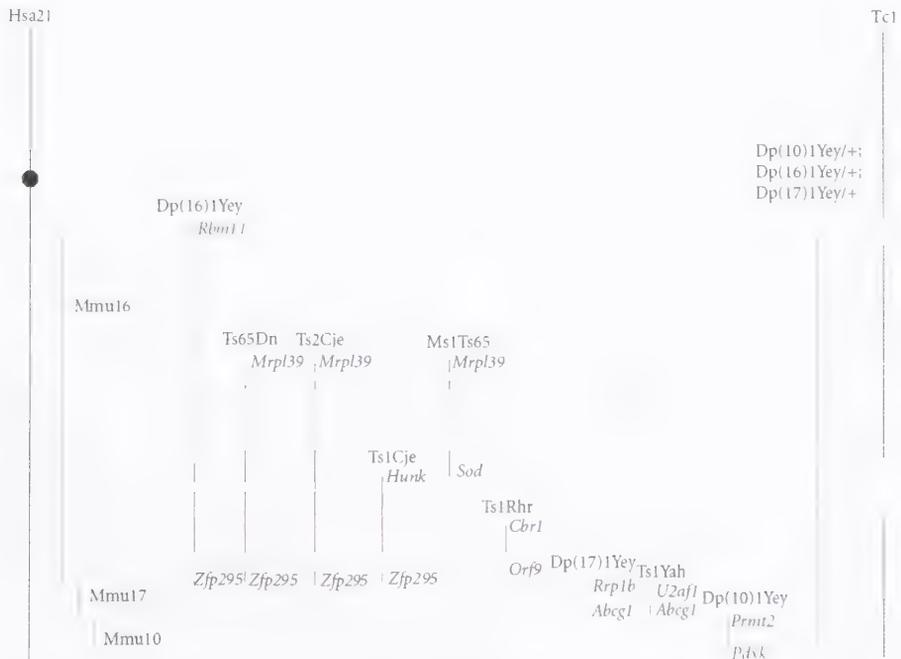


Figura 6-2. Representación esquemática del HSA21 y regiones sinténicas de Mmu16, Mmu17 y Mmu10, y de diversos modelos murinos trisómicos para diferentes grupos de genes ortólogos con los del Hsa21. En cursiva están los genes que flanquean los límites de la región triplicada en cada modelo.

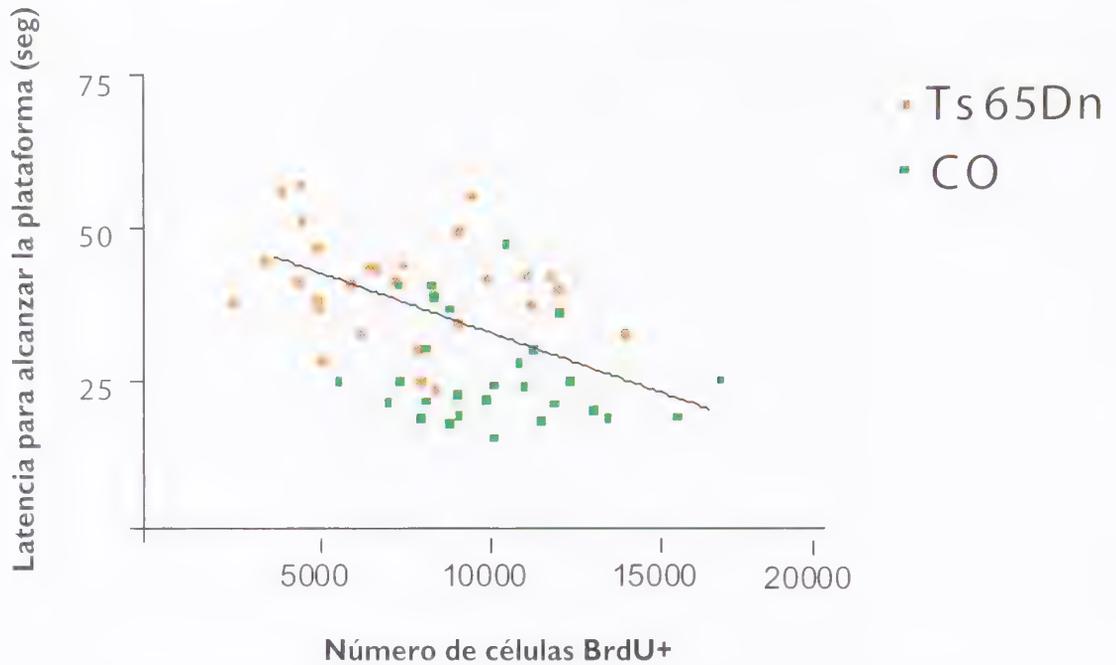


Figure 6-3. Correlación entre el grado de ejecución en el laberinto acuático de Morris (latencia media para alcanzar la plataforma y el número de células BrdU+ en el giro dentado de ratones Ts65Dn y sus hermanos euploides. (Rueda et al., resultados no publicados; Pearson's R: -0.4647; $p < 0.001$).

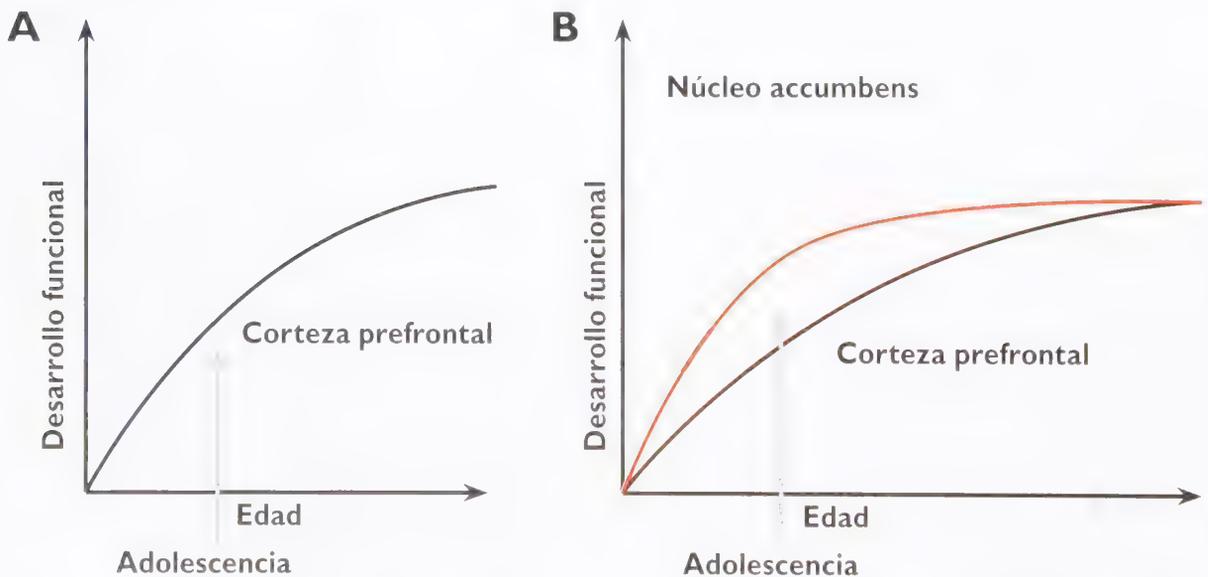


Figura 9-1. Retraso en el desarrollo de los sistemas de la corteza prefrontal, en relación con los de los sistemas extrapiramidales/límbicos que alcanzan su máximo en la época de la adolescencia.

Capítulo 10

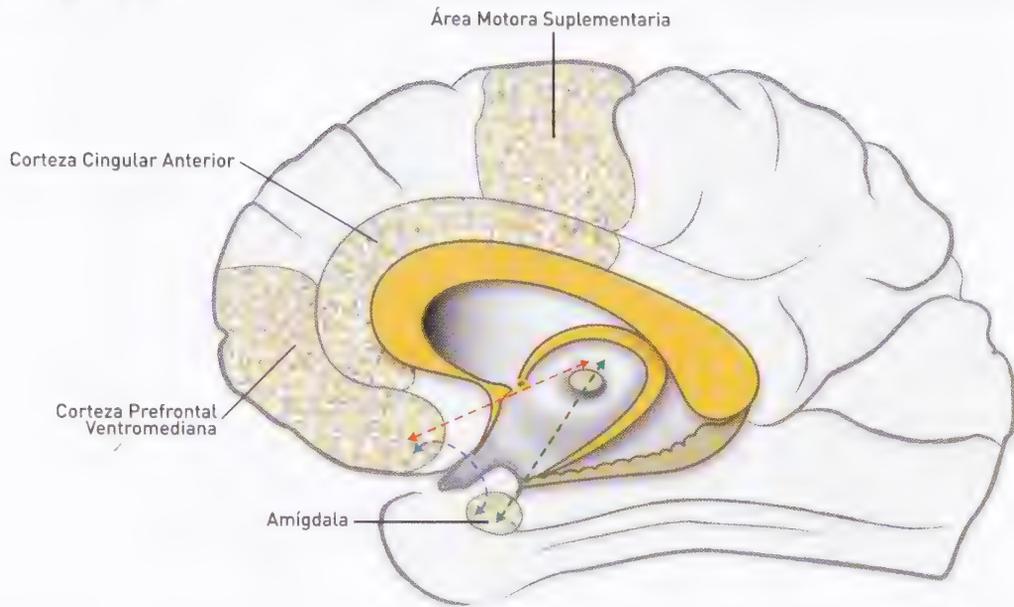


Figura 10-1. Esquema de los centros desencadenantes de las emociones, e interconexiones entre ellos, representados en la cara medial del hemisferio cerebral derecho. Véase el texto para una completa revisión del sistema. Tomada de García-Porrero y Hurle (2014)..

Capítulo 11

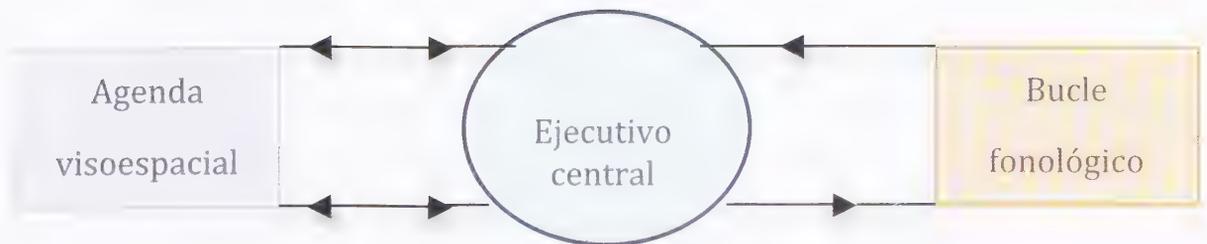


Figura 11-1. Modelo de memoria operativa (Baddeley y Hitch, 1974).



Figura 11-2. Modelo de memoria operativa de Baddeley (2000).

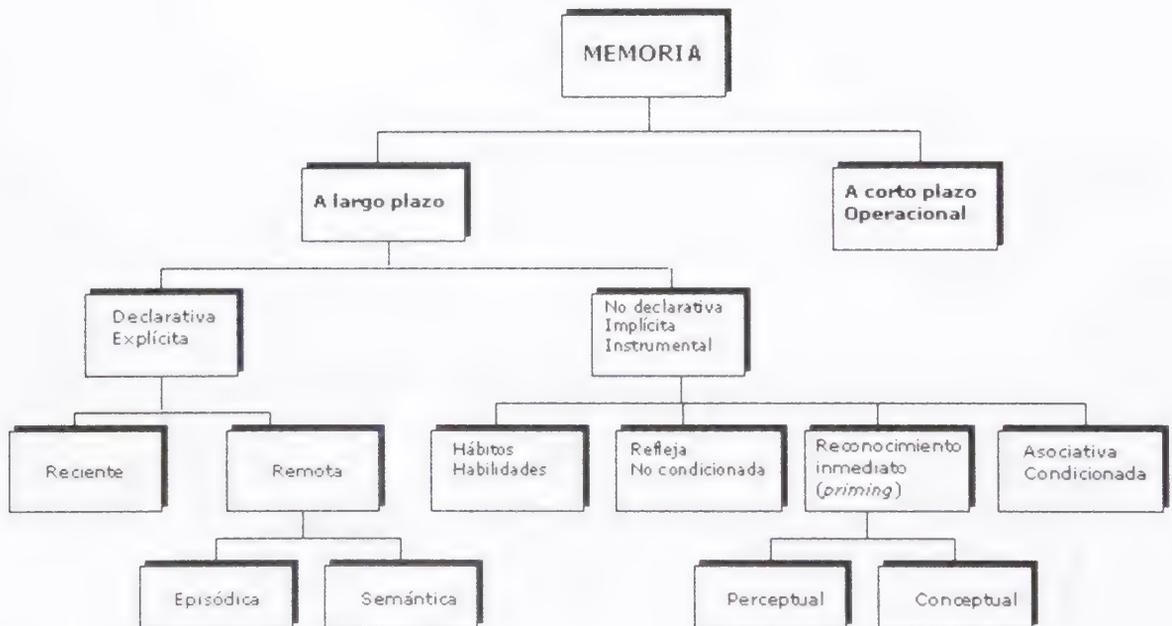


Figura 11-3. Clasificación de los diferentes tipos de memoria.

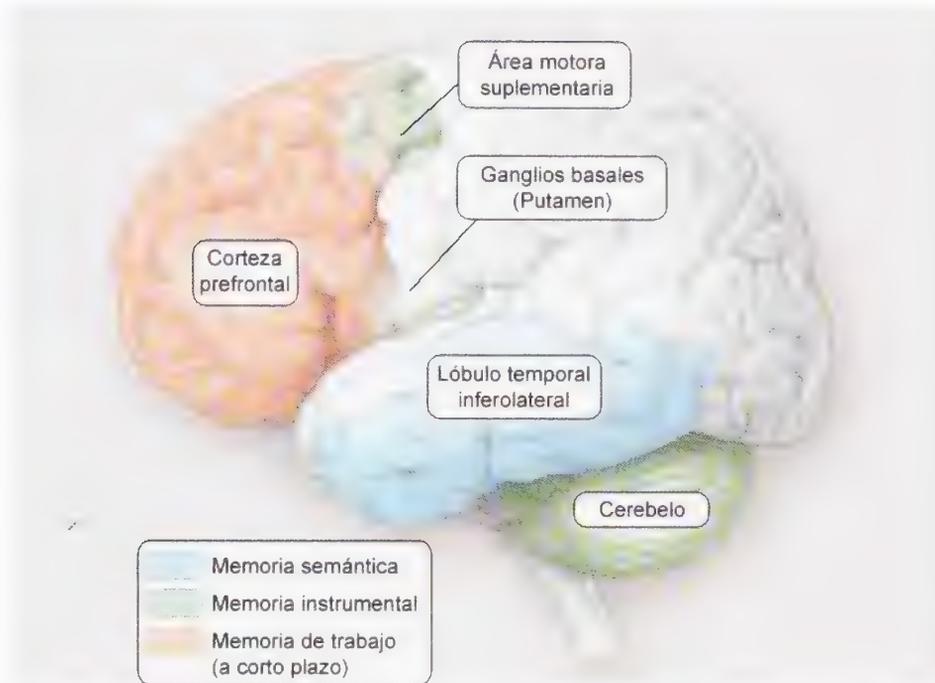


Figura 11-4. Memorias semántica, instrumental y operativa (a corto plazo). Los lóbulos temporales inferolaterales son importantes para enumerar nombres y para las tareas de categorización mediante las cuales la memoria semántica suele ser evaluada. Pero en un amplio sentido, la memoria semántica puede residir en las múltiples y diversas áreas de la corteza relacionadas con los diversos tipos de conocimiento. Los ganglios basales, el cerebelo y el área motora suplementaria son estructuras críticas para la memoria instrumental. La corteza prefrontal actúa en cualquier tipo de tarea de memoria a corto plazo, si bien intervendrán también otras regiones cerebrales tanto corticales como subcorticales, dependiendo del tipo y complejidad de la tarea que esté en juego. (Según Budson y Price, 2005).

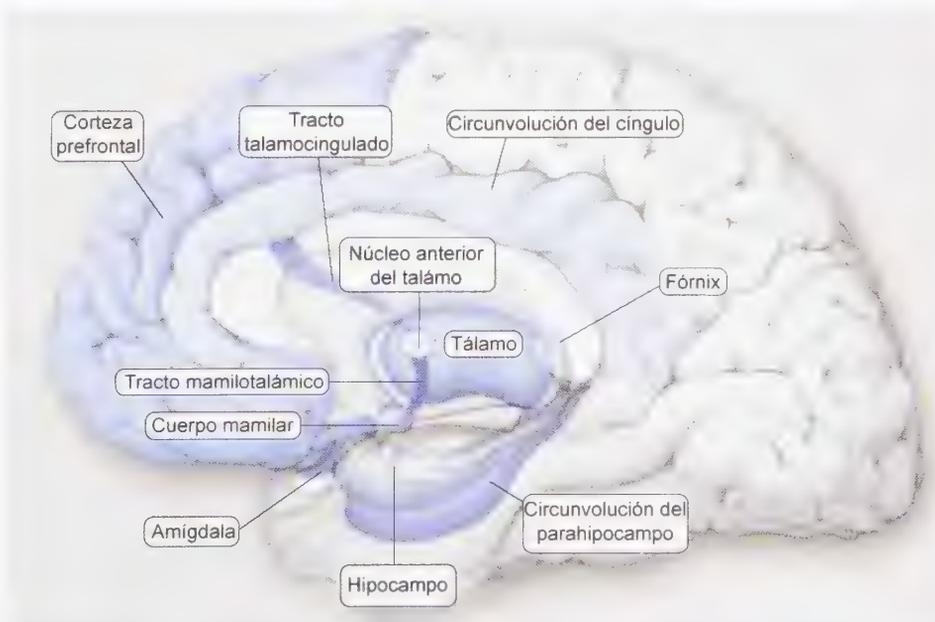


Figura 11-5. Los lóbulos temporales mediales, incluidos el hipocampo y parahipocampo, forman el núcleo principal del sistema de memoria episódica. Se necesitan también otras regiones cerebrales para que la memoria episódica funcione correctamente. (Según Budson y Price, 2005).

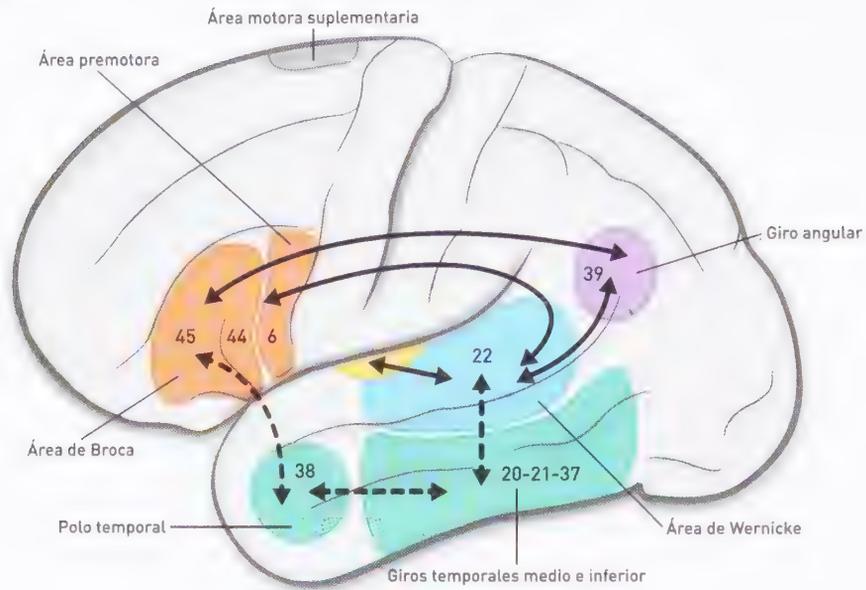


Figura 12-1. Representación esquemática de los centros del lenguaje hablado y las rutas de procesamiento. La vía dorsal, o de procesamiento fonológico, se representa con flechas negras continuas. La vía ventral o de procesamiento semántico, con flechas negras discontinuas. El área acústica, en amarillo. (Tomada de García-Porrero y Hurlé, 2014)

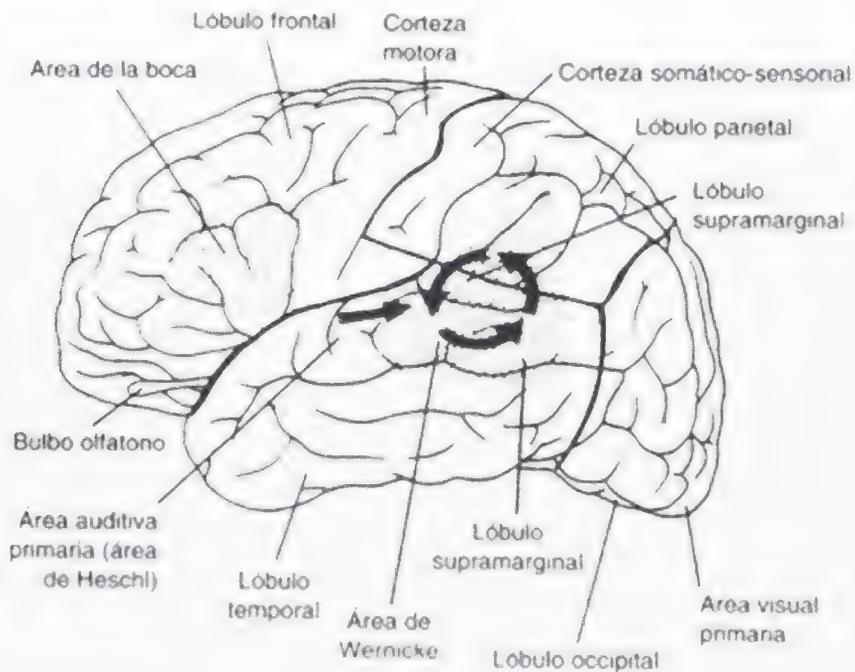


Figura 12-2. Procesamiento lingüístico receptivo.

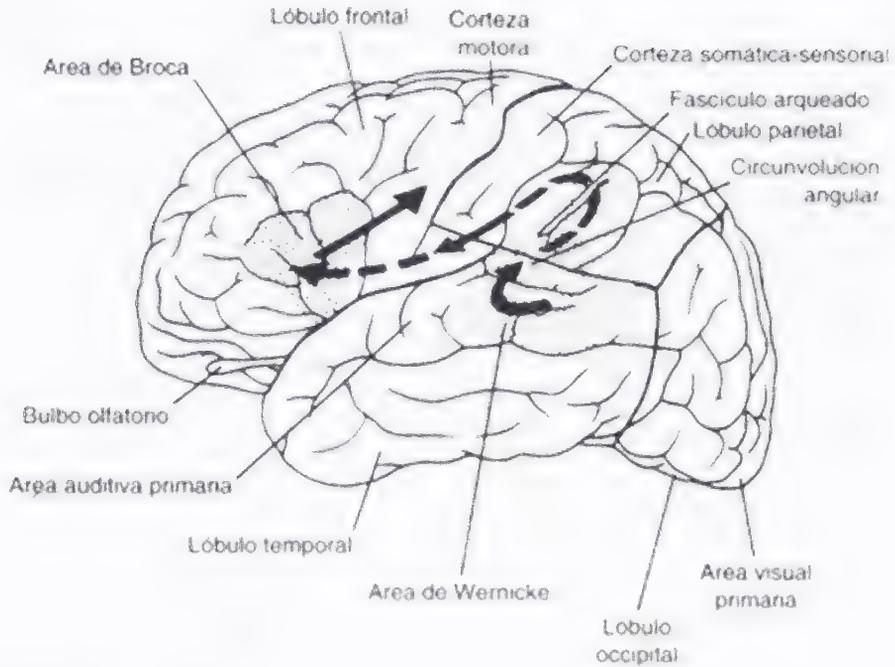


Figura 12-3. Procesamiento lingüístico productivo.

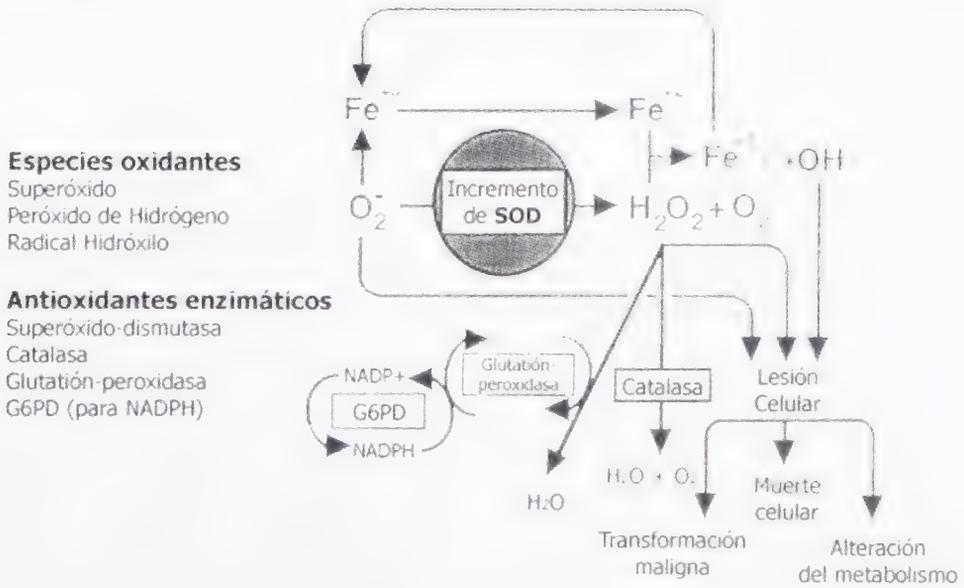


Figura 15-1. El exceso de actividad SOD1 como resultado de la sobreexpresión del gen, provoca un aumento en la producción de H₂O₂ que no puede ser compensada por los mecanismos antioxidantes, y termina resultando lesiva para la neurona.

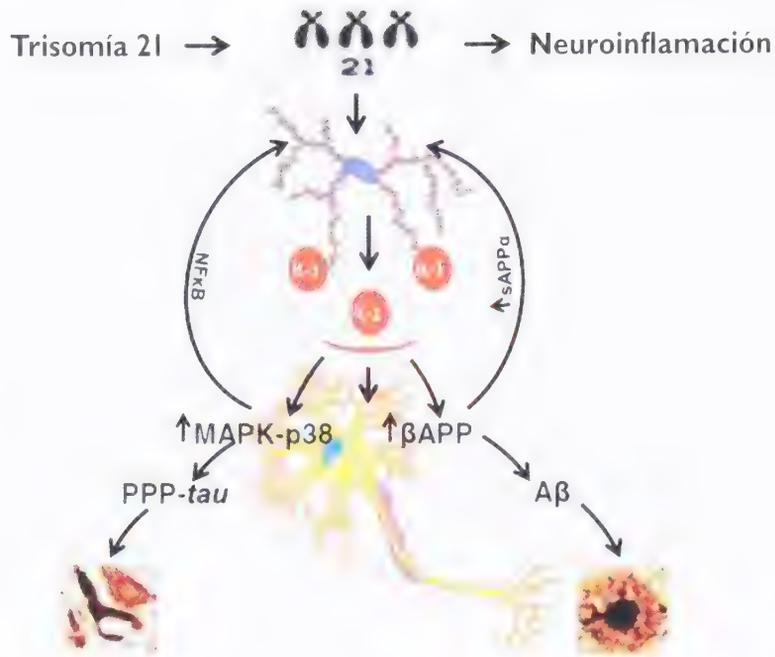


Figura 15-2. Los genes triplicados del cromosoma 21 en la trisomía 21 activan la microglía con sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias, especialmente la IL-1 β , la cual, a su vez, provoca mayores aumentos de la proteína precursora APP, lo que favorece la deposición de placas de A β . Promueve, además, la activación de la MAPK y la subsiguiente fosforilación de proteínas tau y la formación de los ovillos neurofibrilares. (Según Wilcock y Griffin, 2013).

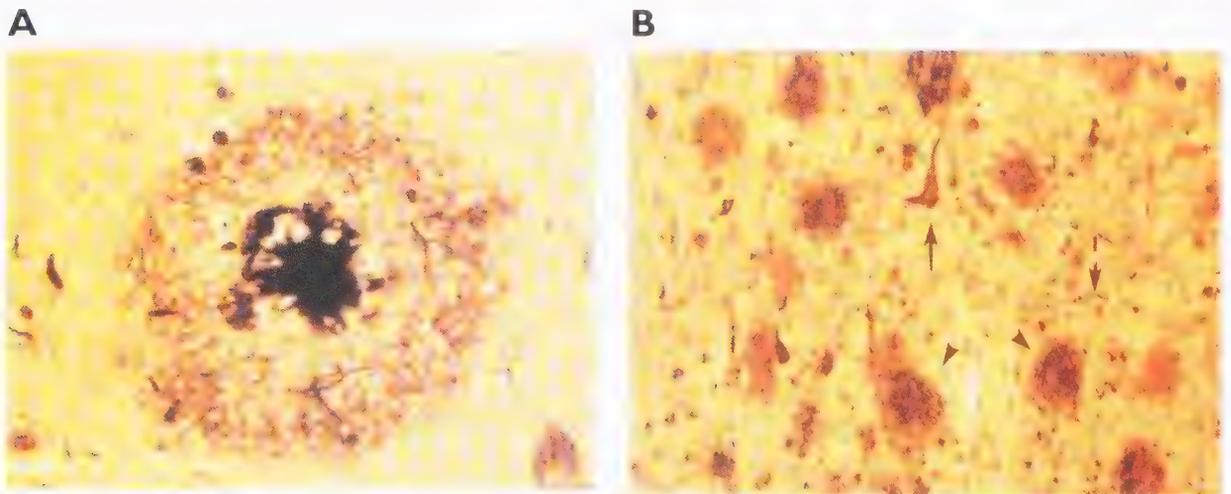


Figura 15-3. **A.** Placas de amiloide en el espacio extracelular nervioso. **B.** Ovillos neurofibrilares intraneuronales.

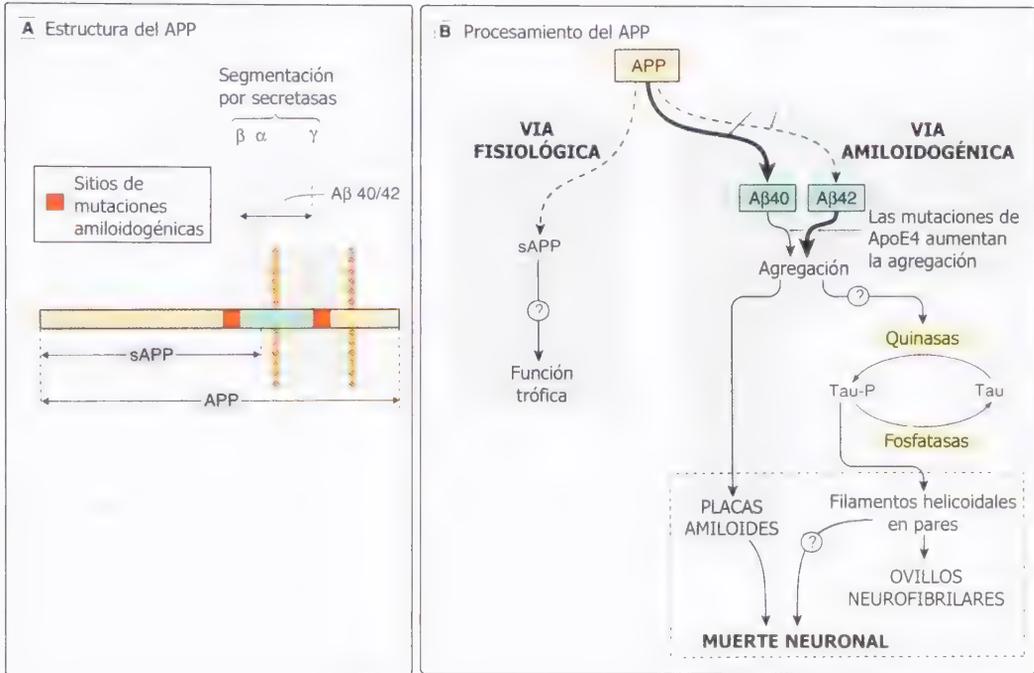


Figura 15-4. Cascada de la producción de β -amiloide a partir de la proteína precursora (APP). En (A) se muestran los sitios de segmentación de la APP por parte de las secretasas. En (B) se muestra la vía de procesamiento normal y la vía de procesamiento patológica por acción de las β - y γ -secretasas, para originar los péptidos amiloides A β 42 y A β 40, cuya agregación promueve la formación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares.

EDUCACIÓN ESPECIAL Y DIFICULTADES DE APRENDIZAJE

En el síndrome de Down, la presencia de un cromosoma 21 extra con sus más de 500 genes y otro material genético propio de ese cromosoma, introduce una modificación con consecuencias reales —aunque variables entre los distintos individuos— sobre la constitución del organismo humano expresada en sus múltiples órganos y sistemas. ¿Qué es lo que se modifica en el cerebro? ¿Cómo lo hace? ¿Qué consecuencias acarrea? Aceptada la innata diversidad de los seres humanos, ¿hay rasgos o perfiles que puedan ser comunes a las personas con síndrome de Down? ¿Cuál es su evolución a lo largo de la vida, cada vez más prolongada? ¿Cómo se relacionan la genética y el ambiente?

El presente tratado da respuesta a estas preguntas, centrándose exclusivamente en la organización cerebral y en las funciones que atañen a los atributos superiores de la vida humana:

- el conocimiento
- la afectividad
- la memoria y el aprendizaje
- la comunicación
- la conducta
- la mente

Sus páginas explican y responden a estas cuestiones, basándose en el conocimiento cada vez más profundo de la neurociencia y de la psicología. Asumen un riesgo evidente: la generalización. Porque nada hay tan impredecible en nuestra biología como el resultado de la actividad del material genético en su interacción con las fuerzas del ambiente. Los perfiles y tendencias que esta obra señala se encuentran basados en evidencias propias y ajenas, bien contrastadas por la literatura científica.

Los autores mantienen diariamente estrecho contacto con la realidad del síndrome de Down desde sus respectivas responsabilidades y vivencias, lo que les permite contemplar con realismo las debilidades y las fortalezas. Por este motivo, a la exposición explícita de los problemas acompañan en esta obra las soluciones que la experiencia cotidiana ha mostrado tener eficacia.

Jesús Flórez es Doctor en Medicina y Cirugía, y en Farmacología. Catedrático de Farmacología (retirado) en la Universidad de Cantabria. Presidente de la Fundación Iberoamericana Down21 y asesor científico de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria. Dirige la "Revista Síndrome de Down", la revista "Síndrome de Down: Vida adulta" y el portal de internet www.Down21.org.

Beatriz Garvía es Licenciada en Psicología, especialista en Psicología Clínica y especialista en Psicoterapia. Trabaja como psicóloga clínica en la Fundación Catalana Síndrome de Down y coordina el Servicio de Atención Terapéutica. Es componente del grupo de trabajo "Psicología y Discapacidad" del Colegio de Psicólogos de Cataluña.

Roser Fernández-Olaria es Doctora en Psicología y Especialista en Neuropsicología Clínica y en Alteraciones del Lenguaje y la Audición. Trabaja en la Fundación Aura de Barcelona, como responsable del Departamento de Neuropsicología y del Programa de Comunicación Eficaz, y participa en el programa de Preparación Laboral y de Formación.



CIENCIAS DE LA EDUCACIÓN PREESCOLAR Y ESPECIAL

General Pardiñas, 95 • 28006 Madrid (España)

Tel.: 91 562 65 24 · 91 564 03 54

clientes@editorialcepe.es • editorialcepe.es

