



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Psicología

**DETERIORO COGNITIVO EN PERSONAS
ADULTAS CON SÍNDROME DE DOWN**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA:

ENRIQUE MANUEL RAMOS GALICIA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. OCTAVIO CÉSAR GARCÍA GONZÁLEZ

REVISORA:

DRA. NATALIA ARIAS TREJO

Ciudad Universitaria, CD. MX. 2019





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Apoyado por PAPIIT IN-304817

Este trabajo fue desarrollado en el Laboratorio de Neurobiología del Síndrome de Down de la Facultad de Psicología de la UNAM y con un apoyo del proyecto PAPIIT-IN304817 “El papel de la trombospondina-1 (TSP-1) en la plasticidad neuronal asociada al síndrome de Down.

Parte de los resultados de este trabajo fueron premiados con el primer lugar en:

XIII Encuentro de Neurociencias en el Pregrado del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez (2017).

Trabajo: “Valoración neuropsicológica y envejecimiento acelerado en personas con síndrome de Down”,

Séptima Reunión Nacional de Investigación en Psicología (2018).

Trabajo: “El envejecimiento y la plasticidad cerebral en personas con síndrome de Down”, presentado en la Séptima Reunión Nacional de Investigación en Psicología

AGRADECIMIENTOS

A mi madre, Norma, por su apoyo incondicional en las decisiones que he tomado hasta el momento, además por todo el amor que me brinda día con día.

A mi padre, Germán, por su apoyo y cariño constante.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad y las herramientas para mi formación académica, social, crítica y personal.

Agradezco al Dr. Octavio García por abrirme las puertas de su laboratorio. También le estaré siempre agradecido por guiarme en mis primeros pasos en el campo de la investigación científica.

Agradezco a la Dra. Natalia Arias Trejo por sus consejos y comentarios que enriquecieron este trabajo, así como mi formación profesional. También le agradezco me permitiera usar el equipo de su laboratorio para obtener datos esenciales en esta investigación.

A mis sinodales, la Dra. Itzel Galán, la Mtra. Isabel Torres y el Dr. Ángel Tovar, ya que sus comentarios ayudaron a enriquecer este trabajo.

A la Mtra. Emma Roth, la Lic. Guadalupe Ruíz, la Lic. Paulina Meléndez, la Mtra. Eréndira Molina y a la Lic. María Rojas, por abrirme las puertas de las instituciones donde brindan servicios a la población con síndrome de Down. Gracias por su confianza y fe en este trabajo.

A mis amigos y amigas que conocí durante la carrera, y también a los que me han acompañado desde antes, por estar conmigo en los buenos y malos momentos. Afortunadamente son demasiados para nombrarlos individualmente, pero ustedes saben quiénes son.

A Ruby Facio y Alexis Miranda, el “team aging”, por todo su apoyo al inicio de este proyecto, pero además por brindarme su amistad que espero conservar por muchos años más.

A mis amigos y compañeros de laboratorio (Arturo, Celeste, Edwin, Jazmín, Luzma, Miroslava, Omar y Sofía), con quienes en conjunto construimos un ambiente agradable de trabajo y siempre nos motivamos mutuamente en nuestros proyectos. Particularmente, entre ellos quiero agradecer a:

- Sofía Guzmán, porque siempre recordaré que cuando llegué al laboratorio ayudaste a hacerme sentir bienvenido y constantemente me has mostrado tu cariño y apoyo.
- Miroslava Peralta, por ayudarme a organizar las mil ideas que me llegaban a la cabeza y por siempre tener un momento para escucharme en momentos difíciles. Además, por ser mi amiga y compañera en diferentes proyectos académicos.
- Omar Cadena, porque en el relativamente poco tiempo que nos conocemos te has convertido en una de las personas más importantes de mi vida. Gracias por siempre estar a mi lado en los buenos y malos momentos, por escucharme y por tus invaluable consejos. Sé que vas a lograr muchas cosas en el futuro y sabes que siempre contarás con mi apoyo.

DEDICATORIAS

Este trabajo se lo dedico a mis padres, ya que sin ellos yo no sería la persona que soy ahora. Siempre me han mostrado su apoyo y cariño constantemente durante toda mi vida y sé que gracias a eso he podido completar esta etapa.

A todas las personas con síndrome de Down y sus familias que participaron en este estudio, ya que este trabajo es para ustedes y sin su apoyo no habría sido posible. Gracias por la confianza y fe en esta investigación.

“El secreto de los pensamientos es, sin duda, una de las obras más maravillosas de Dios. Todo lo demás es explorable, o puede violarse, o reacciona a la química, o puede abrirse con un cuchillo. Pero el pensamiento sólo puede ofrecerse. Es la dignidad máxima del hombre.”

- Mary Renault. *Dos Amigas*.

“Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less.”

- Marie Curie.

“Lock up your libraries if you like; but there is no gate, no lock, no bolt that you can set upon the freedom of my mind.”

- Virginia Woolf. *A Room of One's Own*

Contenido

Resumen.....	10
Introducción.....	11
1. Envejecimiento.....	13
2. Síndrome de Down.....	19
3. Rastreo Visual.....	30
4. Justificación.....	38
5. Objetivos e hipótesis.....	39
6. Método.....	40
7. Resultados.....	49
8. Discusión.....	65
9. Conclusión.....	72
10. Referencias.....	73

Lista de abreviaturas

ADN: Ácido Desoxirribunucleico

APP: Proteína precursora de amiloide

ATP: Adenosin trifostato

βA: β-amiloide

CAMCOG: Examen cognitivo de Cambridge

CAMDEX: Prueba de exploración de Cambridge

DCL: Deterioro cognitivo leve

DI: Discapacidad intelectual

EA: Enfermedad de Alzheimer

ERO: Especies Reactivas de Oxígeno

MMSE: Examen de estado mental breve

Neuropsi-AM: Neuropsi Atención y Memoria

ON: Ovillos Neurofibrilares

PiB: Pittsburg compound B

SD: Síndrome de Down

SNC: Sistema nervioso central.

SOD: Superóxido dismutasa

TNL: Trastorno neurocognitivo leve

VPC: Tarea visual de comparación de estímulos pareados

Resumen

En los últimos años la esperanza de vida de las personas con síndrome de Down (SD) ha incrementado considerablemente, al pasar de los 9 años de edad en el siglo pasado, a más de 60 años en este siglo. Lamentablemente a partir de los 30 años de edad las personas con SD muestran un envejecimiento prematuro, acompañado de declive cognitivo y una alta predisposición a desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA) después de los 40 años de edad. Sin embargo, los estudios enfocados a conocer las etapas iniciales del envejecimiento acelerado en esta población han recibido poca atención. Por lo que el objetivo de esta tesis fue identificar cambios en los procesos cognitivos en personas jóvenes con SD. Una muestra de 35 personas con SD, con un rango de edad de 10 a 45 años, fue reclutada de diversas instituciones para participar en este trabajo. Se realizó un estudio neuropsicológico, utilizando la Prueba de Exploración de Cambridge adaptada a personas con SD y discapacidad intelectual (CAMDEX-DS), el Neuropsi Atención y Memoria (Neuropsi-AM) y el Mini Mental State Examination (MMSE), para comparar el estado cognitivo general durante el envejecimiento de esta población. Además, se hizo una evaluación neurofisiológica por medio de una tarea de preferencia a la novedad utilizando un rastreador visual. Los resultados muestran que las personas con SD presentan un declive en habilidades lingüísticas y de memoria conforme incrementan su edad cronológica, sin embargo, funciones como atención, praxis y percepción permanecen relativamente estables. Los resultados neurofisiológicos sugieren que el declive cognitivo observado es debido a un proceso de envejecimiento típico y no a deterioro patológico. Los datos obtenidos muestran que hay una alteración diferencial en distintos dominios cognitivos durante el envejecimiento. Estos resultados tienen implicaciones para el trabajo clínico y terapéutico con la población con SD y en la detección temprana del envejecimiento patológico.

Palabras clave: Síndrome de Down, envejecimiento, enfermedad de Alzheimer, CAMDEX-DS, deterioro cognitivo

Introducción

El envejecimiento es un proceso natural, asociado con declive funcional. Este proceso está vinculado a cambios fisiológicos en el cuerpo, debido al paso del tiempo, que afectan el desarrollo de la vida diaria. En las últimas décadas, los estudios sobre envejecimiento han cobrado importancia debido a un aumento notable en la edad de la población mundial.

Los cambios fisiológicos que ocurren durante el envejecimiento van acompañados de un declive en las funciones cognitivas. Estos cambios pueden ser debidos a alteraciones en el sistema nervioso central (SNC) (Oh et al., 2011). Por ejemplo, algunos trabajos han reportado modificaciones en estructuras corticales y subcorticales, como disminución de volumen cortical e hipocampal (Daugherty, Hirsiger, Mérillat, Jäncke & Seidler, 2015; Jäncke, Merillat, Liem y Hänggi, 2015), y alteraciones en la actividad cerebral (Dumas, 2015), las cuales podrían explicar el declive de las habilidades cognitivas, como memoria visual, velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva (Schmitter-Edgecombe & Parsey, 2014), en la mediana edad y en la vejez (Lehert et al., 2015). Si los cambios son de una magnitud tal que afectan la salud y la funcionalidad cotidiana, se considera que la persona atraviesa por un proceso de envejecimiento patológico, como la enfermedad de Alzheimer (EA) (Chételat et al., 2012). Sin embargo, hay funciones que pueden conservarse casi intactas, como lenguaje, vocabulario y memoria procedimental (Harada, Natelson & Triebel, 2013).

El síndrome de Down (SD), es la principal aneuploidia autosomal en la población humana y causa genética de discapacidad intelectual a nivel mundial (Sierra, Navarrete, Canún, Reyes & Valdés, 2014). Las personas con SD tienen alteraciones neurológicas desde el nacimiento (Ferreira-Vasques & Lamônica, 2015), lo cual se asocia con dificultades en lenguaje, funciones ejecutivas y velocidad de procesamiento de información (Pritchard, Kalback, McCurdy & Capone, 2015), que en su conjunto pueden vincularse con los diversos grados de discapacidad intelectual característica de esta población.

Por décadas, se consideró que las personas con SD tenían una esperanza de vida corta. Sin embargo, como resultado en una mejora en los cuidados médicos y psicológicos, la expectativa de vida de los individuos con SD se ha incrementado drásticamente al pasar en promedio de los 9 años de edad en 1929 (Oliver & Hollard, 1986), a 60 años en 2002 (Yang,

Rasmussen & Friedman, 2002). Lamentablemente, los individuos que sobrepasan los 30 años de edad muestran un envejecimiento acelerado (Devenny, Krinsky-McHale, Sersen & Silverman, 2000) y desarrollan marcadores neuropatológicos y clínicos de la EA, como la presencia de placas amiloideas en el cerebro y la pérdida de memoria (Mann, 1988; Teipel & Hampel, 2006). Esto complica el cuidado por parte de los padres o tutores, lo que afecta directamente el desarrollo de una vida independiente en la edad adulta, por lo que es necesario buscar estrategias que permitan identificar, desde etapas tempranas, el envejecimiento prematuro y desarrollo de la EA en personas con SD. En este trabajo se buscó identificar cambios en los procesos cognitivos como indicadores de envejecimiento temprano en una población mexicana con SD.

1. Envejecimiento.

El envejecimiento es un fenómeno que ha preocupado a los seres humanos por milenios ya que todos pasamos por él. El envejecimiento ha sido definido como un proceso de declive funcional y progresivo de los organismos con el tiempo, el cual, es probablemente es causado por el deterioro simultáneo de varias funciones celulares y funcionales que están interconectadas (Kauppila, Kauppila & Larsson, 2017), afectando diversos órganos y sistemas del individuo. Los cambios a nivel molecular y celular sobre los tejidos y funcionamiento del organismo se conocen como senescencia, y la suma de estas alteraciones se conoce como vejez (Longo, Mittleldorf & Skolachev, 2005).

El estudio del envejecimiento ha tomado importancia en los últimos años, debido a las proyecciones a futuro sobre el incremento de la edad en la población mundial. Se estima que el 23% de las enfermedades para las cuales se solicita mayor atención en centros de salud son las que aquejan principalmente a las personas mayores de 60 años (Prince et al., 2015). En 2013, la población en ese rango de edad era de 841 millones de personas, y se estima que para 2050 este sector estará conformado por más de 2 billones de personas, representando al 21% de la población total (Chatterji, Byles, Cutler, Seeman & Verdes, 2015). Estas estimaciones han hecho que se incremente el interés en la investigación en el campo de la gerontología. Sin embargo, los mecanismos involucrados en el envejecimiento no han sido totalmente esclarecidos.

1.1 Envejecimiento cognitivo.

En los seres humanos se han descrito diversos rasgos asociados al envejecimiento, como: la aparición de arrugas, canas, debilidad y atrofia musculoesquelética (Dawson & Dennison, 2016), así como una mayor tendencia a tener enfermedades como diabetes, hipertensión, cáncer y enfermedades neurodegenerativas (Kennedy, Loeb & Herr, 2012).

Desde el punto de vista cognitivo, durante el envejecimiento humano se observa una disminución de las habilidades intelectuales, mientras que en un proceso de envejecimiento patológico se presentan alteraciones neurológicas (Dumas, 2015; Lehert, Villaseca, Hogervorst, Maki & Henderson, 2015).

Los cambios asociados al envejecimiento normal y patológico pueden relacionarse con cambios macroanatómicos en el SNC. Por ejemplo, Jäncke, Mérillat, Liem & Hänggi (2015), observaron pérdida de materia gris en adultos mayores, así como una disminución en el volumen de estructuras subcorticales como núcleo accumbens, globo pálido, putamen, núcleo caudado y tálamo. Mientras que Daugherty, Bender, Raz & Ofen (2016), reportaron un decremento en volumen hipocampal, sin embargo, esta disminución en hipocampo no ocurre de manera general y uniforme, sino que cada una de sus regiones se ve atrofiada de manera diferencial, por ejemplo, el *cornu ammonis* y giro dentado pierden materia gris rápidamente, mientras que el subículo no presenta alteraciones aparentes. Otros trabajos han encontrado una disminución del volumen y grosor cortical en adultos mayores sanos (Oh, Madison, Villeneuve, Markley & Jagust, 2014), así como un decremento de volumen en corteza motora primaria y disminución de materia gris y blanca en el cerebelo (Koppelmans, Hirsiger, Mérillat, Jäncke & Seidler, 2015).

Los cambios en la morfología del SNC pueden asociarse con alteraciones en la función cerebral. Por ejemplo, en estudios con Resonancia Magnética Funcional (RMf), se ha observado un incremento en la actividad en regiones frontales (Dumas, 2015). También se han encontrado dos patrones consistentes de cambio en la activación cerebral asociados a la edad: un patrón de mayor reclutamiento frontal bilateral en adultos mayores, y un patrón de menor actividad en regiones posteriores occipito-temporales (Davis, Dennis, Daselaar, Fleck & Cabeza, 2008). Adicionalmente los cambios en la estructura cerebral pueden inducir cambios en funciones cognitivas. Aunque las habilidades cognitivas se modifican a lo largo de la vida, se observa un declive de éstas en la mediana edad y en la etapa de vejez (Lehert et al., 2015). Por ejemplo, Schmitter-Edgecombe & Parsey (2014), encontraron que adultos mayores sanos tenían un peor desempeño en tareas que involucran memoria visual, fluidez visual y velocidad de procesamiento al compararlos con adultos jóvenes. De forma similar, Koppelmans et al., (2015) encontraron declive en funciones motoras no asociado a alteraciones musculoesqueléticas. Sin embargo, no todas las funciones decaen durante el envejecimiento. En este sentido, se han propuesto los conceptos de inteligencia fluida y de inteligencia cristalizada. En la inteligencia fluida se encuentran las funciones cognitivas que son más propensas a sufrir deterioro con el paso del tiempo durante el envejecimiento, las cuales se estima se van deteriorando a una tasa de 0.02 desviaciones estándar cada año a

partir de los 30 años (Harada, Natelson & Triebel, 2013). Entre ellas se puede encontrar la velocidad de procesamiento de información, razonamiento conceptual, memoria, fluidez y flexibilidad cognitiva. Por otro lado, la inteligencia cristalizada hace referencia a las funciones que se deterioran muy poco durante el envejecimiento, y se estima que decaen con una tasa de 0.02 a 0.003 desviaciones estándar por año a partir de los 60 años (Harada et al., 2013). Entre estas habilidades cristalizadas se encuentran las funciones visoespaciales, lenguaje, vocabulario y memoria procedimental.

Esto sugiere que los cambios cognitivos y funcionales que se observan en el envejecimiento típico podrían asociarse a cambios en la estructura macroanatómica del SNC.

1.3 Envejecimiento patológico

El envejecimiento patológico puede definirse como aquellos cambios durante el proceso de envejecimiento que alteran la salud de las personas mayores y atentan contra su funcionamiento cotidiano o su integridad física (Dumas, 2015).

Reisberg y colaboradores propusieron en 1980 el concepto de Deterioro Cognitivo Leve (DCL, Petersen et al., 2014), para referirse a una mayor alteración en las funciones cognitivas durante el envejecimiento típico, pero sin llegar a cumplir los criterios para considerarlo una demencia. En la quinta edición del Manual Diagnóstico para Enfermedades Mentales (DSM-V) de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), el DCL es denominado Trastorno Neurocognitivo Leve (TNL). Se considera que una persona tiene TNL si cumple con los siguientes criterios: 1) tener alteraciones subjetivas en procesos cognitivos, reportados por el paciente y/o un familiar, y también objetivas, valoradas a través de una evaluación cognitiva, 2) mostrar un funcionamiento social y de la vida diaria preservado, 3) tener alteraciones en uno o más dominios cognitivos y 4) que la persona no cumple con los criterios diagnósticos para demencia u otra alteración neurológica (APA, 2014).

El riesgo de desarrollar DCL o TNL se incrementa conforme aumenta la edad cronológica (Fig. 1. Knopman & Petersen, 2014) y puede presentar alteraciones en 6 dominios cognitivos: aprendizaje y memoria, funcionalidad social, lenguaje, funciones

visoespaciales, atención y funciones ejecutivas (Sanford, 2017). Dependiendo de sus síntomas, se puede clasificar como amnésico o no amnésico, o como de un dominio o multidominio (Petersen et al., 2014). La etiología del DCL es diversa, y puede involucrar a la enfermedad vascular, trastornos neurológicos o incluso el propio proceso de envejecimiento. Sin embargo, se ha llegado a estimar que entre el 5% y 10% de los casos de DCL evolucionan en algún tipo de demencia. La demencia se define como un síndrome causado por la pérdida progresiva de funciones cognitivas, que también se asocia a cambios conductuales (Ardila & Roselli, 2007). A pesar de tener diferentes etiologías, el principal tipo de demencia es la Enfermedad de Alzheimer (EA. Knopman & Petersen, 2014; Pandya, Clem, Silva & Woon, 2016).

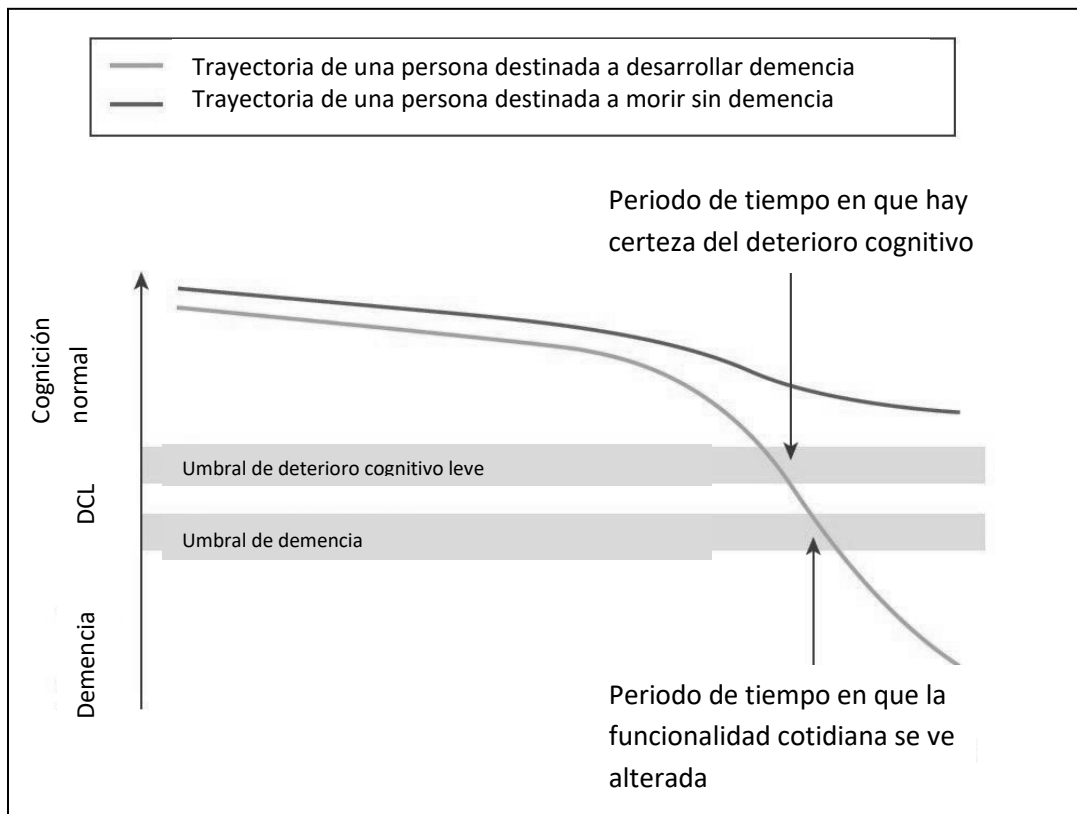


Fig. 1. Evolución del Deterioro Cognitivo Leve (DCL). En la gráfica se observa el nivel de funcionamiento cognitivo en función del tiempo. A la mitad del eje de funcionamiento cognitivo, se encuentra el punto en el cual se considera a una persona con DCL, así como el momento en que pasa a considerarse como demencia. La línea oscura representa la trayectoria de vida de una persona que está destinada a morir sin demencia. En un envejecimiento típico el funcionamiento cognitivo decae, pero se estabiliza y nunca entra en el rango de DCL. Mientras que la línea clara representa a una persona que está destinada a desarrollar algún tipo de demencia. Gráfica modificada de Knopman & Petersen, (2014).

1.4. Enfermedad de Alzheimer

La EA fue descrita por primera vez en 1906 por Alois Alzheimer, cuya paciente, Auguste D. de 51 años de edad, presentaba paranoia, problemas de memoria y celos extremos con su esposo. Además, al final de su vida, Auguste gritaba constantemente sin ninguna razón particular (Morley, 2004). La EA es un trastorno neurodegenerativo, cuyos rasgos neuropatológicos son la presencia de ovillos neurofibrilares (ON) conformados de proteína tau hiperfosforilada, y las placas seniles extracelulares compuestas de proteína amiloide en conformación β (β A) (Ye, Tai & Zhang, 2012). El principal factor de riesgo para padecer la EA es la edad, ya que hay mayor incidencia y prevalencia en personas mayores de 65 años (Alzheimer's Association, 2013).

Se estima que alrededor de 24 millones de personas en el mundo padecen EA (Reitz & Mayeux, 2014). En México, más de 350,000 personas se encuentran afectadas, y mueren cada año 2030 pacientes (Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía [INNN], 2017).

Actualmente no existe cura para la enfermedad y el tratamiento es paliativo. Las personas con EA viven entre 2 y 20 años después del diagnóstico (INNN, 2017). Lo anterior ha hecho que muchos equipos de trabajo alrededor del mundo traten de conocer más acerca de la enfermedad, dadas las proyecciones a futuro que van de la mano con el envejecimiento general de la población.

1.4.1. Rasgos cognitivos y neuropsicológicos de la enfermedad de Alzheimer

Alteraciones anatómicas en regiones particulares del SNC pueden determinar el perfil cognitivo de la EA. Estos cambios comienzan en lóbulo temporal medial, hipocampo, amígdala y corteza entorrinal (Peña-Casanova, Sánchez-Benavidez, de Sola, Manero-Borrás & Casals-Coll, 2012). Estas estructuras son esenciales para la adquisición y evocación de nueva información, y su alteración podría explicar los problemas de memoria episódica descritos en la EA (Chételat et al., 2012; Weintraub, Wicklund & Salmon, 2012). Los problemas en memoria episódica pueden ser evaluados utilizando aprendizaje de listas de palabras, con una evocación posterior libre o con claves semánticas (Weintraub et al.,

2012). En este sentido, Burnham et al., (2016), encontraron que tener marcaje de β A usando *Pittsburgh compound B* (PiB), un indicador de la neuropatología de la EA, se asociaba a problemas de memoria episódica, incluso antes de ser diagnosticado con EA. Además, las personas que presentaban neurodegeneración y niveles más altos de β A se asociaban con más déficits mnésicos, y tuvieron mayor riesgo de ser diagnosticados con EA. De esto se puede concluir que los déficits en esta habilidad cognitiva son un buen marcador temprano de la EA.

Otras habilidades cognitivas que se ven afectadas en la EA son: las alteraciones en funciones ejecutivas, consideradas marcadores tempranos de la enfermedad (Barandiaran, 2011; Weintraub et al., 2012), problemas de lenguaje, asociados a nominación, fluidez semántica pero no fonológica, y comprensión a nivel sintáctico, semántico o metafórico (Peña-Casanova et al., 2012), los cuales se han asociado a deterioros en memoria semántica (Weintraub et al., 2012). También se ha encontrado que hay problemas en praxis construccional y visoespacialidad en etapas medias y tardías de la EA (Weintraub et al., 2012), y problemas en memoria visual etapas tempranas de la enfermedad (Peña-Casanova et al., 2012). Las dificultades en tareas visoespaciales son consideradas como predictores tempranos de la EA (Edwards, Balldin, Hall & O'Bryant, 2014).

Por otro lado, y de manera relevante para este trabajo, se ha demostrado que la incidencia de EA se incrementa en población con síndrome de Down (Head, Powell, Gold & Schmitt, 2012; Sinai et al., 2018).

2. Síndrome de Down

El síndrome de Down (SD), fue descrito por primera vez en 1866 por John Langdon Down, e identificado como una trisomía en el cromosoma 21 por Jérôme Lejeune en 1959 (García, Marcial-Tlamintzi & Castillo-Ignacio, 2016). El SD puede ser originado por tres mecanismos: 1) la trisomía regular, provocada por una no disyunción de los cromosomas durante la gametogénesis, lo cual genera tres copias del cromosoma 21. Esta variante se presenta en el 92-95% de los casos, 2) la translocación, en la cual un segmento del cromosoma 21 se adhiere a algún otro cromosoma, usualmente el 22 o el 14. Esta ocurre en el 3-4% de los casos y 3) el mosaico o mosaicismo, en la cual la triplicación de cromosomas ocurre posterior a la fecundación, lo cual hace que la persona tenga células con material genético euploide y otras tengan la trisomía. Esta variante solamente explica el 1-2% de los casos. El SD es la primera causa genética de discapacidad intelectual (DI), a nivel mundial, presenta una incidencia de 1 de cada 691 nacimientos vivos (Hobson-Rohrer & Samson-Fang, 2013). En México, se estima una prevalencia nacional de 3.73 personas con SD por cada 10,000 habitantes (Sierra, Navarrete, Canún, Reyes & Valdés, 2014).

El SD presenta rasgos fenotípicos característicos, entre los cuales se encuentran la braquicefalia, raíz nasal deprimida, piel excesiva en la nuca, orejas pequeñas, protrusión lingual y ojos rasgados (García et al., 2016). A su vez, este síndrome también se ve acompañado de diversas alteraciones fisiológicas, como problemas congénitos de corazón, dificultades gastrointestinales, inmunodeficiencia, desórdenes metabólicos, hipotonía muscular, alteración en reflejos primitivos y problemas neurológicos (Ferreira-Vasques & Lamônica, 2015; Stagni, Giacomini, Emili, Guidi & Bartesaghi, 2018). Las personas con SD presentan alteraciones en el SNC que incluyen un menor peso cerebral, menor volumen del lóbulo frontal, temporal, cerebelo y tallo, mientras que los ventrículos cerebrales muestran un mayor tamaño (Annus et al., 2017; Barone, Arena, Head, Butterfield & Perluigi, 2018). También se observan alteraciones en la neurogénesis y migración neuronal (Stagni et al., 2018). Estas alteraciones podrían estar asociadas al fenotipo cognitivo, caracterizado por DI leve a moderada, así como dificultades en lenguaje expresivo, planeación motora, coordinación y velocidad de procesamiento (Pritchard, Kalback, McCurdy & Capone, 2015). Sin embargo, también presenta fortalezas relativas de

habilidades viso-perceptuales y comunicación no verbal (Baddeley & Jarrold, 2007; Barrón-Martínez, Pérez-Peredo & Arias-Trejo, 2016; Edgin, Pennington & Mervis, 2010). Además de estas características, el SD presenta un envejecimiento acelerado y una alta predisposición a desarrollar la EA, lo cual representa un reto para el cuidado de las personas con este síndrome (Malt et al., 2013).

2.1. Desarrollo cognitivo en el síndrome de Down.

Las personas con SD tienen un menor volumen cerebral general, alteraciones en sustancia blanca, así como diferencias estructurales en lóbulo temporal y frontal comparadas con personas con desarrollo típico (DT) (Grieco et al., 2015). Lo anterior se ha asociado con el fenotipo de DI y un retraso en el desarrollo de las funciones cognitivas. Por ejemplo, Pereira et al., (2013), hallaron que los bebés con SD presentan un retraso de uno a cuatro meses en el desarrollo motor durante el primer año de vida al ser comparados con infantes con DT. También se han observado dificultades en el desarrollo de la atención, las cuales persisten hasta llegar a la edad adulta (Grieco et al., 2015).

Se han encontrado déficits específicos en la adquisición del lenguaje en esta población, lo cual se ha relacionado con el loop fonológico de acuerdo al modelo de Baddeley y Jarrold de la memoria de trabajo (Brock & Jarrold, 2005; Lafranchi, Baddeley, Gathercole & Vianello 2012). En este sentido, se ha visto que personas con SD hispanohablantes de una edad mental de alrededor de los 3 años, cuentan con un menor vocabulario expresivo que sus pares con DT (Barrón-Martínez, Pérez-Peredo & Arias-Trejo, 2016). También se han observado dificultades para adquirir las reglas gramaticales, sintácticas y morfológicas del español (Arias-Trejo & Barrón Martínez, 2017).

En cuanto a funciones ejecutivas, se ha reportado un declive en tareas de planeación, organización, inhibición y memoria de trabajo durante la adolescencia al compararse con la etapa de la niñez (Loveall, Conners, Tungate, Hahn & Osso, 2017). A pesar de esto, también se ha reportado que la memoria de trabajo visoespacial logra desarrollarse sin problemas al nivel de la edad mental (Grieco et al., 2015).

Lo anterior muestra que las funciones cognitivas en personas con SD tienen un desarrollo diferente al de las personas con DT desde etapas tempranas de la vida. Esto también se verá reflejado en los cambios que ocurren en la etapa adulta.

2.2. Envejecimiento en personas con síndrome de Down

Debido a mejoras en los cuidados médicos y a los avances en tratamientos para sus enfermedades congénitas, en los últimos años se ha ido incrementando la esperanza de vida de las personas con SD. A principios del siglo XX, las personas con SD tenían una esperanza de vida menor a los 10 años, en la actualidad se estima que pueden llegar a la edad de 60 años (Presson et al., 2013; ver Fig. 2).

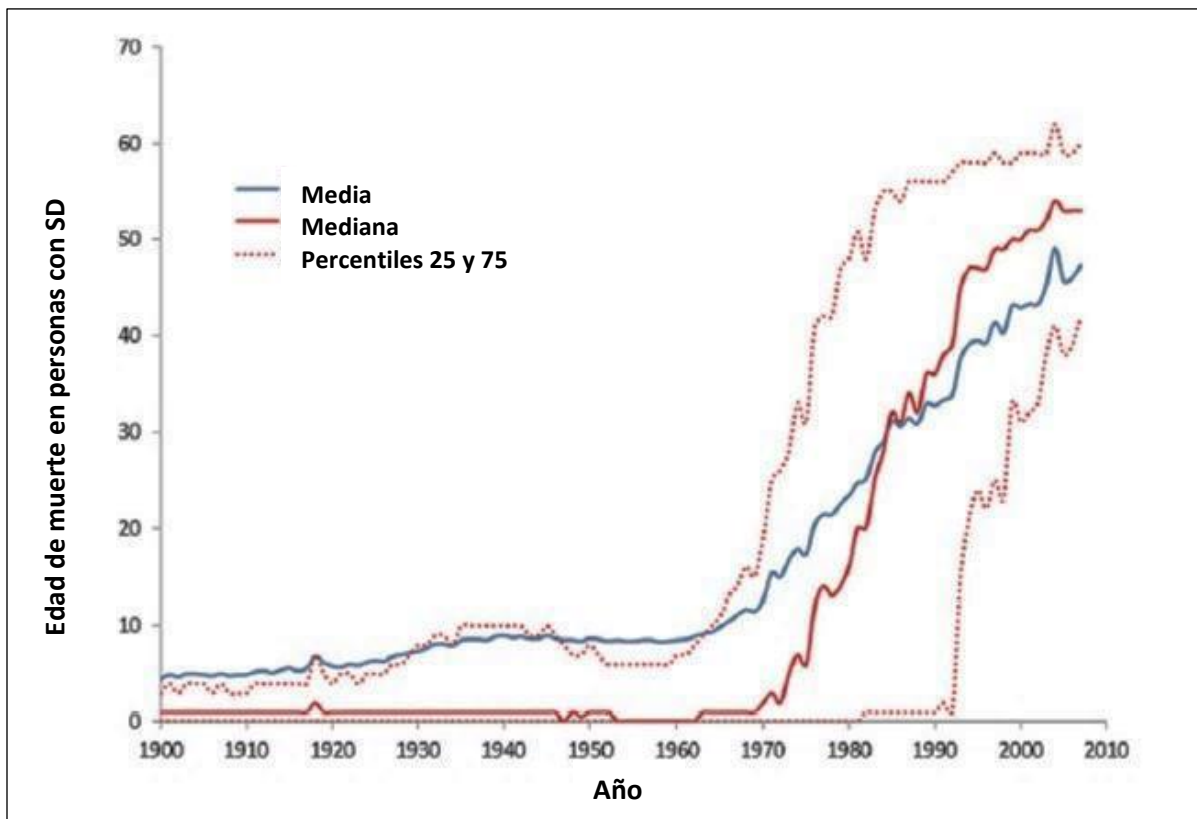


Fig. 2. Edad promedio de muerte en población con síndrome de Down en Estados Unidos. Se muestran los cambios en la edad de muerte de las personas con SD. La línea roja representa la mediana, la azul la media y las líneas punteadas representan los percentiles 25 y 75. Modificado de Presson et al., (2013).

Sin embargo, los adultos con SD presentan rasgos fenotípicos de envejecimiento en etapas tempranas de su vida, tales como arrugas prematuras, encanecimiento del cabello, hipogonadismo, menopausia temprana, hipotiroidismo y declive en la función inmune (Horvath et al., 2015). También se ha observado un acortamiento de telómeros, un indicador molecular de envejecimiento, el cual ocurre con mayor rapidez en personas con SD comparadas con aquellas con DT (Jenkins et al., 2017). Esto sugiere la expresión de un fenotipo de envejecimiento acelerado (Horvath et al., 2015). El envejecimiento en el SD va acompañado de cambios neurológicos y cognitivos (Ballard, Mobley, Hardy, Williams & Corbett, 2016), entre los cuales destaca un mayor riesgo de padecer demencia tipo Alzheimer.

2.3 Mecanismos implicados en el envejecimiento del SD

El envejecimiento prematuro que acompaña a las personas con SD puede estar asociado a diversos mecanismos celulares (Horvath et al., 2015). Existen dos hipótesis principales para tratar de explicar este fenotipo (Bartley et al., 2012). La primera es la hipótesis conocida como “dosis-gen”, la cual indica que los rasgos de envejecimiento acelerado observados se deben a que las proteínas de los genes del cromosoma 21 se encuentran triplicados y, por tanto, incrementan la síntesis de éstas. Entre los genes más estudiados al respecto está el gen para la superóxido dismutasa-1 (*SOD1*), que tiene relación con la producción de Especies Reactivas de Oxígeno (ERO's); el gen para la enzima seorin/treonin quinasa de actividad dual (*DYRK1A*), que tiene relación con el proceso de fosforilación de la proteína tau y el gen de la Proteína Precursora de Amiloide (*Amyloid Precursor Protein, APP*), que es la precursora de las placas de β A. En relación con esta hipótesis se ha observado que el β A comienza a formar placas seniles alrededor de los 20 años, cosa que no ocurre en las personas con DT (Teller et al., 1996). El segundo mecanismo implica la hipótesis de la inestabilidad genética, la cual sugiere que la sobreexpresión de genes, sin importar su función, lleva a la disrupción de la homeostasis celular, alterando así la actividad de otros cromosomas (Bartley et al., 2012). En este sentido, se ha demostrado que la sobreexpresión de genes codificantes y RNA's no

codificantes puede ser una causa de alteraciones en diferentes funciones celulares y procesos del desarrollo, aunque no estén ligados directamente con el cromosoma 21 (Antonarakis, 2016).

En concordancia con las teorías de envejecimiento por radicales libres, se sabe que las personas con SD presentan una sobreproducción de ERO's mitocondriales desde edades tempranas (Barone et al., 2018; Busciglio et al., 2002, Jovanovic, Clements & McLeod, 1998), y alteraciones en las proteínas involucradas en el metabolismo mitocondrial, afectando la función de este organelo celular (Cenini et al., 2014).

2.4. Envejecimiento Cognitivo en el SD

Como se mencionó anteriormente, el proceso de envejecimiento en personas con SD está asociado con cambios a nivel biológico, sin embargo, al igual que en el envejecimiento típico, las personas con SD muestran cambios cognitivos en diferentes áreas, como las siguientes:

Memoria

Krinsky-McHale y Silverman (2013) sugieren que los procesos de memoria episódica permanecen relativamente bien conservados durante el envejecimiento de las personas con SD, y que esta memoria sólo se ve afectada cuando la persona ya entra en un proceso de demencia. En contraste, Blok, Scheirs y Thijm (2016), proponen que la memoria episódica, es la primera función cognitiva que decae con el envejecimiento en SD, encontrando problemas en población menor a los 30 años. Otros autores señalan que el inicio del deterioro patológico está marcado por declives en memoria explícita, memoria de codificación tanto verbal como visual y lenguaje receptivo (Ballard, Mobley, Hardy, Williams & Corbet, 2016; Hartley et al., 2017). La memoria visual y visoespacial es considerada como una fortaleza relativa en el SD; sin embargo, algunos trabajos han demostrado que esta habilidad puede verse afectada con el envejecimiento (Yang, Connors & Merrill, 2014).

Lenguaje

Las habilidades de lenguaje en el SD se encuentran mejor conservadas, a lo largo de la vida con respecto al nivel de funcionamiento base, (Head, Silverman, Patterson & Lott, 2012), sin embargo, en un estudio longitudinal se demostró que las habilidades lingüísticas en las personas con SD son las primeras en presentar déficits junto con cambios en la personalidad (Arvio & Luostarinen, 2016). En este estudio también se observó que la comprensión del lenguaje es la parte más afectada. Ballard et al., (2016) concuerdan en que el lenguaje receptivo es de las funciones que sufren cambios en etapas tempranas del envejecimiento. Algunos reportes han encontrado cambios en la fluidez y en expresión verbal, pero no en comprensión verbal en personas adultas con SD, pero que no muestran signos de EA (Ghezze et al., 2014; Hartley et al., 2017). Lo anterior podría indicar que los cambios en fluidez y expresión verbal ocurren independientes del deterioro cognitivo patológico.

Funciones Ejecutivas

De manera general, las funciones ejecutivas presentan un declive en población con SD, probablemente por la rápida degeneración de lóbulos frontales, asociada a la pérdida de materia blanca en corteza prefrontal (Edgin, Clark, Massand & Karmiloff-Smith, 2015; Fjell et al., 2014), así como a las alteraciones en el estriado y en corteza del cíngulo anterior (Annus et al., 2016; Annus et al., 2017). En este sentido algunos trabajos han encontrado déficits en memoria de trabajo, planeación, inhibición, fluidez semántica y fonológica (Ghezze et al., 2014; Sabbagh & Edgin, 2016).

Atención

Varios autores concuerdan en que la atención es un proceso que tiene un declive muy marcado en el envejecimiento en la población con SD (Arvio & Luostainen, 2016; Ghezze, et al., 2014; Head, Silverman, et al. 2012). No obstante, hay otro trabajo donde no

se observó declive en el desempeño de tareas de atención en participantes mayores a 40 años (Hartley et al., 2017).

Cambios conductuales y de la personalidad

Los cambios en la personalidad y en habilidades de la vida diaria son considerados uno de los primeros signos de un proceso neurodegenerativo asociado a la demencia (Nieuwenhuis-Mark, 2009). Las personas con SD muestran cambios en su comportamiento, como mayor frecuencia de conductas aberrantes (llorar, gritar, hacer berrinches, golpear, etc.), deterioro de habilidades del autocuidado (bañarse, alimentarse solos, realizar compras de forma independiente, etc.) y aislamiento social (Arvio & Loustarinen, 2016; Ghezzi et al., 2014; Hartley et al., 2017; Head et al., 2011; Head, Silverman et al., 2012; Krinsky-McHale & Silverman, 2013). Sin embargo, esto no parece ser el primer cambio que ocurre en toda la población adulta con SD, ya que algunos autores sugieren que los cambios de personalidad y conducta podrían aparecer cuando el proceso de demencia ya está asentado, y los déficits en memoria episódica se presentarían antes de estos cambios (Block, Scheirs & Thijm, 2016). Otros autores sostienen que los cambios conductuales no pueden ser un marcador o predictor del desarrollo de demencia ya que aún se desconoce mucho del envejecimiento normal en esta población (Dekker et al., 2015), y muchas conductas aberrantes, pueden ser sólo parte del envejecimiento típico en personas con SD.

2.5. Demencia en SD

El progreso del deterioro cognitivo en los adultos con SD es parecido al de la EA (Nieuwenhuis-Mark, 2009). Algunos estudios sugieren que la prevalencia de demencia en personas con SD es de un 10% entre adultos de 30-39 años, y esta se incrementa sustancialmente conforme la edad avanza, hasta llegar a más del 85% después de los 65 años (Dekker et al., 2015; Hon, Hupport, Holland & Watson, 1999; Prasher, Farooq & Holder, 2004; Sinai et al., 2016; Zigman et al., 2013). En el Reino Unido, la edad promedio del diagnóstico de EA en personas con SD es a los 55.8 años, con promedio de supervivencia posterior al diagnóstico de 3.7 años (Sinai et al., 2018).

Debido a la gran cantidad de ERO's y la expresión de marcadores neuropatológicos de EA que presentan las personas con SD, resulta complicado separar cuáles son los efectos del envejecimiento “natural” sobre el estado cognitivo, y cuáles ocurren debido a las alteraciones fisiopatológicas. Se ha discutido si verdaderamente la triplicación del gen APP tiene relación con la aparición de demencia y el perfil cognitivo, ya que en un trabajo no se encontró evidencia de sobreexpresión de la proteína β A (Argellati et al., 2006). Sin embargo, en estudios de caso se ha visto que personas con trisomía parcial, que no incluye el segmento con el gen APP, no desarrollan rasgos fisiopatológicos de EA, incremento en estrés oxidativo, producción de ERO's, ni declive cognitivo severo (Doran et al., 2017).

En estudios de neuroimagen, se ha encontrado una relación estrecha entre la acumulación de placas de β A y el deterioro cognitivo en esta población, relacionado además con alteraciones como adelgazamiento cortical (Annus et al., 2016; Hartley et al., 2014; Hartley et al., 2017). Este incremento en acumulación de β A es dependiente de edad (Head et al., 2018).

Aún no se tiene claro dónde comienza la aparición de placas de β A. Hartley et al., (2017), encontraron una mayor unión de PiB en corteza del cíngulo anterior, corteza parietal, precuneus y estriado. Por otro lado, Annus et al., (2016), describen etapas de deposición β A que comienzan con el estriado, corteza prefrontal dorsolateral, corteza del cíngulo, corteza prefrontal ventral y lóbulo parietal superior. Estos autores también señalan que las últimas regiones donde aparece la fisiopatología son el tálamo, corteza parahipocampal y amígdala. En ambos estudios la media de edad de los participantes era mayor a los 35 años. En estudios *postmortem* se ha detectado fisiopatología de EA en edades menores a los 30 años en lóbulo temporal (Lemere et al., 1996) y en corteza (Teller et al., 1996).

El diagnóstico de Alzheimer en población con SD es muy complicado, tanto en el ámbito clínico como en investigación, ya que aún no se cuentan con pautas específicas para ello (Nieuwenhuis-Mark, 2009). También es complicado separar el efecto de la DI sobre el funcionamiento previo, el envejecimiento y la progresión de la EA (O’Caoimh, Clune & Molloy, 2013). Estas dificultades se pueden ver reflejadas durante la evaluación neuropsicológica debido a que aún no se cuenta con muchas baterías estandarizadas y

adaptadas para evaluar a la población con SD, lo cual puede llevar a errores de medición y resultados contradictorios.

2.6. Valoración neuropsicológica en personas con SD

Debido a la dificultad para separar los efectos del envejecimiento cognitivo y la discapacidad intelectual en personas con SD, resulta complicado interpretar los datos obtenidos por medio de pruebas neuropsicológicas. Algunos autores han aplicado pruebas que se han diseñado para evaluar a personas con DT en población con SD. Algunas de estas pruebas son:

Escalas de Inteligencia de Weschler (WPPSI, WISC y WAIS). Estas baterías tienen como objetivo obtener el coeficiente intelectual de los participantes. Constan de diferentes subpruebas agrupadas en 4 índices: comprensión verbal, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento y razonamiento perceptual. Las escalas Weschler han sido utilizadas ampliamente en la investigación y el trabajo clínico con pacientes con SD desde la niñez hasta la vejez (Ghezzi et al., 2014; Hartley et al., 2017; Head et al., 2011; McPaul, Walker & McKenzie, 2016).

Evaluación Neuropsicológica del Desarrollo (NEPSY). El NEPSY se diseñó para conocer el desarrollo cognitivo de niños y adolescentes con DT. Diversas subpruebas de la batería NEPSY se han utilizado para explorar rasgos de memoria, atención, motricidad y lenguaje en personas con SD adultas (Firth et al., 2018; Hartley et al., 2017).

Batería Automatizada para la Evaluación Neuropsicológica de Cambridge (CANTAB). Es una batería con diferentes pruebas neuropsicológicas que puede ser aplicada a través de medios electrónicos, como tabletas o computadoras, y que ha mostrado tener una alta sensibilidad para detectar cambios en el funcionamiento cognitivo. Por otro lado, diversos tests incluidos en el CANTAB se han utilizado para valorar diferentes rasgos cognitivos en personas con SD (Edgin et al., 2010; Edgin, Pennington & Mervis, 2010; Firth et al., 2018).

Test de Vocabulario en Imágenes Peabody (PPVT). Este test permite conocer el nivel de desarrollo de la comprensión lingüística en niños pequeños con DT. También se ha

utilizado para conocer el nivel de desarrollo de lenguaje en población con SD desde la niñez y adolescencia, hasta la adultez y vejez, debido a sus problemas específicos en esta área (Hartley et al., 2014; Hartley et al., 2017; Lanfranchi, Baddeley, Gathercole & Vianello, 2012; Loveall, Channell, Phillips, Abbeduto & Conners, 2016).

La dificultad de realizar una evaluación neuropsicológica en personas con SD, ha promovido la adaptación de diferentes escalas y cuestionarios para conocer el funcionamiento de esta población en su vida cotidiana. Algunas de las escalas más utilizadas son la Escala de Conducta Adaptativa de Vineland (*Vineland Adaptive Behavior Scale*, VABS) (Ghezzi et al., 2014; Hartley et al., 2014; Tsao, Kindelberg, Fréminville, Touraine, & Bussy., 2015), el Cuestionario de Demencia para personas con discapacidad intelectual (*Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons*, DMR) (Coppus et al., 2012) y la Escala de Demencia para Síndrome de Down (*Dementia Scale for Down Syndrome*, DSDS) (Hartley et al., 2014), por mencionar algunas.

Se ha tratado de crear baterías y pruebas para la evaluación neuropsicológica en el ámbito clínico y de investigación que tomen en cuenta el funcionamiento inicial de la población con DI. Una de estas es la Batería de Pruebas Cognitivas de Arizona (*Arizona Cognitive Test Battery*, ACTB), la cual fue creada por Edgin et al., (2010) para la valoración cognitiva de las personas con SD. Esta batería toma muchas de sus subpruebas del CANTAB, por lo que también se aplica a través de un medio electrónico. Ha sido ampliamente utilizada en la valoración cognitiva de personas con SD (Edgin et al., 2010; Edgin, Español & Nadel, 2012; Sinai, Hassiotis, Rantell & Strydom., 2015).

Para la valoración cognitiva en población adulta con SD y la detección de demencia se diseñó el “CAMDEX-DS”, que se basa en la Prueba de Exploración de Cambridge (CAMDEX), la cual valora trastornos mentales en la vejez, e incluye el Examen Cognitivo de Cambridge (CAMCOG), usado para la valoración neuropsicológica en personas mayores. El CAMDEX-DS fue creado por Ball, Holland, Huppert, Treppner & Dodd (2006), para la valoración cognitiva de personas adultas con SD y DI de otra etiología. Esta batería ha sido adaptada para su uso en población hispanohablante (Esteba-Castillo et al., 2013). El CAMDEX-DS ha sido utilizado en diversas investigaciones (Annus et al., 2016; Annus et al., 2017; Ball et al., 2006; Cole et al., 2017; O’Caoimh et al., 2013; Zeilinger, Stiehl & Weber, 2013). En estudios que utilizan el CAMDEX-DS, se ha encontrado una

correlación negativa entre el marcaje utilizando PiB y los puntajes en el CAMCOG-DS (Annus et al., 2016; Cole et al., 2017) sugiriendo que a mayor marcaje del compuesto β A hay un peor desempeño en la evaluación cognitiva CAMCOG-DS. Sin embargo, en otro estudio donde solamente se incluyeron participantes con SD sin EA, no se encontró relación entre mayor marcaje de PiB y el puntaje en el CAMCOG-DS (Annus et al., 2017) sugiriendo que el puntaje total del CAMCOG-DS es sensible para diferenciar entre personas que presentan un deterioro cognitivo patológico, y aquellas que, a pesar de tener mayor marcaje de PiB aún no padecen demencia. En un estudio longitudinal con adultos con SD se encontró una correlación negativa entre el subtest de reconocimiento de objetos del CAMCOG-DS y el volumen de materia blanca adyacente al núcleo caudado izquierdo (Pujol et al., 2018). En otro trabajo, se encontró una fuerte relación entre el puntaje del CAMCOG y el *Mini Mental State Examination* (MMSE) (Hon et al., 1999). Estos estudios muestran que la batería CAMDEX-DS es una herramienta confiable para su uso en la detección del deterioro cognitivo patológico en población con DI adulta, particularmente en personas con SD.

3. Rastreador visual

El rastreador visual es una herramienta por medio de la cual se sigue el movimiento de los ojos para inferir procesos cognitivos. Se puede analizar la mirada o los movimientos oculares. Debido a que diferentes regiones cerebrales se ven involucradas en el control de los movimientos oculares, el rastreador visual se ha convertido en un importante apoyo en el diagnóstico de diferentes enfermedades neurológicas (Bedell & Stevenson, 2013), y en la investigación sobre el funcionamiento del SNC (Ebenholtz, 2009).

De acuerdo a Eckstein, Guerra-Carrillo, Miller y Bunge (2017), los estudios oculomotores proveen un modelo ideal para estudiar la relación entre mecanismos cerebrales y conducta, debido a que cuentan con una alta resolución temporal (milisegundos). Además, permiten a los participantes moverse con mayor libertad, lo cual otorga validez ecológica. Muchos rastreadores son portátiles y de fácil instalación, lo que permite llevarlos a diferentes ambientes. Por último, el proceso de calibración es veloz, lo que reduce el tiempo de evaluación y evita el cansancio de los participantes.

3.1. Envejecimiento y rastreo visual.

El rastreo visual se ha usado como un intento de encontrar marcadores conductuales o fisiológicos que señalen el declive cognitivo asociado al envejecimiento típico y/o patológico. En este sentido, se han desarrollado investigaciones alrededor de dos tipos de medidas: movimientos oculares y preferencia de mirada hacia estímulos novedosos.

3.1.1. Movimientos oculares

Los globos oculares se mueven para ajustar la imagen dependiendo de los movimientos de la cabeza (Kowler, 2011) y están controlados por los pares craneales (Ebenholtz, 2001). Las sácadas son movimientos rápidos que permiten colocar una imagen en la fóvea de manera rápida para mejorar el procesamiento de un estímulo en particular (Ebenholtz, 2001). Para realizar una sácada se requiere de la actividad de los colículos superiores (Kowler, 2011). También se ha asociado a los campos oculares frontales con la

planeación de la ejecución y dirección de las sácadas (Awh, Armstrong & Moore, 2006). Los movimientos sacádicos pueden ocurrir ante un estímulo saliente o que entre repentinamente en el campo visual. Una antisácada es un movimiento complejo, en el cual se inhibe la sácada automática hacia un estímulo y se realiza otra sácada hacia el hemisferio visual opuesto; las antisácadas se asocian con actividad frontal, parietal y de ganglios basales (Crawford et al., 2005).

El equipo de Crawford y colaboradores ha realizado diferentes investigaciones para identificar el rol de los movimientos sacádicos y antisacádicos en el envejecimiento y la aparición de EA (Crawford et al., 2005; Crawford, Devereaux, Highman & Kelly, 2015; Crawford & Highman, 2014), demostrando que las personas con EA tienen más dificultades para inhibir la sácada inicial al presentar un estímulo y para generar una antisácada que controles sanos de su grupo de edad y controles jóvenes. Los adultos mayores sanos realizan sácadas menos precisas hacia un objetivo, comparados con adultos jóvenes, pero tienen un mejor desempeño que los pacientes con EA. En otro estudio se encontró que participantes con EA tuvieron mayor latencia para realizar una sácada hacia un objetivo, comparados con adultos mayores sanos (Crawford et al., 2015) y se ha argumentado que los errores observados en el paradigma de antisácadas en casos de demencia tipo Alzheimer se deben a fallas en el control inhibitorio (Crawford & Highman, 2016). Por otro lado, los errores inhibitorios en la tarea de antisácadas pueden diferenciar a participantes con EA de personas que tienen enfermedad de Parkinson, controles jóvenes y adultos mayores (Crawford et al., 2013), lo cual se ha asociado con la memoria de trabajo espacial. En otra investigación, se encontró que una mayor latencia en la realización de movimientos sacádicos hacia un objetivo, se asocia con un peor desempeño en el MMSE (Bylsma et al., 1995).

Si bien los paradigmas diseñados para producir sácadas y antisácadas han mostrado un buen nivel de sensibilidad para distinguir los efectos del envejecimiento típico de aquellos causados por demencia, se enfrentan ante la complejidad de las instrucciones de la tarea, así como a tiempos de evaluación relativamente altos. Por esto podrían no ser tan efectivos al valorar a personas con dificultades en la comprensión de lenguaje o que presenten algún daño neurológico severo. Estas dificultades son solventadas por los paradigmas de preferencia de mirada.

3.1.2. Preferencia de mirada

En el caso de estos paradigmas, el interés no está en los movimientos oculares *per se*, sino en ubicar en qué parte del campo visual se concentra la mirada del participante. Para esto, se consideran las fijaciones como el tiempo durante el cual una persona observa un estímulo sin mirar hacia otro (Kowler, 2011). Las fijaciones se usan para calcular el tiempo de mirada hacia una ubicación y se cree que reflejan la atención que se presta a un estímulo y el tiempo requerido para procesarlo (Eckstein et al., 2017).

En un principio los estudios sobre el tiempo de fijación, se realizaban con grabaciones mientras que el participante miraba hacia dos o más estímulos en un cierto periodo de tiempo. Posteriormente, dos o más jueces valoraban de manera subjetiva el resultado. En la actualidad, el uso de los rastreadores permite tener un análisis fino del reflejo córneo, lo que se traduce en una mayor objetividad, validez y sensibilidad para identificar el punto hacia el cual está mirando un participante, con mejor resolución espacial y temporal (Aslin & McMurray, 2004).

El mantenimiento de una fijación se asocia a la actividad de diferentes regiones cerebrales. Se ha demostrado que los campos oculares frontales participan en la planeación y dirección de una sácada previa a una fijación (Awh et al., 2006), mientras que los colículos superiores frontales mantienen la fijación inhibiendo sácaras largas (Kowler, 2011). De igual forma, los colículos superiores frontales apoyan en la generación de microsácaras, que son movimientos oculares menores a 12'-15' que ocurren al realizar una fijación. Estas microsácaras modifican el procesamiento visual que se realiza en V1 y V4 (Kowler, 2011).

Un paradigma de fijación de mirada utiliza la preferencia a la novedad. Esto hace referencia a que los organismos tienden a mirar durante más tiempo a estímulos novedosos que a aquellos que ya sean familiares. La preferencia a la novedad puede tener explicaciones ecológicas y evolutivas, debido a que la consecuencia de un objeto nuevo es incierta y desconocida, por lo tanto se requiere encontrar objetos novedosos para preparar diversas respuestas ante ellos (Ghazizadeh, Griggs & Hikusaka; 2016). La preferencia a la novedad se encuentra conservada en diferentes especies, como ratones, ratas, monos y seres

humanos (fig. 3), y se ha asociado a estructuras como el lóbulo temporal inferior, corteza perirrinal e hipocampo (Ghazizadeh, Griggs & Hikusaka, 2016).

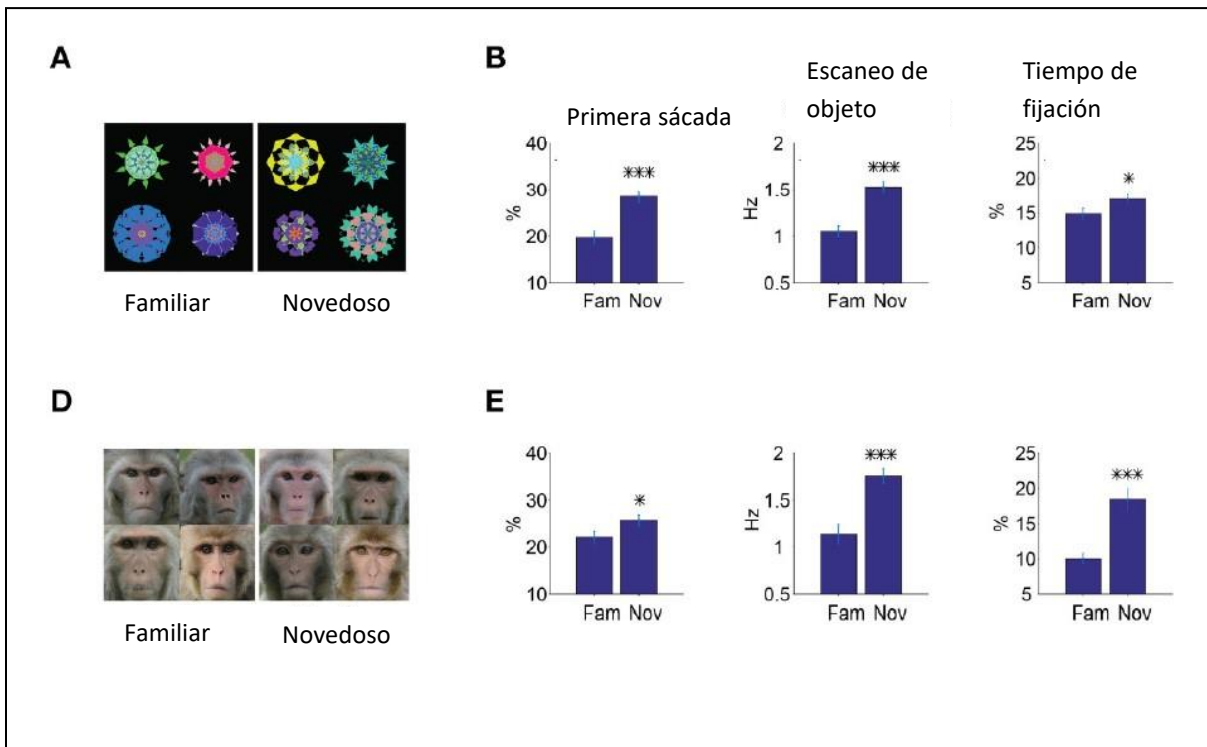


Fig 3. La preferencia a la novedad está conservada en diferentes especies. Se presentan resultados de un estudio de preferencia a la novedad en primates no humanos, mostrando estímulos abstractos (A) o rostros (D). En las gráficas se indican los datos para la primera sácada, escaneo de los objetos o tiempo de fijación (B y D). Modificado de Ghazizadeh et al., (2016).

Aunque no se tiene claro a qué procesos cognitivos se puede asociar la preferencia a la novedad, se piensa que los estímulos novedosos son salientes por sí mismos, lo cual implica que atraen el foco de atención en un proceso tipo *bottom-up* de manera automática (Ghazizadeh et al., 2016; Snyder, Blank & Maesulek, 2008; Theeuwes, 2010). Por otro lado, hay autores que proponen que la atracción hacia estímulos novedosos es producto de la memoria declarativa, que permite distinguir lo que ya se conoce de lo que aún no. Este argumento se ve apoyado al observar que lesiones en el hipocampo afectan la preferencia a

la novedad (Hannula et al., 2010; Hyde & Crnic, 2002; Manns, Stark & Squire, 2000; Smith & Squire, 2008). Otro proceso que se ve involucrado es la memoria de trabajo visoespacial, ya que permite retener por cortos periodos de tiempo la información sobre la ubicación en el espacio de estímulos repetidos, y se ha visto que tiene una relación importante con los procesos de atención selectiva visoespacial, involucrados en el foco atencional que se dirige hacia los objetos en el campo visual (Luck & Vogel, 2013; Theeuwes, Kramer & Irwin, 2011).

La preferencia a la novedad ha sido estudiada en humanos por medio de un rastreador visual aplicando la tarea visual de comparación de estímulos pareados (*Visual Paired-Comparison task*, VPC). En esta tarea se presentan dos estímulos al mismo tiempo, que pueden ser iguales o diferentes y, después de un intervalo inter-estímulo de duración variable, se presenta nuevamente uno de esos estímulos acompañado de una imagen nueva. En la tarea se suele contabilizar el tiempo que dura la fijación hacia el estímulo nuevo y al repetido para compararlos. Además, suele calcularse un índice de preferencia al estímulo novedoso, que indica la proporción de tiempo total que se mantuvo la fijación en la imagen nueva. El paradigma VCP presenta diversas ventajas, como no requerir una respuesta motora explícita (Hannula et al., 2010), no requiere instrucciones ni entrenamiento y también es viable de usarse en participantes con poca comprensión y/o producción de lenguaje (Crutcher et al., 2009). Además, el efecto de observar más tiempo a estímulos nuevos ocurre sin que los sujetos tengan consciencia de él (Ryan, Althoff, Whitlow & Cohen, 2000).

La preferencia a la novedad ha sido utilizada para estudiar el proceso de envejecimiento típico y patológico en seres humanos. Ryan, Leung, Turk-Browne y Hasher (2007), observaron que adultos mayores sanos miran por más tiempo a escenas novedosas, teniendo un desempeño similar al de contrapartes jóvenes, aunque los primeros presentaban dificultades cognitivas, como problemas de inhibición y formación de relaciones entre objetos. De manera similar, Smith y Squire (2008), reportaron que adultos mayores y adultos jóvenes sanos observaron durante más tiempo a escenas novedosas que a repetidas, algo que no ocurrió en pacientes con problemas amnésicos. Resultados similares han sido encontrados en adultos y adultos mayores (Manns, Stark & Squire, 2000).

En el caso del envejecimiento patológico, se han visto cambios en el patrón de preferencia a la novedad en participantes con EA. En el trabajo de Daffner y colaboradores (2001), pacientes con EA probable mostraron una menor amplitud de la P3, un marcador de detección de la novedad, ante la presentación de estímulos visuales novedosos comparados con participantes control. Crutcher et al., (2009), encontraron que la tarea VPC ayuda a discriminar entre personas que tienen DCL y personas sanas, debido a que las primeras no muestran el patrón de preferencia a la novedad. En otra investigación, Zola, Manzanares, Clopton, Lah y Levey (2013), hallaron que la tarea VPC predice de manera sensible, con 3 años de anticipación, cuándo una persona sana desarrollará DCL y cuándo una persona con DCL pasará a tener EA. En otro trabajo, se logró que un software aprendiera a clasificar a participantes como sanos, con DCL o EA en base a su desempeño en la tarea VPC con una alta sensibilidad y especificidad (Lagun, Manzanares, Zola, Buffalo & Agichtein, 2011). Más recientemente, Whitehead et al., (2018) observaron una correlación directa entre el puntaje en la Evaluación Cognitiva de Montreal, un test de screening para identificar participantes con alteraciones cognitivas y demencia, y el desempeño en la tarea VPC; además observaron que 4 pacientes con EA probable tuvieron un peor desempeño en la tarea VPC.

Chau, Herrmann, Eizenman, Chung y Lanctôt (2015), modificaron la tarea VPC para poder valorar aspectos de atención selectiva visual, así como de memoria de trabajo visoespacial. En este paradigma, en vez de presentar sólo dos estímulos, se presentan 4 y dos momentos diferentes de intervalo inter-estímulo (N-Back). Usando esta tarea, los autores fueron capaces de diferenciar entre participantes adultos mayores sanos y personas con AD, y el desempeño en esta versión modificada de la prueba VPC correlacionó significativamente con los resultados del MMSE (Fig. 4).

Estos trabajos, en su conjunto, demuestran que el uso de paradigmas de tiempo de fijación pueden ser utilizados para la investigación en envejecimiento normal y patológico.

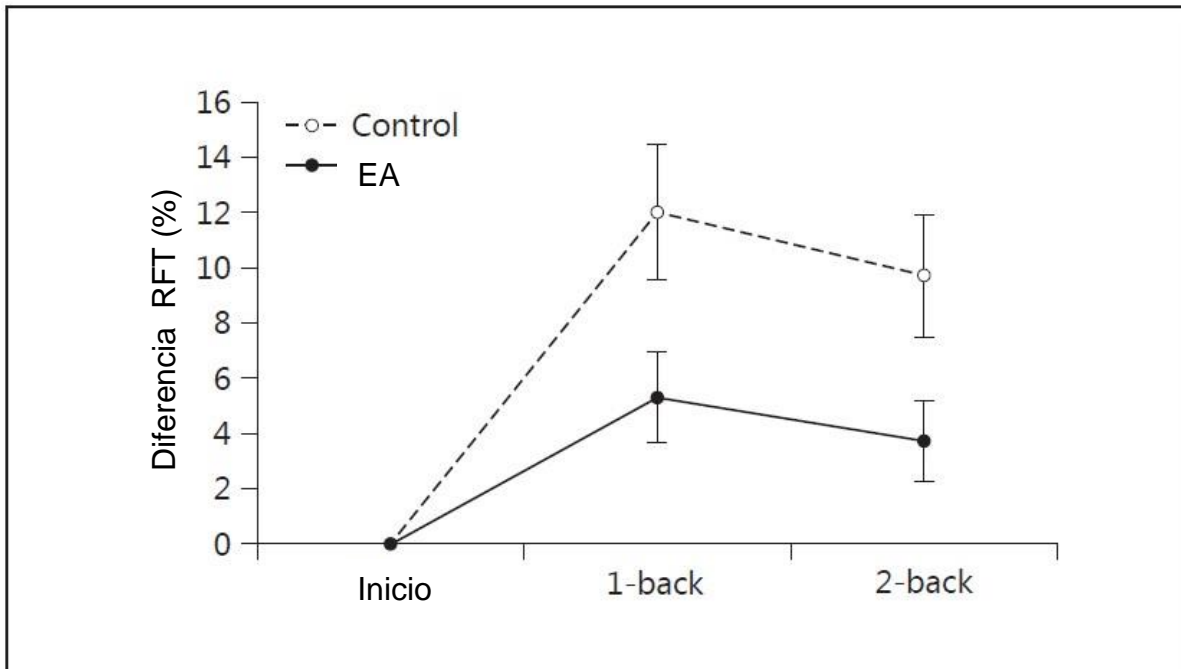


Fig. 4. Preferencia a la novedad en la versión modificada de la tarea VPC. En la gráfica se presentan los datos obtenidos por Chau, et al., (2015) en su versión N-back de la tarea VPC. Se muestra que las personas mayores sanas (Control) tienen un índice de preferencia a la novedad más alto que sus contrapartes con Alzheimer (AD), en ambos momentos N-back. Figura modificada de Chau, et al., (2015).

3.2.Síndrome de Down y rastreo visual.

A pesar de que las personas con SD tienen una alta incidencia de dificultades visuales, se ha logrado realizar investigación sobre preferencia visual. Miranda y Fantz (1973), observaron diferencias en el tiempo de observación a diferentes estímulos entre infantes con DT e infantes con SD. Esto se adjudicó a diferencias en procesos perceptuales. Utilizando rastreo visual con aparatos con base al reflejo córneo, se ha logrado estudiar el

desarrollo del lenguaje (Paterson, 2001), habilidades de número (Abreu-Mendoza & Arias-Trejo, 2015) y atención visual (usando un paradigma *odball*) en población con SD (Angulo-Chavira, García & Arias-Trejo, 2017).

Investigaciones sobre la preferencia a la novedad en personas con trisomía 21 mostraron que infantes con SD tienen un sesgo hacia estímulos novedosos alrededor de los 5 a 8 meses de edad, mientras que sus contrapartes con DT lo hacen entre los 2 y 4 meses (Miranda & Fantz, 1974). Este resultado podría deberse al retraso en el desarrollo perceptual de esta población. Sin embargo, una vez adquirida la preferencia por los estímulos nuevos, las personas con SD tienen un desempeño muy similar al de sujetos controles. En modelos animales de SD también se ha encontrado la presencia del sesgo a la novedad (Fernández & Garner, 2007, 2008), así como preferencia a la novedad espacial y de objeto en ratones Ts65Dn envejecidos, que son modelo de SD y EA (Hyde & Cinic, 2002).

Estos antecedentes sugieren que el rastreo visual parece ser una herramienta útil para el estudio del envejecimiento en personas con trisomía 21.

Por lo que en el presente trabajo se trató de conocer los cambios cognitivos por los cuales atraviesan las personas con SD, y que podrían asociarse al envejecimiento prematuro por medio de evaluaciones neuropsicológicas y neurofisiológicas.

4. Justificación

El SD es la principal causa genética de discapacidad intelectual y tiene una alta incidencia y prevalencia en México y el mundo (Presson et al., 2013; Sierra et al., 2014;). Debido a los avances en los cuidados médicos, se ha logrado incrementar la esperanza de vida de las personas con SD (Presson et al., 2013), lo cual conlleva una serie de retos para el cuidado y promoción de la salud de esta población en la vida adulta y la vejez (Malt et al., 2013).

Las personas con SD tienen mayor riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer, con una prevalencia de hasta el 85% de la población después de los 65 años (Dekker et al., 2015; Hon et al., 1999; Prasher et al., 2004; Sinai et al., 2016; Zigman et al., 2013), lo cual afecta negativamente su calidad de vida. A pesar de esto, aún no existe un consenso sobre los signos y síntomas iniciales de esta enfermedad en esta población, ni el cómo distinguir los cambios del deterioro cognitivo normal del patológico. (Nieuwenhuis-Mark, 2009; O’Caoimh et al., 2013). Por lo anterior, resulta importante investigar las diferencias en el funcionamiento cognitivo en personas con SD de distintas edades, para tratar de identificar momentos cruciales en el desarrollo y envejecimiento cognitivo que permitan brindar una mejor atención en los servicios de salud a esta población y a sus familias.

5. Objetivos e hipótesis

5.1 Objetivo general

Identificar diferencias en grupos de personas con SD que se encuentran en distintas etapas del desarrollo cognitivo que puedan ser indicadores de envejecimiento temprano en esta población.

5.2 Objetivos específicos

I) Identificar los procesos cognitivos que se ven más afectados durante el envejecimiento de las personas con SD.

II) Identificar los procesos cognitivos que se mantienen durante el envejecimiento de las personas con SD

III) Conocer si existen cambios en habilidades de la vida diaria en personas con SD que se asocian al proceso de envejecimiento.

IV) Aportar datos que ayuden en la comprensión del proceso de envejecimiento acelerado en SD y su posible relación con el desarrollo de la EA.

V) Explorar el uso del rastreador visual como una herramienta que ayude a predecir cambios asociados al envejecimiento en personas con SD.

5.3 Hipótesis

H₁. Las personas con SD presentarán un declive cognitivo desde etapas tempranas

H₀. Las personas con SD no presentan un declive cognitivo en edades tempranas, el declive sólo se encontrará en adultos con SD.

H₂. Cambios en conducta y en habilidades de la vida diaria están asociados al declive cognitivo.

H₀. Los cambios en la conducta y en habilidades de la vida diaria son independientes del declive cognitivo.

6. Método

Este fue un estudio cuantitativo no experimental, de corte transversal de tipo correlacional.

6.1. Participantes

Participaron 35 personas con SD, con un rango de edad de entre 10 años 11 meses y 45 años y 10 meses ($M=22.8$, $DE=8.09$. 15 hombres y 20 mujeres). La variante de SD de los participantes se obtuvo por medio de reporte parental. Los criterios de inclusión de los participantes fueron: 1) no tener algún trastorno neurológico, discapacidad visual o auditiva, 2) que completen todas las sesiones de evaluación neuropsicológica, 3) estar asistiendo a la escuela, en caso de los menores de edad y 4) haber tenido una escolaridad de al menos 15 años en el caso de los mayores de edad. Los participantes fueron reclutados por medio de una base de datos de exparticipantes de otros estudios del Laboratorio de Psicolingüística de la UNAM, a través de una campaña por redes sociales usando la página del Laboratorio de Neurobiología del Síndrome de Down, por medio de instituciones de asistencia pública o privadas que brindan servicios a población con SD (CISEE A.C., Ruga Korpo y CTDUCA) y a través de eventos públicos conmemorativos como el día mundial del síndrome de Down celebrado en la Ciudad de México. Se excluyeron a 4 participantes debido a que tenían expresión verbal muy pobre y era imposible entender lo que querían decir. Los participantes incluidos fueron divididos en tres grupos con el fin de identificar cambios en diferentes momentos del desarrollo. El grupo joven (A) incluyó a participantes de entre 10 y 19 años de edad ($n= 13$, $M= 15.76$ años, $DE= 3.13$). El grupo adulto joven (B) incluyó a los participantes en un rango de edad de 20 y 29 años de edad ($n=13$, $M= 23.23$, $DE= 2.27$). El grupo de adultos (C) incluyó a personas de entre 30 y 45 años de edad ($n=9$, $M= 35.11$, $DE=5.13$).

6.2. Materiales

6.2.1 Estudio Neuropsicológico

a) Instrumentos

CAMDEX-DS

La prueba de exploración CAMBRIDGE para la valoración de los trastornos mentales en adultos con SD o DI (CAMDEX-DS), permite realizar una valoración del estado cognitivo de una persona con DI, e identificar posibles signos de alteraciones neurológicas o psiquiátricas. Esta prueba está validada y estandarizada para población con discapacidad intelectual hispanohablante (Esteba-Castillo et al., 2013). Para este trabajo, se modificaron algunos ítems de la prueba para adaptarlos al entorno sociocultural mexicano, tal como lo señala el manual. El CAMDEX-DS está compuesto por tres elementos:

1. Entrevista CAMDEX-DS al cuidador primario. Esta entrevista se divide, a su vez, en dos partes: en la primera parte se busca conocer el nivel de funcionamiento previo máximo de la persona con discapacidad. En la segunda parte se indaga sobre alteraciones en habilidades de la vida diaria, de autocuidado y personalidad. También se incluyen “ítems” para profundizar sobre la salud mental y física de la persona con discapacidad.
2. Entrevista clínica con la persona con discapacidad. Esta entrevista permite conocer si existen síntomas de trastornos neurológicos o psiquiátricos directamente con el participante.
3. Evaluación cognitiva CAMCOG-DS. El CAMCOG-DS fue adaptado directamente de la evaluación cognitiva de Cambridge (Cambridge Cognitive Examination, CAMCOG), la cual es un instrumento que permite valorar diferentes funciones cognitivas ante la sospecha de demencia en adultos mayores. Incluye subpruebas para evaluar Orientación, Lenguaje, Memoria, Atención, Praxis, Pensamiento Abstracto y Percepción (Ball, Holland, Huppert et al., 2006).

Neuropsi Atención y Memoria

Esta batería fue construida a partir de datos con población mexicana e hispanoamericana (Ostrosky-Solís, et al., 2003), y busca conocer el desempeño de los

participantes en tareas de procesos específicos de atención y memoria de diferentes modalidades (verbal o visoespacial). Las subpruebas utilizadas fueron: Dígitos en progresión, dígitos en regresión, curva de memoria espontánea, memoria verbal en sus componentes de evocación espontánea, por claves y de reconocimiento, detección visual, cubos en progresión, cubos en regresión y detección de dígitos. La prueba ha sido aplicada previamente en poblaciones con EA (Matioli y Caramelli, 2012) y adultos mayores sanos (Gómez-Pérez y Ostrosky-Solís, 2006).

Mini Mental State Examination (MMSE)

El MMSE, es una prueba que permite realizar un tamizaje para conocer, de manera rápida y muy general, el estado cognitivo del participante. Esta prueba se ha utilizado antes en personas adultas mayores (Franco-Marina, et al., 2010; Ostrosky-Solís, López-Arango y Ardila, 2000), personas con EA (Pradier, et al., 2014) y población con SD (Hon, et al., 1999; O’Caoim, et al., 2013; Zeilinger, et al., 2013). Se utilizó el MMSE para obtener una medida general del estado cognitivo de los participantes con una prueba que ya sea muy utilizada en el país, con la finalidad de observar si su uso es viable en la población con SD.

b) Procedimiento

Se citó a los participantes en la Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) o en la institución o fundación de procedencia. Todas las sesiones se llevaron a cabo en un cuarto sin distractores y con buena iluminación. Se comenzó la primera sesión con la lectura y firma del consentimiento informado por parte del padre o madre de familia o del cuidador legal de la persona con SD. Se obtuvo el consentimiento verbal de las personas con SD para participar en el estudio. Una vez firmado el consentimiento, se procedió con la entrevista estructurada CAMDEX-DS con el cuidador primario. En algunos casos, esta entrevista tuvo que realizarse telefónicamente debido a falta de tiempo del cuidador, sin embargo, esta estrategia está permitida por el manual de la prueba (Esteba-Castillo, et al., 2013). Cada pregunta incluye un método de puntuación donde se otorga un 0 en caso de que el informante no observe dificultades para

la ejecución de una tarea y un 1 cuando sí existen problemas. De manera adicional, en caso de existir deficiencias, se otorga a un 0 si la personas con SD siempre las ha padecido u otra puntuación, ya sea 1 o 2, dependiendo si el cambio es considerado como leve o moderado.

Las evaluaciones neuropsicológicas se realizaron en dos sesiones diferentes para evitar el agotamiento de los participantes. La primera sesión comenzó después de realizar la entrevista con el cuidador primario y se aplicó la prueba CAMCOG-DS. En la segunda sesión se aplicaron el MMSE y las tareas del Neuropsi atención y memoria. Las subpruebas del Neuropsi siempre fueron aplicadas en el siguiente orden: dígitos en progresión, dígitos en regresión, curva de memoria espontánea, detección visual, cubos en progresión, cubos en regresión, detección de dígitos y evocación espontánea, por claves y de reconocimiento. Se procuró que el tiempo entre ambas sesiones de evaluación no fuera de más de 1 semana. La duración aproximada de cada una de las sesiones de evaluación fue de una hora.

Después, en una tercera sesión se realizó la tarea en el rastreador visual. Hubo ocasiones en que por falta de tiempo del cuidador primario, se en la segunda sesión se aplicó el MMSE, Neuropsi y la tarea en el rastreador visual. Cuando esto ocurrió, se daba un periodo de descanso de aproximadamente 15 minutos entre la evaluación neuropsicológica y el rastreo visual.

6.2.2 Rastreador visual

Se utilizó un equipo de rastreo visual Tobii X2-30, conectado a un monitor de computadora de 23 pulgadas marca Tobii con alta resolución. El equipo permite realizar un seguimiento de los movimientos de los globos oculares, dilatación pupilar y fijación de mirada de forma precisa y no invasiva a través de un lector infrarrojo que es reflejado en la córnea y permite conocer la ubicación y posición del ojo. El rastreador fue controlado por medio del software Tobii Studio 3.4.5, instalado en una computadora con un monitor independiente al de Tobii X2-30. La programación de la tarea que se presentó a los participantes fue ejecutada por medio del programa Tobii Studio. En la Figura 5 se puede observar un esquema sobre el funcionamiento del rastreador visual.

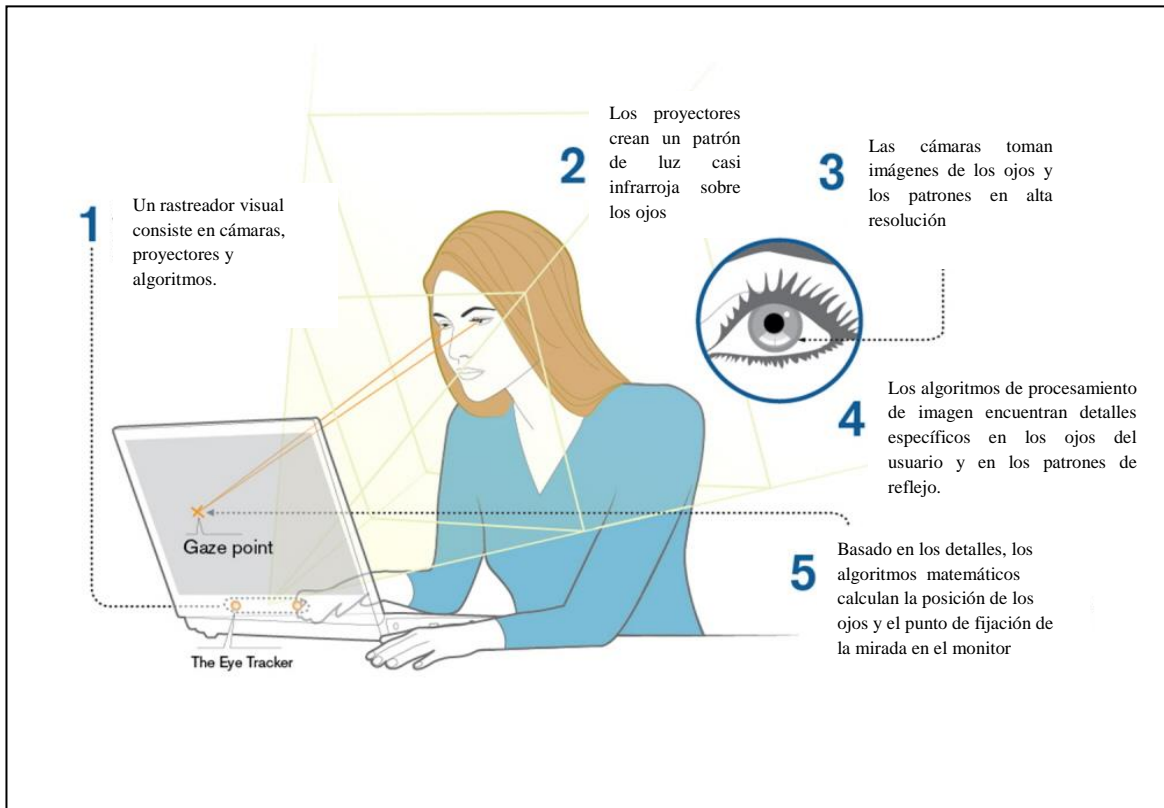


Figura 5. Esquema del funcionamiento de un rastreador visual. Modificado de Tobii AB (2018)

a) Diseño de la tarea en rastreo visual

La tarea se diseñó de acuerdo a la utilizada por Chau, et al., (2015). Se eligió esta tarea debido a su sencillez y baja dificultad, además que permite estudiar componentes atencionales y de memoria de trabajo al ser un paradigma N-back. La tarea utilizada en el presente trabajo consistió en 6 ensayos de entrenamiento, seguidos de 16 ensayos de

análisis. Cada ensayo se definió como la presentación de 3 láminas. Las láminas fueron creadas con el software Photoshop (versión CS6). Cada lámina tuvo un tamaño de 1280x768 pixeles con fondo blanco y se presentaba al centro del monitor. En cada lámina se colocaron 4 imágenes acomodadas en una matriz 2x2 en las esquinas de la lámina. Se usaron 176 imágenes de diferentes objetos cotidianos (peine, lápiz, goma, cigarro, etc.), animales, medios de transporte y partes del cuerpo, diseñadas por Snodgrass-Vanderwart las cuales fueron estandarizadas para su uso en población hispanohablante por Sanfeliu y Fernández (1996). Todas las imágenes fueron en blanco y negro.

Tarea N-Back

Cada ensayo comenzó con una lámina de inicio, en la cual se presentaron 4 imágenes. Inmediatamente después apareció una pantalla gris, lo cual fue el intervalo inter-estímulo. Después de terminado este intervalo, se presentó la segunda lámina, en la cual se mostraban 2 de las imágenes anteriores, pero también dos imágenes nuevas (1-Back). Al finalizar esta presentación, nuevamente se presentó en la pantalla un periodo inter-estímulo. Después de transcurrido este tiempo, se presentó una tercer lámina en la cual aparecían las dos imágenes originales que no estaban en la lámina 1-Back, y se presentaban dos imágenes novedosas (2-Back). Al terminar el ensayo, se presentó un tercer intervalo inter-estímulo, que al finalizar marcó el inicio de un nuevo ensayo. Cada lámina se presentó por 10.5 segundos y cada pantalla de intervalo inter-estímulo por 1s. En total, cada ensayo tuvo una duración de 33.5 segundos. Por lo tanto, la tarea en total tuvo una duración de 12.28 minutos. Las posiciones de las imágenes repetidas (arriba izquierda, arriba derecha, abajo izquierda, abajo derecha), fueron distribuidas uniformemente en las 16 láminas de análisis (figura 6).

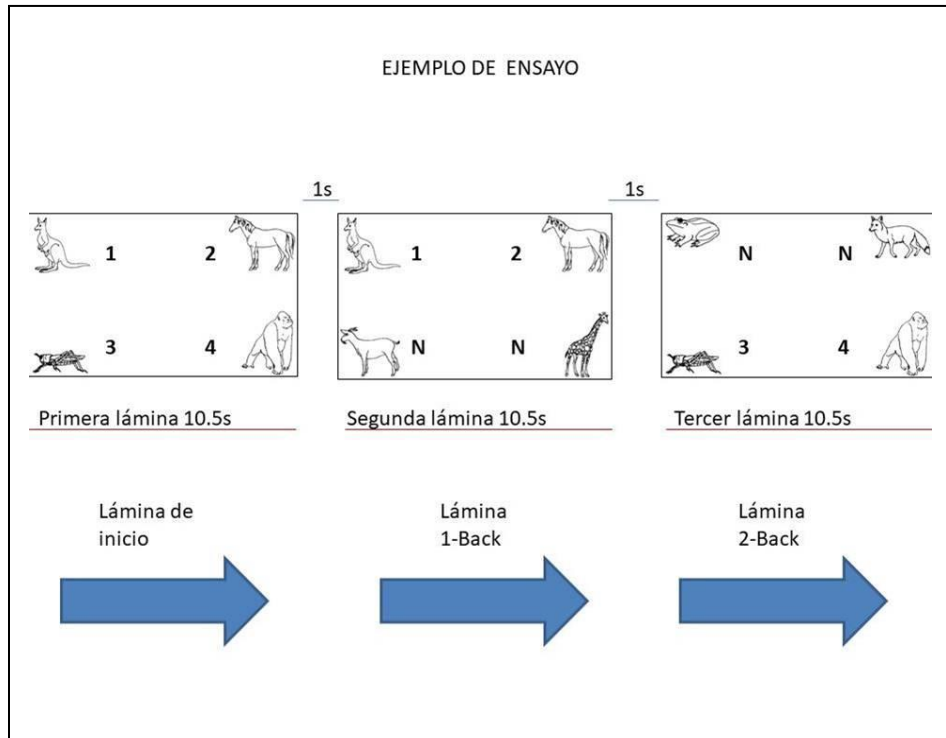


Fig. 6. Ejemplo de ensayo de la tarea de rastreo visual.

b) Procedimiento de rastreo visual

De los 35 participantes, 5 no asistieron a la tarea conductual. En la sesión de rastreo, los participantes se sentaron a 60 centímetros de la pantalla. Se pidió a los participantes que se movieran lo menos posible durante la sesión, y la única instrucción fue que miraran hacia la pantalla como si vieran la televisión, evitando moverse del asiento el mayor tiempo posible.

Se realizó una captura imagen cada 30 ms. En el software Tobii Studio 3.4.5 se seleccionó el filtro I-VT (Tobii AB, 2016). La duración de fijación mínima fue de 60 ms, lo cual quiere decir que si el participante miraba a un punto de la pantalla por menos de 60 ms, no se consideraba una fijación.

La calibración del rastreador fue a 5 puntos de la pantalla, donde el participante debió seguir el movimiento de un objeto en esos 5 puntos. Se consideró una buena calibración cuando se detectaron al menos 3 de los 5 puntos en ambos ojos y no hubo desviación del centro de fijación. En caso de que la calibración no fuera la adecuada, se repitió el proceso hasta que se cumpliera con el criterio de aceptación. En caso de no lograrlo después de diez

intentos, se daba por terminada la sesión. De los treinta participantes que asistieron a las sesiones de rastreo, seis no pudieron completar la calibración, cinco de los cuales tenían algún problema visual (cataratas, estrabismo o astigmatismo) que impidió la calibración, y un participante se movió demasiado.

Para el cálculo de los datos se crearon “áreas de interés” (ADI), que es el espacio donde se contabilizó el tiempo de fijación de mirada. Se colocaron 4 ADI iguales por lámina, que cubrían las 4 imágenes presentadas. Estas ADI tenían un tamaño de 300x300 píxeles.

Se añadieron dos criterios filtro atencional para descartar a participantes que no estuvieran concentrados en la tarea. El primero de ellos fue que debieron mirar hacia la pantalla en al menos 70% de las láminas. Ya que hubo 16 ensayos, cada uno compuesto por 2 láminas N-back, se tuvo un total de 32 láminas para análisis. Los participantes debieron observar al menos 22 de estas láminas para considerar que prestaron atención a la tarea, en caso contrario, sus datos fueron descartados. El segundo filtro, fue que los participantes debieron observar los estímulos al menos durante el 20% de la duración de la presentación de una lámina. Si cada lámina se presentó por 10.5 s, los participantes debieron observarla al menos por 2.1s. En caso contrario, se consideró que los participantes no estaban prestando atención a la lámina, considerándola nula. De los 24 participantes restantes, 9 fueron descartados por no cumplir los criterios atencionales impuestos, es decir tuvieron más de 10 láminas donde no observaron la pantalla al menos durante 2.1s cuando se presentaron los estímulos. Por lo tanto, los datos finales de la tarea en rastreo visual incluyen solamente a 15 personas de las 35 que participaron en el estudio.

Las imágenes se agruparon por cada lámina como novedosas (i.e. *target*) si eran imágenes que no se habían presentado antes, o repetidas (no *target*) en caso de que se hubieran presentado antes. Solamente se consideró el tiempo que los participantes miraban a las láminas 1- y 2-Back.

Se calcularon dos medidas diferentes: la primera de ellas es la Media de Fijación de Mirada (MFM) al target o no target, que se refiere al promedio de tiempo que los participantes miraron a los estímulos novedosos o repetidos. La segunda medida fue la Proporción de Mirada (PM). La PM se calculó con la siguiente fórmula:

$$\frac{MFM\ target}{MFM\ target + MFM\ no\ target}$$

El resultado de esta operación es un número entre 0 y 1. Si el participante miró equitativamente a todos los estímulos, al calcular la PM se obtiene un resultado de 0.5, lo cual se definió como indiferencia. En cambio, si tuvo preferencia por los estímulos novedosos, el valor PM será mayor a 0.5. En caso de tener preferencia por los estímulos repetidos, el valor de PM será menor a 0.5.

6.3. Análisis de datos

Los datos fueron analizados con el software SPSS (versión 22). Se realizó el test de normalidad de Shapiro Wilk para comprobar si los datos se distribuyeron de manera normal. También se realizó la prueba de Levene para verificar la homogeneidad de varianzas. En caso de cumplir con esos requisitos, se utilizó estadística paramétrica, en caso contrario, se usaron pruebas no paramétricas.

Para revisar diferencias entre los grupos, se utilizó la prueba de ANOVA de un factor como estadístico paramétrico y el test H de Kruskal-Wallis como no paramétrico. Para revisar la diferencia entre medias de dos grupos se utilizó la U de Mann Whitney. Una correlación de Pearson se utilizó para analizar la relación entre las variables. Para analizar la relación entre la edad y las puntuaciones totales de las pruebas se realizó una regresión polinomial.

7. Resultados

7.1. Datos descriptivos

En este trabajo participaron 35 personas con SD, con un rango de edad de 10 a 45 años; de los cuales 15 fueron hombres y 20 mujeres. De la muestra total, 33 participantes tuvieron trisomía regular y solamente se registró un participante con translocación y uno con mosaicismo. La escolaridad promedio de los participantes fue de 18.58 años, con un rango de 7 a 37 años. Solamente 6 de los participantes presentaron problemas de tiroides y tres consumían psicofármacos.

Para el estudio, la muestra fue dividida en tres grupos: el grupo “A” incluyó a personas con un rango de edad de 10 a 19 años, el grupo “B” de entre 20 a 29 años y el grupo “C” a mayores de 30 años de edad (ver Tabla 1). No se encontró una correlación entre la escolaridad y el puntaje en las pruebas neuropsicológicas (Entrevista CAMDEX-DS $r = -0.12$ $p = 0.52$; CAMCOG-DS $r = 0.19$ $p = 0.28$; Neuropsi-AM $r = 0.08$ $p = 0.64$; MMSE $r = 0.13$ $p = 0.45$).

Tabla 1. Características descriptivas de la muestra.

Variables	Todos	10-19 años (A)	20-29 años (B)	30-45 años (C)	$p =$
Num de participantes	35	13	13	9	
Edad	23.48 ± 8.39	15.69 ± 3.14	23.23 ± 2.27	35.11 ± 5.13	0.000*
Rango	10-45	10-19	20-27	30-45	
Sexo	15 H y 20 M	5 H y 8 M	3 H y 10 M	7 H y 2 M	0.715 ^a
Tipo de trisomía					
Regular	33 (94.3%)	12 (92.30%)	12 (92.30%)	9 (100%)	
Translocación	1 (2.85%)	1 (7.70%)	0	0	
Mosaico	1 (2.85%)	0	1 (7.70%)	0	
Medicación					
Tiroides	6 (17.14%)	4 (30.76%)	2 (15.38%)	0	
Psicofármacos	3 (8.57%)	1 (7.70%)	1 (7.70%)	1 (11.11%)	
Escolaridad (años)	18.58 ± 8.00	13.30 ± 4.19	20.09 ± 4.88	26.00 ± 10.81	0.004*

*significancia de la H de Kruskal-Wallis. ^aSignificancia de la prueba de χ^2 para variables categóricas

7.2. Evaluación neuropsicológica

7.2.1 CAMDEX-DS

El CAMDEX es una entrevista estructurada para el diagnóstico de demencia. El CAMDEX-DS ha sido adaptado para aplicarlo en personas con SD (Ball, et al., 2006) y en población hispana con SD (Esteba-Castillo et al., 2014). Con el fin de identificar indicadores de deterioro cognitivo entre los grupos, se procedió a realizar la entrevista a los padres y cuidadores de los participantes. A mayor puntaje en la entrevista, se tienen más indicadores de deterioro cognitivo en las personas con SD. Los resultados no muestran una correlación entre la edad y el puntaje total, al usar una correlación de Pearson ($r = -.249$ $p = 0.177$). Como método de análisis exploratorio, se usó una regresión polinomial para observar si existía una relación no lineal entre las variables, pero no se encontraron resultados significativos ($R^2 = 0.105$ $p = 0.211$) (Fig. 7A).

Se realizó una comparación del puntaje total entre los grupos, no hallando diferencias significativas ($\chi^2(2) = 0.949$, $p = 0.622$). Un análisis por categorías encontró diferencias significativas en el apartado “habilidades de la vida diaria” ($\chi^2(2) = 9.71$, $p = 0.008$) (tabla 2, Fig. 7B).

Tabla 2. Puntuaciones de la entrevista CAMDEX

Tests	Todos	10-19 años (A)	20-29 años (B)	30-45 años (C)	$p =$	$(p < 0.05)$
CAMDEX (entrevista total)	12.58 ± 10.00	14.61 ± 10.62	10.09 ± 8.58	12.71 ± 11.48	0.62	
Habilidades de la vida diaria	0.71 ± 1.13	1.38 ± 1.38	0.09 ± 0.30	0.42 ± 0.78	0.008*	A vs B ⁺
Memoria	2.09 ± 2.41	2.23 ± 2.80	1.54 ± 1.57	2.71 ± 2.87	0.77	
Orientación	1.32 ± 1.04	1.30 ± 1.03	1.36 ± 0.92	1.28 ± 1.38	0.83	
Funcionamiento Mental	1.41 ± 1.31	1.46 ± 1.33	1.18 ± 0.98	1.71 ± 1.79	0.87	
Lenguaje	2.16 ± 2.79	2.00 ± 1.00	1.00 ± 0.89	4.28 ± 5.28	0.08	A vs B ⁺
Percepción	0.03 ± 0.17	0 ± 0	0 ± 0	0.14 ± 0.37	0.18	
Praxis	0.03 ± 0.17	0.07 ± 0.27	0 ± 0	0 ± 0	0.50	
Funciones Ejecutivas	0.48 ± 1.06	0.76 ± 1.48	0.27 ± 0.46	0.28 ± 0.75	0.70	
Personalidad y Conducta	3.93 ± 4.44	4.69 ± 3.90	4.27 ± 4.90	1.85 ± 1.95	0.15	
Autocuidado	0.41 ± 0.92	0.69 ± 1.10	0.36 ± 0.92	0 ± 0	0.25	

*Significancia de la H de Kruskal-Wallis. ⁺Resultado significativo usando la U de Mann Whitney

El análisis por categorías entre grupos encontró diferencias significativas entre el grupo A vs el grupo B en los reactivos de habilidades de la vida diaria ($z = -2.963, p = 0.003$). A pesar de no obtener diferencias significativas en la sección de lenguaje al comparar los 3 grupos, se observó una tendencia, por lo que se realizó un análisis comparativo entre los grupos A y B, hallando diferencias significativas ($z = -2.173, p = 0.030$) (Tabla 2, Fig. 7C).

De manera interesante se pudo observar que los adultos con SD de entre 20 y 29 años cuentan con mejores habilidades para la vida diaria que sus contrapartes más jóvenes y los mayores de 30 años. Estos resultados sugieren que no existen cambios conductuales de deterioro cognitivo entre los grupos estudiados.

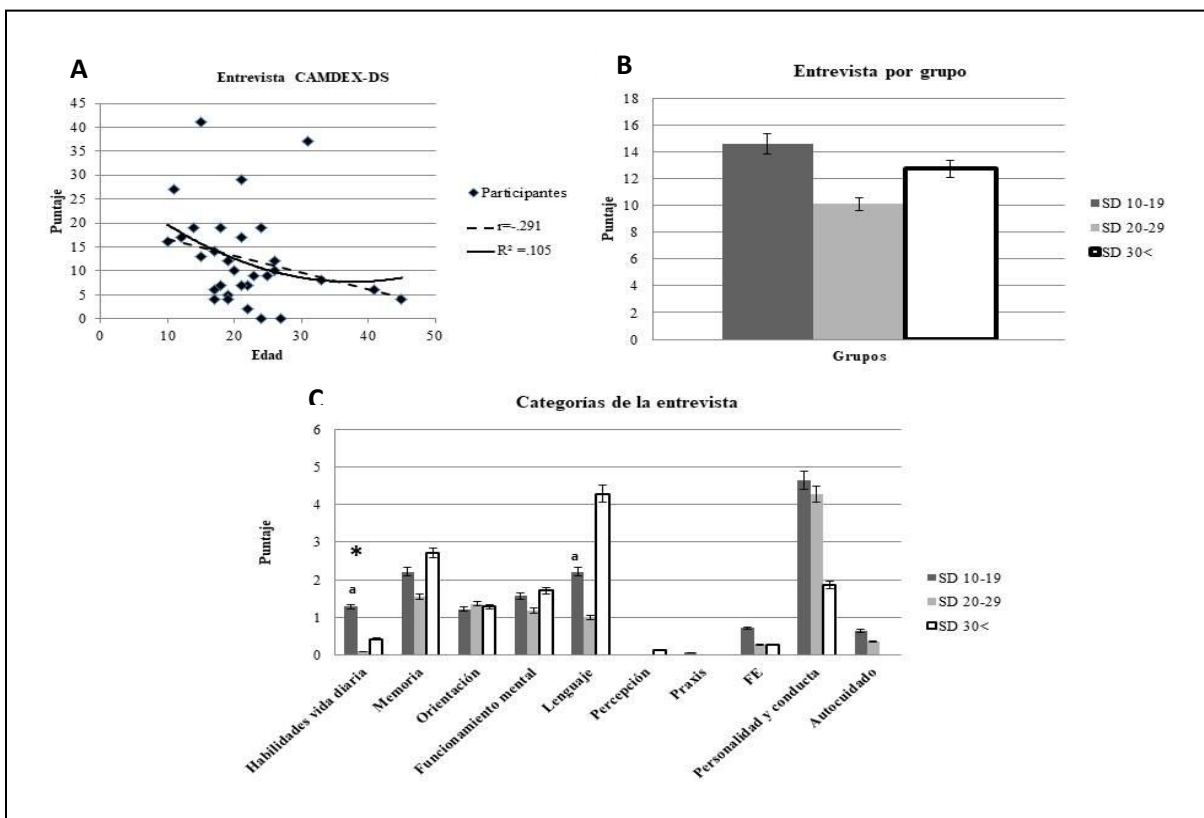


Fig 7. (A) Correlación entre la entrevista CAMDEX-DS y la edad. (B) Comparación del puntaje de la entrevista entre grupos ($\chi^2(2) = 0.949, p = 0.622$). (C) Comparación de las secciones de la entrevista entre los grupos. Se encontraron diferencias entre el grupo A y el B en habilidades de la vida diaria ($z = -2.963, p = 0.003$) y lenguaje ($z = -2.173, p = 0.030$). No hubo otras diferencias significativas. * Significativo con la H de Kruskal-Wallis. ^aSignificativo al comparar al grupo A con el B con la U de Mann Whitney.

7.2.2. CAMCOG-DS

El CAMCOG-DS es la sección de evaluación neuropsicológica de la batería CAMDEX-DS, que ha sido adaptada a personas con SD y discapacidad intelectual. La aplicación del CAMCOG-DS se utilizó para obtener una medición del desempeño cognitivo y observar cambios relacionados con la edad. Con el fin de conocer si se tenía una relación entre el puntaje total obtenido y la edad, se realizó una correlación de Pearson, los resultados no indican relación entre las variables ($r= 0.032$, $p= 0.855$). Nuevamente, se realizó una regresión polinómica como método exploratorio y en esta ocasión sí se encontró una relación significativa ($R^2= 0.215$, $p= 0.021$) (Fig. 8A).

El análisis del puntaje total de la prueba mostró diferencias marginalmente significativas entre los 3 grupos ($\chi^2(2)= 5.755$, $p= 0.056$). Por ello, se decidió comparar los grupos por pares y no hubo diferencias significativas entre el grupo A y el grupo B ($z= -1.670$, $p= 0.095$), pero sí hubo una diferencia estadísticamente significativa cuando se comparó al grupo B con el grupo C ($z= -2.189$, $p= 0.015$) (Tabla 3, Fig. 8B).

El análisis por secciones demostró diferencias estadísticamente significativas en el puntaje total entre los 3 grupos en Lenguaje total ($F= 5.634$, $p= 0.008$) y Lenguaje expresivo ($\chi^2(2)= 9.912$ $p= 0.007$). Al comparar los grupos por pares, se observaron diferencias significativas entre los grupos A y B ($F= 6.358$, $p= 0.019$) y B y C ($F= 15.423$, $p= 0.001$) en Lenguaje total. Resultados similares se observaron en el lenguaje expresivo (A vs B, $z= -2.281$, $p= 0.023$; B vs C, $z= -3.169$, $p= 0.002$). A pesar de que no se hallaron diferencias significativas, se decidió realizar un análisis exploratorio entre pares de grupos debido a las tendencias observadas, encontrando diferencias significativas en lenguaje receptivo, memoria y pensamiento abstracto entre el grupo B y C (lenguaje receptivo, $z= -2.189$, $p= 0.029$; memoria, $z= -2.145$, $p= 0.032$; pensamiento abstracto, $z= -2.016$, $p= 0.044$). Solamente diferencias en percepción entre el grupo A y B ($z= -2.017$, $p= 0.044$). En las tareas de orientación, atención y praxis no se encontraron diferencias significativas (tabla 3, Fig. 8C).

Estos datos sugieren que los participantes muestran un mejor desempeño entre los 20 y 29 años de edad, sin embargo, al sobrepasar esta edad, se observa un desempeño similar al del rango de 10 a 19 años, con cambios considerables en lenguaje y memoria.

Tabla 3. Puntuaciones de la prueba CAMCOG-DS

Tests	Todos	10-19 años (A)	20-29 años (B)	30-45 años (C)	p=	(p<0.05)
CAMCOG total	67.60 ± 14.22	63.23 ± 18.16	74.84 ± 10.80	67.60 ± 7.38	0.056	B vs C ⁺
Orientación	7.91 ± 2.98	6.76 ± 4.27	9.00 ± 2.97	8.00 ± 1.65	0.14	
Lenguaje total	18.60 ± 3.75	17.61 ± 4.27	21.00 ± 2.27	16.55 ± 3.04	.008**	A vs B ^{**} , B vs C ^{**}
Receptivo	5.42 ± 1.88	5.30 ± 2.13	6.15 ± 1.67	4.55 ± 1.50	0.12	B vs C ⁺
Expresivo	13.17 ± 2.46	12.30 ± 2.89	14.84 ± 1.40	12.00 ± 1.73	.007*	A vs B ⁺ , B vs C ⁺
Memoria	15.74 ± 5.01	14.84 ± 6.37	17.76 ± 3.41	14.11 ± 4.16	0.19	B vs C ⁺
Atención	5.94 ± 2.15	5.61 ± 2.68	6.30 ± 2.17	5.88 ± 1.16	0.69	
Praxis	12.02 ± 2.03	11.76 ± 2.68	12.21 ± 1.64	12.11 ± 1.61	0.98	
Pensamiento Abstracto	1.62 ± 1.57	1.46 ± 1.61	2.30 ± 1.70	0.88 ± 0.92	0.12	B vs C ⁺
Percepción	5.74 ± 1.19	5.15 ± 1.40	6.23 ± 0.92	5.88 ± 0.92	0.11	A vs B ⁺

*Significancia de la H de Kruskal-Wallis. **Significancia usando prueba ANOVA de una vía. ⁺Significancia usando la U de Mann Whitney

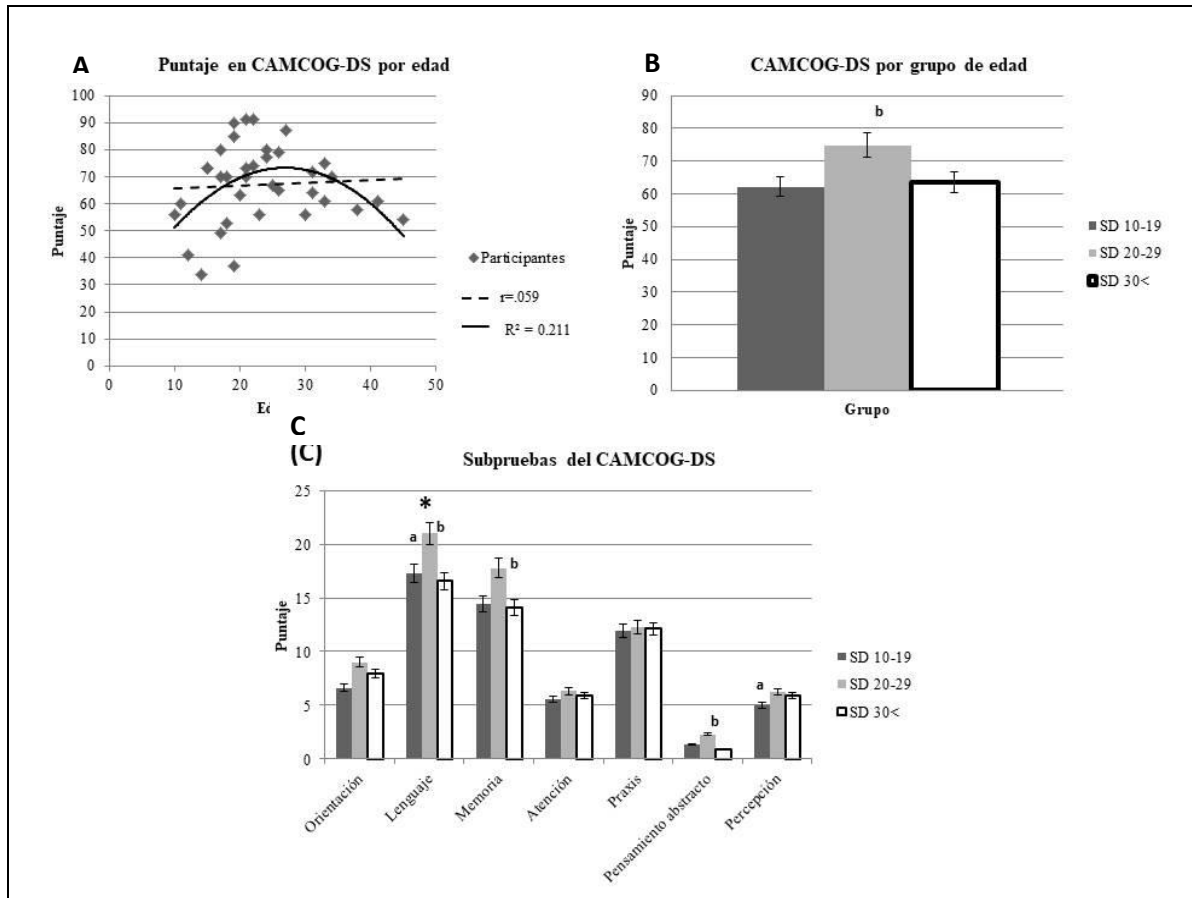


Fig 8. (A) Correlación entre el CAMCOG-DS y la edad. Se señalan resultados de la r de Pearson y la regresión lineal. (B) Comparación del puntaje del CAMCOG-DS entre grupos. No se encontró una diferencia significativa al comparar a los 3 grupos ($\chi^2(2) = 5.755, p = 0.056$). Diferencia entre el grupo B y C fue significativa ($z = -2.189, p = 0.015$). (C) Comparación de los dominios del CAMCOG-DS entre grupos. Se encontraron diferencias entre los 3 grupos en lenguaje ($F = 5.634, p = 0.008$). *Significativo con la ANOVA. ^aSignificativo al comparar al grupo A con el B. ^bSignificativo al comparar al grupo B con el C.

7.2.3. Neuropsi Atención y Memoria (Neuropsi-AM)

La batería Neuropsi-AM es un instrumento que permite valorar procesos cognitivos en pacientes psiquiátricos y neurológicos, y que ha sido estandarizada para la población mexicana, con diferentes rangos de edad y nivel educativo (Ostrosky-Solís, et al., 2003). Con el fin de obtener una referencia adicional a los datos obtenidos con la prueba

CAMCOG-DS, se aplicaron algunas subpruebas del Neuropsi-AM a nuestra población de estudio.

Al utilizar una correlación de Pearson para conocer la relación entre la edad y el puntaje del Neuropsi-AM, no se encontró significancia estadística ($r = -.182$, $p = 0.295$). Sin embargo, al realizar una regresión polinomial, se encontró una relación significativa ($R^2 = 0.309$, $p = 0.003$, Fig. 9A).

Un análisis comparativo del puntaje total de la prueba entre los diferentes grupos de estudio mostró diferencias significativas ($F = 6.183$, $p = 0.005$). Al comparar por pares, se obtuvo un mejor desempeño en el grupo B (Tabla 4, Figura 9B), y una disminución significativa en la puntuación del grupo C (BvsC $F = 18.779$, $p < 0.001$), lo cual son resultados similares a los obtenidos en la prueba CAMCOG-DS.

La comparación de las subpruebas entre los grupos mostró diferencias significativas en dígitos en progresión ($\chi^2(2) = 11.382$, $p = 0.003$), codificación ($\chi^2(2) = 16.092$, $p < .001$), evocación por claves ($F = 4.785$, $p = 0.015$) y evocación por reconocimiento ($\chi^2(2) = 13.086$, $p = 0.001$). Se obtuvieron diferencias que mostraron una tendencia en evocación espontánea ($\chi^2(2) = 5.220$, $p = 0.074$) y cubos de Corsi en progresión ($\chi^2(2) = 4.968$, $p = 0.083$). Las subpruebas de dígitos en regresión, cubos de Corsi en regresión, detección visual y detección de dígitos no mostraron diferencias significativas (tabla 4, Fig. 9C).

Los resultados obtenidos con esta prueba confirman que sí existen diferencias significativas dependientes de la edad en el desempeño de los participantes, presentando una mejor ejecución en los participantes de entre 20 y 29 años de edad. Sin embargo, después de los 30 años hay una disminución significativa de funciones cognitivas, como codificación, atención (dígitos en progresión) y memoria (evocación por claves y por reconocimiento).

Tabla 4. Puntuaciones de la prueba Neuropsi Atención y Memoria

Tests	Todos	10-19 años (A)	20-29 años (B)	30-45 años (C)	p=	(p<0.05)
Neuropsi total	33.20 ± 14.89	31.30 ± 16.53	42.30 ± 11.91	22.77 ± 7.54	.005**	B vs C**
Dígitos en progresión	1.74 ± 1.77	2.53 ± 1.50	2.15 ± 1.86	0 ± 0	0.003*	B vs C ⁺ , A vs C ⁺
Dígitos en regresión	0.68 ± 0.96	0.61 ± 0.96	0.92 ± 1.03	0.44 ± 0.88	0.49	
Codificación	3.74 ± 1.52	2.92 ± 1.25	5.07 ± 1.11	3.00 ± 1.00	.000*	A vs B ⁺ , B vs C ⁺
Evocación espontánea	2.31 ± 2.58	2.46 ± 2.06	3.23 ± 3.05	0.77 ± 1.98	0.07	
Evocación claves	3.88 ± 2.41	3.38 ± 2.50	5.30 ± 1.88	2.55 ± 2.06	.015**	A vs B**, B vs C**
Evocación reconocimiento	3.54 ± 4.79	2.84 ± 4.20	6.69 ± 5.17	0 ± 0	.001*	A vs B ⁺ , B vs C ⁺ , A vs C ⁺
Cubos de Corsi en progresión	2.94 ± 1.09	3.61 ± 1.75	2.92 ± 3.83	2.00 ± 2.00	0.08	
Cubos de Corsi en regresión	2.65 ± 1.32	2.00 ± 1.58	3.07 ± 1.03	3.00 ± 1.00	0.17	
Detección visual	10.17 ± 4.02	8.76 ± 4.58	11.00 ± 3.05	11.00 ± 4.27	0.49	
Detección de dígitos	1.51 ± 3.21	2.15 ± 3.48	1.92 ± 3.83	0 ± 0	0.17	

*Significancia de la H de Kruskal-Wallis. **Significancia usando prueba ANOVA de una vía.

⁺Significancia con la U de Mann-Whitney

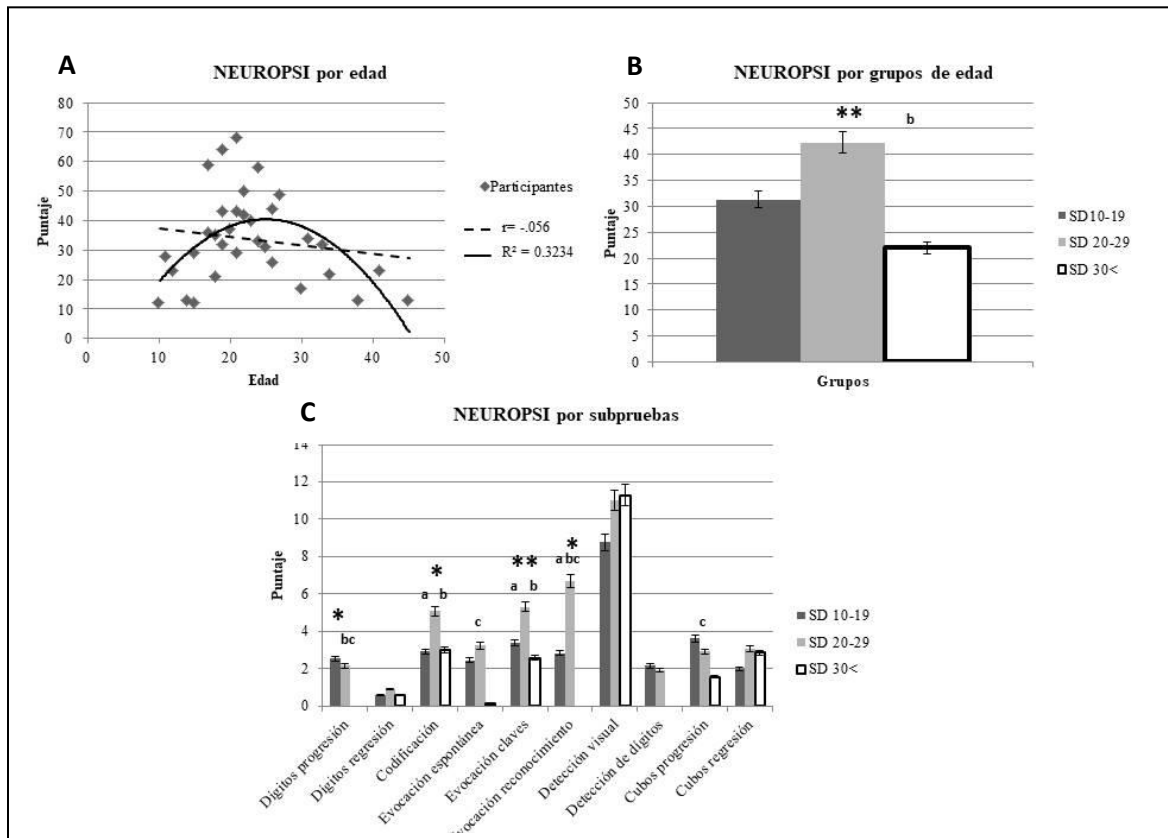


Fig 9. (A) Correlación entre el Neuropsi Atención y Memoria y la edad. Se señalan resultados de la r de Spearman y la regresión cuadrática. (B) Comparación del puntaje del Neuropsi entre grupos. Se obtuvo una diferencia significativa ($F= 6.183$, $p= 0.005$). El grupo B tuvo un puntaje mayor que el grupo C ($F= 18.779$, $p<0.001$). (C) Comparación de las subpruebas del Neuropsi entre grupos. *Significativo con la H de Kruskal-Wallis. **Significativo usando la ANOVA de una vía. ^aSignificativo al comparar al grupo A con el B. ^bSignificativo al comparar al grupo B con el C. ^cSignificativo al comparar el grupo A con el C.

7.2.4. Mini Mental State Examination (MMSE)

El MMSE es una prueba utilizada comúnmente para conocer el deterioro gradual de diversas funciones cerebrales. Ha sido utilizado para la detección de demencia en adultos mayores (Creavin, et al., 2016) y EA (Pradier, et al., 2014), así como en población mexicana con diversos rangos de edad y nivel educativo (Ostrosky, et al., 2000).

La aplicación del MMSE en nuestro estudio no mostró diferencias significativas en el puntaje total entre los grupos (Tabla 5). Una correlación de Pearson no mostró una relación

entre la edad y el puntaje total de los participantes ($r = -0.151$, $p = 0.387$), sin embargo, la regresión polinomial mostró una relación cercana a la significancia ($R^2 = 0.167$, $p = 0.054$) (Fig. 10A). A pesar de lo anterior, se puede observar un menor puntaje total en los participantes mayores de 30 años (Fig. 10B).

Tabla 5. Puntuaciones del MMSE

Tests	Todos	10-19 años (A)	20-29 años (B)	30-45 años (C)	p=	($p < 0.05$)
MMSE	15.71 ± 4.62	15.61 ± 4.82	17.38 ± 5.33	13.44 ± 1.74	0.12	

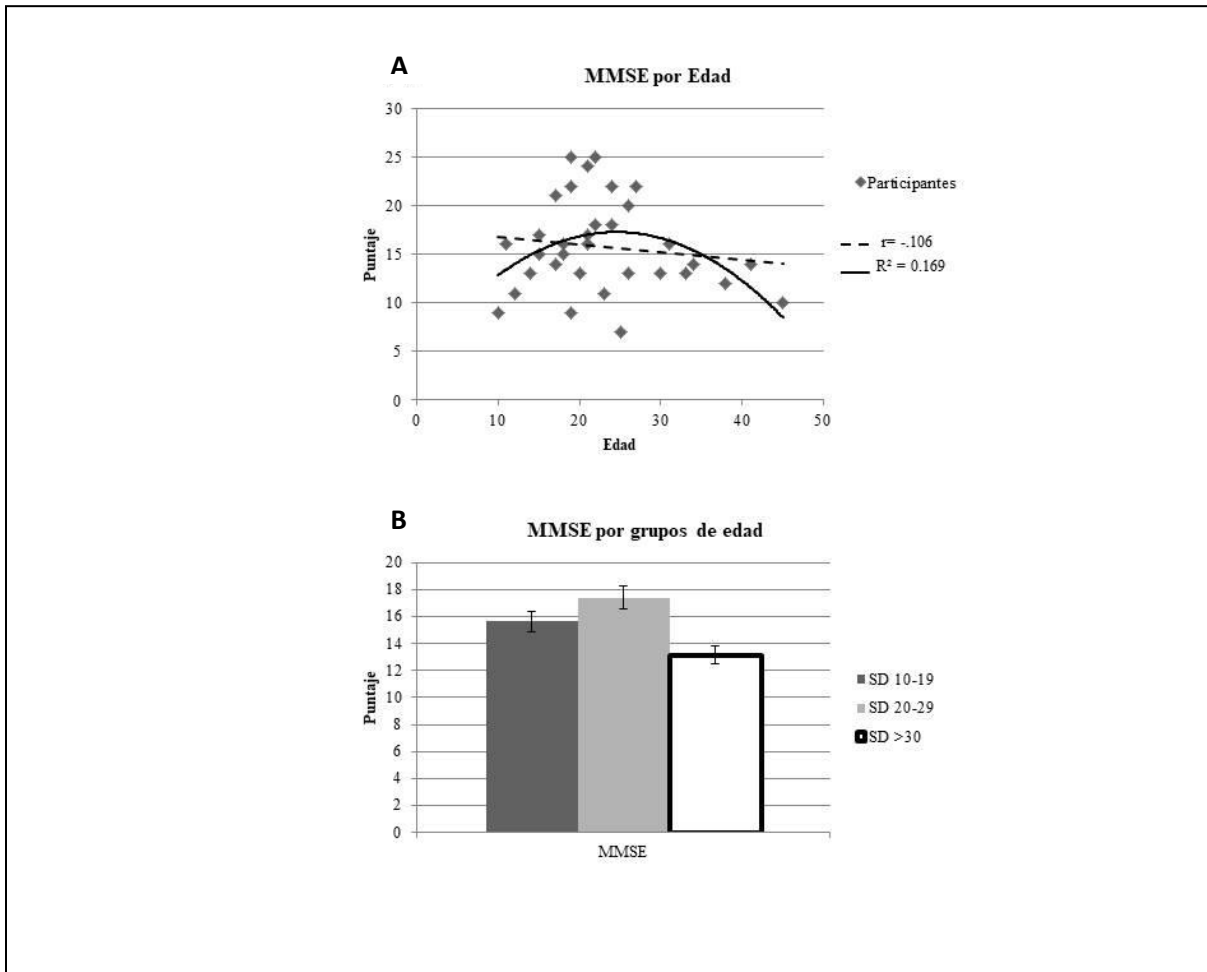


Fig 10. (A) Correlación entre el MMSE y la edad. Se señalan resultados de la r de Pearson y la regresión cuadrática. (B) Comparación del puntaje del MMSE entre grupos. No se encontraron diferencias significativas ($\chi^2(2) = 4.229$, $p = 0.124$).

Con el fin de establecer si el MMSE podría ser una herramienta útil para conocer de manera rápida el estado cognitivo de las personas con SD, se realizó un análisis de correlación entre los puntajes totales obtenidos en el MMSE y las puntuaciones totales de la entrevista CAMDEX-DS y la valoración CAMCOG-DS. Los resultados muestran una correlación significativa con el CAMCOG-DS ($r= 0.811, p<0.001$) (fig. 11), pero no con los datos de la entrevista CAMDEX-DS ($r= -0.273, p= 0.138$) (Fig. 12).

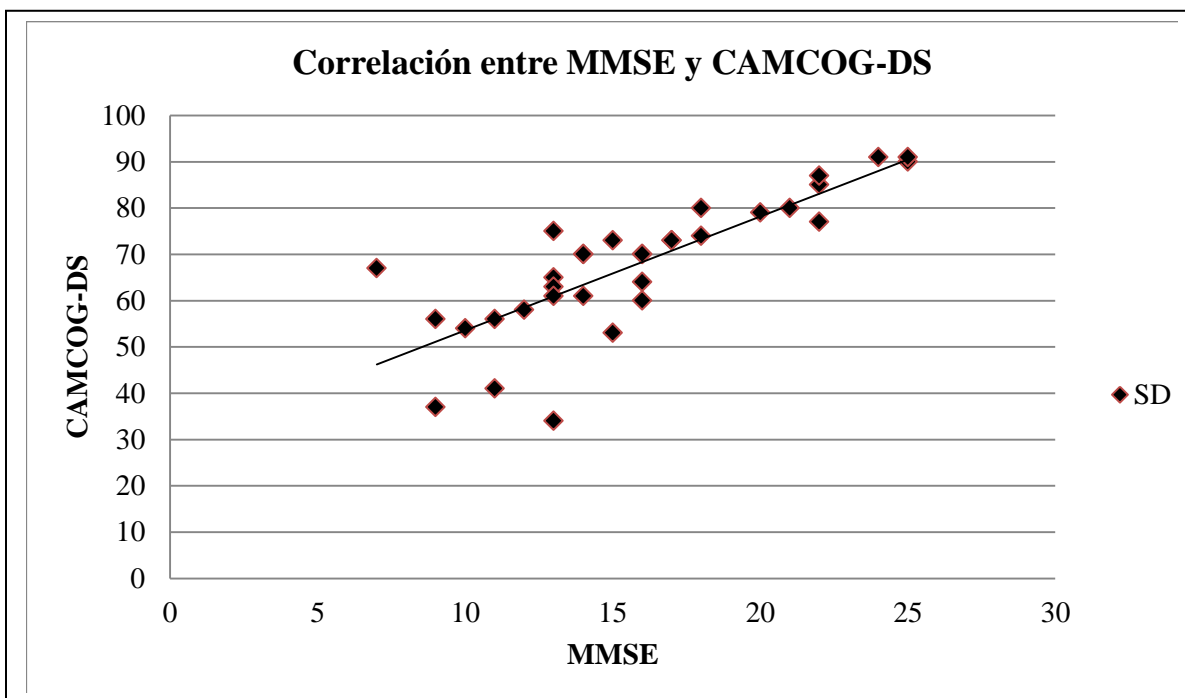


Fig. 11. Correlación entre el MMSE y la valoración cognitiva CAMCOG-DS. Se obtuvo una $r= 0.81$ y $p<0.001$

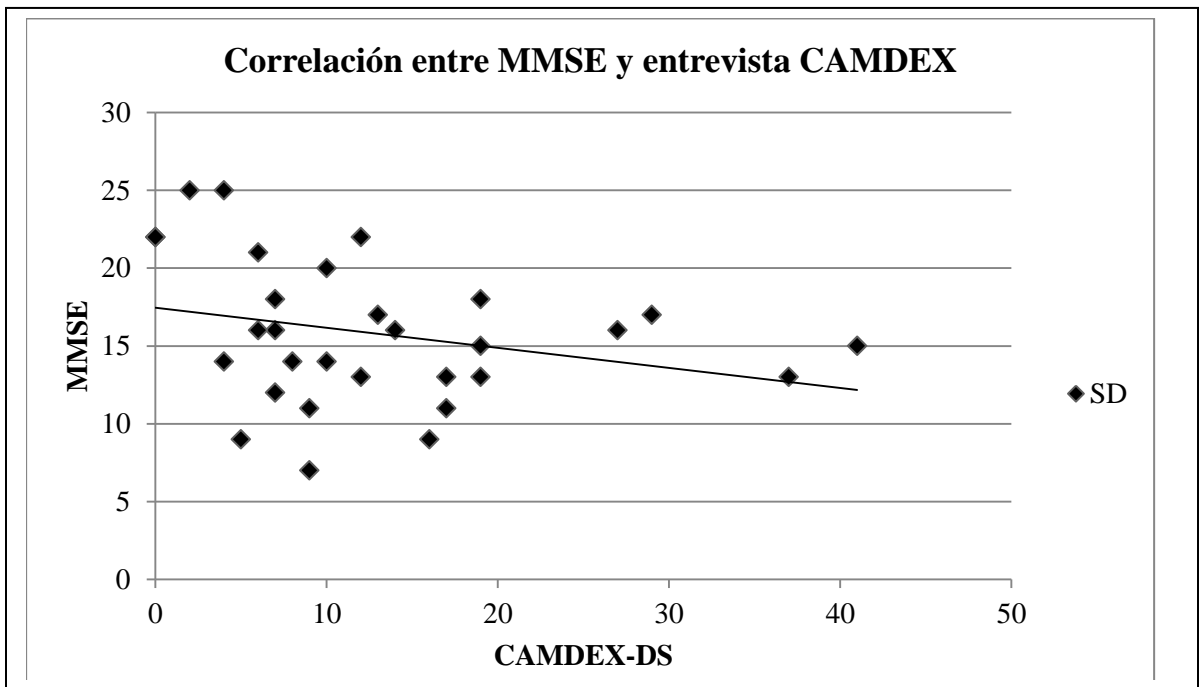


Fig. 12. Correlación entre el MMSE y la entrevista CAMDEX-DS. Se obtuvo una $r = -.273$ con una $p = 0.138$.

7.3. Rastreo visual

Trabajos previos han demostrado el uso del rastreador visual como una herramienta que permite evaluar atención y habilidades numéricas en niños con SD (Abreu-Mendoza & Arias-Trejo, 2015; Angulo-Chavira et al., 2017), también para detectar alteraciones cognitivas relacionadas con la EA (Chau et al., 2015; Lagun et al., 2011; Whitehead et al., 2018). Con el fin de evaluar el uso del rastreador visual como un indicador de deterioro cognitivo que pueda estar relacionado a la EA se diseñó una tarea de preferencia a la novedad. Este tipo de tareas han mostrado una alta sensibilidad para detectar alteraciones relacionadas con este tipo de demencia. Se obtuvieron dos mediciones durante la tarea: la media de fijación de mirada (MFM) y la proporción de mirada (PM) (tabla 6). Nuestros resultados no mostraron diferencias significativas de la MFM entre los grupos ($F = 2.665$, $p = 0.086$), pero sí un efecto significativo de la novedad de los estímulos ($F = 5.762$, $p < 0.001$) (Tabla 6, Fig. 13A).

Tabla 6. Medias de MFM y PM en los diferentes grupos. La MFM está expresada en segundos. Se menciona la desviación estándar.

Grupo	MFM		PM	
	Nuevas	Repetidas	Nuevas	Repetidas
A	2.41 ±0.86	1.92 ± 0.56	0.552 ± 0.03	0.447 ± 0.03
B	2.27 ±0.58	1.75 ± 0.44	0.558 ± 0.03	0.442 ± 0.03
C	2.96 ±0.46	2.32 ± 0.75	0.552 ± 0.06	0.448 ± 0.06

MFM (Media de Fijación de Mirada). PM (Proporción de Mirada).

El análisis de la PM obtuvo resultados similares, al no encontrar diferencias significativas entre los grupos, pero sí un efecto significativo de la novedad de los estímulos ($F= 46.295$, $p<0.001$) (Tabla 6, Fig. 13B).

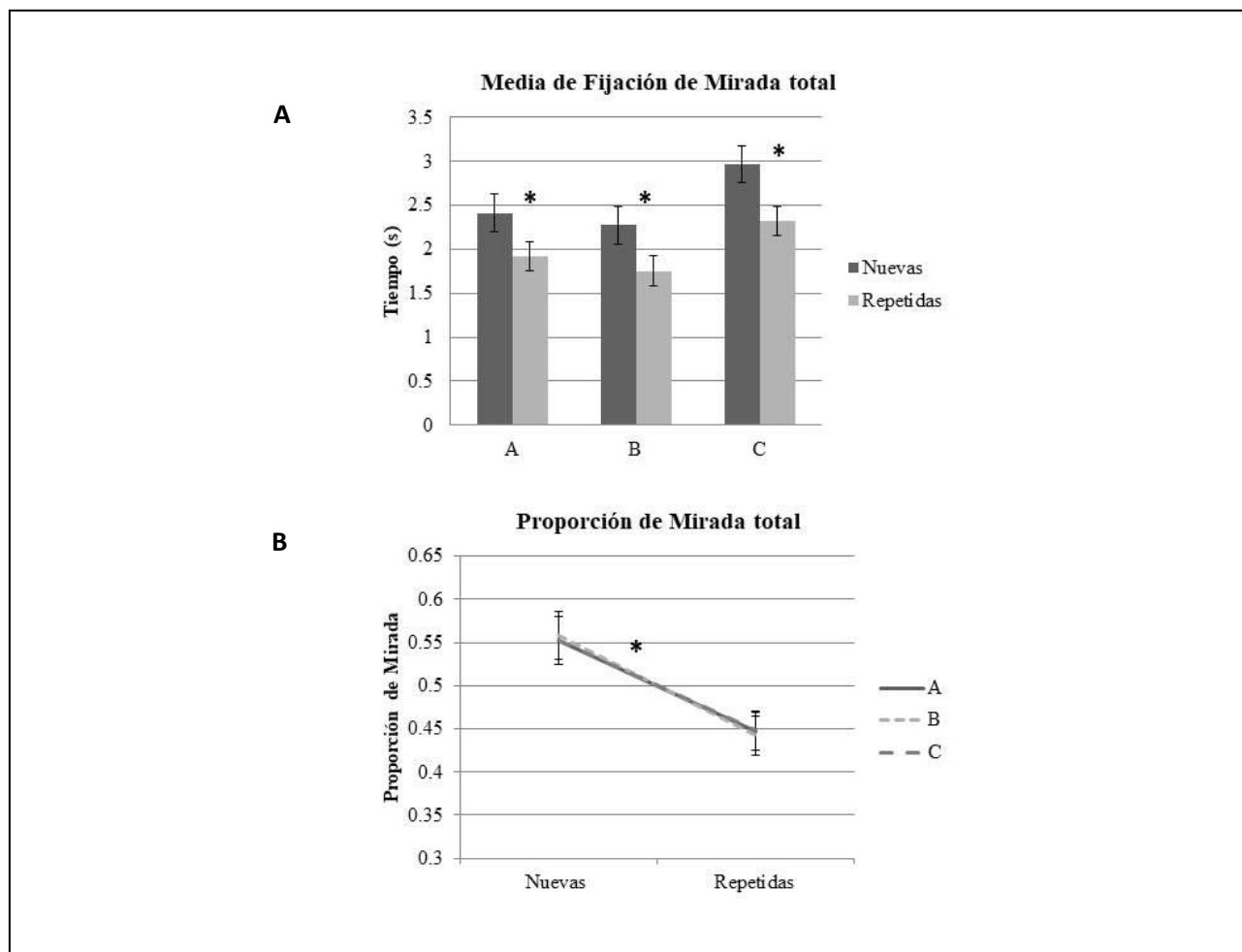


Fig 13. MFM y PM de la tarea en rastreo visual. **(A)**. Comparación de la MFM entre los grupos. * señala el efecto significativo ($p < .001$) de la condición (Nuevo vs Repetido) al usar una ANOVA univariada. Se señala el error estándar. **(B)** Comparación de la PM entre los grupos. Se utilizó una ANOVA univariada. * señala que hubo un efecto significativo ($p < .001$) de condición, pero no hubo diferencias entre grupos. Se indica el error estándar. MFM (Media de Fijación de Mirada). PM (Proporción de Mirada).

Con el fin de conocer si existían diferencias en la MFM entre los grupos de estudio relacionadas al momento N-Back, se realizó una ANOVA univariada. Los resultados muestran un efecto significativo del grupo ($F = 6.135, p = 0.004$) y la novedad ($F = 8.702, p = 0.005$), pero no del momento N-Back (tabla 7, figura 14A). Se realizó un análisis similar para estudiar las diferencias en la PM entre los grupos en las diferentes condiciones N-Back. En esta ocasión, se observó un efecto significativo de la novedad ($F = 35.543, p < 0.001$), pero no del grupo ni el momento N-Back (tabla 8, figura 14B). Sin embargo, la interacción entre los efectos del grupo, la novedad y el momento N-Back fue casi significativa ($F = 3.119, p = 0.053$).

Tabla 7. Medias de MFM en segundos de los diferentes grupos dependiente del momento N-Back. Se menciona la desviación estándar. * señala el efecto de la condición (p<0.001).

MFM				
Grupo	Nuevas 1B	Repetidas 1B	Nuevas 2B	Repetidas 2B
A	2.55 ± 1.17*	1.72 ± 0.60	2.26 ± 0.75*	2.14 ± 0.72
B	2.18 ± 0.65*	1.79 ± 0.46	2.36 ± 0.54*	1.72 ± 0.50
C	2.95 ± 0.28*	2.55 ± 0.88	2.94 ± 0.81*	2.09 ± 0.66

MFM (Media de Fijación de Mirada). 1B (1-Back). 2B (2-Back).

Tabla 8. Medias de PM en los diferentes grupos dependiente del momento N-Back. Se menciona la desviación estándar. * señala el efecto significativo por condición (p= 0.004).

PM				
Grupo	Nuevas 1B	Repetidas 1B	Nuevas 2B	Repetidas 2B
A	0.576 ± 0.09*	0.424 ± 0.09	0.527 ± 0.05*	0.473 ± 0.05
B	0.557 ± 0.03*	0.443 ± 0.03	0.559 ± 0.07*	0.441 ± 0.07
C	0.529 ± 0.04*	0.491 ± 0.04	0.574 ± 0.08*	0.426 ± 0.08

PM (Proporción de Mirada). 1B (1-Back). 2B (2-Back).

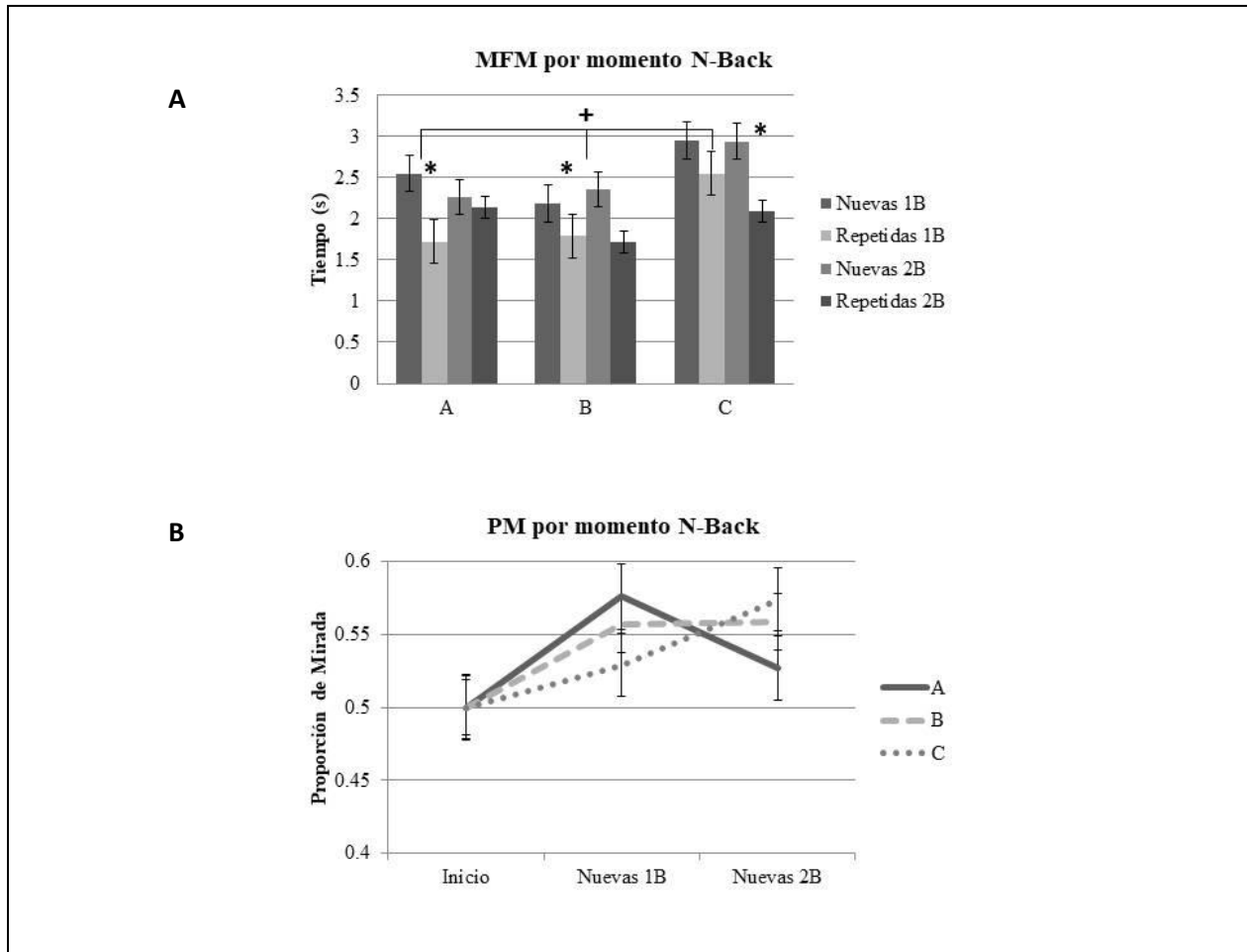


Fig 14. MFM y PM de la tarea en rastreo visual dependiendo del momento N-Back. **(A)** Comparación de la MFM entre los grupos por condición N-Back. * señala el efecto significativo ($p= 0.004$) de la condición (Nuevo vs Repetido). + señala el efecto significativo que hubo por grupo ($p= 0.020$). Se señala el error estándar. **(B)** Comparación de la PM a los estímulos nuevos entre los grupos dependiente de la condición N-Back. No se encontraron efectos entre los grupos ni por condición N-Back. Se indica el error estándar. MFM (Media de Fijación de Mirada), PM (Proporción de Mirada).

Estos resultados muestran que todos los grupos estudiados tienen mayor preferencia por los estímulos novedosos que por los repetidos.

8. Discusión

En este trabajo se trató de conocer los posibles cambios cognitivos que ocurren durante el proceso de envejecimiento en una población con Síndrome de Down (SD), por medio de evaluaciones neuropsicológicas y conductuales. El proceso de envejecimiento involucra un deterioro en la estructura y función encefálica (Koppelmans et al., 2015; Oh et al., 2014) así como un declive en procesos cognitivos (Edgecombe & Parsey, 2015; Lehert et al., 2015). Debido a que las personas con SD atraviesan por un proceso de envejecimiento acelerado (Horvarth et al., 2015), nuestro trabajo se enfocó a comparar cambios en el funcionamiento cognitivo en personas con SD agrupadas en tres grupos: grupo A (10-19 años), grupo B (20-29 años) y grupo C (30-45 años).

8.1. Evaluaciones neuropsicológicas.

La primera parte de este trabajo se centró en conocer el perfil cognitivo de personas con SD por medio de las baterías neuropsicológicas CAMDEX-DS, Neuropsi-AM y MMSE.

8.1.1. CAMDEX-DS.

En la entrevista CAMDEX-DS no se encontraron diferencias significativas en el puntaje de los diferentes grupos de edad, con excepción del segmento de habilidades para la vida diaria. Este resultado es contrastante con otros reportados en la literatura, que indican que los primeros signos de declive en el envejecimiento cognitivo de la población con SD ocurren en las habilidades de autocuidado, de la vida diaria y señalan la presencia de alteraciones emocionales (Arvio & Loustarainen, 2016; Ghezzi et al., 2014; Krinsky-McHale & Silverman, 2013). En el caso de nuestros resultados, se encontró que el grupo de adultos que tenían entre 30 y 45 años de edad contaban con mejores habilidades de autocuidado, eran más sociables, podían desenvolverse mejor en su medio y no presentaban rasgos de alteraciones emocionales, comparados con sus pares más jóvenes. Dekker et al., (2015), proponen que la relación que se hace entre cambios conductuales y deterioro cognitivo puede no ser tan acertada, debido a que algunos cambios que se observan pueden ir asociados al propio proceso de envejecimiento típico de la población con SD, y no ser signos de alteración o declive cognitivo. De acuerdo a esta interpretación, se puede pensar

que en nuestro trabajo, los adultos con SD aún mantienen muchas de sus habilidades que adquirieron en etapas más jóvenes, y que el declive funcional que presentan es explicado de mejor forma por un proceso de envejecimiento típico.

En la evaluación cognitiva CAMCOG-DS se halló una estrecha relación del puntaje total con la edad de los participantes. También se encontraron diferencias significativas entre el grupo de 20 a 29 años y el de 30 a 45 años. Esto nos indica que los adultos mayores de 30 años ya muestran señales de declive cognitivo. Estos datos no se podrían adjudicar a diferencias en escolaridad o estimulación, ya que los adultos mayores a 30 años son los que tuvieron, en promedio, más años de estudio o una mayor cantidad de tiempo en centros de estimulación. Esto parece indicar que después de los 30 años se inicia el proceso de declive cognitivo en esta población, tal como lo han planteado otros autores (Arvio & Loustarainen, 2016; Blok et al., 2016).

Haciendo un análisis de las diferentes funciones que evalúa la batería, se encontró que las diferencias entre los grupos se encuentran en las habilidades de memoria y lenguaje. En el caso de memoria, se encuentra un declive posterior a los 30 años. Este resultado apoya los datos de Blok et al., (2016), quienes sugieren que los cambios en memoria son de los primeros en ocurrir en esta población. En lenguaje, se observó una mejora entre los grupos de 10 a 19 años y 20 a 29 años, pero un declive posterior en el grupo mayor a 30 años. Estos datos son acordes con los trabajos de Arvio y Loustarainen, (2016) y Ballard et al., (2016). Sin embargo, se encontraron mayores diferencias en lenguaje expresivo que receptivo, aunque ambos declinan después de los 30 años, a diferencia de otros trabajos donde se indica que solamente hay cambios en expresión (Hartley et al., 2017) o sólo en comprensión (Arvio & Loustarainen, 2016; Ballard et al., 2016). Esto puede deberse a que algunos de estos trabajos se basaron en cuestionarios aplicados a un cuidador, existiendo el riesgo de sesgos (Nieuwenhuis-Mark, 2009), mientras que los obtenidos en este trabajo fueron obtenidos mediante una evaluación neuropsicológica directa con el participante. También se encontró un declive en pensamiento abstracto en el grupo C. Esta función está asociada a la actividad de la corteza prefrontal, y se ha observado que esta región se ve muy afectada durante el envejecimiento en personas con SD (Edgin et al., 2015; Fjell et al., 2014).

En contraste, no se encontraron diferencias entre los grupos en atención, praxis, ni orientación, lo cual indica que no todas las funciones presentan un declive constante, sino que existe una disociación. Las habilidades de lenguaje y memoria están más asociadas a lóbulo temporal, mientras que funciones ejecutivas están más asociadas a corteza prefrontal y al estriado. Por otro lado, las funciones preservadas se han relacionado más con la función de lóbulo parietal y regiones subcorticales. Esto concuerda con los datos de estudios post-mortem donde se ha encontrado mayor cantidad de daño y patología de Enfermedad de Alzheimer (EA) en regiones temporales antes de los 30 años (Lemere et al., 1996), así como con datos de neuroimagen que han mostrado mayor atrofia en núcleo caudado, putamen, tálamo e hipocampo al comparar a personas con SD con y sin patología de EA (Annus et al., 2017).

8.1.2. Neuropsi Atención y Memoria

En el caso de esta batería, se encontró una relación estrecha de la edad de los participantes con el puntaje total. Se observaron puntajes más altos en los adultos del grupo B, mientras que los participantes de los grupos de 10 a 19 años y mayores a 30 años presentaron puntajes más bajos.

Se hallaron diferencias significativas entre los grupos en las tareas de dígitos en progresión, codificación y evocación, así como en cubos de Corsi en progresión. En el caso de dígitos en progresión, una tarea relacionada con procesos de atención verbal y memoria de corto plazo, se observó un declive continuo de los puntajes conforme avanzaba la edad. En contraste, en cubos de Corsi en progresión, una tarea que evalúa atención y memoria de corto plazo visoespacial, solamente se vieron diferencias entre los grupos de 10 a 19 años y 30 a 45 años, lo cual indica peores puntajes en edades menores a los 30 años. Estos cambios en procesos de atención muestran una disociación entre el desempeño de tareas con componente verbal comparadas con aquellas que son principalmente visoespaciales. Por otro lado, las diferencias observadas en las tareas de codificación y evocación, indican dificultades de memoria, tanto a corto como largo plazo. Esto quiere decir que los participantes de 20 a 29 años, eran mejores para aprender información nueva, a diferencia de sus pares de los otros grupos de edad. Es importante resaltar el rol del hipocampo rostral en la codificación de información nueva, mientras que la parte caudal guarda mejor relación

con la evocación de la información. Este dato apoya la idea que las habilidades de memoria son de las primeras en mostrar cambios relacionados con el envejecimiento cognitivo en esta población. Estos cambios mnésicos y de funciones ejecutivas son similares a los que ocurren en población típica, aunque de mayor gravedad, después de los 30 años (Harada et al., 2013).

En ambas tareas que evalúan memoria de trabajo (dígitos en regresión y cubos de Corsi en regresión), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aunque sí se observó un mejor desempeño para la tarea de cubos en contraste con la de dígitos. Esto parece indicar que la memoria de trabajo no se vio afectada en los participantes de mayor edad, lo cual contrasta con otras investigaciones realizadas (Ghezzi et al., 2014; Sabbagh & Edgin, 2016), aunque sí se observó un mejor desempeño en la versión visoespacial de la tarea. De manera similar, no se encontraron diferencias en las tareas de detección visual ni en detección de dígitos, las cuales evalúan procesos de atención selectiva y atención sostenida.

8.1.3. MMSE

El MMSE es una prueba de tamizaje que permite valorar la función cognitiva general en personas en las cuales se sospecha de alguna alteración cognitiva. Se ha utilizado en población típica en diferentes investigaciones en adultos mayores (Franco-Marina et al., 2010; Ostrosky-Solís, López-Arango & Ardila, 2000), así como en personas con EA (Pradier et al., 2014) y población con SD (Hon et al., 1999; O’Caoim et al., 2013; Zeilinger et al., 2013). En este sentido, se trató de conocer si podría usarse de manera similar en personas con SD, como se ha hecho en otros trabajos (Hon et al., 1999; O’Caoim et al., 2013; Zeilinger et al., 2013). Se encontró una relación muy cercana a la significancia entre la edad y los puntajes de la prueba. De igual forma, se observó una diferencia muy cercana a la significancia entre los grupos de 20 a 29 años y mayores de 30 años, señalando un peor desempeño después de los 30 años de edad. Esta información es similar a la obtenida al usar el CAMDEX-DS y el Neuropsi Atención y Memoria, lo cual parece señalar que el MMSE también es sensible para detectar estas diferencias asociadas la edad en personas con SD.

Se encontró una fuerte relación entre los puntajes de la valoración cognitiva CAMCOG-DS y del MMSE. Estos parecen indicar que el MMSE podría ser una herramienta útil para conocer el funcionamiento cognitivo de las personas adultas con SD, aunque sigue siendo necesario realizar más investigación en este punto.

8. 2. Rastreo Visual

Debido a las dificultades en la valoración neuropsicológica de la población con SD, se utilizó un rastreador visual con una tarea de preferencia a la novedad, ya que se ha demostrado que este paradigma es sensible al deterioro cognitivo patológico (Chau, Herrmann, Eizenman, Chung & Lanctôt, 2015; Crutcher et al., 2009; Daffner et al., 2001; Whitehead et al., 2018; Zola, Manzanares, Clopton, Lah & Levey, 2013) y esta herramienta se ha utilizado en otras investigaciones con personas con SD (Abreu-Mendoza & Arias-Trejo, 2015; Angulo-Chavira et al., 2017; Crutcher et al., 2009; Paterson, 2001).

En general, las personas con SD mostraron una preferencia por objetos novedosos sin importar su edad. Resultados similares han sido descritos en modelos animales del SD (Fernández & Garner, 2007, 2008; Hyde & Cinic, 2002). En trabajos con personas con Desarrollo Típico (DT), se ha visto que la preferencia a la novedad se ve afectada solamente si hay alteraciones severas en el funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC), como es el caso del Deterioro Cognitivo Leve (DCL) o la EA, a pesar de que exista un declive cognitivo normal asociado a la edad de los participantes (Chau et al., 2015; Zola et al., 2013). De esto se deriva la hipótesis que los cambios cognitivos observados en la muestra sean debidos a un proceso de declive cognitivo normal y no necesariamente a alteraciones derivadas de la patología de EA. Si los cambios obtenidos en memoria y lenguaje fueran debidos a alteraciones del SNC, no se esperaría encontrar preferencia a la novedad en el grupo de participantes mayores a 30 años.

Al realizar el análisis de los datos considerando el momento N-back, se observó que hubo una interacción marginalmente significativa entre el grupo, la novedad y el momento N-back. Esto indica que hay diferencias en el análisis de la novedad dependiendo de la carga cognitiva requerida, ya que el momento 2-back requiere retener por mayor tiempo la información en la memoria de trabajo. Aquí se obtuvo que los adultos mayores de 30 años observaron por mayor proporción de tiempo a los estímulos nuevos que sus contrapartes

más jóvenes, lo que podría indicar una mejora sutil de la memoria de trabajo visoespacial que no fue detectada por medio de las pruebas neuropsicológicas. En sentido inverso, se observó que los participantes los grupos de 10 a 19 años y de 20 a 29 años, observaron por mayor proporción de tiempo a los estímulos nuevos en contraste con los participantes mayores de 30 años en el momento 1-back. Esto puede relacionarse con habilidades de atención selectiva y memoria a corto plazo mejor conservadas que en los adultos del grupo de mayor edad.

En general, la tarea en rastreo visual mostró ser una herramienta útil para valorar el sesgo hacia estímulos novedosos en personas con SD. Los resultados apoyan la idea que indica que el declive cognitivo observado es debido a un proceso de envejecimiento típico.

8.3. Implicaciones clínicas

Esta investigación permitió observar dos rasgos importantes dentro del desarrollo cognitivo de las personas con SD: 1) hay una mejora en el desempeño en tareas relacionadas con la memoria y lenguaje en la década de los 20 a 29 años y 2) el declive cognitivo comienza después de los 30 años. Esto tiene implicaciones para la práctica clínica en el cuidado de estas personas, así como para su desarrollo integral.

En el periodo de los 20 a los 30 años se pueden enseñar diferentes habilidades que resulten útiles para la vida diaria, por medio de distintas estrategias de enseñanza. Por ejemplo, en el estudio de Foti et al., (2018) se encontró que adultos jóvenes con SD aprendieron una actividad de modo similar a sus pares con DT por medio de la práctica o experiencia directa con la tarea, mientras que tuvieron mayores dificultades en el aprendizaje por observación. Esto sugiere que involucrar a las personas con SD en la práctica de distintas actividades puede fomentar su aprendizaje, especialmente en la década de los 20 años. Es importante que este entrenamiento haga énfasis en fomentar la autonomía de las personas con SD, ya que necesitan cubrir necesidades básicas, económicas, sociales, psicológicas y de salud y aún existen dificultades en la empleabilidad de la población con DI (Bellver, 2014) debido a que necesitan entrenamiento constante (Peralta, 2007).

Por otro lado, conocer que el declive cognitivo en memoria y lenguaje comienza después de los 30 años permitirá que las evaluaciones clínicas en la población con SD se centren en estos dominios cognitivos, lo cual dará mayor sensibilidad para la detección de individuos que han comenzado a atravesar por este proceso. Esto permitirá dirigirlos a servicios de atención especializados en entrenamiento cognitivo para mantener su nivel de funcionalidad el mayor tiempo posible. De esta forma, se podría retrasar el inicio de un proceso de declive patológico asociado a demencia, al practicar intervenciones que se basen en el entrenamiento cognitivo y el ejercicio físico, como se ha reportado en la literatura en personas con DT (Cheng et al., 2014; Kramer, Erickson y Colcombe, 2006) y se ha visto que también presenta beneficios en población con SD (Ptomey et al., 2018).

9. Conclusiones

- Los resultados de este trabajo indican que las personas con SD presentan una mejora en el desempeño cognitivo en la década de los 20 a los 29 años de edad, cuando son evaluados con pruebas neuropsicológicas.
- En el grupo de participantes mayores de 30 años, se observó un peor desempeño en el puntaje total de las baterías neuropsicológicas. Esto puede estar indicando un periodo de tiempo en el cual podría comenzar el declive cognitivo asociado a envejecimiento en esta población.
- El declive se observó principalmente en habilidades de memoria, tanto en codificación como en evocación, lenguaje y atención verbal. En contraste, funciones de atención visoespacial, atención selectiva, memoria de trabajo, orientación y praxis no mostraron diferencias entre los grupos. Estos datos muestran una disociación entre las diferentes funciones.
- La disociación entre las funciones cognitivas durante el envejecimiento podría ayudar a identificar con mayor facilidad los cambios cognitivos en el ámbito clínico, así como apoyar en el diseño de intervenciones terapéuticas para trabajar con las fortalezas y debilidades cognitivas en las personas con SD adultas.
- Los puntajes obtenidos en el MMSE tuvieron una alta correlación con la puntuación del CAMDEX-DS, lo cual parece indicar que el MMSE es una buena herramienta para valorar el estado cognitivo de las personas con SD.
- El rastreo visual brinda una alternativa metodológica útil para complementar la valoración del estado cognitivo de las personas adultas con SD.
- Las personas adultas con SD mantienen el sesgo atencional hacia estímulos novedosos a pesar de que ya exista declive en habilidades cognitivas, lo cual parece indicar que estos cambios funcionales podrían estar relacionados con el envejecimiento cognitivo típico de esta población, y no necesariamente con el declive patológico asociado a la fisiopatología de Alzheimer.

10. Referencias

- Abreu-Mendoza, R. A. & Arias-Trejo, N. (2015). Numerical and area comparison abilities in Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. 41-42, 58-65. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2015.05.008>
- Alzheimer's Association (2013). 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 9, 208-245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2013.02.003>
- Angulo-Chavira, A. Q., García, O. & Arias-Trejo, N. (2017). Pupil response and attention skills in Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. 70, 40-49. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2017.08.011>
- Annus, T., Wilson, L. R., Acosta-Cabronero, J., Cardenas-Blanco, A., Hong, Y. T., Fryer, T. D.,... Nestor, P. J. (2017). The Down syndrome brain in the presence and absence of fibrillary β -amyloidosis. *Neurobiology of Aging*. 53, 11-19. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.009>
- Annus, T., Wilson, L. R., Hong, Y. T., Acosta-Cabronero, J., Fryer, T. D., Cardenas-Blanco, A.,... Holland, A. J. (2016). The pattern of amyloid accumulation in the brains of adults with Down syndrome. *Alzheimer's and Dementia*. 12, 538-545. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2015.07.490>
- Antonarakis, S. E. (2017). Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nature Reviews Genetics*. 18, 147-163. doi:10.1038/nrg.2016.154
- Ardila, A. & Roselli, M. (2007). *Neuropsicología clínica*. México: Manual Moderno.
- Argellati, F., Massone, S., d'Abramo, C., Marinari, U. M., Pronzato, M. A., Domenicotti, C. & Ricciarelli, R. (2006). Evidence against the overexpression of app in Down syndrome. *Life*. 58(2), 103-106. doi: 10.1080/15216540600644853
- Arias-Trejo, N. & Barrón-Martínez, J. B. (2017). Language skills in Down syndrome. En Auza, A. B. & Schwartz, R. G. (Ed.). *Language development and disorders in spanish-speaking children* (329-342). Switzerland. Springer.

- Arvio, M. & Luostarinen, L. (2016) Down syndrome in adults: a 27-year follow up of adaptative skills. *Clinical Genetics*. 90, 456-460. doi: 10.1111/cge.12787
- Aslin, R. N. & McMurray, B. (2004). Automated corneal-reflection eye tracking in infancy: methodological developments and applications to cognition. *Infancy*. 6(2), 155-163.
- Asociación Americana de Psiquiatría (2014). Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5. Arlington, VA. Asociación Americana de Psiquiatría.
- Awh, E., Armstrong, K. M. & Moore, T. (2006). Visual and oculomotor selection: links, causes and implications for spatial attention. *TRENDS in cognitive sciences*. 10(3), 124-130. doi:10.1016/j.tics.2006.01.001
- Baddeley, A. & Jarrold, C. (2007). Working memory and Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 51(12), 925-931. doi: 10.1111/j.1365-2788.2007.00979.x
- Ball, S. L., Holland, A. J., Hon, J., Huppert, F. A., Treppner, P. & Watson, P. C. (2006). Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's syndrome: findings from a prospective population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 21, 661-673. DOI: 10.1002/gps.1545
- Ball, S. L., Holland, A. J., Huppert, F. A., Treppner, y Dodd, K. (2006). *The CAMDEX_DS: the Cambridge examination for mental disorders of older people with Down's syndrome and others with intellectual disabilities*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ballard, C., Mobley, W., Hardy, J., Williams, G. & Corbett, A. (2016). Dementia in Down's syndrome. *The Lancet Neurology*. 15, 622-636.
- Barandiaran, M. (2011). Neuropsicología y diagnóstico temprano. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 46 (supl.1), 42-46.
- Barone, E., Arena, A., Head, E., Butterfield, D. A. & Perluigi, M. (2018). Disturbance of redox homeostasis in Down syndrome: role of iron dysmetabolism. *Free Radical*

Biology and Medicine. 114, 84-93.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.009>

Barrón-Martínez, J. B., Pérez-Peredo, A. L. & Arias-Trejo, N. (2016). Perfil lingüístico de niños mexicanos con síndrome de Down. En Arias-Trejo, N & García, O. (Cord.). *Lenguaje y Cognición en el Síndrome de Down* (pp. 19-38). Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México.

Bartley, M. G., Marquardt, K., Kirchof, D., Wilkins, H. M., Patterson, A. & Linseman, D. A. (2012). Overexpression of amyloid- β protein precursor induces mitochondrial oxidative stress and activates the intrinsic apoptotic cascade. *Journal of Alzheimer's Disease.* 28(4), 855-868. doi:10.3233/JAD-2011-111172.

Bedell, H. E. & Stevenson, S. B. (2013). Eye movement testing in clinical examination. *Vision Research.* 90, 32-37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.visres.2013.02.001>

Bellver, M. C. M. (2014). Employability and disability: new challenges towards equal opportunities. *Procedia Social and Behavioral Sciences.* 139, 419-425. doi: 10.1016/j.sbspro.2014.08.030

Blok, J. B., Scheirs, J. G. M. & Thijm, N. S. (2016). Personality and behavioural changes do not precede memory problems as possible signs of dementia in ageing people with Down syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 32, 1257-1263. doi: 10.1002/gps.4606

Brock, J. & Jarrold, C. (2005). Serial order reconstruction in Down syndrome: evidence for a selective deficit in verbal short-term memory. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 46(3), 304-316. doi: 10.1111/j.1469-7610.2004.00352.x

Busciglio, J., Pelsman, A., Wong, C., Pigino, G., Yuan, M., Mori, H. & Yanker, B. A. (2002). Altered metabolism of the amyloid β precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron.* 33, 677-688.

Burnham, S. C., Bourgeat, P., Doré, V., Savage, G., Brown, B., Laws, S., ... Villemagne, V. L. (2016). Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy older individuals

- with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study. *Lancet Neurology*. 15, 1044-1053. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30125-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30125-9)
- Bylsma, F. W., Rasmusson, D. X., Rebok, G. W., Keyl, P. M., Tune, L. & Brandt, J. (1995). Changes in visual fixation and saccadic eye movements in Alzheimer's disease. *International Journal of Psychophysiology*. 19, 33-40.
- Cenini, G., Fiorini, A., Sultana, R., Perluigi, M., Cai, J., Klein, J. B.,...Butterfield, D. A. (2014). An investigation of the molecular mechanisms engaged before and after the development of Alzheimer disease neuropathology in Down syndrome: a proteomic approach. *Free Radical Biology and Medicine*. 76, 89-95. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2014.08.006>
- Chatterji, S., Byles, J., Cutler, D., Seeman, T. & Verdes, E. (2015). Health, functioning, and disability in older adults—present status and future implications. *Lancet*. 385, 563-575. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61462-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61462-8)
- Chau, S. A., Herrmann, N., Eizenman, M., Chung, J. & Lanctôt, K. L. (2015). Exploring visual selective attention towards novel stimuli in Alzheimer's disease patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 5, 492-502. DOI: 10.1159/000442383
- Cheng, S. T., Chow, P. K., Song, Y. Q., Yu, E., Chan, A., Lee, T. & Lam, J. (2014). Mental and physical activities delay cognitive decline in older persons with dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 22(1), 63-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.060>
- Chételat, G., Villemagne, V. L., Pike, K. E., Ellis, K. A., Ames, D., Masters, C., ... the Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. (2012). Relationship between memory performance and β -amyloid deposition at different stages of Alzheimer disease. *Neurodegenerative Diseases*. 10, 141-144. DOI: 10.1159/000334295
- Cole, J. H., Annus, T., Wilson, L. R., Remtulla, R., Hong, Y. T., Fryer, T. D.,... Holland, A. J. (2017). Brain predicted age in Down syndrome is associated with beta amyloid

- deposition and cognitive decline. *Neurobiology of Aging*. 56, 41-49.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.04.006>
- Coppus, A. M. W., Schuur, M., Vergeer, J., Janssens, A. C. J. W., Oostra, B. A., Verbeek, M. M. & van Duijn, C. M. (2012). Plasma β amyloid and the risk of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neurobiology of Aging*. 33, 1988-1994.
[10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.007](http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.007)
- Crawford, T. J., Devereaux, A., Higham, S. & Kelly, C. (2015). The disengagement of visual attention in Alzheimer's disease: a longitudinal eye-tracking study. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 7:118. doi: 10.3389/fnagi.2015.00118
- Crawford, T. J. & Higham, S. (2016). Distinguishing between impairments of working memory and inhibitory control in cases of early dementia. *Neuropsychologia*. 81, 61-67.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.12.007>
- Crawford, T. J., Higham, S., Mayes, J., Dale, M., Shaunak, S. & Lekwuwa, G. (2013). The role of working memory and attentional disengagement on inhibitory control: effects of aging and Alzheimer's disease. *Age*. 35, 1637-1650. DOI 10.1007/s11357-012-9466-y
- Crawford, T. J., Higham, S., Renvoize, T., Patel, J., Dale, M., Suriya, A. & Tetley, S. (2005). Inhibitory control of saccadic eye movements and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. 57, 1052-1060.
[doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.017](http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.01.017)
- Creavin, S. T., Wisniewski, S., Noel-Storr, A. H., Trevelyan, C. M., Hampton, T., Rayment, D., Thom, V. M., ... Cullum, S. (2016). Mini-mental state examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations (review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. /1, CD011145. DOI:10.1002/14651858.CD011145.pub2.
- Crutcher, M. D., Calhoun-Haney, R., Manzanares, C. M., Lah, J. J., Levey, A. I. & Zola, S. M. (2009). Eye tracking during a visual paired comparison task as a predictor of early dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 24(3), 258-266. doi: 10.1177/1533317509332093

- Daffner, K. R., Rentz, D. M., Scinto, L. F. M., Faust, R., Budson, A. E. & Holcomb, P. J. (2001). Pathophysiology underlying diminished attention to novel events in patients with early AD. *Neurology*. 56, 1377-1383. DOI 10.1212/WNL.56.10.1377
- Daugherty, A. M., Bender, A. R., Raz, N. & Ofen, N. (2016). Age differences in hippocampal subfield volumes from childhood to late adulthood. *Hippocampus*. 26, 220-228. DOI 10.1002/hipo.22517
- Davis, S. W., Dennis, N. A., Daselaar, S. M., Fleck, M. S. & Cabeza, R. (2008). Qué PASA? The posterior-anterior shift in aging. *Cerebral Cortex*. 18, 1201-1209. doi:10.1093/cercor/bhm155
- Dawson, A. & Dennison, E (2016). Measuring the musculoskeletal aging phenotype. *Maturitas*. 93, 13-17. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.014> 0378-5122
- Dekker, A. D., Strydom, A., Coppus, A. M. W., Nizetic, D., Vermeiren, Y., Naudé, P. J. W.,... De Deyn, P. P. (2015). Behavioural and psychological symptoms of dementia in Down syndrome: early indicators of clinical Alzheimer's disease? *Cortex*. 73, 36-61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2015.07.032>
- Devenny, D. A., Krinsky-McHale, S. J., Sersen, G. & Silverman, W. P. (2000). Sequence of cognitive decline in dementia in adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 44(6), 654-665. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2000.00305.x>
- Diersen, M., Hérault, Y. & Estivill, X (2009). Aneuploidy: from a physiological mechanism of variance to Down syndrome. *Physiological Review*. 89(3), 887-920.
- Domenico, F. D., Coccia, R., Cocciolo, A., Murphy, M. P., Cenini, G., Head, E.,...Perluigi, M. (2013). Impairment of proteostasis network in Down syndrome previous to the development of Alzheimer's disease neuropathology: redox proteomics analysis of human brain. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1832, 1249-1259. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.04.013>

- Doran, E., Keator, D., Head, E., Phelan, M. J., Kim, E., Totoiu, M.,... Lott, I. (2017). Down syndrome, partial trisomy 21, and absence of Alzheimer's disease: the role of app. *Journal of Alzheimer's Disease*. 56(2), 459-470. doi:10.3233/JAD-160836.
- Dumas, J. A. (2015). What is normal in cognitive aging? Evidence from task-based functional neuroimaging. *Current Behavioral Neuroscience Reports*. 2(4), 256-261. doi:10.1007/s40473-015-0058-x
- Ebenholtz, S. M. (2001) *Oculomotor systems and perception*. Cambridge: Cambridge University Press
- Eckstein, M. K., Guerra-Carrillo, B., Miller, A. T. S. & Bunge, S. A. (2017). Beyond eye gaze: what else can eye tracking reveal about cognition and cognitive development? *Developmental Cognitive Neuroscience*. 25, 69-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dcn.2016.11.001>
- Edgin, J. O., Mason, G. M., Allman, M. J., Capone, G. T., DeLeon, I., Maslen, C., Reeves, R. H., Sherman, S. L., & Nadel, L. (2010). Development and validation of the Arizona cognitive test Battery for Down syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 2, 149-164. DOI 10.1007/s11689-010-9054-3
- Edgin, J. O., Pennington, B. F. & Mervis, C. B. (2010). Neuropsychological components of intellectual disability: contributions of immediate, working and associative memory. *Journal of Intellectual Disability Research*. 54(5), 406-417. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01278.x
- Edgin, J., Spaño, G. & Nadel, L. (2012). Avances en los criterios finales de valoración para la rehabilitación cognitiva en el síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*. 29, 94-109.
- Edwards, M., Balldin, V. H., Hall, J. & O'Bryant, S. (2014). Combining select neuropsychological assessment with blood-based biomarkers to detect mild Alzheimer's disease: a molecular neuropsychology approach. *Journal of Alzheimer's Disease*. 42(2), 635-640. doi:10.3233/JAD-140852.

- Esteba-Castillo, S., Dalmau-Bueno, A., Ribas-Vidal, N., Vilà-Alsina, M., Novell-Alsina, R. & García-Alba, J. (2013). Adaptación y validación del Cambridge examinations for mental disorders of older people with Down's syndrome and others with intellectual disabilities (CAMDEX-DS) en población española con discapacidad intelectual. *Revista de Neurología*. 57(8), 337-346.
- Fernandez, F. & Garner, C. C. (2007). Object recognition memory is conserved in Ts1Cje, a mouse model of Down syndrome. *Neuroscience Letters*. 421, 137-141. doi:10.1016/j.neulet.2007.04.075
- Fernandez, F. & Garner, C. C. (2008). Episodic-like memory in Ts65Dn, a mouse model of Down syndrome. *Behavioural Brain Research*. 188, 233-237. doi:10.1016/j.bbr.2007.09.015
- Ferreira-Vasques, A. T. & Lamônica, D. A. C. (2015). Motor, linguistic, personal and social aspects of children with Down syndrome. *Journal of Applied Oral Science*. 23(4), 424-430. <http://dx.doi.org/10.1590/1678-775720150102>
- Firth, N. C., Startin, C. M., Hithersay, R., Hamburg, S., Wijeratne, P. A., Mok, K. Y.,... Strydom, A. (2018). Aging related cognitive changes associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 5(6), 741-751. doi: 10.1002/acn3.571
- Fjell, A. M., McVoy, L., Holland, D., Dale, A. M., Walhovd, K. M. & for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2014). What is normal in normal aging? effects of aging, amyloid and Alzheimer's disease on the cerebral cortex and hippocampus. *Progress in neurobiology*. 117, 20-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2014.02.004>
- Foti, F., Menghini, D., Alfieri, P., Costanzo, F., Mandolesi, L., Petrosini, L. & Vicari, S. (2018). Learning by observation and learning by doing in Down and Williams syndromes. *Developmental Science*. 21, e12642. <https://doi.org/10.1111/desc.12642>
- Franco-Marina, F., García-González, J. J., Wachner-Echegaray, F., Gallo, J., Ugalde, O., Sánchez-García, S.,... García-Peña, C. (2010). The Mini-Mental state examination

revisited: ceiling and floor effects after score adjustment for educational level in an aging mexican population. *International Psychogeriatrics*. 22(1), 72-81. doi:10.1017/S1041610209990822

García, O., Marcial-Tlamintzi, L. & Castillo-Ignacio, B. (2016). Generalidades sobre el síndrome de Down. En Arias-Trejo, N. & García, O. (Cord). *Lenguaje y Cognición en el Síndrome de Down* (pp. 11-18). Ciudad de México. Universidad Nacional Autónoma de México.

Ghazizadeh, A., Griggs, W. & Hikosaka, O. (2016). Ecological origins of object salience: reward, uncertainty, aversiveness, and novelty. *Frontiers in Neuroscience*. 10. doi: 10.3389/fnins.2016.00378

Ghezzo, A., Salvioli, S., Solimando, M. C., Palmieri, A., Chiostergi, C., Scurti, M., Lomartire, L., et al. (2014). Age-related changes of adaptative neuropsychological features in persons with Down syndrome. *PLoS ONE*. 9(11), e113111. doi:10.1371/journal.pone.0113111

Gómez-Pérez, E. & Ostrosky-Solís, F. (2006). Attention and memory evaluation across the life span: heterogeneous effects of age and education. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 28(4), 477-494. DOI: 10.1080/13803390590949296

Grieco, J., Pulsifer, M., Seligsohn, K., Skotko, B. & Schwartz, A. (2015). Down syndrome: cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)*. 169C, 135-149. DOI 10.1002/ajmg.c.31439

Hannula, D. E., Althoff, R. R., Warren, D. E., Riggs, L., Cohen, N. J. & Ryan, J. D. (2010). Worth a glance: using eye movements to investigate the cognitive neuroscience of memory. *Frontiers in Human Neuroscience*. 4. doi: 10.3389/fnhum.2010.00166

Harada, C. N., Natelson, M. C. L. & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in Geriatric Medicine*. 29, 737-752. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.002>

- Hartley, S. L., Handen, B. L., Devenny, D. A., Hardison, R., Mihaila, I., Price, J. C.,... Christian, B. T. (2014). Cognitive functioning in relation to brain amyloid- β in healthy adults with Down syndrome. *Brain*. 137, 2556-2563. doi:10.1093/brain/awu173
- Hartley, S. L., Handen, B. L., Devenny, D. A., Mihaila, I., Hardison, R., Lao, P. J.,... Christian, B. T. (2017). Cognitive decline and brain amyloid- β accumulation across 3 years in adults with Down syndrome. *Neurobiology of Aging*. 58, 68-76. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.05.019>
- Head, E., Doran, E., Nistor, M, Hill, M.A., Schmitt, F., Haier, R. J. & Lott I. T (2011). Plasma A β as a function of age, level of intellectual disability and presence of dementia in Down syndrome. *Journal of Alzheimer's disease*. 23(3), 399-409. doi: 10.3233/JAD-2010-101335.
- Head, E., Garzon-Rodriguez, W., Johnson, J. K., Lott, I. T., Cottman, C. W. & Glabe, C. (2001). Oxidation of A β and plaque biogenesis in Alzheimer's disease and Down syndrome. *Neurobiology of Disease*. 8, 792-806. doi:10.1006/nbdi.2001.0431
- Head, E., Helman, A. M., Powell, D. & Schmitt, F. A. (2018). Down syndrome, beta-amyloid and neuroimaging. *Free Radical Biology and Medicine*. 114, 102-109. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.09.013>
- Head, E., Powell, D., Gold, B. T. & Schmitt, F. A. (2012). Alzheimer's disease in Down syndrome. *European Journal of Neurodegenerative Diseases*. 1(3), 353-364.
- Head, E., Silverman, W., Patterson, D. & Lott, I. T. (2012). Aging and Down syndrome. *Current Gerontology and Geriatrics Research*. 2012. doi:10.1155/2012/412536
- Hobson-Rohrer, W. L. & Samsong-Fang, L. (2013). Down syndrome. *Pediatrics in Review*. 34(12), 573-574. doi: 10.1542/pir.34-12-573
- Hon, J., Huppert, F, A., Holland, A. J., & Watson, P. (1999). Neuropsychological assessment of older adults with Down's syndrome: an epidemiological study using the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). *British Journal of Clinical Psychology*. 38, 155-165.

- Horvath, S., Garagnani, P., Bacalini, M. G., Pirazzini, C., Salvioli, S., Gentilini, D.,... Franceschi, C. (2015). Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell*. 14, 491-495. Doi: 10.1111/accel.12325
- Hyde, L. A. & Crnic, L. S. (2002). Reactivity to object and spatial novelty is normal in older Ts65Dn mice that model Down syndrome and Alzheimer's disease. *Brain Research*. 945, 26-30.
- Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (2017, Enero 2). Enfermedad de Alzheimer. Recuperado de <http://www.innn.salud.gob.mx/interior/atencionapacientes/padecimientos/alzheimer.html>
- Isaev, N., Genrikhs, E. E., Oborina, M. V. & Stelmashook, E. V. (2017). Accelerated aging and aging process in the brain. *Reviews in the Neurosciences*. 29(3), 233-240. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0051>
- Jäncke, L., Mérillat, S., Liem, F. & Hänggi, J. (2015). Brain size, sex, and the aging brain. *Human Brain Mapping*. 36, 150-169. doi: 10.1002/hbm.22619
- Jenkins, E. C., Marchi, E. J., Velinov, M. T., Ye, L., Krinsky-McHale, S. J., Zigman, W. B.,... Silverman, W. P. (2017). Longitudinal telomere shortening and early Alzheimer's disease progression in adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part B*. 1-7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32575>
- Jovanovic, S. V., Clements, D. & MacLeod, K. (1998). Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*. 25(9), 1044-1048.
- Kaupilla, T. E. S., Kaupilla, J. H. K. & Larsson, N. G. (2017). Mammalian mitochondria and aging: an update. *Cell Metabolism*. 25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2016.09.017>
- Kennedy, S. R., Loeb, L. A. & Herr, A. J. (2012). Somatic mutations in aging, cancer and neurodegeneration. *Mechanisms of Ageing and Development*. 133, 118-126.

- Knopman, D. S. & Petersen, R. C. (2015). Mild cognitive impairment and mild dementia: a clinical perspective. *Mayo Clinic Proceedings*. 89(10), 1452-1459. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.06.019>
- Koppelmans, V., Hirsiger, S., Mérillat, S., Jäncke, L. & Seidler, R. D. (2015). Cerebellar gray and white matter volume and their relation with age and manual motor performance in healthy older adults. *Human Brain Mapping*. 36, 2352-2363. DOI: 10.1002/hbm.22775
- Kowler, E. (2011). Eye movements: the past 25 years. *Vision Research*. 51, 1457-1483. doi:10.1016/j.visres.2010.12.014
- Kramer, A. F., Erickson, K. I. & Colcombe, S. J. (2006). Exercise, cognition, and the aging brain. *Journal of Applied Physiology*. 101, 1237-1242. doi:10.1152/jappphysiol.000500.2006.
- Krinsky-McHale, S. J. & Silverman, W. (2013). Dementia and mild cognitive impairment in adults with intellectual disability: issues of diagnosis. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 18, 31-42. DOI: 10.1002/ddrr.1126
- Lanfranchi S., Baddeley, A., Gathercole, S. & Vianello, R. (2012). Working memory in Down syndrome: is there a dual task deficit? *Journal of Intellectual Disability Research*. 56(2), 157-166. doi: 10.1111/j.1365-2788.2011.01444.x
- Lagun, D., Manzanares, C., Zola, S. M., Buffalo, E. A. & Agichtein, E. (2011). Detecting cognitive impairment by eye moving analysis using automatic classification algorithms. *Journal of Neuroscience Methods*. 201, 196-203. doi:10.1016/j.jneumeth.2011.06.027
- Lehert, P., Villaseca, P., Hogervorst, E., Maki, P. M. & Henderson, V. W. (2015). Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 18, 1-12. <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2015.1078106>
- Lemere, C. A., Blusztajn, J. K., Yamaguchi, H., Wisniewski, T., Saido, T. C. & Selkoe, D. J. (1996). Sequence of deposition of heterogeneous amyloid β -peptides and apo e in

- Down syndrome: implications for initial events in amyloid plaque formation. *Neurobiology of disease*. 3, 16-32.
- Leverenz, J. B. & Raskind, M. A. (1998). Early amyloid deposition in the medial temporal lobe of young Down syndrome patients: a regional quantitative analysis. *Experimental Neurology*. 150, 296-304.
- Longo, V. D., Mitteldorf, J. & Skulachev, V. P. (2005). Programmed and altruistic ageing. *Nature Reviews Genetics*. 6, 866-872. doi: 10.1038/nrg1706
- Loveall, S. J., Channell, M. M., Phillips, B. A., Abbeduto, L. & Conners, F. A. (2016). Receptive vocabulary analysis in Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. 55, 161-172. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2016.03.018>
- Loveall, S. J., Conners, F. A., Tungate, A. S., Hahn, L. J. & Osso, T. D. (2017). A cross-sectional analysis of executive function in Down syndrome from 2 to 35 years. *Journal of Intellectual Disability Research*. 61(9), 877-887. doi: 10.1111/jir.12396
- Luck, S. J. & Vogel, E. K. (2013). Visual working memory capacity: from psychophysics and neurobiology to individual differences. *Trends in Cognitive Sciences*. 17(8), 391-400. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2013.06.006>
- Malt, E. A., Dah, R. C., Haugsand, T. M., Ulvestad, I. H., Emilsen, M. N., Hansen, B.,.... Male, E. M. D. (2013). Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 133(3). 290-294.
- Mann, D. M. A. (1988). Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Histopathology*. 13, 125-137. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.1988.tb02018.x>
- Manns, J. R., Stark, C. E. L. & Squire, L. R. (2000). The visual paired-comparison task as a measure of declarative memory. *PNAS*. 97(22), 12375-12379. doi: 10.1073/pnas.220398097

- Matioli, M. N. & Caramelli, P. (2012). NEUROPSI battery subtest profile in subcortical vascular dementia and Alzheimer's disease. *Dementia e Neuropsychologia*. 6(3), 170-174.
- McPaul, A., Walker, B. & McKenzie, K. (2016). An exploratory study investigating how adults with intellectual disabilities perform on the visual association task (VAT). *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*. 30(5), 824-829. doi: 10.1111/jar.12273
- Miranda, S. B. & Fantz, R. L. (1973). Visual preferences of Down's syndrome and normal infants. *Child Development*. 44(3), 555-561.
- Miranda, S. B. & Faltz, R. L. (1974). Recognition memory in Down's syndrome and normal infants. *Child Development*. 45(3), 651-660.
- Morley, J. E. (2004). A brief history of geriatrics. *Journal of Gerontology: MEDICAL SCIENCES*. 59A(11), 1132-1152.
- Nieuwenhuis-Mark RE. (2009). Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Research in Developmental Disabilities*. 30(5), 827-838. doi:10.1016/j.ridd.2009.01.010
- Nunomura, A., Perry, G., Aliev, G., Hirai, K., Takeda, A., Balraj, E. K., ... Smith, M. A. (2001). Oxidative damage is the earliest event in Alzheimer disease. *Journal of Neuroopathology and Experimental Neurology*. 60(8), 759-767.
- O'Caoimh, R., Clune, Y. & Molloy, W. (2013). Screening for Alzheimer's disease in Down syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease and Parkinsonism*. 3(3), S7, 001. doi:10.4172/2161-0460.S7-001
- Oh, H., Madison, C., Villeneuve, S., Markley, C. & Jagust, W. J. (2014). Association of grey matter atrophy with age, β -amyloid, and cognition in aging. *Cerebral Cortex*. 24, 1609-1618. doi:10.1093/cercor/bht017

- Oh, H., Mormino, E. C., Madison, C., Hayenga, A., Smiljic, A. & Jagust, W. J. (2011). β -amyloid affects frontal and posterior brain networks in normal aging. *Neuroimage*. 54, 1887-1895. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.10.027
- Oliver, C. & Holland, A. J. (1986). Down's syndrome and Alzheimer's disease: a review. *Psychological Medicine*. 16, 307-322. <https://doi.org/10.1017/S0033291700009120>
- Ostrosky-Solís, F., Gómez, E., Matute, E., Roselli, M., Ardila, A. & Pineda, D. (2003). *Neuropsi Atención y Memoria, 6 a 85 años*. México, American Book Store.
- Ostrosky-Solís, F., López-Arango, G. & Ardila, A. (2000). Sensitivity and specificity of the Mini-Mental state examination in a spanish-speaking population. *Applied Neuropsychology*. 7(1), 25-31. DOI: 10.1207/S15324826AN0701_4
- Pandya, A. Y., Clem, M. A., Silva, L. M. & Woon, F. L. (2016). Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *Journal of Neurological Sciences*. 369, 57-62. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2016.07.055>
- Paterson, S. (2001). Language and number in Down syndrome: the complex developmental trajectory from infancy to adulthood. *Down Syndrome Research and Practice*. 7(2), 79-86.
- Petersen, R. C., Caracciolo, B., Brayne, C., Gauthier, S., Jelic, V. & Fratiglioni, L. (2014). Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *Journal of Internal Medicine*. 275, 214-228. doi: 10.1111/joim.12190
- Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., de Sola, S., Manero-Borrás, R. M. & Casals-Coll, M. (2012). Neuropsychology of Alzheimer's Disease. *Archives of Medical Research*. 43, 686-693. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.08.015>
- Peralta, M. C. (2007). Continuing education for workers with intellectual disabilities. *International Medical Journal on Down Syndrome*. 11(1), 11-14.
- Pereira, K., Pedrolongo, R. B., Rodrigues, A. R. L., Pereira da Silva, L. G. & Tudella, E. (2013). Infants with Down syndrome: percentage and age of acquisition of gross motor

- skills. *Research in Developmental Disabilities*. 34, 894-901.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2012.11.021>
- Pradier, C., Skarovitch, C., Le Duff, F., Layese, R., Metelkina, A., Anthony, S.,... Robert, P. (2014). The Mini Mental state examination at the time of Alzheimer's disease and related disorders diagnosis, according to age, education, gender and place of residence: a cross-sectional study among the french national Alzheimer database. *PLOS ONE*. 9(8), e103630.
- Prasher. V., Farooq. A. & Holder. R. (2004). The adaptative behavior dementia questionnaire (ABDQ): Srcreening questionnaire for dementia in Alzheimer disease in adults with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*. 25(4), 385-397.
- Presson, A. P., Partyka, G., Jensen, K. M., Devine, O. J., Rasmussen, S. A., McCabe, L. L. & McCabe, E. R. B. (2013). Current estimate of Dow syndrome population prevalence in the United States. *Journal of Pediatrics*. 163(4), 1163-1168.
[doi:10.1016/j.jpeds.2013.06.013](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.06.013).
- Prince, M. J., Wu, F., Guo, Y., Gutiérrez, L. M. R., O'Donnel, M., Sullivan, R. & Yusuf, S. (2015). The burden of diseasein older people and implications for health policy and practice. *Lancet*. 385, 549-562. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61347-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61347-7)
- Pritchard, A. E., Kalback, S., McCurdy, M. & Capone, G. T. (2015). Executive functions among youth with Down syndrome and co-existing neurobehavioural disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*. 59(12), 1130-1141. doi: 10.1111/jir.12217
- Ptomey, L. T., Szabo, A. N., Willis, E. A., Gorczyca, A. M., Greene, J. L., Danon, J. C. & Donnelly, J. E. (2018). Changes in cognitive function after a 12 week exercise intervention in adults with Down syndrome. *Disability and Health Journal*. 11, 486-490.
<https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2018.02.003>
- Pujol, J., Fenoll, R., Ribas-Vidal, N., Martínez-Vilavella, G., Blanco-Hinojo, L., García-Alba, J.,... Esteba-Castillo, S. (2018). A longitudinal brain anatomy changes preceding dementia in Down síndrome. *Neuroimage: Clinical*. 18, 160-166.
<https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.024>

- Reitz, C. & Mayeux, R. (2014). Alzheimer disease: Epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochemical Pharmacology*. 88, 640-651. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2013.12.024>
- Ryan, J. D., Althoff, R. R., Whitlow, S. & Cohen, N. J. (2000). Amnesia is a deficit in relational memory. *Psychological Research*. 11(6), 454-461.
- Ryan, J. D., Leung, G., Turk-Browne, N. B. & Hasher, L. (2007). Assessment of age-related changes in inhibition and binding using eye movement monitoring. *Psychology and Aging*. 22(2), 239-250. DOI: 10.1037/0882-7974.22.2.239
- Sabbagh, J. & Edgin, J. (2016). Clinical assessment of cognitive decline in adults with Down syndrome. *Current Alzheimer Research*. 13(1), 30-34.
- Sanfeliu, M. C. & Fernández, A. (1996). A set of 254 Snodgrass-Vanderwart pictures standardized for Spanish: norms for name agreement, image agreement, familiarity and visual complexity. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*. 28(4), 537-555
- Sanford, A. M. (2017). Mild cognitive impairment. *Clinics in Geriatric Medicine*. 33, 325-337. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cger.2017.02.005>
- Schmitter-Edgecombe, M. & Parsey, C. M. (2014). Assessment of functional change and cognitive correlates in the progression from healthy cognitive aging to dementia. *Neuropsychology*. 28(6), 881-893. <http://dx.doi.org/10.1037/neu0000109>
- Sierra, M. C. R., Navarrete, E. H., Canún, S. S., Reyes, A. E. P. & Valdés, J. H. (2014). Prevalencia del síndrome de Down en México, utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 71(5), 292-297. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhimx.2014.09.002>
- Sinai, A., Hassiotis, A., Rantell, K. & Strydom, A. (2016). Assessing specific cognitive deficits associated with dementia in older adults with Down syndrome: use and validity of the arizona cognitive test battery (ACTB). *PLoS ONE*. 11(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0153917

- Sinai, A., Mokrysz, C., Bernal, J., Bohnen, I., Bonell, S., Courtenay, K.,... Walker, Z. (2018). Predictors of age of diagnosis and survival rate of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Journal of Alzheimer's Disease*. 61, 717-728. DOI 10.3233/JAD-170624
- Smith, C. N. & Squire, L. R. (2008). Experience-dependent eye movements reflect hippocampus-dependent (aware) memory. *The Journal of Neuroscience*. 28(48), 12825-12833. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4542-08.2008
- Snyder, K. A., Blank, M. P. & Marsolek, C. J. (2008). What form of memory underlies novelty preferences? *Psychonomic Bulletin & Review*. 15(2), 315-321. doi: 10.3758/PBR.15.2.315
- Stagni, F., Giacomini, A., Emili, M., Guidi, S. & Bartesaghi, R. (2018). Neurogenesis impairment: an early developmental effect in Down syndrome. *Free Radical Biology and Medicine*. 114, 15-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.07.026>
- Teipel, S. J. & Hampel, H. (2006). Neuroanatomy of Down syndrome in vivo: a model of preclinical Alzheimer's disease. *Behavior Genetics*. 36(3), 405-415. DOI: 10.1007/s10519-006-9047-x
- Teller, J. K., Russo, C., DeBusk, L. M., Angelini, G., Zaccheo, D., Dagna-Bricarelli, F.,...Gambetti, P. (1996). Presence of soluble amyloid β -peptide precedes amyloid plaque formation in Down's syndrome. *Nature Medicine*, 2(1), 93-95.
- Theeuwes, J. (2010). Top-down and bottom-up control of visual selection. *Acta Psychologica*. 135, 77-99. doi:10.1016/j.actpsy.2010.02.006
- Theeuwes, J., Kramer, A. F. & Irwin, D. E. (2011). Attention in our mind: the role of spatial attention in visual working memory. *Acta Psychologica*. 137, 248-251. doi:10.1016/j.actpsy.2010.06.011
- Tobii AB (2016). Tobii Studio (3.4.5) [Computer software]. Stockholm: Tobii AB.
- Tobii AB (2018). This is eye tracking [Illustration]. Recuperado de <https://www.tobii.com/group/about/this-is-eye-tracking/>

- Tsao, R., Kindelberger, C., Fréminville, B., Touraine, R. & Bussy, G. (2015). Variability of the aging process in dementia-free adults with Down syndrome. *American Journal of Intellectual and Developmental Disabilities*. 120(1), 3-15. DOI: 10.1352/1944-7558-120.1.3
- Weintraub, S., Wicklund, A. H. & Salmon, D. P. (2012). The neuropsychological profile of Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2, a006171. doi: 10.1101/cshperspect.a006171
- Whitehead, J. C., Li, L., McQuiggan, D. A., Gambino, S. A., Binns, M. A. & Ryan, J. D. (2018). Portable eyetracking-based assessment of memory decline. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. doi: 10.1080/13803395.2018.1444737
- Yang, Y., Conners, F. A. & Merrill, E. C. (2014). Visuo-spatial abilities in individuals with Down syndrome: is it really a strength? *Research in Developmental Disabilities*. 35(7), 1473-1500. doi:10.1016/j.ridd.2014.04.002.
- Yang, Q., Rasmussen, S. A. & Friedman, J. M. (2002). Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population based study. *Lancet*. 359, 1019-1025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08092-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08092-3)
- Ye, X., Tai, W. & Zhang, D. (2012). The early events of Alzheimer's disease pathology: from mitochondrial dysfunction to BDNF axonal transport deficits. *Neurobiology of Aging*. 33, 1122.e1-1122.e10. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.11.004
- Zelinger, E. I., Stiehl, K. A. M. & Weber, G. (2013). A systematic review on assessment instruments for dementia in persons with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*. 34, 3962-3977. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.013>
- Zigman, W. B. (2013). Atypical aging in Down syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*. 18, 51-67. DOI: 10.1002/ddrr.1128
- Zola, S. M., Manzanares, C. M., Clopton, P., Lah, J. J. & Levey, A. I. (2013). A behavioral task predicts conversion to mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.

American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias. 28(2), 179-184.
doi:10.1177/1533317512470484