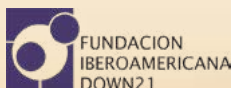


INTERVENCIONES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN

1. Terapia con anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide
2. Nuevas alternativas farmacológicas
3. Intervenciones en el estilo de vida y consecuencias cognitivas



INTERVENCIONES EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN

1. Terapia con anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide
2. Nuevas alternativas farmacológicas
3. Intervenciones en el estilo de vida y consecuencias cognitivas

Colección Cuadernos de Actualidad
Director: Jesús Flórez
Fundación Iberoamericana Down21
www.down21.org

Intervenciones en la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

- 1. Terapia con anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide**
- 2. Nuevas alternativas farmacológicas**
- 3. Intervenciones en el estilo de vida y consecuencias cognitivas**

© Fundación Iberoamericana Down21

Edita: Fundación Iberoamericana Down21
Santander 2026

Realiza:
Consultores Initier S.L., Santander

SUMARIO

Presentación	7
1. Terapia con anticuerpos monoclonales anti-β-amiloide	9
Resumen y puntos destacables	11
Antecedentes	13
Metodología	15
Terapia con anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide en la EA	16
Consideraciones éticas	17
Potenciales beneficios asociados a los anticuerpos monoclonales anti-amiloide para las personas que tienen síndrome de Down	18
Potenciales riesgos asociados a los anticuerpos monoclonales anti-amiloide para las personas que tienen síndrome de Down	20
1. El riesgo de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide y CAA en las personas con síndrome de Down	22
2. El riesgo de ARIA y el genotipo APOE ϵ 4 en las personas con síndrome de Down	23
3. El riesgo de ARIA, los cambios vasculares y la barrera hematoencefálica en las personas con síndrome de Down	24
4. El riesgo de ARIA, las reacciones relacionadas con la infusión y el sistema inmune en las personas con SD	26
5. El riesgo de ARIA y estructura amiloide en las personas con síndrome de Down	27
6. El riesgo de ARIA y la presión arterial en las personas con síndrome de Down	28
Ensayos clínicos para personas con enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down	29
Conclusiones	31
Referencias	32
2. Nuevas alternativas farmacológicas	43
Resumen	45

Información básica global	46
1. Avances recientes en las terapias enfermedad de Alzheimer	48
2. Estado actual de los ensayos clínicos en enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down	49
2.1. TRC-DS	50
2.2. ABATE	51
2.3. HERO	52
2.4. ALADDIN	53
2.5. LESS-AD	54
3. Principales retos en la realización de los ensayos	56
4. Tendencias emergentes y abordajes innovadores	60
5. Direcciones futuras	63
Conclusión	64
Referencias	65

3. Intervenciones en el estilo de vida y consecuencias cognitivas	67
Resumen	69
Introducción	71
Métodos	73
Estrategia de búsqueda y criterios de selección	73
Resultados	74
El ejercicio	74
La dieta	77
Las relaciones sociales	77
Estimulación cognitiva	78
Factores cardiovasculares de riesgo	80
Discusión	82
Dianas potenciales de la intervención, más allá de <i>FINGER</i> ..	84
Sueño	84
Trastornos endocrinológicos, metabólicos y hematológicos	84
Trastornos sensoriales	85
Epilepsia	85
Limitaciones	86
Conclusión	87
Referencias	88

PRESENTACIÓN

Sin duda alguna, la presencia de la enfermedad de Alzheimer y su correspondiente demencia ocupa el primer lugar entre las preocupaciones actuales en el mundo del síndrome de Down. Basta con repasar las búsquedas en las bases de datos para apreciar el alto porcentaje de estudios publicados sobre este tema frente a cualquier otro. (V. por ejemplo, la serie bimensual de “Citas bibliográficas” en: <https://www.down21.org/citas-bibliograficas.html>).

Durante años, al abordar esta preocupación ante familias, cuidadores y profesionales, tratábamos de aliviarles asegurando la ingente inversión por parte de empresas farmacéuticas, centros de investigación y otras instituciones públicas y privadas en la búsqueda de soluciones seguras. Y —a fuer de sinceros— no tanto por ser un problema propio del síndrome de Down sino por afectar seriamente a toda la humanidad en sus actuales condiciones.

Para llevar a cabo su objetivo, son dos las líneas fundamentales de investigación que se complementan: *a)* la búsqueda de marcadores fácilmente asequibles para detectar muy tempranamente el inicio del proceso, y *b)* la identificación de fármacos que puedan llegar al cerebro y evitar, o frenar, o revertir la acumulación de los productos patológicos tóxicos que, acumulados en determinados momentos de la vida y por distintas causas en cada persona afectada, provocan el desarrollo de la demencia.

Después de muchos fracasos, por fin las Agencias oficiales de Estados Unidos y Europa dieron recientemente su aprobación a la prescripción de dos anticuerpos monoclonales, Lecanemab y Donanemab, que, al reducir la carga de la proteína β -amiloide, enlentecen moderadamente el curso de la enfermedad en la población general cuando se administran en sus fases iniciales.

Pensamos inmediatamente que dispondríamos de un medio para paliar el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. La expectación se vio truncada ante el hecho de que no se permite el empleo de estos productos en las personas con síndrome de Down.

El presente Cuaderno tiene como objeto explicar con el mayor detalle, de la mano de los artículos publicados por tres prestigio-

Los grupos investigadores internacionales, el estado en que se encuentra la terapéutica anti-Alzheimer en el síndrome de Down.

- ¿Por qué se ha prohibido el empleo de esos dos productos en el síndrome de Down?
- ¿Qué nuevos ensayos clínicos y productos, que quizá puedan emplearse en el síndrome de Down, están actualmente en desarrollo?
- ¿Qué valor real, con base en evidencias, pueden tener otras intervenciones que no sean farmacológicas, como son las relacionadas con el estilo de vida, para paliar el desarrollo de la demencia en las personas con síndrome de Down?

Los estudios abordan, además, las dificultades intrínsecas y extrínsecas para incorporar a las personas adultas con síndrome de Down en ensayos clínicos, de por sí, complejos; pero insisten en la necesidad de llevarlos a cabo si no queremos que quede relegado el grupo humano que más lo necesita. Y exponen las adaptaciones y características especiales que tales ensayos deben tener para su mejor y urgente realización.

Fundación Iberoamericana Down21

1.

Terapia con anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide

Clíona Farrell¹, Fedal Saini², Mona M. Beidas², Natalie S. Ryan^{1,3},
Andre Strydom², Frances K. Wiseman¹

¹ *UK Dementia Research Institute at University College London,
UCL Queen Square Institute of Neurology, London, UK*

² *Department of Forensic and Neurodevelopmental Sciences,
Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's
College London, London, UK*

³ *Dementia Research Centre, UCL Queen Square Institute of
Neurology, University College London, London, UK*

*Use of anti-amyloid- β monoclonal antibodies in persons with Down syndrome
Alzheimer's disease.*

Alzheimer's Dement. 2026;22:e71404.

<https://doi.org/10.1002/alz.71404>

I. RESUMEN Y PUNTOS DESTACABLES

Introducción. El reciente desarrollo y permiso de utilización de los anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide para tratar la fase temprana de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha modificado significativamente el panorama clínico. Sin embargo, las actuales recomendaciones de uso excluyen la administración de estos nuevos fármacos al síndrome de Down (SD).

Métodos. Esta revisión de tipo narrativo considera los factores éticos y biológicos relativos a la administración de las terapias con anticuerpo monoclonal anti- β -amiloide a las personas que tienen síndrome de Down. Se seleccionó la literatura en razón de su relevancia.

Resultados. Analizamos aquí el actual conocimiento sobre la EA en el SD (DSAD por sus siglas en inglés), y de qué manera este conocimiento da forma a los potenciales beneficios y riesgos del tratamiento con anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide.

Discusión. La barrera hematoencefálica y el sistema inmune son diferentes en las personas con síndrome de Down, y la angiopatía amiloide cerebral (CAA por sus siglas en inglés) se muestra elevada en comparación con la enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío (LOAD por sus siglas en inglés). Por ello, los riesgos de efectos secundarios debidos a los anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide son probablemente elevados en la trisomía 21. Se necesita más investigación que facilite el tratamiento de las personas con síndrome de Down con estas nuevas terapias.

Conclusiones. Para reducir el riesgo del tratamiento, el tratamiento a individuos en una edad en la que es probable que la CAA sea mínima ha de tener en cuenta las siguientes consideraciones: seguimiento cuidadoso de los signos tempranos de los dos principales riesgos de los anticuerpos monoclonales anti-amiloide: las reacciones relacionadas con la infusión y las anomalías de imagen cerebral relacionadas con el amiloide (ARIA, por sus siglas en inglés), como son el edema/efusión y la hemorragia, particularmente en el cerebelo y lóbulos occipitales; planificación del tratamiento a las reacciones relacionadas con la infusión; cribado de la disregulación inmunitaria; cuidadosa selección de la dosis y de su progresiva escalada. Damos la bienvenida al reciente comienzo de ensayos clínicos para terapias-EA en personas con SD

y la información adicional que estos estudios nos proporcionarán. Destacamos la importancia de nueva investigación clínica enfocada en la DSAD, para facilitar el uso de nuevos tratamientos de la EA en las personas con SD, incluida la necesidad de comprender mejor la biología neurovascular y neuroinmunitaria de las personas con SD, y cómo ellas cambian con la edad y con el desarrollo de la neuropatología EA.

Puntos destacables:

- Este artículo ofrece una visión de conjunto sobre los riesgos potenciales del tratamiento de las personas con SD con anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide.
- Incluye una introducción a la EA en el SD, y a los permitidos clínicamente anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide, Lecanemab y Donanemab.
- Considera la ética del acceso a un tratamiento médico, y los riesgos y beneficios de los anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide para las personas con síndrome de Down, en el contexto de nuestro actual conocimiento de los mecanismos de la enfermedad de Alzheimer en el SD.
- Pone de manifiesto la importancia de los estudios específicos de investigación clínica que permitan el uso de los anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide en las personas con SD, y concluye con consideraciones clave a tener en cuenta en esta investigación crítica.

II. ANTECEDENTES

El síndrome de Down (SD), causado por la trisomía del cromosoma 21 (Hsa21), afecta a alrededor de 6 millones en el mundo, y es la causa genética de mayor frecuencia de enfermedad de Alzheimer (EA), denominada síndrome de Down-enfermedad de Alzheimer (DSAD por sus siglas en inglés)¹⁻³. Las personas con SD son identificadas alrededor del nacimiento, y su elevado riesgo de EA a lo largo del tiempo acorta su esperanza de vida⁴. Por ello, el tratamiento temprano de la EA debería ser una prioridad para este grupo vulnerable de personas. Normalmente, las personas con SD acumulan primero el β -amiloide dentro de las neuronas al principio de la veintena, seguido de acumulación de formas difusas y, finalmente, como placas neuríticas de β -amiloide, que preceden al desarrollo de los ovillos neurofibrilares de tau. Los individuos con SD de más edad también desarrollan casi de manera universal la angiopatía cerebral amiloide (CAA por sus siglas en inglés), que consiste en la acumulación de β -amiloide en las paredes de las arterias cerebrales de tamaño pequeño a medio, y a veces en las de los capilares⁵⁻¹¹. Con el tiempo, la CAA desplaza el músculo liso arteriolar, alterando su función normal y puede perturbar el flujo sanguíneo y provocar microinfartos¹². Las personas con DSAD pueden empezar a desarrollar un declive cognitivo hacia los 40 años y normalmente reciben el diagnóstico clínico de demencia alrededor de los 55 años¹³⁻¹⁷. Al igual que en la población general, la edad de comienzo varía entre los individuos con DSAD; sin embargo, los factores genéticos responsables de esta variedad no son idénticos a los de la EA tardía (LOAD por sus siglas en inglés)^{18,19}. La trisomía del cromosoma 21 provoca una perturbación en el desarrollo y las funciones del cerebro²⁰, que pueden interactuar con el desarrollo de la EA, modificando su trayectoria, como se ha sugerido en la investigación preclínica²¹⁻²⁷. Esto resalta la importancia de considerar a la trisomía 21 como una causa específica de EA.

El cromosoma 21 codifica la proteína precursora de amiloide (APP), provocando hiperproducción de APP en las personas con SD y aumenta en abundancia uno de los productos derivados tras la ruptura de la proteína, la β -amiloide²⁸, acelerando así su acumulación dentro del cerebro²⁹. Algunas personas con trisomía Hsa21 parcial que con rara frecuencia no poseen la copia adicio-

nal de APP, no presentan esta acelerada acumulación de placas y se muestran protegidas de presentar la demencia de aparición precoz^{30,31}. Esto apoya el papel central de la elevación de los productos derivados del gen APP en la etiología de la DSAD. Es de notar que, además del papel de la β -amiloide, la elevación del fragmento β en el terminal-C de la APP está asociada a fenotipos alterados en los modelos preclínicos de la DSAD (Sección 5)³²⁻³⁵. Las personas con EA autosómica dominante (ADAD por sus siglas en inglés) provocadas por la duplicación del gen APP y las personas con DSAD poseen ambas tres copias del gen APP, pero las personas con DSAD tienen además una copia extra de todos los demás genes del Hsa21. La comparación de estas dos diferentes causas genéticas de la EA subraya las potenciales diferencias en su biología provocadas por la copia adicional de los demás genes del Hsa21, además del gen APP. Las tasas de CAA³⁶ y de patología vascular³⁷ son más bajas en las personas con DSAD que en las que tienen ADAD causada por la duplicación de APP, lo que indica que la copia extra de genes en Hsa21, propia de la persona con SD, puede modificar estos aspectos de la patología EA. Aquí vamos a considerar la utilización de las terapias con anticuerpos monoclonales anti-amiloide en las personas con SD, dentro del más amplio contexto de nuestro actual conocimiento de los mecanismos DSAD.

III. METODOLOGÍA

Esta revisión narrativa intenta analizar los factores éticos y biológicos relacionados con la administración de la terapéutica con anticuerpos monoclonales anti-amiloide a personas con SD. La literatura seleccionada por los autores está basada en la relevancia del título y del resumen obtenidos de PubMed³⁸ y Alzforum³⁹, utilizando los siguientes términos de búsqueda: “Lecanemab,” “Donanemab,” “anti-amyloid monoclonal antibody,” “brain-shuttle antibody,” “amyloid-related imaging abnormalities,” y “cerebral amyloid angiopathy” en 25 de agosto. Se sintetizó la evidencia obtenida para determinar los siguientes términos de búsqueda específica para el SD expuestos en PubMed de octubre de 2025: “Down syndrome’ ‘health inequality’ NOT prenatal,” “Down syndrome’ ‘medical ethics’ NOT prenatal,” “Down syndrome’ ‘Alzheimer’s disease’,” “Down syndrome’ ‘cerebral amyloid angiopathy’,” “Down syndrome’ cerebrovascular,” “Down syndrome’ Lecanemab,” “Down syndrome’ Donanemab,” “Down syndrome’ complement,” “Down syndrome’ ‘matrix metallo-protease’,” “Down syndrome’ medin/MFGE8,” “Down syndrome’ immune,” “Down syndrome’ ‘pyroglutamate amyloid’,” “Down syndrome’ protofibril,” and “Down syndrome’ hypertension NOT pulmonary.” Se identificaron nuevas referencias en el texto de importantes estudios. También se identificaron ensayos clínicos importante mediante búsqueda en Clinicaltrials.gov⁴⁰ utilizando el término “Down syndrome”.

IV. TERAPIA CON ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-B-AMILOIDE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Se han ensayado varios anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide para el tratamiento de la EA. Aquí nos centramos en los dos anticuerpos monoclonales aprobados internacionalmente, el Lecanemab (Eisai, Biogen y BioArctic) y el Donanemab (Eli Lilly). El tratamiento con Lecanemab a personas con EA en su fase temprana sintomática (que incluye deterioro cognitivo ligero y EA ligera) durante 18 meses obtuvo una reducción del 27% en la tasa del deterioro cognitivo en comparación con controles⁴¹. El tratamiento con Donanemab a personas con EA sintomática temprana durante 18 meses consiguió una reducción del 22% en la tasa de declive cognitivo, en comparación con controles⁴². En un sub-estudio con Donanemab en personas con patología tau baja-moderada, se consiguió un descenso del 37% en la tasa de declive cognitivo, lo que indica que un tratamiento temprano puede mejorar los resultados⁴². Ambas terapias consiguen una clara reducción de β -amiloide en el cerebro, medida en las imágenes mediante tomografía de emisión de positrones (PET)^{41,42}, pero no queda claro el efecto del tratamiento sobre las consecuencias cognitivas a largo plazo⁴³, y a corto plazo son similares en intensidad de efecto a las conseguidas mediante tratamiento sintomático con los inhibidores de la acetilcolinesterasa⁴⁴. Es de notar que los individuos con SD fueron excluidos de estos ensayos promovidos por la industria. Ambos fármacos han sido extensamente aprobados para el tratamiento de la EA temprana sintomática, incluida la US Food and Drug Administration, la UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency y la European Medicines Agency. Sin embargo, pese a que las licencias no excluyen explícitamente a las personas con SD, las recientes recomendaciones sobre el uso de estos fármacos sugieren que no deben ser usados en personas con SD, lo que contrasta con las recomendaciones para la ADAD, que son más matizadas^{45,46}. Esto ha provocado que, hasta donde sabemos, estos nuevos tratamientos no se estén usando en las personas con SD, incluso en Estados Unidos en donde el Lecanemab ha estado disponible desde 2023.

V. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La exclusión médica y la desigualdad en la atención sanitaria son temas de larga presencia para las personas con discapacidad intelectual (DI), incluidas las que tienen SD⁴⁷. Esto fue comprobado recientemente durante la pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) en el Reino Unido, cuando era menos probable que las personas con DI hospitalizadas fueran intubadas o admitidas en las unidades de vigilancia intensiva⁴⁸. Además, la incertidumbre sobre la seguridad hizo titubear en el alistamiento a la vacunación de las personas con SD, pese a su gran riesgo de mortalidad provocada por la trisomía 21⁴⁹. Tanto la actitud paternalista como la precavida ante el riesgo de un tratamiento (exclusión protectora) carecen de los adecuados recursos, formación profesional, y los datos específicos de la trisomía 21 contribuyen a mantener estas desigualdades⁵⁰. Y a la inversa, el exceso de celo por tratar, en el contexto de una limitada evidencia, puede ocasionar un perjuicio, como es el caso del uso prolongado de antipsicóticos para tratar problemas de conducta en las personas con DI⁵¹. Los problemas estructurales de la discriminación social y la falta de datos sobre la seguridad exacerban aún más estos temas. Deben considerarse también las incidencias históricas relacionadas con la falta de un consentimiento informado, tanto para la práctica clínica como para la investigación. Igualmente, la “dignidad del riesgo” (el reconocimiento de que las personas con DI tienen el derecho a tomar decisiones que impliquen riesgo), que la seguridad no está por delante de la autonomía, y que la plena participación en la vida sólo se consigue cuando se acepta la incertidumbre, son todos ellos factores que influyen en la toma de decisiones^{52,53}. Los recientes avances en la inclusión médica y la comunicación, incluida la atención centrada en la persona, pueden sortear estos temas al facilitar que las personas con SD sean empoderadas para tomar sus propias decisiones sobre la participación en la investigación médica y en los tratamientos, o para tomar decisiones en su mejor interés una vez recibido el asesoramiento de sus cuidadores^{54,55}. Por ejemplo, se han propuesto directrices o normas de prescripción para el uso de anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide para personas con DSAD⁵⁶. Las evaluaciones clínicas de beneficio-riesgo se basan en los principios éticos de beneficencia y no maleficencia⁵⁷. Ahora vamos a analizar la actual evidencia que nos aporta la investigación en relación con este asesoramiento, para informar este importante debate.

VI. POTENCIALES BENEFICIOS ASOCIADOS A LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-AMILÓIDE PARA LAS PERSONAS QUE TIENEN SÍNDROME DE DOWN

La demencia EA es la principal causa de la mortalidad en los adultos con SD mayores de 35 años⁴. Por tanto, los tratamientos capaces de retrasar o impedir la EA serán particularmente beneficiosos para las personas con trisomía 21. Los actuales datos indican que los anticuerpos monoclonales anti- β -amilóide sólo consiguen un retraso modesto en la velocidad del declive cognitivo en las personas con EA en la población general^{41,42}. Se ha debatido sobre el valor clínico de este cambio y se desconoce en qué grado puede ser trasladado a las personas con SD en las que subyace la DI. Además, los datos en el mundo real para el uso de Lecanemab indican que el beneficio clínico puede ocurrir particularmente pasada la edad de 75 años⁵⁹, y el reanálisis del ensayo original sugiere que el beneficio puede ser mayor en los hombres que en las mujeres⁴³. Las personas con DSAD desarrollan la enfermedad a una edad mucho más joven, pero muestran un envejecimiento acelerado⁶⁰. Además, los mecanismos responsables de la enfermedad son diferentes de los de la LOAD²⁹ y no se han identificado en comparación con la LOAD las diferencias en el riesgo entre hombres y mujeres^{61,62}. Es notable que el desarrollo de la patología tau puede estar particularmente acelerada en las mujeres con SD^{63,64}. Desconocemos en qué grado estas diferencias pueden impactar sobre la eficacia de los anticuerpos monoclonales en las personas con DSAD.

En términos mecánicos, el tratamiento con los anticuerpos monoclonales anti- β -amilóide consigue la eliminación de una porción sustancial de β -amilóide cerebral^{41,42}. La DSAD está causada por el aumento de la producción de los productos de división de la APP, que incluye a la β -amilóide^{28,30,31}. Por eso, y desde un punto de vista conceptual, las personas con trisomía 21 deberían beneficiarse especialmente de ese descenso de β -amilóide. Pero debe tenerse en cuenta que estos tratamientos no afectan los niveles de los fragmentos C-terminal de la APP, los cuales se encuentran también elevados en los cerebros de las personas con DSAD^{28,65}. En los modelos de ratón del SD, el notable aumento en los niveles de estos fragmentos va asociado a un alargamiento de los endosomas Rab5 positivos en el hipocampo, núcleo septal medial

y corteza cingulada, y a una pérdida dependiente de la edad de las neuronas colinérgicas del prosencéfalo basal⁶⁶. En neuronas cultivadas aisladas de un modelo animal de SD, la elevación de los fragmentos C-terminal de APP provocan una elevación del pH lisosomal y una disminución de la catepsina D⁶⁷. Por tanto, el elevado aumento de tales fragmentos que se observan en las personas con DSAD pueden impactar sobre la salud neuronal. Estos cambios no se verían modificados por un tratamiento con anticuerpos monoclonales que sólo van dirigidos a la β -amiloide.

Un reciente estudio de Leconemab sugirió que el tratamiento influye sobre el enlentecimiento del desarrollo de la patología tau⁶⁸. Es notable que recientes estudios longitudinales en las personas con DSAD han evidenciado un desarrollo acelerado de la patología tau en comparación con la EA de la población general⁶⁹⁻⁷¹, que podría estar facilitado por un mecanismo neuroinflamatorio⁷² o de los vasos cerebrales⁷³. Hay una abundante literatura preclínica que apoya las alteraciones de la biología tau derivadas de la trisomía 21, que es independiente del efecto ocasionado por la elevación de los productos derivados del gen *APP*⁷⁴. En particular, se ha demostrado que la cinasa DYRK1A codificada en el Hsa21, abundante en los cerebros de las personas con SD, provoca la hiperfosforilación de tau e, indirectamente, mediante la fosforilación de factores de empalme (splicing), desequilibra la relación tau-3R/tau-4R⁷⁵. En consecuencia, se ha descrito una mayor abundancia de fosfo-tau en muestras de locus coeruleus obtenidas de cerebros de personas con DSAD, en comparación con las obtenidas de cerebros de personas con LOAD⁷⁶. Las diferencias en la transición de la patología amiloide a la patología tau en las personas con DSAD, en comparación con las que tienen otras causas de EA, podrían afectar la eficacia y la ventana de tratamiento óptimo de las terapias exclusivamente antiamiloides.

Además, la progresión de la enfermedad clínica en las personas con DSAD difiere de la observada en la EA de la población general⁵² y el marco que alumbró al diagnóstico clínico difiere en las personas con DSAD a causa de la DI preexistente². Lecanemab y Donanemab están aprobados para su prescripción en la fase sintomática de la primera etapa de la EA en la población general; determinar su marco de tiempo equivalente para el tratamiento en las personas con SD exige un cuidadoso juicio clínico.

VII. POTENCIALES RIESGOS ASOCIADOS A LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIAMILOIDE PARA LAS PERSONAS QUE TIENEN SÍNDROME DE DOWN

Los dos principales riesgos de los anticuerpos monoclonales antiamiloides son las reacciones relacionadas con la infusión y las anomalías de imagen cerebral relacionadas con el amiloide (ARIA, por sus siglas en inglés)^{45,46}. Las ARIA son de dos tipos, las ARIA-E (edema/efusión) y las ARIA-H (hemorragia), y en la mayoría de los individuos son asintomáticas. Pero una proporción de personas con ARIA desarrollan síntomas clínicos como son cefalea, confusión, trastornos de la marcha^{41,42} y en casos raros hemorragia cerebral fatal^{42,77-81}. Las hemorragias suelen estar asociadas en algunos casos a tratamientos con anticoagulantes⁸⁰ o con el activador tisular del plasminógeno^{78,80,81}, pero no en todos los casos^{42,79}. La coincidencia en el sitio y en el paciente de las ARIA-E y ARIA-H sugieren que la causa sea un mismo mecanismo⁸². Las tasas de ARIA difieren entre ambos productos, siendo más bajas las descritas para Lecanemab (ARIA-H 14% [placebo 7,7%], ARIA-E 12,6% [placebo 1,7%])⁴¹ en comparación con Donanemab (ARIA-H 31,4% [placebo 13,6%], ARIA-E 24% [placebo 2,1%])⁴². Sin embargo, es importante conocer que un trabajo reciente ha mostrado que un régimen modificado y de administración más gradual de Donanemab redujo la frecuencia de ARIA desde 23,7% a 13,7% a las 24 semanas⁸¹. Normalmente, la ARIA-E se resuelve en semanas a meses tras el ajuste de dosis, la suspensión o la retirada permanente⁸³. Las reacciones relacionadas con la infusión, como son la fiebre o síntomas gripales, escalofríos, vértigo, erupciones, o cambios de presión arterial aparecieron en el 26,4% de los pacientes que recibieron Lecanemab y 8,7% de los que recibieron Donanemab^{41,42}. Normalmente, en la práctica clínica, una reacción a la infusión exige la administración profiláctica de esteroides y/o antihistamínicos. En algunos centros, se ha adoptado la profilaxis preventiva antes de la administración de Lecanemab⁸⁴. Se han propuesto diversos factores como moduladores de estos riesgos en las personas con LOAD; aquí consideraremos cómo pueden ser impactados en las personas con SD (tabla 1).

Tabla 1. Comparación de los factores potenciales de riesgo, de importancia para el uso de anticuerpos monoclonales de amiloide- β en personas que tienen DSAD, en comparación con las que tienen LOAD85-87

Factor	DSAD	LOAD
Media de edad del diagnóstico clínico	55 años ²	>65 años ⁸⁵
Causa de la EA	Aumento de producción de amiloide- β , debido a la tercera copia de APP ²	Interacción de riesgo poligénico y factores del estilo de vida ⁸⁵
Velocidad de progresión de EA	Más rápida que LOAD y ADAD ⁶⁹⁻⁷¹	Más lenta que DSAD
Prevalencia de CAA	Desarrollo casi universal, tendiendo a ser moderada a intensa ^{5,6,9-11,36} ; la prevalencia aumenta con la edad ⁶	Se desarrollan por lo general ⁸⁶ , pero menos que en la DSAD
Prevalencia del alelo APOE ϵ 4	Igual a la de la población general ¹⁹	Elevada en comparación con la población general ⁸⁸
Efecto del alelo APOE ϵ 4	Efecto ligero sobre el riesgo de la enfermedad ¹⁹ ; no se conoce su asociación con la gravedad de las CAA ^{7,89} ; asociación positiva con las microhemorragias ^{73,90} , no ha datos sobre riesgo de ARIA	Intenso efecto sobre el riesgo de EA; asociación positiva con la gravedad de CAA; asociación positiva con riesgo de microhemorragias y ARIA ^{45,88}
Barrera hematoencefálica	Descritos cambios moleculares y neuropatológicos ⁹¹⁻¹⁰¹	Descritos cambios moleculares y neuropatológicos ⁸⁷
Sistema inmune	Cambios en complemento, tolerancia central y señalización de interferón, en comparación con la población general ¹⁰²⁻¹¹³	Riesgo genético vinculado con el sistema inmune innato ¹¹⁴
Estructura del amiloide	Mayores niveles de amiloide- β_{pE3-x} en comparación con LOAD ^{36,115-118}	Niveles más bajos de amiloide- β_{pE3-x} en comparación con DSAD
Hipertensión	Reducción del riesgo en comparación con la población general ^{119,120}	Mayor riesgo que en la población general ⁸⁵

ABREVIATURAS: APOE, apolipoproteína E; ARIA, anomalías de imagen relacionadas con el amiloide; CAA, angiopatía amiloide cerebral; DSAD, enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down; EA, enfermedad de Alzheimer; LOAD, enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío.

1. El riesgo de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide y angiopatía amiloide cerebral en las personas con síndrome de Down

También en las personas de la población general con EA el riesgo de ARIA está asociado con la CAA¹²¹. En consecuencia con esto, el análisis neuropatológico de dos individuos con ARIA fatal asociado al Lecanemab mostraron evidencia de CAA grave, infiltración de macrófagos, reclutamiento de células T, y ruptura importante tanto de las placas de amiloide como del amiloide vascular^{79, 122}. No se ha esclarecido todavía si ARIA se debe a una respuesta inflamatoria directa a CAA, o a un movimiento de las placas de β -amiloide hacia el espacio perivascular debido al anticuerpo, o a una combinación de ambos factores^{82,123}.

Los individuos con DSAD tienen un riesgo elevado de CAA, dependiente de la edad, con aparición más frecuente que en la LOAD, equivalente al de la ADAD (causada por mutaciones *APP/PSEN1/PSEN2*), y menos frecuente que en la ADAD provocada por la duplicación de *APP*^{5-7,9,10,36}. Los estudios de neuroimagen demuestran una prevalencia más alta de marcadores relacionados con la CAA en las personas con SD, que incluyen hiperintensidades de la sustancia blanca, agrandamiento de los espacios perivasculares y microhemorragias cerebrales¹²⁴. Estos factores aparecen primero a mediados o finales de la treintena, con incrementos fuertes según avanza la edad y en asociación con la etapa de EA¹²⁵, siendo la progresión más temprana y más grave si se la compara con la población general⁸⁹. Todos estos factores se encuentran también asociados con el riesgo de ARIA^{45,46}. Los marcadores cerebrovasculares contribuyen también a la progresión clínica en las personas con DSAD, tanto de manera independiente como de manera sinérgica con el efecto de la neuropatología EA¹²⁶, destacando así la importancia clínica de estas modificaciones.

Es de notar que los individuos menores de 40 años con SD no muestran normalmente sustanciales CAA, según se desprende del examen neuropatológico^{5,10,11}. Además, en los estudios neuropatológicos de muestras de tejido donadas por personas con SD, la edad predice la gravedad de la CAA⁶. En concordancia con los estudios de neuroimagen, las microhemorragias detectadas por métodos neuropatológicos en las personas con SD se observan primero en la corteza occipital pasados los 30 años de edad, y alrededor de una década después, en la corteza frontal⁹. Debe señalarse que este estudio indicó también que las microhemorra-

gias están asociadas con la presencia, pero no con la intensidad de las CAA. Estos datos sugieren que las personas más jóvenes con SD, particularmente las menores de 30 años, pueden tener un riesgo reducido de efectos secundarios propios de los anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide en comparación con los individuos de más edad. Las actuales recomendaciones sobre el uso citan el elevado riesgo de CAA y los riesgos asociados de ARIA en las personas con SD, como la razón principal para no utilizar dichos anticuerpos^{45,46}.

2. El riesgo de ARIA y el genotipo *APOE ϵ 4* en las personas con síndrome de Down

El riesgo de ARIA provocada por el anticuerpo monoclonal está asociado con el genotipo *APOE ϵ 4* de las personas que padecen LOAD^{80,127,128}. Además, en la población general *APOE ϵ 4* eleva el riesgo de LOAD, de forma que alrededor del 50% de todas las personas que tienen LOAD llevan al menos una copia de este alelo responsable del riesgo⁸⁸. Es notable que las personas que tienen DSAD no muestran esta frecuencia del alelo *APOE ϵ 4* en comparación con la población global, de forma que sólo alrededor del 20% de las personas con DSAD portan una o más copias de este alelo¹⁹. Por tanto, como media a nivel de grupo, las personas con SD pueden mostrar un menor riesgo de ARIA provocada por *APOE ϵ 4* que las personas con LOAD. Además, en la población general, el genotipo *APOE ϵ 4* va asociado con la incidencia e intensidad de CAA^{129,130}. En concordancia con esto, en un estudio neuropatológico de CAA, se apreció una relación entre el alelo *APOE ϵ 4* y la gravedad de CAA en las personas con LOAD, pero no se apreció relación alguna entre *APOE ϵ 4* y gravedad de las CAA en las muestras obtenidas de personas con DSAD⁷. De forma semejante, se ha descrito la ausencia de un efecto del alelo *APOE ϵ 4* sobre los marcadores de neuroimagen de CAA en las personas con SD⁸⁹. No obstante, estudios recientes de neuroimagen en personas con SD demostraron una asociación entre *APOE ϵ 4* y la elevación de riesgo de microhemorragias^{73,90}. En las personas con SD el riesgo de microhemorragias aumenta también con la edad y el estado de demencia^{73,90,125,131}, lo que subraya la importancia de seguir investigando en la comprensión de cómo el alelo *APOE ϵ 4* influye sobre el desarrollo de las CAA y el riesgo de ARIA en personas con SD, y cómo interactúan con la edad y el estado de demencia.

3. El riesgo de ARIA, los cambios vasculares y la barrera hematoencefálica en las personas con síndrome de Down

Además de elevar el riesgo de CAA, la trisomía 21 puede modular también otros aspectos del riesgo de ARIA. No se conocen bien los mecanismos que están en la base de la formación de ARIA, pero pueden estar relacionados con los sistemas inmunitario y vascular^{82,123}. El riesgo genético, las semejanzas clínicas y de neuroimagen entre ARIA y la inflamación relacionada con las CAA (CAAr) sugieren la existencia de mecanismos subyacentes comunes¹³². Las CAAr pueden aparecer espontáneamente en personas sin deterioro cognitivo previo o pueden aparecer raras veces durante el curso de LOAD o de ADSD¹³³. Una CAAr espontánea es relativamente rara, está poco estudiada y está vinculada a la presencia de auto-anticuerpos β -amiloide^{134,135}. Parece ser beneficioso el tratamiento con esteroides¹³⁶, si bien puede haber una mejoría espontánea. Se ha descrito que las personas con SD muestran niveles elevados de auto-anticuerpos β -amiloide¹³⁷, y se ha descrito recientemente el caso de CAAr en una mujer de 59 años que tenía DSAD prodrómico. Además, en relación con el riesgo de ARIA en las personas con SD, han despertado preocupación los informes de casos de hemorragia asociada a CAA¹³⁹⁻¹⁴⁴, y tasas elevadas dependientes de la edad de microinfartos, hemorragia intracraneal y siderosis cortical superficial en adultos con SD^{73,89,90,125,131}.

Las metaloproteasas de matriz 2/9 (MMP2/9) se expresan en los vasos sanguíneos y se ha sugerido que desempeñan un papel en la hemorragia relacionada con CAA¹⁴⁵. Por ello, parece pertinente considerar de qué modo la trisomía de Hsa21 afecta a la biología de estas enzimas, a la hora de evaluar el riesgo de ARIA en las personas con SD. En personas sin SD que tenían hemorragias asociadas a CCA, se ha observado aumento de MMP9 en la corteza occipital, en comparación con personas que tenían CAA sin evidencia alguna de hemorragias¹⁴⁶. En personas que tuvieron extensa CAA, se ha observado elevación de MMP2 en regiones cerebrales afectadas por una hemorragia, al compararla con la región cerebral contralateral¹⁴⁷. También se ha visto que la abundancia de MMP9 en la corteza occipital de personas con CAA correlaciona con la intensidad o gravedad de la CCA¹⁴⁸. En ratones de tipo salvaje y en modelos murinos de CAA, el tratamiento con MMP9 ocasiona tasas elevadas de hemorragia cerebral y se ha su-

gerido que ejerce un papel causal en la remodelación vascular, la ruptura y la hemorragia¹⁴⁸. Existe una elevada abundancia de MMP9 a todo lo largo de la corteza y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de personas con DSAD en comparación con el envejecimiento sano^{91,92}. En personas con SD, las MMP2 (y proteínas asociadas) están elevadas en LCR antes de que se observen cambios en los biomarcadores de EA⁹³. No sabemos si esta elevación de los niveles de MMP son causa o consecuencia de las CAA y cuál pueda ser su impacto sobre el riesgo de ARIA y hemorragia en la población DSAD.

Además de los cambios observados en la abundancia de MMP en las personas con SD, también están alterados en la trisomía Hsa21 otros aspectos de la biología cerebro-vaso-sangre, incluidos en las células endoteliales. Estos cambios cerebrales pueden también influir sobre el riesgo de ARIA. Por ejemplo, el gen de riesgo para el desarrollo de LOAD, la metaloproteasa *ADAMTS1*¹¹⁴, que está localizada en el Hsa21, se encuentra sobrerregulada en los cerebros de las personas con DSAD⁹⁴, especialmente en las células endoteliales⁶⁵. Deberá investigarse el impacto de esto sobre las CAA y ARIA en las personas con DSAD. El producto de fractura MFGE8, la medina, muestra también vinculación con las CAA^{149,150}. MFGE8 está disminuida en el LCR de las personas con SD⁹³, pero no se han descrito niveles de medina. Las causas y consecuencias de las alteraciones en MMP, *ADAMTS1* y en la abundancia de MFGE8, y su impacto sobre el riesgo de ARIA en las personas con DSAD exigen una mayor investigación.

Las modificaciones en la integridad de la BHE, que aparecen en las personas con SD, pueden también contribuir al riesgo de ARIA. Es notable que datos proteómicos hayan demostrado una alteración de la BHE en adultos con SD^{93,95}, en concordancia con los informes sobre la penetración de componentes del plasma sanguíneo en el cerebro de personas con DSAD^{96,97}. Se han descrito diferencias en la presencia de acuoporina 4 y su distribución celular en los cerebros de las personas con SD, en comparación con las personas con LOAD⁹⁸, la ruptura de la BHE (con fuga del fibrinógeno) y la reducción en el número de pericitos en las personas con DSAD, al compararlas con controles neurotípicos⁹⁹, lo que confirma que la BHE puede estar alterada en las personas con SD. Un anterior estudio neuropatológico que utilizó lectinas, comparando muestras de personas con DSAD con las de la población general con EA, indicó que las modificaciones de la BHE

sólo ocurren en las personas con SD a partir de los 50 años¹⁰⁰. Un pequeño estudio neuropatológico indicó que la pérdida de la densidad vascular en las personas con DSAD es similar a la de los individuos con LOAD, aunque se observó significativa diversidad entre las regiones y los casos¹⁰¹. En su conjunto, estos datos indican que la BHE se encuentra alterada en las personas con SD, particularmente en los individuos mayores que muestra una neuropatología EA más extensa. Todo ello puede contribuir al establecimiento de riesgo y progresión hacia las ARIA en las personas con SD.

4. El riesgo de ARIA, las reacciones relacionadas con la infusión y el sistema inmune en las personas con síndrome de Down

Los datos neuropatológicos apoyan la presencia de una asociación entre CAA y componentes del complemento, incluidos el ataque entre membranas de componentes del complejo y la CAA arteriolar^{151,152}, y la elevación de C3 sérico en personas que mostraron marcadores de imagen de MCI y CAA, en comparación con los que no los mostraron¹⁵³. Esto sugiere que una respuesta inflamatoria de CAA mediada por el complemento puede contribuir a la formación de ARIA. La biología del complemento está disregulada en las personas con SD; se ha descrito un cambio en la abundancia de complemento¹⁰²⁻¹⁰⁴ y en la transcripción del gen del complemento^{105,106}, y una asociación del complemento con las placas de β -amiloide¹⁰⁷. Esta disregulación de la señalización del complemento puede ejercer su impacto sobre el riesgo y progresión de ARIA en las personas con SD.

El reclutamiento de células inmunes periféricas está vinculado con ARIA⁷⁷⁻⁷⁹. El sistema inmune periférico está alterado en las personas con SD, modificando así la respuesta a la infección, a la vacunación, y elevando el riesgo de una enfermedad autoinmune¹⁰⁸, probablemente a causa de una ruptura en la tolerancia central^{109,110} y un incremento en la señalización por interferones¹¹¹⁻¹¹³. Desconocemos cómo estas diferencias redundan sobre ARIA y las reacciones relacionadas con la infusión. Es de notar que un informe de una reciente conferencia vinculó las CAA con la respuesta al interferón tipo 1¹⁵⁴. Se han administrado de forma segura a personas con SD otros anticuerpos monoclonales (incluidos el factor- α de necrosis antitumoral [TNF- α] y las anti-interleucinas 12, 17 y 23) para el tratamiento de la artritis asociada al SD y otras

patologías dermatológicas autoinmunes, incluida la hidradenitis supurativa¹⁵⁵⁻¹⁵⁷. Sin embargo, en estos estudios no se ha informado sobre las tasas de la reacción relacionada con la infusión. Se ha descrito una eficacia relativamente más baja de los biológicos de primera línea que tienen como diana el TNF- α para el tratamiento de la artritis en niños con SD, en contraste con la población general¹⁵⁸. No sabemos si las diferencias en los sistemas inmunes de las personas con SD afectarán a la seguridad y eficacia de Lecanemab y Donanemab.

5. El riesgo de ARIA y estructura amiloide en las personas con síndrome de Down

Las diferencias en la eficacia y en el riesgo de ARIA entre anticuerpos monoclonales pueden deberse a la conformación y/o subtipo del β -amiloide al que van dirigidos. El Lecanemab se dirige a las protofibrillas¹⁵⁹ y tiene una afinidad particular por los pequeños agregados¹⁶⁰. Aunque se dan diferencias en la distribución de los agregados de β -amiloide y de nuevas estructuras en las muestras cerebrales de personas con DSAD, especialmente en las personas de más edad^{161,162}, se ha descrito un perfil similar de la fijación Lecanemab en la neuropatología post mortem de personas con DSAD o LOAD. Además, en las muestras neuropatológicas de personas con DSAD, se aprecia una fijación ampliamente diseminada de anticuerpo biosemejante al Lecanemab tanto en las placas como en CAA¹⁶⁴. El Donanemab tiene como diana al piroglutamato β -amiloide N-terminal truncado (β -amiloide_{pE3-x})¹⁶⁵. En las personas con SD, el β -amiloide_{pE3-x} se encuentra en las placas y en las CAA^{36,115}. En consonancia con esto, se observa que Donanemab se fija a un subgrupo de placas en las muestras neuropatológicas de personas con SD¹⁶⁶. Además, existe una carga más elevada de β -amiloide_{pE3-x} en las muestras neuropatológicas de personas con DSAD en comparación con las de EOAD¹¹⁶ o de LOAD especialmente en el cerebelo¹¹⁷. Un estudio bioquímico que compara muestras de la corteza frontal y del precuneo en personas con DSAD y LOAD indica que esto puede ser promovido por el aumento de β -amiloide₄₀ y no por la elevación de la tasa de modificación del piroglutamato¹¹⁸. Además, se ha descrito recientemente una alta carga de CAA en el cerebelo de personas con DSAD⁸. Estos datos indican que la dosis eficaz de Donanemab puede ser diferente para las personas con DSAD, y que el riesgo

de ARIA en el cerebelo y en la corteza occipital deberá ser especialmente considerado durante el tratamiento con Donanemab.

6. El riesgo de ARIA y la presión arterial en las personas con síndrome de Down

Un análisis retrospectivo del riesgo de ARIA por Donanemab ha destacado a la hipertensión como factor de riesgo¹²⁸. Las personas con SD muestran una reducción en el riesgo de hipertensión¹¹⁹, pero como ocurre en la población general, el riesgo aumenta con la edad¹²⁰. En las personas con SD, la hipertensión está asociada con hiperintensidades de la sustancia blanca pero no con microhemorragias o infartos^{131,167}. Es de notar que el patrón de microhemorragias en las personas con SD difiere del observado en la población general, con microhemorragias que predominan en el cerebelo y corteza occipital¹³¹, lo que subraya la importancia de vigilar estas regiones en relación con ARIA en las personas con SD. En estas personas, el riesgo de microhemorragias aumenta con la edad, el estado de demencia y la positividad para el alelo *APOEε4*^{73,90125,131} como en la población general. Por tanto, el genotipo APOE y la edad son consideraciones de especial importancia en la valoración del riesgo, a la hora de utilizar anticuerpos anti-amiloide-β en las personas con SD.

VIII. ENSAYOS CLÍNICOS PARA PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

La incertidumbre en relación con el beneficio y el riesgo del tratamiento con un anticuerpo monoclonal anti-amiloide- β a las personas con SD subraya la necesidad de realizar ensayos clínicos específicos para determinar tanto la eficacia como la seguridad de estos nuevos fármacos en esta población. Actualmente, un ensayo planificado, el Amyloid Lowering for Alzheimer's in Down syndrome with Donanemab Investigation (ALADDIN), investigará la seguridad y la eficacia, utilizando como lectura las imágenes cerebrales de PET-amiloide, en 60 adultos con SD que tengan evidencia de patología amiloide- β . Son prudentes los criterios de exclusión de personas que sean homocigotas para APOE ϵ 4 o tengan problemas pre-existentes inmunológicos o inflamatorios, dados los elevados riesgos de seguridad. El estudio no tiene poder para determinar la eficacia clínica y la principal medición cognitiva es un test de memoria (Cued Recall Test [mCRT]) que ofrece una limitada aplicabilidad clínica más amplia y, a la hora de la inclusión, puede excluir a personas con una DI más pronunciada que no alcanza las puntuaciones adecuadas en la línea de base; por tanto, no permite que los hallazgos obtenidos en este estudio inicial sean aplicables al conjunto de personas con SD. Para definir el beneficio y si los riesgos están justificados, se necesitará en último término un ensayo más amplio.

Se han propuesto nuevos anticuerpos Brain-Shuttle, como el Trontinemab (Roche), en el que el anticuerpo monoclonal (gantenerumab) está conjugado a un receptor de transporte rápido en la BHE (receptor diana transferrina), para facilitar la captación específica en la BHE e impedir una precoz activación inmunológica, asegurando así la seguridad^{168,169}. Los primeros datos del ensayo en fase II informaron unas tasas relativamente bajas de ARIA, pero los datos completos han de ser revisados todavía por los pares expertos, y los ensayos en fase III ya están en marcha¹⁷⁰. Esta clase de anticuerpos pueden, por tanto, ser de gran valor para el tratamiento de las personas con DSAD, dadas las modificaciones en el sistema inmune y las tasas mayores de CAA que aparecen en las personas con SD. Sin embargo, puesto que el tratamiento se administra mediante infusión intravenosa, puede no ser aplicable a todos los individuos con SD. Además, ningún ensayo con anticuerpo brain-shuttle está actualmente reclutando personas con

SD, por lo que carecemos de datos específicos sobre la eficacia y seguridad en la trisomía 21.

Además, otras nuevas terapias para la EA pueden beneficiar también a las personas con DSAD. Recientemente, se han abierto para reclutamiento dos ensayos de tratamiento alternativo al del amiloide para adultos con SD¹⁷¹. El ensayo ABATE (AC-Immune) está en marcha como ensayo en fase Ib/II, para estudiar los efectos de ACI-24.060, una inmunoterapia activa que tiene como diana a los oligómeros de amiloide- β y a las fibrillas, en individuos con SD y en quienes están la fase prodrómica de la EA. El tratamiento se administra mediante inyección intramuscular. En estudios preclínicos con animales, ACI-24 induce una respuesta policlonal de anticuerpos contra especies oligómeras y de piro-glutamato amiloide- β ¹⁷². Un estudio pequeño en fase temprana de una forma anterior de este tratamiento en personas que tenían ligera EA no informó sobre ARIA ni incluyó imágenes frecuentes de los participantes¹⁷³. El ensayo HERO (Ionis Pharmaceuticals) fue un ensayo en fase inicial que reclutó adultos con SD para evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de una terapia con oligonucleótido antisentido (ION269), administrado intratecalmente para reducir amiloide- β mediante silenciamiento de la APP. Sin embargo, este estudio cerró el reclutamiento antes de la terminación planificada, al parecer por la baja tasa de reclutamiento. Ello puede deberse al temor de los participantes a la utilización de la vía intratecal de administración. Lo cual subraya la importancia de considerar cuidadosamente la vía de administración de las nuevas terapias para personas con SD.

IX. CONCLUSIONES

La BHE y el sistema inmune difieren en las personas con SD, y las CAA se encuentran elevadas, si se comparan con las personas que tienen LOAD. Por eso, es probable que el riesgo de efectos secundarios derivado de la administración de anticuerpos monoclonales anti-amiloide- β sea elevado en las personas con trisomía 21. Para reducir el riesgo del tratamiento, el tratamiento a individuos en una edad en la que es probable que las CAA sean mínimas ha de tener en cuenta las siguientes consideraciones: seguimiento cuidadoso de los signos tempranos de ARIA, particularmente en el cerebelo y lóbulos occipitales; planificación de un tratamiento para las reacciones relacionadas con la infusión; cribado de la disregulación inmunitaria; cuidadosa selección de la dosis y de su progresiva escalada. Damos la bienvenida al reciente comienzo de ensayos clínicos para terapias-EA en personas con SD y la información adicional que estos estudios nos proporcionarán. Destacamos la importancia de la nueva investigación clínica enfocada en la DSAD, para facilitar el uso de nuevos tratamientos de la EA en las personas con SD, incluida la necesidad de comprender mejor la biología neurovascular y neuroinmunitaria de las personas con SD, y el modo en que cambian con la edad y con el desarrollo de la neuropatología EA.

IX. REFERENCIAS

1. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol.* 2021;20(11):930-942. doi:10.1016/S1474-4422(21)00245-3
2. Rafii MS, Schlachetki Z, Barroeta I, Head E, Fortea J, Ances BM. Down syndrome and Alzheimer's disease: insights into biomarkers, clinical symptoms, and pathology. *Lancet Neurol.* 2025;24(9):753-762. doi:10.1016/S1474-4422(25)00237-6
3. Ryan NS. Alzheimer's disease in Down syndrome: progress and promise. *Lancet Neurol.* 2025;24(9):717-718. doi:10.1016/S1474-4422(25)00276-5
4. Hithersay R, Startin CM, Hamburg S, et al. Association of dementia with mortality among adults with Down syndrome older than 35 years. *JAMA Neurol.* 2019;76(2):152-160. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3616
5. Davidson YS, Robinson A, Prasher VP, Mann DMA. The age of onset and evolution of Braak tangle stage and Thal amyloid pathology of Alzheimer's disease in individuals with Down syndrome. *Acta Neuropathol Commun.* 2018;6(1):56. doi:10.1186/s40478-018-0559-4
6. Head E, Phelan MJ, Doran E, et al. Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5(1):93. doi:10.1186/s40478-017-0499-4
7. MannDMA, Davidson YS, RobinsonAC, et al. Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer's disease associated with duplications and missense mutations in APP gene, Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2018;136(4):569-587. doi:10.1007/s00401-018-1866-3
8. Szalardy L, Lee S, Kim A, Kovacs GG. Distinct cerebral amyloid angiopathy patterns in adult Down syndrome. *J Neurol Sci.* 2025;476:123601. doi:10.1016/j.jns.2025.123601
9. Helman AM, Siever M, McCarty KL, et al. Microbleeds and cerebral amyloid angiopathy in the brains of people with Down syndrome with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2019;67(1):103-112. doi:10.3233/JAD-180589
10. Valay L, PotierMC. Reviewing the possible connection between cerebral amyloid angiopathy and blood-brain barrier integrity in Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2025;21(10):e70814. doi:10.1002/alz.70814
11. Mann DM. Cerebral amyloidosis, ageing and Alzheimer's disease; a contribution from studies on Down's syndrome. *Neurobiol Aging.* 1989;10(5):397-399, discussion 412-4. doi:10.1016/0197-4580(89)90073-0
12. Koemans EA, Chhatwal JP, van Veluw SJ, et al. Progression of cerebral amyloid angiopathy: a pathophysiological framework. *Lancet Neurol.* 2023;22(7):632-642. doi:10.1016/S1474-4422(23)00114-X
13. Hithersay R, Baksh RA, Startin CM, et al. Optimal age and outcome measures for Alzheimer's disease prevention trials in people with Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2021;17(4):595-604. doi:10.1002/alz.12222
14. Startin CM, Hamburg S, Hithersay R, et al. Cognitive markers of preclinical and prodromal Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2019;15(2):245-257. doi:10.1016/j.jalz.2018.08.009
15. Iulita MF, Garzon Chavez D, Klitgaard Christensen M, et al. Association of Alzheimer disease with life expectancy in people with Down syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2212910. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.12910
16. Larsen FK, Baksh RA, McGlinchey E, et al. Age of Alzheimer's disease diagnosis in people with Down syndrome and associated factors: results from the Horizon 21 European Down syndrome consortium. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3270-3280. doi:10.1002/alz.13779
17. Sinai A, Mokrysz C, Bernal J, et al. Predictors of age of diagnosis and survival of Alzheimer's disease in Down syndrome. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(2):717-728. doi:10.3233/JAD-170624

18. Bejanin A, Iulita MF, Vilaplana E, et al. Association of apolipoproteinE varepsilon4 allele with clinical and multimodal biomarker changes of Alzheimer disease in adults with Down syndrome. *JAMA Neurol.* 2021;78(8):937-947. doi:10.1001/jamaneurol.2021.1893
19. Gorijala P, Aslam MM, Dang LT, et al. Alzheimer's polygenic risk scores are associated with cognitive phenotypes in Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2024;20(2):1038-1049 doi:10.1002/alz.13506
20. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):9. doi:10.1038/s41572-019-0143-7
21. Alic I, Goh PA, Murray A, et al. Patient-specific Alzheimer-like pathology in trisomy 21 cerebral organoids reveals BACE2 as a gene dose-sensitive AD suppressor in human brain. *Mol Psychiatry.* 2021;26:5766-5788. doi:10.1038/s41380-020-0806-5
22. Garcia-Cerro S, Rueda N, Vidal V, Lantigua S, Martinez-Cue C. Normalizing the gene dosage of Dyrk1A in a mouse model of Down syndrome rescues several Alzheimer's disease phenotypes. *Neurobiol Dis.* 2017;106:76-88. doi:10.1016/j.nbd.2017.06.010
23. Mumford P, Tosh J, Anderle S, et al. Genetic mapping of APP and amyloid-beta biology modulation by trisomy 21. *J Neurosci.* 2022;42(33):6453-6468. doi:10.1523/JNEUROSCI.0521-22.2022
24. Tosh JL, Rhymes ER, Mumford P, et al. Genetic dissection of Down syndrome-associated alterations in APP/amyloid-beta biology using mouse models. *Sci Rep.* 2021;11(1):5736. doi:10.1038/s41598-021-85062-3
25. Wiseman FK, Pulford LJ, Barkus C, et al. Trisomy of human chromosome 21 enhances amyloid-beta deposition independently of an extra copy of APP. *Brain.* 2018;141(8):2457-2474. doi:10.1093/brain/awy159
26. Zheng Q, Li G, Wang S, et al. Trisomy 21-induced dysregulation of microglial homeostasis in Alzheimer's brains is mediated by USP25. *Sci Adv.* 2021;7(1):eabe1340 doi:10.1126/sciadv.abe1340
27. Zheng Q, Song B, Li G, et al. USP25 inhibition ameliorates Alzheimer's pathology through the regulation of APP processing and Abeta generation. *J Clin Invest.* 2022;132(5). 10.1172/JCI152170
28. Sawa M, Overk C, Becker A, et al. Impact of increased APP gene dose in Down syndrome and the Dp16 mouse model. *Alzheimers Dement.* 2021;18(6):1203-1234. doi:10.1002/alz.12463
29. McVea A, DiFilippo A, McLachlan M, et al. PET-measured amyloid beta accumulates at an accelerated rate in Down syndrome compared to neurotypical populations. *Alzheimers Dement.* 2025;21(6):e70357. doi:10.1002/alz.70357
30. Doran E, Keator D, Head E, et al. Down syndrome, partial trisomy 21, and absence of Alzheimer's disease: the role of APP. *J Alzheimers Dis.* 2017;56(2):459-470. doi:10.3233/JAD-160836
31. Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM, et al. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann Neurol.* 1998;43(3):380-383. doi:10.1002/ana.410430316
32. Cataldo AM, Petanceska S, Peterhoff CM, et al. App gene dosage modulates endosomal abnormalities of Alzheimer's disease in a segmental trisomy 16 mouse model of down syndrome. *J Neurosci.* 2003;23(17):6788-6792. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890772>
33. Cataldo AM, Petanceska S, Terio NB, et al. Abeta localization in abnormal endosomes: association with earliest Abeta elevations in AD and Down syndrome. *Neurobiol Aging.* 2004;25(10):1263-1272. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2004.02.027
34. Jiang Y, Mullaney KA, Peterhoff CM, et al. Alzheimer's-related endosome dysfunction in Down syndrome is Abeta-independent but requires APP and is reversed by BACE-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(4):1630-1635. doi:10.1073/pnas.0908953107

35. Botte A, Potier MC. Focusing on cellular biomarkers: the endolysosomal pathway in Down syndrome. *Prog Brain Res.* 2020;251:209-243. doi:10.1016/bs.pbr.2019.10.002
36. Kasri A, Camporesi E, Gkanatsiou E, et al. Amyloid-beta peptide signature associated with cerebral amyloid angiopathy in familial Alzheimer's disease with APPdup and Down syndrome. *Acta Neuropathol.* 2024;148(1):8. doi:10.1007/s00401-024-02756-4
37. Buss L, Fisher E, Hardy J, et al. Intracerebral haemorrhage in Down syndrome: protected or predisposed? *FlouRes.* 2016;5:F1000.
38. PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
39. Alzforum. <https://www.alzforum.org/>
40. Clinicaltrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/>
41. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
42. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2023;330(6):512-527. doi:10.1001/jama.2023.13239
43. Kepp KP, Sensi SL, Johnsen KB, et al. The anti-amyloid monoclonal antibody lecanemab: 16 cautionary notes. *J Alzheimers Dis.* 2023;94(2):497-507. doi:10.3233/JAD-230099
44. Espay AJ, Kepp KP, Herrup K. Lecanemab and donanemab as therapies for Alzheimer's disease: an illustrated perspective on the data. *eNeuro.* 2024;11(7):ENEURO.0319-0323.2024. doi:10.1523/ENEURO.0319-23.2024
45. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):362-377. doi:10.14283/jpad.2023.30
46. Rabinovici GD, Selkoe DJ, Schindler SE, et al. Donanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2025;12(5):100150. doi:10.1016/j.tpad.2025.100150
47. Fortea J, McGlinchey E, Espinosa JM, Rafii MS. Addressing challenges in health care and research for people with Down syndrome. *Lancet.* 2024;403(10439):1830-1833. doi:10.1016/S0140-6736(24) 00478-1
48. Baksh RA, Pape SE, Smith J, Strydom A. Understanding inequalities in COVID-19 outcomes following hospital admission for people with intellectual disability compared to the general population: a matched cohort study in the UK. *BMJ Open.* 2021;11(10):e052482. doi:10.1136/bmjopen-2021-052482
49. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, Hemingway H, Hippisley-Cox J. COVID-19 mortality risk in Down syndrome: results from a cohort study of 8 million adults. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):572-576. doi:10.7326/M20-4986
50. Hendrix JA, Amon A, Abbeduto L, et al. Opportunities, barriers, and recommendations in Down syndrome research. *Transl Sci Rare Dis.* 2021;5(3-4):99-129. doi:10.3233/trd-200090
51. Sheehan R, Horsfall L, Strydom A, Osborn D, Walters K, Hassiotis A. Movement side effects of antipsychotic drugs in adults with and without intellectual disability: UK population-based cohort study. *BMJ Open.* 2017;7(8):e017406. doi:10.1136/bmjopen-2017-017406
52. Costa ACS. On the therapeutic use of monoclonal antibodies against amyloid plaques in older adults with Down syndrome: a narrative review and perspective. *Brain Sci.* 2024;14(11):1084. doi:10.3390/brainsci1411084
53. Perske R. The dignity of risk and the mentally retarded. *Ment Retard.* 1972;10(1):24-27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5059995>
54. Baumer NT, Becker ML, Capone GT, et al. Conducting clinical trials in persons with Down syndrome: summary from the NIH INCLUDE Down syndrome clinical trials readiness working group. *J Neurodev Disord.* 2022;14(1):22. doi:10.1186/s11689-022-09435-z

55. Frankena TK, Naaldenberg J, Cardol M, Linehan C, van Schrojenstein Lantman-de Valk H. Active involvement of people with intellectual disabilities in health research—a structured literature review. *Res Dev Disabil.* 2015;45-46:271-283. doi:10.1016/j.ridd.2015.08.004
56. Hillerstrom H, Fisher R, Janicki MP, et al. Adapting prescribing criteria for amyloid-targeted antibodies for adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2024;20(5):3649-3656. doi:10.1002/alz.13778
57. Schick Tanz S, Alpınar-Segawa Z, Ulitsa N, Perry J, Werner P. Moving towards ethical-practical recommendations for Alzheimer's disease prediction: addressing interindividual, interprofessional, and societal aspects. *J Alzheimers Dis.* 2024;101(4):1063-1081. doi:10.3233/JAD-231137
58. Nadeau SE. Lecanemab questions. *Neurology.* 2024;102(7):e209320. doi:10.1212/WNL.0000000000209320
59. Bregman N, Nathan T, Shir D, et al. Lecanemab in clinical practice: real-world outcomes in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2025;17(1):119. doi:10.1186/s13195-025-01763-1
60. Horvath S, Garagnani P, Bacalini MG, et al. Accelerated epigenetic aging in Down syndrome. *Aging Cell.* 2015;14(3):491-495. doi:10.1111/acel.12325
61. Iulita MF, Bejanin A, Vilaplana E, et al. Association of biological sex with clinical outcomes and biomarkers of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Brain Commun.* 2023;5(2):fcad074. doi:10.1093/braincomms/fcad074
62. Lai F, Mhatre PG, Yang Y, Wang MC, Schupf N, Rosas HD. Sex differences in risk of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement (Amst).* 2020;12(1):e12084. doi:10.1002/dad2.12084
63. Andrews EJ, Ngo PT, Pascual JR, et al. Age and sex are associated with Alzheimer's disease neuropathology in Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2025;21(7):e70408. doi:10.1002/alz.70408
64. Chen XQ, Zuo X, Mobley WC. Tau pathology differs by sex in Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2025;21(10):e70838. doi:10.1002/alz.70838
65. Farrell C, Buhidma Y, Mumford P, et al. Apolipoprotein E abundance is elevated in the brains of individuals with Down syndrome-Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol.* 2025;149(1):49. doi:10.1007/s00401-025-02889-0
66. Jiang Y, Rigoglioso A, Peterhoff CM, et al. Partial BACE1 reduction in a Down syndrome mouse model blocks Alzheimer-related endosomal anomalies and cholinergic neurodegeneration: role of APP-CTF. *Neurobiol Aging.* 2016;39:90-98. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.11.013
67. Jiang Y, Sato Y, ImE, et al. Lysosomal dysfunction in Down syndrome is APP-dependent and mediated by APP-betaCTF (C99). *J Neurosci.* 2019;39(27):5255-5268. doi:10.1523/JNEUROSCI.0578-19.2019
68. Charil A, Cao Y, Willis BA, Hersch S, Irizarry MC, Reyderman L. Lecanemab slows tau PET accumulation. *Drug Dev.* 2024;20:e091956.
69. Schworer EK, Zammit MD, Wang J, et al. Timeline to symptomatic Alzheimer's disease in people with Down syndrome as assessed by amyloid-PET and tau-PET: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2024;23(12):1214-1224. doi:10.1016/S1474-4422(24)00426-5
70. Wisch JK, McKay NS, Boerwinkle AH, et al. Comparison of tau spread in people with Down syndrome versus autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2024;23(5):500-510. doi:10.1016/S1474-4422(24)00084-X
71. Zammit MD, Betthausen TJ, McVea AK, et al. Characterizing the emergence of amyloid and tau burden in Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2024;20(1):388-398. doi:10.1002/alz.13444

72. Boerwinkle AH, Wisch JK, Handen BL, et al. The mediating role of plasma glial fibrillary acidic protein in amyloid and tau pathology in Down's syndrome. *Alzheimers Dement.* 2025;21(1):e14359. doi:10.1002/alz.14359
73. Lao P, Edwards N, Flores-Aguilar L, et al. Cerebrovascular disease emerges with age and Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Sci Rep.* 2024;14(1):12334. doi:10.1038/s41598-024-61962-y
74. Farrell C, Mumford P, Wiseman FK. Rodent modeling of Alzheimer's disease in Down syndrome: in vivo and ex vivo approaches. *Front Neurosci.* 2022;16:909669. doi:10.3389/fnins.2022.909669
75. Wegiel J, Gong CX, Hwang YW. The role of DYRK1A in neurodegenerative diseases. *FEBS J.* 2011;278(2):236-245. doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07955.x
76. Frutuoso M, Vermeiren Y, Boluda S, et al. Disease-specific neuropathological alterations of the locus coeruleus in Alzheimer's disease, Down syndrome, and Parkinson's disease. *Alzheimers Dement.* 2025;21(6):e70262. doi:10.1002/alz.70262
77. Neves Briard J, Duquette A, Cayrol R, Lapalme-Remis S. Refractory status epilepticus in a patient with aducanumab-induced amyloid related imaging abnormalities. *Neurology.* 2024;103(5):e209582. doi:10.1212/WNL.0000000000209582
78. Reish NJ, Jamshidi P, Stamm B, et al. Multiple cerebral hemorrhages in a patient receiving lecanemab and treated with t-PA for stroke. *N Engl J Med.* 2023;388(5):478-479. doi:10.1056/NEJMc2215148
79. Solopova E, Romero-Fernandez W, Harmsen H, et al. Fatal iatrogenic cerebral beta-amyloid-related arteritis in a woman treated with lecanemab for Alzheimer's disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):8220. doi:10.1038/s41467-023-43933-5
80. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2024;16(1):105. doi:10.1186/s13195-024-01441-8
81. Wang H, Serap Monkul Nery E, Ardayfio P, et al. Modified titration of donanemab reduces ARIA risk and maintains amyloid reduction. *Alzheimers Dement.* 2025;21(4):e70062. doi:10.1002/alz.70062
82. Foley KE, Wilcock DM. Three major effects of APOE(epsilon4) on Abeta immunotherapy induced ARIA. *Front Aging Neurosci.* 2024;16:1412006. doi:10.3389/fnagi.2024.1412006
83. Hampel H, Elhage A, Cho M, Apostolova LG, Nicoll JAR, Atri A. Amyloid-related imaging abnormalities (ARIA): radiological, biological and clinical characteristics. *Brain.* 2023;146(11):4414-4424. doi:10.1093/brain/awad188
84. Shields LBE, Hust H, Cooley SD, et al. Initial experience with lecanemab and lessons learned in 71 patients in a regional medical center. *J Prev Alzheimers Dis.* 2024;11(6):1549-1562. doi:10.14283/jpad.2024.159
85. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2024;20(5):3708-3821. doi:10.1002/alz.13809
86. Jakel L, De Kort AM, Klijn CJM, Schreuder F, Verbeek MM. Prevalence of cerebral amyloid angiopathy: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2022;18(1):10-28. doi:10.1002/alz.12366
87. Cai Z, Qiao PF, Wan CQ, Cai M, Zhou NK, Li Q. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(4):1223-1234. doi:10.3233/JAD-180098
88. Raulin AC, Doss SV, Trottier ZA, Ikezu TC, Bu G, Liu CC. ApoE in Alzheimer's disease: pathophysiology and therapeutic strategies. *Mol Neurodegener.* 2022;17(1):72. doi:10.1186/s13024-022-00574-4
89. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benjam B, et al. Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017;13(11):1251-1260. doi:10.1016/j.jalz.2017.03.007

90. Zsadanyi SE, Morcillo-Nieto AO, Aranha MR, et al. Associations of microbleeds and their topography with imaging and CSF biomarkers of Alzheimer pathology in individuals with Down syndrome. *Neurology*. 2024;103(4):e209676. doi:10.1212/WNL.0000000000209676
91. Iulita MF, DoCarmo S, Ower AK, et al. Nerve growth factor metabolic dysfunction in Down's syndrome brains. *Brain*. 2014;137(Pt 3):860-872. doi:10.1093/brain/awt372
92. Pentz R, Iulita MF, Ducatenzeiler A, et al. Nerve growth factor (NGF) pathway biomarkers in Down syndrome prior to and after the onset of clinical Alzheimer's disease: a paired CSF and plasma study. *Alzheimers Dement*. 2021;17(4):605-617. doi:10.1002/alz.12229
93. Montoliu-Gaya L, Bian S, Dammer EB, et al. Proteomic analysis of Down syndrome cerebrospinal fluid compared to late onset and autosomal dominant Alzheimer's disease. *Nat Commun*. 2025;16(1):6003. doi:10.1038/s41467-025-61054-z
94. Miguel RF, Pollak A, Lubec G. Metalloproteinase ADAMTS-1 but not ADAMTS-5 is manifold overexpressed in neurodegenerative disorders as Down syndrome, Alzheimer's and Pick's disease. *Brain Res Mol Brain Res*. 2005;133(1):1-5. doi:10.1016/j.molbrainres.2004.09.008
95. Santoro JD, Eduthan NP, Khoshnood MM, et al. Evidence of blood-brain barrier dysfunction and CSF immunoglobulin synthesis in Down syndrome regression disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2025;12(4):805-820. doi:10.1002/acn3.52299
96. Aguilar LF, Head E. Cerebrovascular neuropathology in the brains of people with Down syndrome. Paper presented at: Alzheimer's Association International Conference, 2023:e075657.
97. Marta-Ariza M, Leitner DF, Kanshin E, et al. Comparison of the amyloid plaque proteome in Down syndrome, early-onset Alzheimer's disease, and late-onset Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2025;149(1):9. doi:10.1007/s00401-025-02844-z
98. Stringer CA, Miyasato HKS, Camey KA, et al. Regional differences in astrocytic aquaporin-4 protein levels and distribution in aging and Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neurobiol Dis*. 2025;216:107114. doi:10.1016/j.nbd.2025.107114
99. Aguilar LF, DuA, Kofler J, et al. Blood-brain barrier neuropathology in individuals with Down syndrome and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2023;19(S13):e079447. doi:10.1002/alz.079447
100. Mann DM, Purkiss MS, Bonshek RE, Jones D, Brown AM, Stoddart RW. Lectin histochemistry of cerebral microvessels in ageing, Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Neurobiol Aging*. 1992;13(1):137-143. doi:10.1016/0197-4580(92)90021-0
101. Drachman DA, Smith TW, Alkamachi B, Kane K. Microvascular changes in Down syndrome with Alzheimer's-type pathology: insights into a potential vascular mechanism for Down syndrome and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2017;13(12):1389-1396. doi:10.1016/j.jalz.2017.05.003
102. Gutierrez-Hervas A, Gomez-Martinez S, Izquierdo-Gomez R, et al. Inflammation and fatness in adolescents with and without Down syndrome: UP&DOWN-study. *J Intellect Disabil Res*. 2020;64(2):170-179. doi:10.1111/jir.12697
103. Sullivan KD, Evans D, Pandey A, et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci Rep*. 2017;7(1):14818. doi:10.1038/s41598-017-13858-3
104. Veteleanu A, Pape S, Davies K, et al. Complement dysregulation and Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimers Dement*. 2023;19(4):1383-1392. doi:10.1002/alz.12799
105. Palmer CR, Liu CS, Romanow WJ, Lee MH, Chun J. Altered cell and RNA isoform diversity in aging Down syndrome brains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2021;118(47):e2114326118. doi:10.1073/pnas.2114326118

106. West NR, Arachchilage KH, Knaack S, et al. Single-nucleus analysis reveals oxidative stress in Down syndrome basal forebrain neurons at birth. *Alzheimers Dement.* 2025;21(7):e70445. doi:10.1002/alz.70445
107. Stoltzner SE, Grenfell TJ, Mori C, et al. Temporal accrual of complement proteins in amyloid plaques in Down's syndrome with Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 2000;156(2):489-499. doi:10.1016/S0002-9440(10)64753-0
108. GansaW, Da Rosa JMC, Menon K, Sazeides C, Stewart O, Bogunovic D. Dysregulation of the immune system in a natural history study of 1299 individuals with Down syndrome. *J Clin Immunol.* 2024;44(6):130. doi:10.1007/s10875-024-01725-6
109. Gimenez-Barcons M, Casteras A, Armengol Mdel P, et al. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J Immunol.* 2014;193(8):3872-3879. doi:10.4049/jimmunol.1400223
110. Malle L, Patel RS, Martin-Fernandez M, et al. Autoimmunity in Down's syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c(+) B cells. *Nature.* 2023;615(7951):305-314. doi:10.1038/s41586-023-05736-y
111. Sullivan KD, Lewis HC, Hill AA, et al. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *eLife.* 2016;5:e16220. doi:10.7554/eLife.16220
112. Waugh KA, Araya P, Pandey A, et al. Mass cytometry reveals global immune remodeling with multi-lineage hypersensitivity to type I interferon in Down syndrome. *Cell Rep.* 2019;29(7):1893-1908.e4. doi:10.1016/j.celrep.2019.10.038
113. Waugh KA, Minter R, Baxter J, et al. Triplication of the interferon receptor locus contributes to hallmarks of Down syndrome in a mouse model. *Nat Genet.* 2023;55(6):1034-1047. doi:10.1038/s41588-023-01399-7
114. Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates Abeta, tau, immunity and lipid processing. *Nat Genet.* 2019;51(3):414-430. doi:10.1038/s41588-019-0358-2
115. Frost JL, Le KX, Cynis H, et al. Pyroglutamate-3 amyloid-beta deposition in the brains of humans, non-human primates, canines, and Alzheimer disease-like transgenic mouse models. *Am J Pathol.* 2013;183(2):369-381. doi:10.1016/j.ajpath.2013.05.005
116. Drummond E, Kavanagh T, Pires G, et al. The amyloid plaque proteome in early onset Alzheimer's disease and Down syndrome. *Acta Neuropathol Commun.* 2022;10(1):53. doi:10.1186/s40478-022-01356-1
117. Ichimata S, Martinez-Valbuena I, Lee S, Li J, Karakani AM, Kovacs GG. Distinct molecular signatures of amyloid-beta and tau in Alzheimer's disease associated with Down syndrome. *Int J Mol Sci.* 2023;24(14):11596. doi:10.3390/ijms241411596
118. Pivtoraiko VN, Racic T, Abrahamson EE, et al. Postmortem neocortical (3)H-PiB binding and levels of unmodified and pyroglutamate abeta in Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:728739. doi:10.3389/fnagi.2021.728739
119. Baksh RA, Pape SE, Chan LF, et al. Multiple morbidity across the lifespan in people with Down syndrome or intellectual disabilities: a population-based cohort study using electronic health records. *Lancet Public Health.* 2023;8(6):e453-e462. doi:10.1016/S2468-2667(23)00057-9
120. Dass D, Dang LT, Xicota L, et al. Examination of metabolic syndrome in Down syndrome and association with dementia. *Alzheimers Dement.* 2025;21(10):e70799. doi:10.1002/alz.70799
121. Sperling RA, Jack CR Jr, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):367-385. doi:10.1016/j.jalz.2011.05.2351
122. Castellani RJ, Shanes ED, McCord M, et al. Neuropathology of anti-amyloid-be-

- ta immunotherapy: a case report. *J Alzheimers Dis.* 2023;93(2):803-813. doi:10.3233/JAD-221305
123. Greenberg SM, Bax F, van Veluw SJ. Amyloid-related imaging abnormalities: manifestations, metrics and mechanisms. *Nat Rev Neurol.* 2025;21(4):193-203. doi:10.1038/s41582-024-01053-8
124. Lao P, Zimmerman ME, Hartley SL, et al. Obstructive sleep apnea, cerebrovascular disease, and amyloid in older adults with Down syndrome across the Alzheimer's continuum. *Sleep Adv.* 2022;3(1):zpaco13. doi:10.1093/sleepadvances/zpaco13
125. Lao PJ, Gutierrez J, Keator D, et al. Alzheimer-related cerebrovascular disease in Down syndrome. *Ann Neurol.* 2020;88(6):1165-1177. doi:10.1002/ana.25905
126. Edwards NC, Lao PJ, Alshikho MJ, et al. Alzheimer's disease diagnostic progression is associated with cerebrovascular disease and neuroinflammation in adults with Down syndrome. *Alzheimers Dement.* 2025;21(10):e70726. doi:10.1002/alz.70726
127. Liu E, Wang D, Sperling R, et al. Biomarker pattern of ARIAE participants in phase 3 randomized clinical trials with bapineuzumab. *Neurology.* 2018;90(10):e877-e886. doi:10.1212/WNL.0000000000005060
128. Zimmer JA, Ardayfio P, Wang H, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ and ALZ 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2025;82(5):461-469. doi:10.1001/jamaneurol.2025.0065
129. Ma L, Wang Y, Huynh ALH, et al. Exploring epidemiological risk factors for cerebral amyloid angiopathy: considerations for monoclonal antibody therapy in people with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2025;21(3):e14602. doi:10.1002/alz.14602
130. Yu L, Boyle PA, Nag S, et al. APOE and cerebral amyloid angiopathy in community-dwelling older persons. *Neurobiol Aging.* 2015;36(11):2946-2953. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.08.008
131. Aranha MR, Montal V, van den Brink H, et al. Cortical microinfarcts in adults with Down syndrome assessed with 3T-MRI. *Alzheimers Dement.* 2024;20(6):3906-3917. doi:10.1002/alz.13797
132. Werring DJ, Sperling R. Inflammatory cerebral amyloid angiopathy and amyloid-modifying therapies: variations on the same ARIA? *Ann Neurol.* 2013;73(4):439-441. doi:10.1002/ana.23891
133. Banerjee G, Schott JM, Ryan NS. Familial cerebral amyloid disorders with prominent white matter involvement. *Handb Clin Neurol.* 2024;204:289-315. doi:10.1016/B978-0-323-99209-1.00010-7
134. Piazza F, Caminiti SP, Zedde M, et al. Association of microglial activation with spontaneous ARIA-E and CSF levels of anti- β -amyloid autoantibodies. *Neurology.* 2022;99(12):e1265-e1277. doi:10.1212/WNL.000000000000200892
135. Piazza F, Greenberg SM, Savoirdo M, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: implications for amyloid-modifying therapies. *Ann Neurol.* 2013;73(4):449-458. doi:10.1002/ana.23857
136. Antolini L, DiFrancesco JC, Zedde M, et al. Spontaneous ARIAlike events in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation: a multicenter prospective longitudinal cohort study. *Neurology.* 2021;97(18):e1809-e1822. doi:10.1212/WNL.00000000000012778
137. Coppus A, Weksler M, Szabo P, Relkin N. Autoimmunization leads to elevated anti- β -amyloid antibodies in Down syndrome (DS). Paper presented at: Alzheimer's Association International Conference, 2012:174.
138. Aranha MR, Fortea J, Carmona-Iragui M. Cerebral amyloid angiopathy-related inflammation in Down syndrome-related Alzheimer disease. *Neurology.* 2022;98(24):1021-1022. doi:10.1212/WNL.0000000000000704

139. Donahue JE, Khurana JS, Adelman LS. Intracerebral hemorrhage in two patients with Down's syndrome and cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol.* 1998;95(2):213-216. doi:10.1007/s004010050789
140. Jastrzebski K, Kacperska MJ, Majos A, Grodzka M, Glabinski A. Hemorrhagic stroke, cerebral amyloid angiopathy, Down syndrome and the Boston criteria. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49(3):193-196. doi:10.1016/j.pjnns.2015.04.006
141. Mendel T, Bertrand E, Szpak GM, Stepień T, Wierzba-Bobrowicz T. Cerebral amyloid angiopathy as a cause of an extensive brain hemorrhage in adult patient with Down's syndrome—a case report. *Folia Neuropathol.* 2010;48(3):206-211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20925005>
142. Naito KS, Sekijima Y, Ikeda S. Cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhage in a middle-aged patient with Down's syndrome. *Amyloid.* 2008;15(4):275-277. doi:10.1080/13506120802524981
143. Casado-Naranjo I, Portilla-Cuenca JC, Duarte-Martin JJ, Moyano-Calvente SL. Multiple intracerebral haemorrhages and ubiquitous brain microbleeds in a patient with Down syndrome: cerebral amyloid angiopathy. *Lancet.* 2024;404(10455):e4. doi:10.1016/S0140-6736(24)01642-8
144. Yanai K, Ishida Y, Nishido H, Miyamoto S, Yamazaki K, Hoya K. Multiple cerebral hemorrhagic lesions depicted by susceptibility-weighted imaging in a patient with Down syndrome: case report. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(5):e37-e38. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.01.024
145. van den Brink H, Voigt S, Kozberg M, van Etten ES. The role of neuroinflammation in cerebral amyloid angiopathy. *EBioMedicine.* 2024;110:105466. doi:10.1016/j.ebiom.2024.105466
146. Jakel L, Kuiperij HB, Gerding LP, et al. Disturbed balance in the expression of MMP9 and TIMP3 in cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral haemorrhage. *Acta Neuropathol Commun.* 2020;8(1):99. doi:10.1186/s40478-020-00972-z
147. Hernandez-Guillamon M, Martinez-Saez E, Delgado P, et al. MMP-2/MMP-9 plasma level and brain expression in cerebral amyloid angiopathy-associated hemorrhagic stroke. *Brain Pathol.* 2012;22(2):133-141. doi:10.1111/j.1750-3639.2011.00512.x
148. Zhao L, Arbel-Ornath M, Wang X, et al. Matrix metalloproteinase 9-mediated intracerebral hemorrhage induced by cerebral amyloid angiopathy. *Neurobiol Aging.* 2015;36(11):2963-2971. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2015.07.016
149. Marazuela P, Sole M, Bonaterra-Pastra A, et al. MFG-E8 (LACTADHERIN): a novel marker associated with cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol Commun.* 2021;9(1):154. doi:10.1186/s40478-021-01257-9
150. Wagner J, Degenhardt K, Veit M, et al. Medin co-aggregates with vascular amyloid-beta in Alzheimer's disease. *Nature.* 2022;612(7938):123-131. doi:10.1038/s41586-022-05440-3
151. Matsuo K, Shindo A, Niwa A, et al. Complement activation in capillary cerebral amyloid angiopathy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;44(5-6):343-353. doi:10.1159/000486091
152. Tanskanen M, Lindsberg PJ, Tienari PJ, et al. Cerebral amyloid angiopathy in a 95+ cohort: complement activation and apolipoprotein E (ApoE) genotype. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2005;31(6):589-599. doi:10.1111/j.1365-2990.2005.00652.x
153. Saito S, Yamashiro T, Yamauchi M, et al. Complement 3 is a potential biomarker for cerebral amyloid angiopathy. *J Alzheimers Dis.* 2022;89(1):381-387. doi:10.3233/JAD-220494
154. Rogers MB. Hunt-fluid-biomarkers-cerebral-amyloid-angiopathy. *Alzforum.* [alzforum.org/news/conference-coverage/hunt-fluid-biomarkers-cerebral-amyloid-angiopathy2025](https://www.alzforum.org/news/conference-coverage/hunt-fluid-biomarkers-cerebral-amyloid-angiopathy2025)
155. Nicek A, Talib N, Lovell D, Smith C, Becker ML, Jones JT. Assessment and treatment of Down syndrome-associated arthritis: a survey of pediatric rheumatol-

- ogists. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2020;18(1):57. doi:10.1186/s12969-020-00445-6
156. Tancredi V, Licata G, Calabrese G, et al. Down syndrome and biological treatments in dermatology: efficacy and safety in our real-life experience and review of literature. *Australas J Dermatol*. 2023;64(2):285-288. doi:10.1111/ajd.14006
 157. Westerkam LL, Santiago-Soltero K, Charrow A, Frew JW, Sayed CJ. Safety and efficacy of biologics in patients with Down syndrome and hidradenitis suppurativa: a retrospective cohort study. *Clin Exp Dermatol*. 2025;50(7):1431-1433. doi:10.1093/ced/llaf090
 158. Jones JT, Talib N, Lovell D, Becker ML. Clinical features and treatment of Down syndrome arthropathy: experience from two US tertiary hospitals. *Paediatr Drugs*. 2019;21(1):33-39. doi:10.1007/s40272-018-0322-0
 159. Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A β protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80. doi:10.1186/s13195-021-00813-8
 160. Fertan E, Lam JYL, Albertini G, et al. Lecanemab preferentially binds to smaller aggregates present at early Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2025;21(4):e70086. doi:10.1002/alz.70086
 161. Fernandez A, Hoq MR, Hallinan GI, et al. Cryo-EM structures of amyloid-beta and tau filaments in Down syndrome. *Nat Struct Mol Biol*. 2024;31(6):903-909. doi:10.1038/s41594-024-01252-3
 162. Maxwell AM, Yuan P, Rivera BM, et al. Emergence of distinct and heterogeneous strains of amyloid beta with advanced Alzheimer's disease pathology in Down syndrome. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):201. doi:10.1186/s40478-021-01298-0
 163. Johansson M, Sahlin C, Soderberg L, et al. Elevated soluble amyloid beta protofibrils in Down syndrome and Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci*. 2021;114:103641 doi:10.1016/j.mcn.2021.103641
 164. Liu L, Saba A, Pascual JR, et al. Lecanemab and vascular-amyloid deposition in brains of people with Down syndrome. *JAMA Neurol*. 2024;81(10):1066-1072. doi:10.1001/jamaneurol.2024.2579
 165. Bayer TA. Pyroglutamate a-beta cascade as drug target in Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2022;27(4):1880-1885. doi:10.1038/s41380-021-01409-2
 166. Bouter Y, Liekefeld H, Pichlo S, et al. Donanemab detects a minor fraction of amyloid-beta plaques in post-mortem brain tissue of patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Acta Neuropathol*. 2022;143(5):601-603. doi:10.1007/s00401-022-02418-3
 167. Rizvi B, Lao PJ, Sathishkumar M, et al. A pathway linking pulse pressure to dementia in adults with Down syndrome. *Brain Commun*. 2024;6(3):fcae157. doi:10.1093/braincomms/fcae157
 168. Grimm HP, Schumacher V, Schafer M, et al. Delivery of the Brainshuttle amyloid-beta antibody fusion trontinemab to non-human primate brain and projected efficacious dose regimens in humans. *MAbs*. 2023;15(1):2261509. doi:10.1080/19420862.2023.2261509
 169. Muliaditan M, van Steeg TJ, Avery LB, et al. Translational minimal physiologically based pharmacokinetic model for transferrin receptor-mediated brain delivery of antibodies. *MAbs*. 2025;17(1):2515414. doi:10.1080/19420862.2025.2515414
 170. Shugart J. From CTAD: for brain shuttles, it's all about distribution. *Alzforum*. [alzforum.org/news/community-news/ctad-brainshuttles-its-all-about-distribution2025](https://www.alzforum.org/news/community-news/ctad-brainshuttles-its-all-about-distribution2025)

171. Barroeta I, Videla L, Carmona-Iragui M, Fortea J, Rafii MS. Current advances and unmet needs in Alzheimer's disease trials for individuals with Down syndrome: navigating new therapeutic frontiers. *Alzheimers Dement*. 2025;21(6):e70258. doi:10.1002/alz.70258
172. Vukicevic M, Fiorini E, Siegert S, et al. An amyloid beta vaccine that safely drives immunity to a key pathological species in Alzheimer's disease: pyroglutamate amyloid beta. *Brain Commun*. 2022;4(1):fcac022. doi:10.1093/braincomms/fcac022
173. ACImmune. Clinical trial results: A phase II double-blind, randomized, placebo-controlled, adaptive design study to assess the safety, tolerability, immunogenicity and target engagement of ACI-24 formulations in patients with mild Alzheimer's disease. 2022.

2.

Nuevas alternativas farmacológicas para tratar la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down

Isabel Barroeta^{1,2}, Laura Videla^{1,2,3}, María Carmona-Iragui^{1,2,3}, Juan Fortea^{1,2,3}, Michael S. Rafii⁴

¹ *Sant Pau Memory Unit, Department of Neurology, Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain*

² *Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain*

³ *Barcelona Down Medical Center, Fundació Catalana Síndrome de Down, Barcelona, Spain*

⁴ *Alzheimer's Therapeutic Research Institute, Keck School of Medicine of the University of Southern California, San Diego, California, USA*

Current advances and unmet needs in Alzheimer's disease trials for individuals with Down syndrome: Navigating new therapeutic frontiers, Alzheimers Dement. 2025 Jun;21(6):e70258. doi: 10.1002/alz.70258.

1. RESUMEN

Recientes innovaciones en la enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica, incluidos los fármacos antiamiloides como son el lecanemab y el donanemab, han mostrado eficacia en su capacidad de enlentecer la progresión de la enfermedad. Sin embargo, las personas con síndrome de Down (SD) fueron excluidas de estos ensayos, dejando sin respuesta datos fundamentales relativos a la seguridad y a la eficacia.

Una preocupación clave en la terapia en el SD es el aumento de riesgo de las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIAs), un efecto secundario bien conocido de las terapias antiamiloides, que puede verse agravado por el aumento de la prevalencia e intensidad de la angiopatía cerebral amiloide (CAA, por sus siglas en inglés) en esta población.

Por primera vez, la creciente conciencia del riesgo casi universal de EA en el SD está encauzando su foco más intenso sobre una investigación clínica ajustada a la realidad. Estudios actuales y futuros, que incluyen los ensayos Trial-Ready Cohort for Down Syndrome (TRC-DS), ABATE, HERO, ALADDIN y Levetiracetam to prevent Seizures in Symptomatic Alzheimer's Disease in adults with Down syndrome (LESS-AD), están empezando a abordar estas carencias.

Yendo más allá de las terapias que tienen como diana al amiloide, la investigación de mecanismos alternativos como son la patología tau, la neuroinflamación y la disfunción sináptica, resulta clave para avanzar en los tratamientos de la EA relacionada con el SD.

La colaboración entre los grupos de apoyo, los investigadores y las compañías farmacéuticas resulta esencial para superar las barreras de los ensayos clínicos sobre la EA en el SD, que incluyen problemas éticos, dificultades de reclutamiento, y la necesidad de elaborar evaluaciones cognitivas adaptadas. El presente artículo propone también estrategias que incrementen la inclusión en futuros estudios, de forma que aseguren un acceso más amplio de la población SD a los tratamientos que están surgiendo.

II. INFORMACIÓN BÁSICA GLOBAL

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa una importante carga en la vida de las personas con síndrome de Down (SD). La presencia de tres cromosomas 21, que incluye al gen de la proteína precursora de amiloide (*APP*), condiciona la hiperproducción de placas de beta amiloide ($A\beta$), un elemento impulsor crítico en la fisiopatología de la EA¹⁻⁴. Esta predisposición genética aumenta el riesgo de desarrollar la demencia relacionada con la EA a lo largo de la vida a más del 90% para los 60 años^{3,4}, en comparación con el 10-15% en la población general para esa misma edad⁵. Es de notar que la manifestación de EA en el SD a menudo comienza de forma temprana, en sus 40s, con pérdida de memoria, declive funcional y síntomas conductuales^{6,7}. Reflejando el perfil de riesgo específico propio de esta población, se reconoce ahora al SD, desde el nacimiento, como Etapa CERO de la EA en el revisado marco de investigación del National Institute on Aging-Alzheimer (NIA-AA)⁸. Esta clasificación destaca al SD como una fase preclínica de la EA debido a la casi universal presencia de patología amiloide décadas antes de que comience la demencia.

La EA es una de las principales causas de muerte en los adultos con SD, lo que contribuye a que esté reducida la esperanza de vida, que como media es dos décadas más corta que en la población general⁹. Además de la asociada discapacidad intelectual, la EA exacerba otras vulnerabilidades en la salud del SD, como son la obesidad y la patología cardiovascular¹⁰, las cuales pueden complicar aún más la progresión de la enfermedad y aumentar el riesgo de mortalidad. Además, las dificultades para diagnosticar la demencia en el SD, debido a la discapacidad intelectual de base y, en algunos casos, a la presentación de síntomas atípicos, con frecuencia retrasan la posibilidad de una intervención¹¹. Esta intersección entre la EA y el SD subraya la necesidad urgente de llevar a cabo ensayos clínicos apropiados y estrategias terapéuticas que aborden el desproporcionado impacto de la EA sobre la morbilidad y mortalidad en esta población^{12,13}. Los recientes impactos en el tratamiento de la EA a la población general se han centrado en las terapias que toman como diana a la $A\beta$, proteína clave implicada en la patología de la EA. Lecanemab y donanemab, dos anticuerpos monoclonales, representan importantes avances en este campo. Lecanemab fue aprobado por la US Food and Drug

Administration (FDA) en 2023 como una de las primeras terapias modificadoras de la enfermedad que mostraban un beneficio clínico constatable en el enlentecimiento del declive cognitivo¹⁴. Del mismo modo, donanemab fue aprobado por la FDA en julio de 2024¹⁵. Pese a su prometedora esperanza, la base de evidencia para utilizar estas terapias en las personas con SD es limitada, lo que representa una necesidad crítica que no ha sido cubierta. La específica fisiopatología de la EA en el SD hace propicia a esta población para, teóricamente, ser elegible para estos tratamientos^{12,16}. Sin embargo, las personas con SD fueron excluidas de estos ensayos cruciales, dejando importantes lagunas en los datos sobre seguridad y eficacia. La exclusión es especialmente preocupante dado el aumento de riesgo de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIAs por sus siglas en inglés), un efecto secundario conocido de estas terapias, que podría verse exacerbado debido a la angiopatía amiloide cerebral (CAA por sus siglas en inglés), que es frecuente y grave en el SD.

A la vista del inicio temprano y bien caracterizado de la patología amiloide en el SD, las terapias antiamiloide pueden ofrecer un particular beneficio si se administran en las etapas preclínicas o prodrómicas. Esta población presenta una oportunidad única para intervenir antes de que comiencen los síntomas, alterando potencialmente la trayectoria de la enfermedad de una manera más eficaz que en la EA esporádica. Sin embargo, iniciar el tratamiento en individuos jóvenes y asintomáticos despierta importantes cuestiones éticas y clínicas, incluidas las consideraciones de riesgo, la necesidad de datos sobre seguridad a largo plazo, y los problemas para comunicar a las familias y cuidadores el fundamento en que se basa una intervención temprana.

Es crucial abordar estas lagunas mediante ensayos clínicos bien dirigidos, no sólo para extender los beneficios de estas terapias a la población en alto riesgo sino también para conseguir una aplicación que sea segura y efectiva, ajustada a sus necesidades específicas.

Este artículo con mirada perspectiva intenta arrojar luz sobre las barreras críticas que dificultan el avance en la investigación de la EA en las personas con SD. Sus objetivos clave son: (1) Identificar los problemas específicos para trasladar los recientes impulsos terapéuticos, como son las terapias monoclonales anti-amiloide, a esta población pobremente atendida; (2) afrontar las

limitaciones éticas, logísticas y metodológicas que han excluido a las personas con SD de los ensayos clínicos fundamentales; y (3) proponer soluciones para fomentar la inclusión y seguridad en los futuros diseños de ensayos clínicos. Además, destacamos la importancia de ampliar los esfuerzos investigadores más allá de los enfoques que tienen al amiloide como diana, con el fin de incluir mecanismos alternativos, como son la patología tau, la neuroinflamación y la disfunción sináptica, que son también mecanismos centrales en la fisiopatología de la EA. Al explorar estas fronteras, tratamos de guiar la futura investigación y las estrategias clínicas para mejorar el diagnóstico, la intervención terapéutica y los resultados a largo plazo para los individuos con SD que están en riesgo de padecer, o viven ya, la EA.

1. Avances recientes en las terapias EA

El panorama y perspectiva del tratamiento de la EA en la población general ha sufrido un cambio de paradigma al ser aprobadas las terapias que modifican la enfermedad y tienen como diana a A β , una proteína clave de la patología EA. Lecanemab y Donanemab, dos anticuerpos monoclonales, han demostrado importantes novedades al enlentecer el declive cognitivo, definiendo una transición desde el tratamiento sintomático al tratamiento específicamente dirigido a la biología que fundamenta la EA. Lecanemab se fija a las protofibrillas solubles de A β , facilitando su aclaramiento y reduciendo las placas amiloides cerebrales. En ensayos clínicos de fase 3 (Clarity AD), Lecanemab demostró una reducción del 27% en la velocidad de declive cognitivo y funcional a lo largo de 18 meses, en pacientes con deterioro cognitivo ligero (MCI por sus siglas en inglés) o etapa precoz de la EA¹⁴. Estos hallazgos representan un hito fundamental en el tratamiento de la EA, y ofrecen la esperanza de alterar la progresión de la enfermedad en lugar de limitarse simplemente a tratar los síntomas. Donanemab, un anticuerpo monoclonal que tiene como diana una forma modificada de A β (piroglutamato-A β) ha mostrado resultados igualmente prometedores. En ensayos clínicos de fase 3 (TRAILBLAZER-ALZ 2), Donanemab redujo las placas amiloides y enlenteció la progresión de la enfermedad en alrededor del 29% en pacientes con EA en etapa temprana. Su capacidad de aclarar las placas

amiloides rápidamente y alcanzar significativos beneficios cognitivos y funcionales fundamenta su potencial como terapia transformadora en el tratamiento de la EA.

Pese a estos avances, los individuos con SD fueron excluidos en los ensayos fundamentales de Lecanemab y Donanemab. Aunque el diagnóstico de SD como tal no figuraba como criterio formal de exclusión, la mayoría de los ensayos excluyeron a los individuos con discapacidad intelectual o con problemas preexistentes del neurodesarrollo, que indirectamente excluían a la población con SD. Además, los criterios de elegibilidad relacionados con la edad, situación cognitiva o problemas médicos coexistentes pueden haber limitado aún más la participación. El ensayo Clarity AS incluyó participantes de 50-90 años, y el TRAILBLAZER-ALZ 2 incluyó a participantes de 60 a 85 años, rangos de edad que no se ajustan al comienzo temprano de la EA en la población SD, que normalmente se inicia en la cuarta o quinta década de la vida. De modo más general, los criterios de elegibilidad establecen criterios de edad que no incluyen a adultos más jóvenes con SD que son los que se encuentran en su máximo riesgo. Además, las mediciones de resultados utilizadas para evaluar cambios cognitivos y funcionales no están adaptados o validados para personas con discapacidad intelectual. Aunque estos factores no fueron criterios formales de exclusión, hacían impracticable la participación de las personas con SD.

La aprobación de Lecanemab y Donanemab marca un momento histórico en la investigación EA; sin embargo, extender estas terapias a la población SD requiere ensayos clínicos ajustados a sus posibilidades. Hay esfuerzos en marcha, como es el ensayo ALADDIN (Amyloid Lowering for Alzheimer's in Down's Donanemab Investigation), para probar el Donanemab en el SD; representará un paso fundamental en el abordaje de esta necesidad no contemplada y asegurará el acceso equitativo a estas prometedoras terapias.

2. Estado actual de los ensayos clínicos en EA y DS

Históricamente, los ensayos clínicos sobre la EA en las personas con SD han sido limitados; sin embargo, el reconocimiento creciente del riesgo casi universal de EA en el SD ha llevado a incrementar el foco sobre una investigación clínica ajustada a esa

realidad¹⁷⁻¹⁹. A continuación, destacamos ensayos clínicos clave que han dado forma a la actual comprensión de la EA en el SD; son estudios de observación y de intervención: Trial-Ready Cohort for Down Syndrome (TRC-DS), los ensayos clínicos ABATE y HERO, el ALADDIN y el ensayo LEvetiracetam to prevent Seizures in Symptomatic Alzheimer's Disease in adults with Down syndrome (LESS-AD).

2.1. TRC-DS

El estudio TRC-DS es un estudio de observación longitudinal en marcha dirigido a conformar una cohorte de individuos con SD rica en biomarcadores y apta para un ensayo. Proporciona datos en rodaje y emplea metodologías avanzadas como son la neuroimagen, los biomarcadores en fluidos (β -amiloide, tau, neurofilamento de cadena ligera), y evaluaciones cognitivas adaptadas a la discapacidad intelectual. TRC-DS ha demostrado que las personas con SD exhiben patología amiloide décadas antes de que se inicie la demencia, dando validez a su clasificación como “Etapa CERO EA”, bajo el marco de investigación NIA-AA, desde su nacimiento. El estudio también destaca las peculiares trayectorias de la deposición tau y de la neuroinflamación en la EA relacionada con SD. Al elaborar una cohorte disponible para la realización de un ensayo y redefinir las mediciones de resultados para su uso en los ensayos de intervención, TRC-DS proporciona una infraestructura crítica para futuros estudios que pongan a prueba terapias modificadoras de la enfermedad. TRC-DS inscribe y alista adultos sanos con SD de 25 a 55 años, en una cohorte preparada para poder participar en un futuro en ensayos de prevención de la EA. Los participantes reciben evaluaciones longitudinales cognitivas y clínicas, pruebas genéticas y de biomarcadores, y recogida de imágenes y biomuestras. El estudio ha alistado a más de 300 participantes en todo el mundo, con la posibilidad de llegar en total hasta 450, incluidos los coalistados en el Alzheimer's Biomarkers Consortium-Down Syndrome (ABC-DS). En la actualidad, TRC-DS está reclutando activamente participantes de más de 15 centros internacionales ubicados en Europa y Estados Unidos. El estudio está coordinado por la University of Southern California Alzheimer's Therapeutic Research Institute (USC ATRI) y está dirigido bajo la

tutela de Alzheimer's Clinical Trials Consortium for Down Syndrome (ACTC-DS). El ACTC-DS tiene varios estudios afiliados que están disponibles para los participantes alistados en TRC-DS. Incluyen los estudios ABATE, HERO y ALADDIN.

2.2. ABATE

El ensayo ABATE (NCT05462106) es un ensayo clínico en fase 1b/2 que evalúa a ACI-24.060, una vacuna anti-A β , en personas con EA prodrómica e individuos con SD de 35 a 50 años de edad, que o son asintomáticos o están en las etapas prodrómicas de la EA²⁰. El estudio va dirigido a valorar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de ACI-24.060, centrándose en su potencial para reducir las placas amiloides del cerebro asociadas a la progresión de la EA. ACI-24.060 es inmunoterapia activa diseñada a provocar una respuesta inmune contra las formas tóxicas de A β , incluidos los oligómeros y las fibrillas. Al estimular el sistema inmune del organismo para producir anticuerpos que tengan como diana a estas especies de A β , el objetivo de la vacuna es promover el aclaramiento o limpiado de las placas amiloides en el cerebro, enlenteciendo posiblemente, por tanto, o interrumpiendo la progresión de la enfermedad. El ensayo ABATE trata también de afrontar los problemas claves de seguridad, incluyendo el riesgo de ARIAs, y utiliza análisis precisos de biomarcadores para vigilar la reducción de la placa amiloide y su impacto terapéutico. El estudio ABATE es un estudio afiliado a ACTC-DS y está dirigido en múltiples sitios de Estados Unidos, Reino Unido y España, con un total de 15 centros internacionales incluidos los de TRC-DS. El estudio comenzó a reclutar participantes a comienzos de 2024. En diciembre de ese año se dieron datos provisionales sobre seguridad, indicando que ACI-24.060 es por lo general seguro y bien tolerado por las personas con SD, sin efectos adversos notables relacionados con el fármaco en estudio y no se apreciaron ARIAs. Basándose en estos hallazgos, el estudio se propone abrir una cohorte de individuos con SD para evaluar más la eficacia y seguridad a dosis crecientes. Este ensayo marca uno de los primeros esfuerzos dirigidos a incluir personas con SD en intervenciones que tradicionalmente se reservaban al SD esporádico.

2.3. HERO

El ensayo HERO (NCT06673069) es un ensayo clínico revolucionario, en fase 1b que investiga ION269, una terapia con un oligonucleótido antisentido (ASO por sus siglas en inglés) en fase de investigación, en adultos con SD que están en alto riesgo de desarrollar EA. El ensayo HERO pone su énfasis en la detección precoz e intervención de este particular grupo de adultos con SD. Sus objetivos incluyen la identificación de biomarcadores predictivos del declive cognitivo y la evaluación de la efectividad de estrategias tempranas de intervención. El estudio se fija en la predisposición genética típica de las personas con SD, y trata de avanzar en terapias dirigidas a esta población poco atendida. ION269 está diseñado para hacer diana de manera selectiva y reducir la producción de una proteína implicada en la patología de la EA. Al silenciar al RNA mensajero (mRNA) responsable de esta proteína, la terapia intenta reducir su expresión, mitigando la acumulación de placa amiloide y, potencialmente, enlenteciendo el avance de la enfermedad. Este enfoque innovador va en la línea de un campo emergente, las terapias silenciadoras de un gen, y así ofrece una vía novedosa de abordar la EA a nivel molecular. El estudio se centra en adultos con SD de 35 a 55 años, que muestran evidencia positiva de amiloide cerebral mediante biomarcadores, tales como imágenes de amiloide mediante tomografía de emisión de positrones (PET) o análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). La molécula ION269 se administra por vía intratecal, algo que puede suscitar consideraciones añadidas en relación con la aceptabilidad del participante, lo complejo de la técnica, y la factibilidad de repetir las dosis en los adultos con SD. El ensayo HERO es también un estudio afiliado a ACTC-DS que actualmente recluta los participantes (incluidos los de TRC-DS), y emplea el diseño de una única dosis ascendente, en el que los participantes reciben una dosis de ION269 y están vigilados durante 36 semanas, seguida por una fase de seguimiento de 4 semanas. Sus objetivos principales son la evaluación de la seguridad, la tolerabilidad y la farmacocinética; los secundarios son los efectos farmacodinámicos de la terapia, como son los cambios en los biomarcadores de la patología amiloide. El ensayo HERO está siendo dirigido en centros especializados de Estados Unidos y España. ION269 representa un abordaje innovador a la terapia EA mediante ASO,

que podría transformar el modo de tratar enfermedades neurodegenerativas, especialmente en poblaciones que genéticamente son de alto riesgo, como lo son las personas con SD. Tomar como objetivo la patología amiloide en la etapa preclínica de EA ofrece la esperanza de enlentecer o impedir el declive cognitivo, mejorando así de manera significativa las consecuencias a largo plazo en las personas con SD.

2.4. ALADDIN

El ensayo Amyloid Lowering for Alzheimer's in Down's Donanemab Investigation (o ALADDIN) (NCT06911944), es un próximo ensayo en fase 4 dirigido por ACTC-DS, y está diseñado para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del Donanemab, un anticuerpo monoclonal antiamiloide aprobado por la FDA, en adultos con SD que están en alto riesgo de desarrollar EA. Este estudio es también novedoso por cuanto representa uno de los primeros esfuerzos por incluir a personas con SD en intervenciones terapéuticas dirigidas a la EA esporádica. El Donanemab está estructurado para facilitar el aclaramiento de las placas de A β , la marca principal de la patología Alzheimer. Se fija de manera específica a una forma concreta de A β , favoreciendo su vaciamiento del cerebro. Al abordar la patología fundamental de la EA, se ha demostrado que enlentece la progresión de la enfermedad en la forma esporádica de EA. ALADDIN se centra en los adultos con SD de 35 a 50 años. En la actualidad el ensayo ALADDIN se encuentra en fase preparatoria, y se espera que el reclutamiento de participantes comience pronto. El ensayo se llevará a cabo por múltiples centros internacionales de investigación especializados en EA en el SD. Dado el riesgo elevado de ARIAs en la población con SD debido a su abundante carga de amiloide, la seguridad es el foco crítico del ensayo ALADDIN. Los participantes serán sometidos a completas evaluaciones en la línea de base, incluidas las imágenes de resonancia magnética (MRI) para identificar condiciones que predisponen a su aparición, como es la CAA y las anomalías vasculares. La vigilancia regular incluirá la programación de neuroimágenes y de evaluaciones clínicas a todo lo largo del ensayo para detectar los más tempranos signos de ARIA. Los protocolos de la realización de imágenes se adherirán a los más altos estándares de seguridad

para asegurar a tiempo la detección, y la intervención y el diseño de escala de dosis serán implementados, permitiendo que un ajuste gradual de las dosis de Donanemab alcance un equilibrio óptimo de eficacia y seguridad. El ensayo ALADDIN establecerá datos firmes para el uso del Donanemab en el SD, sirviendo de guía para ensayos futuros y aplicaciones clínicas. Este estudio señala la infra-representación de la población SD en la investigación EA, promueve la inclusión y marca un avance en las opciones de tratamiento para este grupo poco atendido. Los conocimientos conseguidos no sólo mejorarán los resultados de los participantes, sino que también darán forma a un campo más amplio en la investigación de la enfermedad neurodegenerativa, marcando el paso para conseguir tratamientos más inclusivos y eficaces.

2.5. LESS-AD

Este proyecto evaluará la eficacia y la seguridad del levetiracetam en personas con DSAD sin epilepsia clínicamente manifestada. Es un estudio pionero que trata de abordar la intersección clínica entre EA y epilepsia en esta población particularmente vulnerable. El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico que reduce la liberación intraneuronal del calcio y se fija a la proteína SV2A de las vesículas sinápticas implicada en la exocitosis del neurotransmisor. Al suprimir la hiperexcitabilidad neuronal, el levetiracetam trata de impedir las crisis epilépticas y, potencialmente, mejorar las funciones cognitivas en las personas con DSAD. El ensayo LESS-AD se centra en los individuos con DSAD que no sufren la epilepsia clínica.

Las personas con SD están predispuestas a la EA y a la epilepsia, estando la progresión de su demencia frecuentemente acompañada por el comienzo de crisis epilépticas. La epilepsia, a su vez, exacerba el deterioro neurológico de esta población^{21,22}. Es de notar que las personas con SD muestran a menudo una distribución bimodal en el comienzo de crisis, con un segundo pico en la edad adulta que está estrechamente vinculado con la progresión de la EA -incluso en quienes no tuvieron una historia de crisis en la niñez y en la adolescencia. De hecho, la epilepsia mioclónica de comienzo tardío asociada al SD (LOMEDS) es un síndrome epiléptico bien definido referido a los adultos con SD.

En este contexto, las crisis epilépticas, normalmente mioclonus y crisis tónico-clónicas bilaterales, se desarrollan aproximadamente en paralelo con el comienzo y progresión de los síntomas de EA y van asociadas a un peor funcionamiento cognitivo²¹. Este patrón subraya la importancia de estrategias preventivas como son las evaluadas en el ensayo LESS-AD. El levetiracetam es ampliamente prescrito como fármaco anticonvulsivante y es prometedor para reducir la hiperexcitabilidad, lo que puede mejorar la función cognitiva y enlentecer la progresión de la enfermedad en la DSAD. Aunque las convulsiones son menos frecuentes en la EA esporádica que en la DSAD, datos recientes subrayan el papel de la hiperexcitabilidad de la red neuronal en un subgrupo de individuos con EA. Un ensayo clínico randomizado en fase 2a mostró que el levetiracetam a dosis bajas mejoró los aspectos de la función ejecutiva y la memoria espacial en participantes con EA que tenían actividad epileptiforme²³. Estos resultados apoyan el papel potencial de las terapias anticonvulsivantes en la EA esporádica, particularmente si se ven confirmados por marcadores neurofisiológicos. Sin embargo, la incidencia significativamente mayor de las crisis de nuevo comienzo en los adultos con SD –que aparecen a menudo a mitad de la vida como parte del fenotipo EA– subraya la necesidad de realizar ensayos, como es el LESS-AD, que están ajustados al perfil de riesgo específico y al curso clínico de esta población. El ensayo se encuentra actualmente en la fase de pre-reclutamiento, pendiente de activación y en espera de la aprobación final de los protocolos. Se espera que el reclutamiento comience en 2025 seguido inmediatamente del comienzo del ensayo. El estudio está coordinado por el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España) y será llevado a cabo en cinco importantes centros clínicos españoles especializados en la investigación del SD y la EA. Este ensayo podría establecer al levetiracetam como una terapia con dos objetivos: la prevención de las convulsiones y la disfunción cognitiva en la DSAD. Al centrarse en la hiperexcitabilidad, el estudio trata de mejorar los resultados de la salud en su conjunto, la calidad de vida, y la sobrecarga del cuidador para las personas con SD y EA.

3. Principales retos en la realización de los ensayos

Llevar a cabo ensayos clínicos en las personas con SD presenta especiales retos que derivan de las características genéticas, biológicas y sociales, propias de esta población, que requieren unas estrategias adaptadas para cumplir con la seguridad, la eficacia y las exigencias éticas^{13,16,18,24-27}.

Los problemas de seguridad exigen una importante consideración al realizar ensayos clínicos sobre terapias anti-amiloide en las personas con SD. Su elevada carga de amiloide suscita específicas preocupaciones sobre las terapias, en especial las de lecanemab y donanemab. Una de las principales es la aparición de ARIAs, un efecto secundario bien conocido en las terapias que tiene como diana el amiloide, que incluyen la inflamación y las microhemorragias cerebrales^{17,28}. El aumento de riesgo de ARIA puede parecer paradójico ya que existe una menor prevalencia de factores sistémicos vasculares de riesgo como podrían ser la hipertensión o la aterosclerosis en el SD. Sin embargo, la patología cardiovascular —que incluye la CAA, las microhemorragias cerebrales y los incrementos de hiperintensidades de la sustancia blanca relacionadas con la edad (WMHs)— es más común en la DSAD que en la EA esporádica. Los estudios postmortem demuestran que la CAA es más frecuente, más intensa y surge antes en el SD que en la EA esporádica, incluso en ausencia de las típicas comorbilidades vasculares^{29,30}. La aparición de WMHs a pesar de las tasas reducidas de hipertensión, confirman más el papel de los procesos vasculares específicos del SD en su contribución a la vulnerabilidad cerebrovascular. Pero, por encima de todo, la prevalencia de hemorragia intracerebral en el SD es menor de lo que cabría esperar por causa de la triplicación de la APP^{13,31}. Brevemente, la alta prevalencia confirmada de CAA en la línea de base confiere a las personas con SD un riesgo teórico mayor de ARIAs³², pero deberá abordarse en nuevos estudios si este mayor riesgo se traduce en reales resultados de ARIA²⁸. La vigilancia de efectos secundarios como son los ARIA exige análisis regulares de imagen que resultan dificultosos en las personas con SD debido a las molestias y a una cooperación limitada. Estos análisis exigen altos recursos. Abordar todo esto exige protocolos adecuados de seguridad ajustados a la dosificación, el apoyo del cuidador durante la realización de la técnica, y estrategias alternativas de vi-

gilancia para asegurar la seguridad y viabilidad del ensayo en esta población.

La carencia de datos específicos sobre seguridad y eficacia de las terapias dirigidas al amiloide tiene importantes implicaciones en la atención médica. Sin la evidencia que aportan los ensayos clínicos profesionales, los médicos pueden dudar en prescribir estos tratamientos, incluso cuando el biomarcador confirmó la EA. Esta incertidumbre terapéutica aboca a un acceso limitado de los individuos con SD, pese a su extremo riesgo de desarrollar EA. Recientes estudios de casos³³ destacan las complejidades a las que se enfrentan las familias y los clínicos para manejar la demencia en el SD, incluidas las decisiones sobre si iniciar el tratamiento en ausencia de datos convincentes sobre la seguridad. Estas experiencias del mundo real subrayan la necesidad urgente de ensayos inclusivos que generen datos procesables que sirvan de guía para una buena atención.

El reclutamiento y la retención o permanencia durante el ensayo representan otro reto crítico. La población relativamente pequeña de adultos con SD, junto con las barreras culturales y sociales, complican más los esfuerzos de reclutamiento. Las familias y los cuidadores pueden dudar sobre la incorporación de las personas con SD en ensayos clínicos, a causa de sus preocupaciones sobre seguridad, una falta de confianza en las instituciones de investigación, o la percepción de que su familiar pueda no beneficiarse directamente de su participación. La retención es igualmente difícil, especialmente en los ensayos de larga duración que exigen procedimientos invasivos, visitas frecuentes, o intervenciones complejas. Mantener la participación en el ensayo exige una implicación activa del cuidador, que puede verse complicada por las exigencias de tiempo y la fatiga emocional. Para mejorar la retención y la implicación, es esencial el apoyo a los cuidadores mediante programas bien dirigidos, el alcance comunitario y diseños perfilados del ensayo que reduzcan la carga, siempre que aseguren la calidad de los datos.

Las consideraciones éticas presentan otro nivel de complejidad. El consentimiento informado impone un reto particular debido a la discapacidad intelectual y las dificultades cognitivas, que a menudo necesitan otros enfoques. Muchos participantes requieren la implicación de representantes legales que den su aprobación en su nombre, lo que puede complicar el proceso y suscitar dudas

éticas relacionadas con la autonomía. El consentimiento informado y el asentimiento en los ensayos clínicos que impliquen a personas con SD exigen estrategias adaptadas de comunicación y apoyo para poder tomar decisiones. Muchos individuos pueden necesitar apoyo para comprender los objetivos, los procedimientos y los riesgos potenciales de participación en la investigación, debido a los diversos niveles de discapacidad intelectual. Por eso, las estrategias de comunicación habrán de ir ajustadas a las capacidades de cada participante, usando un lenguaje claro y concreto y, si es apropiado, con ayudas visuales o material simplificado. Los representantes legales juegan a menudo un papel esencial en el proceso de consentimiento; sin embargo, sigue siendo crítico implicar al individuo con SD en el análisis sobre su participación y buscar su aprobación de un modo que respete su autonomía y sus preferencias. Conforme avanza su declive cognitivo, disminuye la capacidad de los individuos para comprender toda la información sobre el ensayo y ofrecer un consentimiento significativo, y eso exige una reevaluación sensible y permanente que asegure cumplir con las normas éticas a lo largo del estudio. Es fundamental mantener el equilibrio entre posibles beneficios y riesgos en esta población, dada su elevada vulnerabilidad y las consideraciones sobre la seguridad. Los investigadores tienen la obligación ética de asegurar que los posibles beneficios de participación, como son el acceso a nuevas terapias o una vigilancia médica más estrecha, superen cualquier riesgo inherente a la intervención o a los procedimientos del estudio. La revelación del estado amiloide a los participantes o a sus cuidadores es también un reto ético. Comunicar esta información exige una cuidadosa consideración sobre el impacto psicológico, y deberá ser presentada de un modo que resulte inteligible y sensible a las necesidades propias de la comunidad SD. Las estrategias han de ser capaces de ofrecer apoyo apropiado, incluidos asesoramiento y recursos, de modo que ayuden a las familias a procesar y responder a esta información de un modo compasivo y responsable. Atender a estos intereses éticos resulta esencial para promover la confianza, preservar el bienestar del participante y elevar la integridad de la investigación clínica. El ACTC-DS Research Partnership Advisory Group (RPAG), una colaboración entre ACTC-DS y ABC-DS en ATRI, consiste en parejas de individuos con SD y sus familiares que sirven al lado de los investigadores y proporcionan feedback

sobre todos los protocolos de estudio afiliados a ACTC-DS, procedimientos y documentos de consentimiento. Además, el ACTC-DS RPAG se reúne de forma regular para analizar las mejores prácticas en la revelación de los resultados de la investigación, la implicación de la comunidad y la educación.

El diseño del ensayo para esta población debe atender además a los problemas específicos de logística, y eso incluye la lenta velocidad de reclutamiento, la superior tasa de abandonos y los complejos requisitos de atención. Los métodos de adaptación del ensayo, la ampliación de los periodos de vigilancia y los modelos de atención centralizada ayudarán a moderar estos problemas y mejorar la viabilidad de llevar a cabo ensayos clínicos poderosos e inclusivos para las personas con SD. Además, la especial biología de la DSAD complica aún más el diseño y la interpretación del ensayo^{27,34}.

Otros obstáculos añadidos a la participación en el ensayo se deben a la alta prevalencia de comorbilidades en las personas con SD, como son el hipotiroidismo, la patología cardiovascular, la epilepsia, los trastornos del sueño, los trastornos psiquiátricos y la apnea obstructiva del sueño. Estas comorbilidades pueden imitar o exacerbar los síntomas de demencia, complicando el diagnóstico diferencial y posiblemente confundiendo las mediciones de los resultados cognitivos o funcionales. Además, estas comorbilidades a menudo son consideradas como factores de exclusión en los protocolos del ensayo, debido a los temores sobre seguridad o a su impacto en la interpretación de los datos. Como consecuencia, se restringe más la elegibilidad, de modo que los hallazgos pueden no ser generalizables a la población con SD. Este es un tema que ha sido también subrayado en las iniciativas por mejorar la calidad clínica, las cuales insisten en la importancia de una evaluación médica completa a la hora de realizar el cribado y diagnóstico de demencia en las personas con SD³⁵.

Si bien la patología amiloide es prácticamente universal en esta población, su velocidad de declive cognitivo y de progresión hacia la demencia varían de un individuo a otro. Esta heterogeneidad en la progresión de la enfermedad plantea problemas a la hora de determinar los puntos finales óptimos del ensayo y evaluar la eficacia del tratamiento. Además, pueden responder de manera diferente a terapias con lecanemab y donanemab, debido a las diferencias en el procesamiento del amiloide, la respuesta inmune,

y la presencia de la patología coexistente. Por tanto, la extrapolación de los resultados de los ensayos en la EA esporádica a esta población está cargada de problemas y exige unos diseños de estudio bien ajustados a sus características.

Los temas metodológicos juegan también un importante papel a la hora de conformar el éxito de los ensayos clínicos en las personas con SD. Las evaluaciones cognitivas estándar, normalmente utilizadas en los ensayos de la EA, son a menudo inapropiadas para esta población debido a la preexistente discapacidad intelectual. Son necesarios instrumentos ajustados como el Cambridge Cognitive Examination for Older Adults with Down Syndrome (CAMCOG-DS) o el Modified Cued Recall Test (mCRT) con el fin de captar cambios precoces y significativos, especialmente si se administran de manera longitudinal para seguir las trayectorias individuales a lo largo del tiempo. Los biomarcadores, incluyendo imágenes PET de amiloide y mediciones en el LCR, son críticos para el diagnóstico y seguimiento, pero su utilidad puede ser diferente en la población con SD. Los biomarcadores en sangre, que son menos invasivos, muestran un futuro prometedor, pero les falta una mayor evaluación para asegurar su fiabilidad y precisión en este especial contexto.

4. Tendencias emergentes y abordajes innovadores

Según avanza la investigación sobre la EA en el SD, van surgiendo varias tendencias e innovadores abordajes que son prometedores para mejorar la detección precoz y el diseño de los ensayos, y para facilitar la adaptación de las nuevas terapias a esta particular población.

Un área clave de enfoque en la investigación sobre el Alzheimer es la identificación precoz de los individuos con riesgo, algo especialmente importante en la población SD que tienen una predisposición genética elevada a la EA. Los abordajes diagnósticos tradicionales basados en los síntomas clínicos a menudo terminan en un retraso en la intervención, pero el descubrimiento de los biomarcadores proporciona el potencial para un diagnóstico precoz, lo que facilita que la intervención terapéutica llegue a su debido tiempo. Los biomarcadores en plasma, como es la tau-217 fosforilada plasmática (p-tau217), están ganando atención por su capacidad para detectar la patología relacionada con la EA en sus

etapas iniciales. Estos biomarcadores reflejan la acumulación de tau, una proteína que conforma los ovillos neurofibrilares, y puede predecir la neurodegeneración antes de que aparezcan los síntomas clínicos significativos. Los recientes estudios han demostrado que los niveles de p-tau₂₇₇ del plasma guardan correlación con la carga de amiloide y el declive cognitivo, convirtiendo a este marcador en un prometedor instrumento para la detección precoz en ambas formas de EA, la esporádica y la genética, incluida la de SD^{36,37}. Los biomarcadores imágenes PET de amiloide y mediciones en el LCR se están utilizando de manera creciente en la práctica clínica como apoyo al diagnóstico de EA en las personas con SD, especialmente en centros especializados centrados en SD y la EA. Además, estos biomarcadores son instrumentos esenciales para identificar las personas que son elegibles para participar en los ensayos clínicos, especialmente los que señalan etapas preclínicas y prodrómicas. Los biomarcadores en sangre —como las formas de p-tau plasmáticas— representan una opción prometedora y menos invasiva para un amplio uso clínico, si bien se necesita una mejor validación para determinar su fiabilidad, su valor pronóstico y la interpretación en el contexto del SD. Se necesita seguir investigando para definir umbrales apropiados y patrones longitudinales específicos para esta población. Conforme vayan avanzando estos esfuerzos, es probable que los biomarcadores jueguen un papel expansivo tanto en el diagnóstico como en la facilitación del curso del ensayo en la realidad clínica. Sin embargo, dado que el SD es una forma genéticamente determinada de cara a provocar la EA, se sigue investigando para encontrar los diferentes puntos de corte ajustados según cuál sea el proceso o la etapa para los que están indicados a rastrear, en lugar de hacer una simple categorización binaria. Esta visión más amplia destaca el papel de los biomarcadores en el marcaje longitudinal del desarrollo de la enfermedad y en la estimación del pronóstico, lo que permitirá la potencial elegibilidad de cara a entrar en un ensayo clínico y será una guía para la debida atención clínica.

El uso de los biomarcadores plasmáticos en el SD permitiría a los investigadores identificar antes a las personas con patología elevada relacionada con la EA, con anterioridad a la aparición de la demencia. Esto redundaría en una más precoz incorporación a los ensayos clínicos, especialmente para aquellos tratamientos que modifican la enfermedad, como son el lecanemab y donane-

mab, facilitando así su aplicación a personas con SD y alterando potencialmente el curso de la enfermedad antes de que se agraven los declives cognitivos.

El tradicional abordaje de modelo único para los ensayos clínicos es considerado cada vez más como inadecuado para poblaciones con necesidades específicas, como es el caso de las personas con SD. Para abordar estos problemas están surgiendo nuevos diseños y metodologías del ensayo clínico que ofrecen mayor flexibilidad e inclusión. Estos diseños adaptados permiten modificar el protocolo del ensayo basándose en datos provisionales, haciéndolos especialmente valiosos en poblaciones como es la del SD, en donde la progresión de la enfermedad puede ser muy heterogénea. Esta flexibilidad ayuda a refinar los criterios de inclusión, a optimizar la dosificación, o a modificar el régimen del tratamiento conforme aparece nueva información. Los ensayos adaptados son especialmente importantes para poner a prueba tratamientos como los anticuerpos monoclonales anti-amiloide, donde la recogida de datos según se van originando es esencial para comprender la eficacia y la seguridad en una población tan diversa.

La enfermedad pandémica coronavirus 2019 (COVID-19) aceleró la adopción de ensayos clínicos virtuales, que encierran el potencial de superar muchos de los problemas logísticos asociados a los ensayos tradicionales “en persona”. Los ensayos virtuales, en los que la recogida de datos y la vigilancia se realizan de forma remota, son especialmente adecuados para las personas con SD, que pueden tener que afrontar problemas de movilidad, como es el caso de las áreas distantes, o que tienen dificultades para acudir personalmente a visitas frecuentes. Estos ensayos pueden incluir consultas de telemedicina, pruebas cognitivas a distancia, información virtual del cuidador: todo ello hace más accesible y factible la participación en la investigación sobre la EA.

Las estrategias para que el reclutamiento a ensayos clínicos sobre el SD sea eficaz han de implicar no sólo a los individuos con SD sino también a sus cuidadores y la comunidad en general. Las estrategias de reclutamiento basadas en la comunidad, tales como las promovidas por el ACTC-DS RPAG, son esenciales para generar confianza, promover la implicación o enganche y asegurar la participación en los estudios de una cohorte diversa y representativa. Implicar a la comunidad lo antes posible, ofreciendo recursos educativos y atendiendo a las preocupaciones, mejora el

reclutamiento y la permanencia en el ensayo, especialmente en una población vulnerable como es la del SD.

5. Direcciones futuras

Al mirar hacia adelante, está clara la necesidad de profundizar en la investigación para asegurar que el avance en los tratamientos de la EA beneficie también a los que tienen SD. Los ensayos clínicos habrán de centrar su foco específicamente en la seguridad, eficacia y dosificación óptima de estas terapias en el SD, considerando la carga mayor de amiloide que tienen y el potencial para sufrir mayores riesgos, como son los ARIA y CAA. Son necesarios también los estudios a largo plazo para evaluar la duración de las respuestas terapéuticas y los potenciales efectos neuroprotectores en este grupo de alto riesgo. Además de las terapias que tienen como diana al amiloide, se necesita explorar la combinación de otras terapias, como son la antiinflamatoria, la dirigida a tau y las terapias que mejoran la disfunción sináptica.

Los futuros ensayos deberían implementar criterios inclusivos en el ensayo clínico, asegurando que las personas con SD estén representadas y que los cambios observados puedan ser generalizados a esta población. Además, las estrategias de reclutamiento basadas en la comunidad son esenciales para asegurar una amplia participación en los ensayos. La implicación de las familias, los cuidadores y las organizaciones relacionadas con el SD en el diseño del ensayo y en el reclutamiento, ayudarán a construir confianza y compromiso, lo que redundará en mayores tasas de permanencia en el ensayo y grupos más diversos de participantes. Se necesitan también campañas públicas de educación e iniciativas de expansión.

Será esencial la colaboración entre los grupos de apoyo, las instituciones de investigación y las compañías farmacéuticas para acelerar el desarrollo de tratamientos seguros y eficaces para la EA en el SD.

III. CONCLUSIONES

Las necesidades no cubiertas o atendidas subrayadas en esta perspectiva -evidencia limitada sobre seguridad y eficacia del tratamiento, la complejidad biológica del SD y las consideraciones éticas- confirman la urgencia de adaptar los ensayos relacionados con la EA a la población con SD. Las terapias que afectan al amiloide como son el Lecanemab y el Donanemab son prometedoras, pero su uso en el SD exige un estudio más profundo. Nuevas estrategias, que incluyen a las terapias combinadas y biomarcadores de detección temprana, podrán también mejorar los resultados.

La futura investigación habrá de priorizar la inclusión, utilizando diseños adaptados de los ensayos y terapias adaptadas para atender las necesidades de las personas con SD. Estos esfuerzos no solo significarán un avance en el tratamiento de la población SD sino que ofrecerán también una mayor profundización en la fisiopatología de la EA y su desarrollo terapéutico.

Abordar estos problemas, mediante la investigación y la colaboración bien dirigidas, resulta esencial para mejorar el cuidado y la calidad de vida de los individuos con síndrome de Down en riesgo de padecer, o viviendo con, la enfermedad de Alzheimer.

IV. REFERENCIAS

1. Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol*. 1985;17(3):278-282. doi:10.1002/ana.410170310
2. Margallo-Lana ML, Moore PB, Kay DWK, et al. Fifteen-year follow up of 92 hospitalized adults with Down's syndrome: incidence of cognitive decline, its relationship to age and neuropathology. *J Intellect Disabil Res*. 2007;51(6):463-477. doi:10.1111/j.1365-2788.2006.00902.x
3. Benejam B, Videla L, Vilaplana E, et al. Diagnosis of prodromal and Alzheimer's disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimer's Dement*. 2020;12(1):e12047. doi:10.1002/dad2.12047
4. McCarron M, McCallion P, Reilly E, et al. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2017;61(9):843-852. doi:10.1111/jir.12390
5. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross sectional study. *The Lancet*. 2020;395(10242):1988-1997. doi:10.1016/S0140-6736(20)30689-9
6. Videla L, Benejam B, Pegueroles J, et al. Longitudinal clinical and cognitive changes along the Alzheimer disease continuum in Down syndrome. *JAMA Netw Open*. 2022;5(8):E2225573. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.25573
7. Hartley SL, Handen BL, Devenny D, et al. Cognitive indicators of transition to preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimer's Dement*. 2020;12(1):1-10. doi:10.1002/dad2.12096
8. Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer Disease as a clinical biological construct—An International Working Group recommendation. *JAMA Neurol*. 2024;12(81):1304-1311. doi:10.1001/jamaneurol.2024.3770
9. Iulita MF, Garzón Chavez D, Klitgaard Christensen M, et al. Association of Alzheimer disease with life expectancy in people with Down syndrome. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2212910. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.12910
10. Marilyn J, Bull MD. Down syndrome. *N Engl J Med*. 2020;382(24):2344-2352. doi:10.1056/NEJMr1706537
11. Strydom A, Hassiotis A. Diagnostic instruments for dementia in older people with intellectual disability in clinical practice. *Aging Ment Health*. 2003;7(6):431-437. doi:10.1080/13607860310001594682
12. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, et al. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol*. 2021;20(11):930-942. doi:10.1016/S1474-4422(21)00245-3
13. Baumer NT, Becker ML, Capone GT, et al. Conducting clinical trials in persons with Down syndrome: summary from the NIH INCLUDE Down syndrome clinical trials readiness working group. *J Neurodev Disord*. 2022;14(1):22. doi:10.1186/s11689-022-09435-z
14. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(1):9-21. doi:10.1056/nejmoa2212948
15. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease. *JAMA*. 2023;330(6):512-527. doi:10.1136/dtb.2024.000020
16. Strydom A, Coppus A, Blesa R, et al. Alzheimer's disease in Down syndrome: an overlooked population for prevention trials. *Alzheimer's Dement*. 2018;4:703-713. doi:10.1016/j.trci.2018.10.006
17. Rafii MS, Fortea J. Down Syndrome in a New Era for Alzheimer Disease. *JAMA*. 2023;330(22):2157-2158. doi:10.1001/jama.2023.22924
18. Rafii MS. Development of treatments for Down syndrome. *Lancet Neurol*. 2022;21(1):22-23. doi:10.1016/S1474-4422(21)00411-7
19. Rafii MS. Pro: are we ready to translate Alzheimer's disease modifying therapies to people with Down syndrome?. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(5-8):4-7. doi:10.1186/s13195-014-0060-7

20. Rafii MS, Sol O, Mobley WC, et al. Safety tolerability and immunogenicity of the ac124 vaccine in adults with Down syndrome A Phase1b randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):565-574. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0983
21. Altuna M, Giménez S, Fortea J. Epilepsy in down syndrome: a highly prevalent comorbidity. *J Clin Med.* 2021;10(13):1-17. doi:10.3390/jcm10132776
22. Santoro JD, Pagarkar D, Chu DT, et al. Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. *J Neurol.* 2021;268(12):4495-4509.
23. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, et al. Effect of levetiracetam on cognition in patients With Alzheimer disease with and without epileptiform activity: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(8):961-970. doi:10.1142/9781786346827_0007
24. Lorenzon N, Musoles-Lleó J, Turrisi F, et al. State-of-the-art therapy for Down syndrome.pdf. *Dev Med Child Neurol.* 2023;65(7):870-884.
25. Tsou AY, Bulova P, Capone G, et al. Medical care of adults with Down syndrome: a clinical guideline. *JAMA.* 2020;324(15):1543-1556.doi:10.1001/jama.2020.17024
26. Rafii MS. Alzheimer's disease in Down syndrome: progress in the design and conduct of Drug Prevention Trials. *CNS Drugs.* 2020;34(8):785-794. doi:10.1007/s40263-020-00740-6
27. Snyder HM, Bain LJ, Brickman AM, et al. Further understanding the connection between Alzheimer's disease and Down syndrome. *Alzheimer's Dement.* 2020;16(7):1065-1077. doi:10.1002/alz.12112
28. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, et al. Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2017;13(11):1251-1260. doi:10.1016/J.JALZ.2017.03.007
29. Helman AM, Siever M, McCarty KL, et al. Microbleeds and cerebral amyloid angiopathy in the brains of people with Down syndrome with Alzheimer's disease. *JAlzheimers Dis.* 2019;67(1):103-112. doi:10.5771/9783845290652-91
30. Head E, Phelan MJ, Doran E, et al. Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun.* 2017;5(1):93. doi:10.1017/cbo9780511641961.013
31. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, et al. Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017;13(11):1251-1260. doi:10.1007/978-1-4471-1772-8_4
32. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2023;10(3):362-377. doi:10.1142/9781786346827_0005
33. Harisinghani A, Cottrell C, Donelan K, Lam AD, Pulsifer M, Santoro SL. Practicalities (and real-life experiences) of dementia in adults with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2024;196(4):e32098. doi:10.1142/9781786346827_0008
34. Sukreet S, RafiiMS, Rissman RA. From understanding to action: exploring molecular connections of Down syndrome to Alzheimer's disease for targeted therapeutic approach. *Alzheimer's Dement.* 2024;16(2):1-17. doi:10.1002/dad2.12580
35. Santoro SL, Harisinghani A, Bregman C, et al. Implementing a quality improvement initiative to screen for dementia in a Down syndrome specialty clinic. *Am J Med Genet A.* 2025;197(4):e63948. doi:10.1002/ajmg.a.63948
36. Rafii MS, Zaman S, Handen BL. Integrating biomarker outcomes into clinical trials for Alzheimer's disease in Down syndrome. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(1):48-51. doi:10.14283/jpad.2020.35
37. Montoliu-Gaya L, Strydom A, Blennow K, et al. Blood biomarkers for alzheimer's disease in down syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(16):1-21. doi:10.3390/jcm10163639

3.

Intervenciones en el estilo de vida y consecuencias cognitivas

Eimear McGlinchey^{1,2}, Sarah Pape³, Shahid H. Zaman⁴, Jessica Eustace-Cook⁵, Anna Stockbauer^{6,7}, Eleni Baldimtsi⁸, Ellen Melbye Langballe^{9,10}, Frode Kibsgaard Larsen^{9,11}, Katja Sandkühler⁷, Phoebe Ivain³, Anne-Sophie Rebillat¹², Pierre Ecrement¹², Mary McCarron¹, Bessy Benejam¹³, Wan Ming Khoo⁴, Juan Fortea^{13,14,15}, Johannes Levin^{6,7,16}, Fredrik Öhman¹⁷, Ann-Charlotte Granholm-Bentley¹⁸, Andre Strydom³ and Georg Nübling^{6,7}

¹ *Trinity Centre for Ageing and Intellectual Disability, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland*

² *Global Brain Health Institute, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland & University of California, San Francisco, California, USA*

³ *Department of Forensic and Neurodevelopmental Sciences, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK*

⁴ *Cambridge University, Cambridge, UK*

⁵ *The Library of Trinity College Dublin, Trinity College Dublin, Dublin, Ireland*

⁶ *Department of Neurology, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany*

⁷ *German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Munich, Germany*

⁸ *1st Department of Neurology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

⁹ *The Norwegian National Centre for Ageing and Health, Vestfold Hospital Trust, Tønsberg, Norway*

¹⁰ *Department of Geriatric Medicine, Oslo University Hospital, Oslo, Norway*

¹¹ *Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Oslo, Oslo, Norway*

¹² *Institut Jérôme Lejeune, Paris, France*

¹³ *Barcelona Down Medical Center, Fundació Catalana Síndrome de Down, Barcelona, Spain*

¹⁴ *Sant Pau Memory Unit, Department of Neurology, Hospital*

de la Santa Creu i Sant Pau, Biomedical Research Institute Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

¹⁵ *Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED), Madrid, Spain*

¹⁶ *Munich Cluster for Systems Neurology (SyNergy), Munich, Germany*

¹⁷ *Department of Psychiatry and Neurochemistry, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden*

¹⁸ *Center on Aging, Department of Neurosciences, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA*

Lifestyle intervention and cognitive outcomes in Down syndrome: a Horizon 21 European Down Syndrome Consortium scoping review. J Neurodevelopmental Disord (2026) 18:34. <https://doi.org/10.1186/s11689-026-09694-0>

RESUMEN

La esperanza de vida para las personas con síndrome de Down (SD) ha aumentado de forma significativa, debido en primer lugar a los logros conseguidos en su salud. Si bien el SD es considerado una forma genéticamente determinada de enfermedad de Alzheimer (SD-EA), con marcadores neuropatológicos que ya están identificados hacia los 40 años, varía el comienzo de la demencia clínica. Se piensa que, en la población general, factores de riesgo que son modificables contribuyen de manera notable al riesgo de demencia. Progresos en los estudios de intervención realizados en la población general sugieren que el declive cognitivo puede ser aliviado mediante intervenciones multimodales del estilo de vida; pero ninguno de estos estudios a gran escala se ha llevado a cabo en la población con SD.

Hemos procedido a realizar una búsqueda abarcadora mediante cinco bases de datos electrónicas –Medline, EMBASE, CINAHL, Web of Science y ASSIA– para identificar los estudios que examinaron la relación entre las intervenciones sobre el estilo de vida y sus consecuencias cognitivas en los adultos con SD. La búsqueda combinó el lenguaje controlado de las bases de datos con las palabras clave relacionadas con el ejercicio, la dieta, las relaciones sociales, la salud cardiovascular y la estimulación cerebral. Los estudios incluyeron artículos originales de investigación revisados por pares, centrados en los adultos con SD, que informaran sobre las consecuencias cognitivas o sobre los biomarcadores relacionados con la EA.

La búsqueda recogió 24.474 artículos, quedándose en 16.868 al suprimir duplicados. Cumplieron los criterios de inclusión 44 artículos referidos a los dominios de “ejercicio, dieta, salud cardiovascular, relación social y estimulación cognitiva”. La mayoría de los estudios se centraron en el ejercicio, que mostraron conseguir algunos beneficios cognitivos, particularmente en las funciones ejecutivas y memoria operativa (de trabajo), si bien los resultados fueron poco constantes, y muchos sugirieron la necesidad de mantener una persistente adhesión a los protocolos de intervención. No se encontró estudio alguno sobre el impacto directo de la dieta en la cognición en el SD. Los hallazgos sobre la estimulación cognitiva, la salud cardiovascular y la conexión social sugirieron cierto potencial, pero los beneficios sobre la función cognitiva fueron poco concluyentes.

En conclusión, esta revisión muestra las importantes lagunas en la investigación sobre las intervenciones no-farmacológicas para la SD-EA. Destaca la necesidad de llevar a cabo estudios ajustados a su objetivo y bien estructurados con el fin de entender mejor y realzar los posibles beneficios cognitivos de las intervenciones sobre el estilo de vida en la población con SD. Implementar estas intervenciones en etapas tempranas de la vida y antes de que se aprecie una clara progresión de la enfermedad, puede ayudar a mantener la calidad de vida y la independencia de estas personas. La futura investigación habrá de centrarse en intervenciones que sean abarcadoras y sobre dominios múltiples, con el fin de asegurar su eficacia y óptima aplicación.

INTRODUCCIÓN

La esperanza de vida en las personas con síndrome de Down (SD) ha aumentado de 30 años en los 1930s¹ a más de 60 años en la actualidad². El SD va asociado a un envejecimiento precoz³, y a un patrón propio de patologías coexistentes relacionadas con la edad en comparación con la población general⁴, muy especialmente el SD asociado a la enfermedad de Alzheimer (SD-EA). El SD es una forma genéticamente determinada de enfermedad de Alzheimer (EA)⁵. Casi cada persona con SD desarrolla marcas neuropatológicas distintivas de EA para sus 40 años^{5,6} con riesgo asociado superior al 95% de mostrar demencia clínica para la década de los sesentas^{7,8}. Pese a existir una predisposición genética y una secuencia previsible de cambios en los biomarcadores⁸, hay una variabilidad en la edad de comienzo de los síntomas⁹ que sugiere que pueden influir otros factores en la relación entre neuropatología y sintomatología clínica. En la población general, la Comisión Lancet 2024 identificó 14 factores de riesgo modificables sobre los que se estimaba que podrían reducir el riesgo de demencia mundialmente en aproximadamente el 50%¹⁰, si bien el modelo que realza estas estimaciones descansa sobre suposiciones que pueden no ser trasferibles de manera directa a efectos propios de la intervención. No obstante, incluso una moderada reducción en factores de riesgo que sean modificables puede retrasar el inicio, y es este marco el que nos ofrece una base valiosa para identificar dianas de intervención, que sean propias de la población con SD, en donde su perfil específico de riesgo puede ser sustancialmente diferente.

Avances recientes en intervenciones no-farmacológicas han mostrado eficacia en reducir el declive cognitivo, particularmente el Finnish Geriatric Study (FINGER), que aplicó un programa multidominio a 1.260 participantes de edades entre 60 y 77 años¹¹. Tras una intervención de dos años, se mostraron beneficios positivos en la cognición, con una mejoría del 25% en las baterías de pruebas neuropsicológicas, así como una reducción en el riesgo de patologías crónica y declive cognitivo, y una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud¹². Este estudio ha sido implementado desde entonces en más de 45 países, con algunas variaciones incluidas recientemente combinando las intervenciones sobre el estilo de vida y la medicación¹³. No se ha llevado a cabo todavía este tipo de intervención en la población con SD. El ob-

jetivo de esta revisión exploratoria es el de examinar y sintetizar la evidencia de que disponemos sobre la asociación entre factores que son modificables incluidos en el estudio FINGER (ejercicio, dieta, actividades sociales, enfermedad cardiovascular y estimulación cognitiva) y la cognición en las personas con SD. Delinearemos tanto las lagunas en la literatura como las oportunidades para esforzarse en la realización de la futura investigación.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se llevaron a cabo búsquedas independientes para cada rama de interés (Ejercicio, Estimulación cognitiva, Relación social, Dieta y Salud cardiovascular), incluyendo al 'síndrome de Down' como población y 'cognición' y 'biomarcadores' como consecuencias primarias y secundarias de interés en todas las búsquedas. Los elegidos en la base de datos fueron revisados para controlar el lenguaje y los sinónimos. Se desarrolló una lista de palabras clave, adaptada con entradas adicionales a partir de los coautores. La búsqueda utilizó una combinación del lenguaje control específico de la base de datos y las palabras clave, que fueron combinados con el operativo OR Boolean. Fueron utilizadas para la búsqueda cinco bases de datos entre el 5 de noviembre y el 17 de noviembre de 2024: Medline, EMBASE, CINAHL, Web of Science y ASSIA. La búsqueda fue repetida entre 19 y 21 de febrero de 2026 para identificar nuevos y actualizados artículos. No se pusieron más límites para el tiempo, idioma o geografía. Se limitó el formato a artículos originales de revistas de investigación con revisión por pares. Se incluyeron los estudios en los que participaran adultos (18+ años) con SD, datos sobre la cognición y/o biomarcadores relacionados con la EA, junto con el dominio de interés en cada rama. Los artículos fueron transferidos a Covidence for screening, y se retiraron los duplicados. Tres de los autores (EMG, SP, GN) revisaron todos los artículos por títulos y resúmenes. Fueron evaluados los textos completos para su elegibilidad por dos autores, resolviendo cualquier discrepancia mediante análisis entre los investigadores. Se llevó a cabo una síntesis cualitativa para informar sobre los hallazgos relativos a todas las ramas que impactaran sobre la cognición y los biomarcadores en adultos con SD.

RESULTADOS

La búsqueda recogió 24.774 artículos referidos a todos los dominios, de los que permanecieron 18.868 tras eliminar duplicados: Ejercicio (1.060), Estimulación cognitiva (145), Relación Social (6.018), Dieta (6.501), Cardiovascular (3.144). Tras el cribado del título, del resumen y del texto completo, se incluyeron en esta revisión un total de 44 artículos de 5 ramas: Ejercicio (20), Dieta (0), Cardiovascular (14), Relación social (6) y Estimulación cognitiva (4).). (La extensa tabla que resume todos los artículos analizados en esta revisión puede ser solicitada a down21@down21.org. Sus principales datos quedan señalados y explicados a lo largo de la presente exposición).

Todos los estudios provenían de países de renta alta, con 28 estudios de USA, 6 del Reino Unido, 2 de Italia y 1 de cada uno de los siguientes países: Irlanda, Australia, Francia, Grecia, Holanda, España, Taiwan y Portugal.

La figura 1 ilustra las relaciones entre diversos dominios cognitivos y las cinco áreas clave de interés: ejercicio, dieta estimulación cognitiva, relaciones sociales y salud cardiovascular.

1. El ejercicio

La mayoría de los estudios no-farmacológicos en esta revisión se centraron en el ejercicio (n=20). No se apreció asociación alguna entre intensidad del ejercicio y la demencia, aunque el nivel de actividad física en todos los participantes fue muy bajo¹⁴. Pape et al.¹⁵ en su estudio longitudinal de una cohorte, observaron que el ejercicio de moderada y alta intensidad se veía asociado a un menor riesgo de declive en la memoria y la orientación, y que el ejercicio de alta intensidad también estaba asociado a un menor riesgo de declive en la personalidad y el dominio de la conducta.

Dos estudios de carácter observacional en la cohorte Alzheimer Biomarker Consortium-DS (ABC-DS) mostraron que la actividad física elevada diaria estaba asociada con una mejora en la realización de varios dominios cognitivos, incluidas la memoria operativa, la visuoespacial, y la función ejecutiva^{16,17}. Estos dos estudios no vieron asociación entre actividad física y cambios en los biomarcadores de la EA-SD (PET de amiloide y de tau, volu-

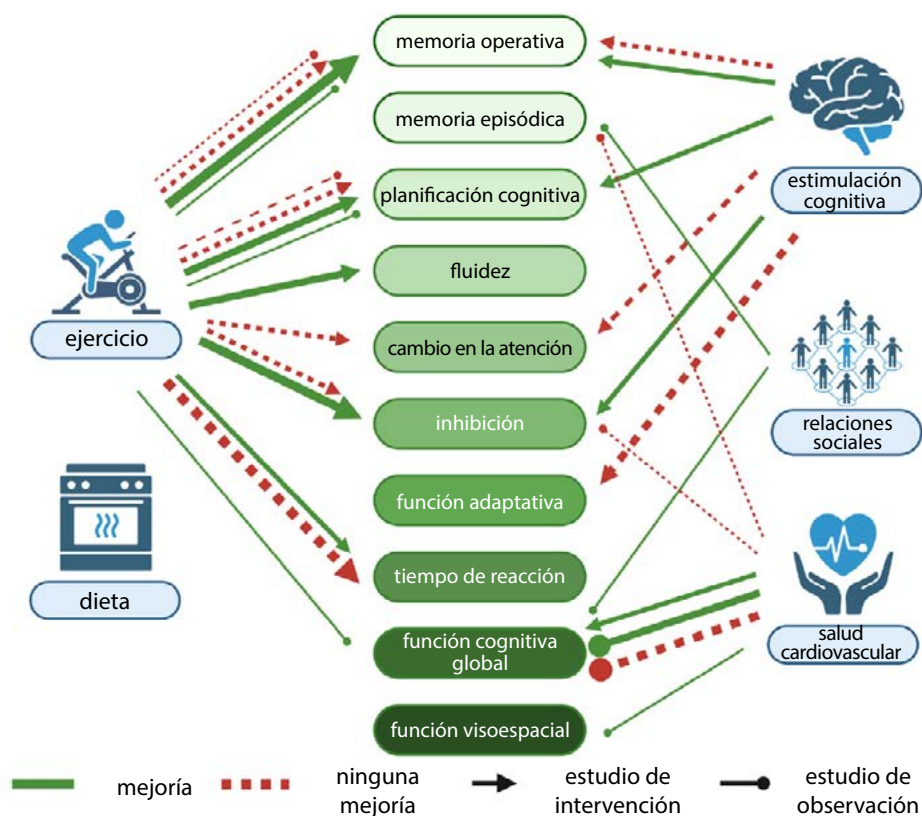


Figura 1. Asociaciones entre dominios de interés y dominios cognitivos.

La figura ilustra las relaciones entre diversos dominios cognitivos y las cinco áreas clave de interés: ejercicio, dieta estimulación cognitiva, relaciones sociales y salud cardiovascular. Las flechas en verde representan estudios en los que se apreció una asociación, mientras que las flechas en rojo indican estudios en los que no se observó asociación. Los diferentes tipos de flechas distinguen entre estudios de tipo observador y estudios de intervención. El grosor de las flechas corresponde al número de estudios, siendo las flechas más gruesas las que indican un mayor número de estudios.

men hipocámpico). Sin embargo, un posterior análisis longitudinal en la misma cohorte (Fleming et al. 2025) encontró que si bien la actividad de grado moderado a intenso (MVPA, por sus siglas en inglés *moderate-to-vigorous activity*) no predecía cambios en la carga de amiloide a lo largo de aproximadamente tres años, moderó la relación entre el aumento de amiloide y el declive

cognitivo, de modo que la más elevada MVPA se veía asociada a un menor declive en el test de memoria mCRT (*modified Cued Recall Test*) y menores síntomas de demencia, lo que sugiere un mecanismo de resiliencia más que de resistencia¹⁸. (Ver amplio resumen de este trabajo en: <https://www.down21.org/downmediaalert/4438-downmediaalert-octubre-2025-n-85.html>). Estudios previos habían sugerido que la actividad física promueve mecanismos cognitivos compensatorios en la EA-SD, al menos antes de que comience la demencia, pero es también posible que las personas con mayor función cognitiva tiendan simplemente a mantenerse más activos o a afrontar menores barreras para participar en la actividad física¹⁹.

Unos pocos estudios pequeños de carácter intervencional investigaron el efecto de tandas de ejercicio único sobre selectivos dominios cognitivos. En estos estudios de Chen y Ringenbach²⁰⁻²³, las mejorías conseguidas de manera más consistente fueron la función inhibitoria y planificación cognitiva, y de forma más aislada la fluencia semántica y el tiempo de reacción para elegir, lo que indica la presencia de susceptibilidad a la activación por parte de los dominios de la función ejecutiva. Otro estudio del mismo grupo en adultos mayores con SD (media de edad, 37 años) confirmó que tanto la terapia de ciclismo asistido como de ciclismo voluntario mejoraron la planificación cognitiva a lo largo de ocho meses, pero no la memoria espacial ni el cambio de tareas²⁴. El reciente estudio MinD-Sets mostró que ocho semanas de un ejercicio físico programado mejoró la atención y la toma de decisiones en adultos con SD, con beneficios aún mayores cuando se combinaba con entrenamiento cognitivo²⁵. (Ver amplio resumen de este trabajo en: <https://www.down21.org/downmediaalert/4265-downmediaalert-marzo-2024-n-66.html>). En total, identificamos siete publicaciones²⁶⁻³² que informaron sobre cinco intervenciones longitudinales, que incluyeron terapia de ciclismo con apoyo y programas formativos de ejercicio, entre ocho y doce semanas. Estos estudios ofrecieron resultados no constantes, con efectos positivos sobre la memoria visual de trabajo en dos de tres intervenciones, y otro hallazgo positivo sobre la memoria auditiva de trabajo en la cuarta intervención. Se obtuvieron resultados positivos sobre planificación motora y fluencia verbal semántica, mientras que en la mayoría no se apreció mejoría en el cambio de atención y el tiempo de reacción. Y es importante observar que la adhesión a la terapia fue elevada

en estos estudios, lo cual indica que funcionar hasta en dos unidades de ejercicio y 20 minutos por semana es algo factible, al menos en la población más joven con SD. La mayoría de los estudios que incluyen un grupo control apreciaron efectos sobre el aprendizaje dentro del grupo control, los cuales deberán ser tenidos en cuenta a efectos del cálculo del tamaño de la muestra, y reconociendo al mismo tiempo que los propios efectos de aprendizaje pueden ser una medida de la mejoría de la cognición. Un estudio adicional de Parrot et al.³³ llevó a cabo un programa de ejercicio basado en Wii durante 12 semanas en adultos de más de 35 años, y apreció mejoría en las consecuencias y físicas y funcionales, pero observó que la intensidad del ejercicio era por debajo de lo moderado a juzgar por la frecuencia cardíaca. Va surgiendo también la evidencia de que, específicamente, la puesta a punto cardiorrespiratoria, más que el volumen de actividad física por sí solo, sea lo importante para la salud cerebral en el SD. Clina et al. (2025) hallaron que el VO_2 máximo estaba asociado con la conectividad funcional cerebral en estado de reposo de la llamada ‘red de modo predeterminado’, y no con la MVPA, poniendo de relieve la importancia potencial que las diadas de la puesta a punto tienen en la intervención³⁴.

En conjunto, la evidencia actual indica que el ejercicio puede impactar positivamente sobre los dominios cognitivos, si bien la evidencia es pequeña sobre cómo esto se relaciona con un cambio significativo en la función clínica. Debe garantizarse una selección rigurosa de los dominios que se investiguen, ya que algunos pueden no responder al ejercicio. Además, debe abordarse con precaución la utilización de puntuaciones globales/compuestas como puntos finales principales. Pese a que el ejercicio ha sido el dominio más estudiado, la evidencia de su efecto sobre la cognición en el SD sigue siendo escasa e inconsistente.

2. La dieta

Hasta donde sabemos, no se han llevado a cabo en esta población estudios que relacionen la dieta con el declive cognitivo.

3. Las relaciones sociales

Cinco estudios retrospectivos y uno prospectivo examinaron las relaciones sociales en las personas con SD. Brown et al.³⁵ ex-

ploraron el impacto de la vida residencial sobre la función intelectual y adaptativa a lo largo del tiempo. Si bien el declive cognitivo fue común en ambos ambientes, las habilidades adaptativas se deterioraron menos en las residencias institucionales. Esto puede sugerir que el ambiente estructurado en residencia institucional ayuda a preservar las habilidades adaptativas, mientras que una atmósfera más directiva en ambiente familiar, quizá con padres ya mayores, puede contribuir a un mayor declive en este tipo de actividades³⁵. Las redes sociales de las personas con SD se mantuvieron estables a lo largo del tiempo, lo que sugiere que hay resiliencia en la relación social^{36,37}, y la iniciativa para empezar una actividad en el espacio de ocio/tiempo libre surge normalmente o bien de la propia persona con SD o de alguna del ambiente familiar o equipo de apoyo³⁸. Un estudio de cohorte prospectivo (n=65) mostró que la mayor implicación en las actividades sociales de ocio estaba asociada a un menor declive en la memoria episódica, pero sin diferencias en la acumulación de β -amiloide³⁹. Cabe concebir, por tanto, que un aumento externamente motivado en las relaciones sociales pueda enlentecer y/o reducir la progresión de los síntomas de una manera compensatoria. En apoyo de esto, Schworer et al. (2025) comprobaron que un estilo de vida compuesto que incorporara actividades de ocio, implicación en el empleo y actividad física, moderaba la asociación entre la carga de amiloide y los síntomas de demencia en 63 adultos con SD, de modo que el mayor compromiso en el estilo de vida se asociaba con menores síntomas, para un nivel similar de patología amiloide⁴⁰.

4. Estimulación cognitiva

Se incluyeron en esta revisión cuatro estudios sobre la estimulación cognitiva. Las intervenciones fueron diversas de forma importante, tanto por su contenido (formación cognitiva, entrenamiento físico, terapia individual de estimulación cognitiva [iCST], EGCG [suplemento de epigallocatequina galato], como por su duración (entre 8 semanas y 12 meses), y por el tamaño de la muestra (entre 12 y 80 participantes). Los estudios emplearon todo un abanico de mediciones para evaluar los resultados, desde mediciones objetivas sobre la función ejecutiva (directas a los interesados o a través de personas afines) a mediciones cog-

nitivas, evaluaciones sobre la calidad de vida y cambios neurofisiológicos. Un estudio describió mejoría en algunos dominios de la función ejecutiva tras 8 semanas de intervención en personas de mediana edad sin demencia⁴¹. Un pequeño estudio piloto en 12 adultos más jóvenes (media de edad, 29 años) mostró mejoría en la capacidad cognitiva tras 10 semanas de intervención combinada de entrenamiento físico y cognitivo, pero no pudo descartar los efectos de aprendizaje en los test cognitivos debido a una falta de grupo control⁴². No obstante, este estudio demostró también una mejoría en la conectividad neuronal de la red funcional, indicando la presencia de un efecto beneficioso. Ali et al.⁴³ señalaron que no había diferencias significativas en el funcionamiento cognitivo y adaptativo tras la aplicación de iCST, aunque se apreciaron mejoras en la calidad de vida. Un estudio más amplio (n=84) randomizado y controlado evaluó principalmente el efecto de la epigallocatequina galato sobre la ejecución cognitiva en el SD⁴⁴. Este ensayo de 12 meses en dos fases no mostró mejoría cognitiva en el grupo control que sólo había recibido el entrenamiento cognitivo. Mostró que la adhesión a un régimen de extenso entrenamiento cognitivo digital (45 min, 3 veces a la semana) era subóptimo a lo largo de un periodo prolongado de tiempo. Puede que sea necesario asegurar la implicación del cuidador en los programas de entrenamiento cognitivo y reducir el tiempo de entrenamiento en futuras intervenciones cognitivas. En conjunto, los estudios han demostrado que son factibles las intervenciones de entrenamiento cognitivo tanto en la forma de intervenciones de base manual ofrecidas por los cuidadores como de base digital mediante plataforma online^{41,43}, pero la evidencia de su eficacia en conjunto fue variada. Además, si bien algunos estudios observaron mejorías en específicas capacidades cognitivas y físicas, hubo notables problemas para transferir estos beneficios en mejoras funcionales del día a día.* (Con posterioridad a la publicación del presente artículo, ha aparecido otro estudio de carácter retrospectivo que muestra la acción positiva de la estimulación cognitiva. En pacientes con SD y demencia, quienes habían recibido en su vida intervenciones educativas de carácter habilitador y rehabilitador puntuaron mejor en cognición global y lenguaje comprensivo/productivo, conocimiento general y conceptualización ($P < 0,03$) que quienes no las habían recibido). (V. estudio completo en <https://www.sindromedownvidaadulto>).

org/numero-53-junio-2026-revista-adulta-sindrome-de-down/un-estudio-retrospectivo-sobre-el-papel-protector-de-la-educacion-y-la-rehabilitacion/).

5. Factores cardiovasculares de riesgo

Dada la elevada comorbilidad de la demencia vascular y la EA en la población general así como su asociación con los factores de riesgo cardiovasculares, la modificación de estos factores fue identificada como uno de los pilares clave en los ensayos FIN-GER. Como contraste, si bien la lesión vascular cerebral en las personas con SD puede ser detectada tan pronto como a los 35 años, parece que se debe en su mayor parte a la angiopatía amiloide cerebral (CAA)^{45,46}, aunque no se comprende plenamente el impacto de la CAA sobre el declive cognitivo en la demencia. Por eso es importante evaluar cuidadosamente los efectos potenciales de la enfermedad cardiovascular sobre la DS-AD y la cognición en las personas con SD.

Catorce estudios examinaron la asociación entre el estado de salud cardiovascular y las consecuencias cognitivas en las personas con SD. Los estudios de observación valoraron principalmente las asociaciones entre los diversos factores de salud cardiovascular y metabólica (p. ej., cardiopatía congénita, función tiroidea, perfiles lipídicos y disfunción diastólica) y los resultados cognitivos⁴⁷⁻⁵⁶. Un estudio de intervención que exploró los efectos de la Simvastatina, un fármaco que reduce el colesterol, sobre la función cognitiva halló que los niveles de amiloide Aβ40 se modificaron menos en el grupo de Simvastatina, si bien el cambio no alcanzó significación estadística⁵⁷. Un estudio reciente en adultos con SD comprobó que la puesta a punto cardiorrespiratoria y la presión sistólica estaban asociadas a aspectos de la cognición como son la memoria episódica y el tiempo de reacción, destacando el impacto potencial sobre las consecuencias cognitivas en esta población⁵⁸.

Varios estudios han demostrado que la presencia de cardiopatía congénita no influye en la capacidad cognitiva de los niños y adolescentes con SD^{55,56}. Como contraste, dos estudios pequeños sugirieron que la enfermedad cardiovascular puede impactar sobre la cognición en los adultos mayores con SD^{48,53}. Un análisis más amplio emparejado por edad y sexo de la cohorte BC-DS ha-

lló que los adultos con cardiopatía congénita tenían una mayor carga de amiloide, llegando a prever que alcanzarían la positividad amiloide 4,5 años antes que los que no tenían cardiopatía, y puntuaron más bajo en capacidad visuoespacial, aunque no se apreciaron otras diferencias cognitivas⁵⁹. Del mismo modo, si bien las personas con SD mostraron alteraciones en el metabolismo de lípidos en algunos, pero no en todos los estudios, que parecen ser susceptibles al ejercicio⁶⁰, Brothers et al. (2025) observaron en 262 adultos con SD que un riesgo cardiovascular mixto estaba asociado con una acumulación de amiloide superior a lo esperado para su edad, y que la hiperlipidemia aportaba específicamente un aumento temprano de positividad amiloide con una probabilidad 1,8 veces mayor.

Una diana posible para una intervención tipo FINGER puede ser la fibrilación auricular. Se ha demostrado que las personas con SD tienen un mayor riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular⁶¹. Al mismo tiempo, la fibrilación auricular parece ser más frecuente en el SD, posiblemente debido a las cardiopatías congénitas, y va asociada a un mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares^{61,62}. Por tanto, la intervención multimodal en el SD podría centrarse en la detección temprana de una fibrilación auricular y la correspondiente intervención temprana para prevenir el accidente embólico.

En resumen, si bien históricamente el riesgo cardiovascular en el SD en relación con el declive cognitivo ha sido menos explorado que en la población general, la evidencia actual a partir de cohortes más amplias sugiere que la patología cardiovascular puede influir en el momento de inicio y trayectoria de la patología EA en el SD, lo que justifica seguir investigando en esta línea.

DISCUSIÓN

Aplicar en las personas con SD una intervención diseñada y desarrollada para la población general requiere una adaptación que se ajuste a los factores específicos de riesgo y a las necesidades de esta población. La mayoría de estas personas muestran una discapacidad intelectual de grado ligero o moderado (75-80%), con patología comórbida como son la epilepsia o el trastorno de espectro autista que afectan de forma adicional a las consecuencias cognitivas^{56,63}. Aunque el nivel de discapacidad intelectual no parece que se correlacione con la edad de inicio de la demencia⁶⁴, sí que influye sobre el nivel de apoyo requerido para que una intervención sea eficaz. Además, la permanencia en la intervención puede presentar retos propios, debido a los diversos factores que influyen sobre la adhesión a ella, diferentes de los observados en la población general. Es esencial comprender las razones del cumplimiento o del no-cumplimiento, y los estudios sobre la viabilidad han de dirigirse a identificar estos factores si se quiere asegurar una implementación que sea práctica y efectiva. Esto obliga a incorporar tanto a los cuidadores como a los individuos con SD en el desarrollo de protocolos que identifiquen y aborden las posibles barreras. La limitada evidencia de que disponemos ya apunta a un peso diferente de los dominios FINGER en la población con SD. Si bien el ejercicio, la estimulación cognitiva y la interacción social pueden ser dianas prometedoras para la intervención, las intervenciones sobre la salud cardiovascular necesitan adaptarse para responder a las incidencias claramente diferentes en este particular dominio. Por ejemplo, más personas con SD exigirán un seguimiento y tratamiento de las apneas obstructivas del sueño, la diabetes, la patología tiroidea y la obesidad, de las que se necesitan en la población general. La reciente confirmación de que la cardiopatía congénita puede acelerar la acumulación de amiloide⁵⁹ y que los factores de riesgo cardiovascular van asociados a una más temprana positividad de amiloide⁶⁵, subraya aún más la necesidad de abordar la salud cardiovascular en el marco de una intervención multimodal en esta población.

Ha de considerarse también la edad de la persona en el momento de la intervención. La media de edad de comienzo de demencia en las personas con SD está en los 53,8 años⁹, con una secuencia predecible en los cambios de los biomarcadores que se

inicia aproximadamente dos décadas antes⁸, lo que significa que las intervenciones deberían comenzar antes que en la población general. Es crítico el apoyo de los cuidadores, porque su habilidad para motivar y mantener la adhesión a los protocolos de la intervención afectará al éxito con toda probabilidad. Esto podría requerir una formación especializada (formar al formador), o una motivación añadida por parte de los cuidadores. Además, al implementar las intervenciones, habrá de tenerse en cuenta el lugar de residencia y el transporte³⁸. Por ejemplo, en los ensayos como es el caso del estudio FINGER original y sus ampliaciones (Met-FINGER, US. POINTER), se promovió la inclusión social mediante reuniones de grupo regulares e interacciones activas, tanto durante como al margen de estas sesiones^{12,13,66}. Poner en acción todo esto en una población como la del SD puede parecer diferente según sea el tipo de servicio que se preste. Por último, para asegurar el número suficiente de participantes y una transmisión completa, las intervenciones habrán de adoptar un abordaje internacional en cooperación. Esto exige considerar los servicios internacionales de prestación y la flexibilidad en los protocolos de intervención, para poder acomodar estas diferencias. Va surgiendo la evidencia que indica que el efecto de combinar múltiples factores del estilo de vida puede ser mayor que el de cualquier único dominio aislado. Schworer et al. (2025) hallaron que la combinación de la actividad propia del tiempo libre, la aplicación en el empleo y la actividad física moderó la asociación entre la carga de amiloide y los síntomas de demencia, observándose un mayor desenvolvimiento en el estilo de vida junto con mejores consecuencias cognitivas para niveles similares de patología. Esto aporta un apoyo preliminar al enfoque multimodal recomendado por el marco FINGER y sugiere que este abordaje puede transmitir resiliencia a la patología EA en SD.

Si bien el foco de esta revisión se ha centrado en los resultados cognitivos, es probable que las intervenciones sobre el estilo de vida beneficien también otros resultados o consecuencias, como son la calidad de vida, la participación social y la independencia. Todas ellas adquieren una importancia central para las personas con SD y sus familias. Los futuros estudios sobre la intervención habrán de considerar la incorporación de la calidad de vida como una medición clave de los resultados, junto con la cognición.

DIANAS POTENCIALES DE LA INTERVENCIÓN, MÁS ALLÁ DE *FINGER*

Si bien no están incluidos en el estudio *FINGER*, los siguientes dominios podrían ser apropiados para un estudio de intervención sobre el estilo de vida que incluyera a las personas con SD.

1. Sueño

Existe una alta prevalencia de trastornos del sueño en las personas con SD, especialmente la apnea obstructiva del sueño (AOS). En parte, esto es secundario a la macroglosia y retrognatia, así como a la mayor frecuencia de obesidad en los adultos jóvenes. La frecuencia de AOS observada en los adultos varía, en su mayor parte debido a la metodología con estudios poligráficos o polisomnográficos que arrojan una prevalencia de AOS entre el 42% y el 94%, estando presente una AOS grave hasta en un 44%. Es importante, además, tener en cuenta que la AOS puede ir asociada a alteraciones en ciertos dominios cognitivos como son la percepción visual o la función ejecutiva⁶⁷⁻⁶⁹. Además, se ha asociado la AOS con un aumento de las lesiones de la sustancia blanca y la carga global de amiloide en una cohorte de personas mayores con SD (media de edad, 50 años)⁷⁰. Por tanto, está justificada una investigación activa de la AOS como diana de intervención en el estilo de vida en el SD, preferentemente mediante poligrafía o polisomnografía, ya que las mediciones de AOS mediante auto-informes pueden ser engañosas en esta población^{71,72}.

2. Trastornos endocrinológicos, metabólicos y hematológicos

El SD está asociado a una amplia variedad de trastornos sistémicos. Con respecto a la cognición, debe dirigirse la atención hacia la disfunción tiroidea que es altamente prevalente, pero también a otros factores como son la anemia o los trastornos vitamínicos. En el SD hay una incidencia alta de disfunción tiroidea, especialmente el hipotiroidismo que en la población general ha sido asociado con pobres consecuencias cognitivas. Las personas con SD muestran una mayor probabilidad de desarrollar diabetes mellitus, que en niños y jóvenes se diagnostica con una frecuencia 4 veces superior a la de la población general⁷³. Se ha vinculado la

diabetes a una pobre salud vascular y contribuye tanto a la demencia vascular como a la demencia Alzheimer⁷⁴.

3. Trastornos sensoriales

Los trastornos de visión y audición son abundantes en la comunidad SD. Las alteraciones en la visión pueden estar presentes hasta en el 80% de las personas mayores⁷⁵ por diversas razones como son los problemas de refracción, las cataratas o el keratoconus. Tienen también un canal auditivo estrecho que causa acumulación de cera en el conducto y contribuye a la pérdida auditiva⁷⁶. Además, puede haber una pérdida de audición sensorioneural relacionada con la edad antes de los 30 años de edad⁷⁷. La pérdida de audición fue más del doble en quienes padecían SD-EA que en quienes tenían SD sin EA⁷⁸. Aunque no disponemos de una evidencia convincente de que los trastornos sensoriales alteren las funciones social y cognitiva en el SD, parece probable que tales trastornos perturben de tal forma que contribuyan al retraimiento y a un menor compromiso en las actividades diarias. Aceptada esta evidencia, será un objetivo apropiado el vigilar y evaluar la visión y la audición de manera regular al organizar una intervención multidominio de carácter no-farmacológico.

4. Epilepsia

En los adultos con SD, la epilepsia aparece frecuentemente en la etapa tardía de la vida y típicamente en asociación con la demencia. Esta forma de epilepsia es denominada LOMEDS (por sus siglas en inglés: Late-Onset Myoclonic Epilepsy in Down Syndrome), y va asociada con un declive más rápido de las habilidades cognitivas en los pacientes que sufren la SD-EA⁷⁹. Por eso, la vigilancia proactiva y el tratamiento de los síntomas epilépticos pueden ejercer un impacto importante sobre el mantenimiento de la actividad cognitiva, aunque es poco probable que afecte a la evolución de la enfermedad. Se necesita más investigación para comprender el vínculo entre el riesgo de las crisis y los procesos neuropatológicos en la SD-EA.

LIMITACIONES

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión tenían una muestra de pequeño tamaño, lo que limita el poder estadístico y su generalización. Además, todas las intervenciones hasta la fecha han tenido como diana dominios únicos del estilo de vida: no se ha llevado a cabo en el SD ninguna intervención multimodal que combinara ejercicio con estimulación cognitiva o actividades sociales, lo que representa una importante laguna dado el éxito de los abordajes combinados en la población general. Es un problema también el sesgo de la publicación ya que no se suelen informar los resultados negativos obtenidos en estudios pequeños, siendo posible que el tamaño de los efectos cognitivos aparezca inflado en la literatura. Además, la alta prevalencia de las comorbilidades propias del SD —la enfermedad cardiovascular, la disfunción tiroidea, la diabetes, los trastornos de sueño— hace difícil aislar la contribución independiente de cualquier factor individual del estilo de vida a la cognición, y son pocos los estudios que han controlado estos elementos de confusión. Por último, si bien algunos estudios utilizaron evaluaciones desarrolladas para la población general, actualmente se dispone cada vez más de instrumentos cognitivos validados que son específicos para el SD, como son el mCRT⁸⁰ y el CAMCOG-DS-II₈₁, que deberán ser priorizados en las futuras investigaciones.

CONCLUSIÓN

Pese al hecho de que, sólo en USA y Europa, existen aproximadamente 800.000 personas con SD^{82,83}, con un riesgo casi universal de desarrollar la EA-SD, es escasa la evidencia de que disponemos sobre varios aspectos clave. Específicamente, es limitada la información sobre la impartición, eficacia y modos posibles de acción de intervenciones no-farmacológicas para la demencia. Una intervención aplicada en etapas tempranas en el proceso de la EA podría demorar el declive cognitivo y mantener la calidad de vida y el nivel de independencia. Dado el creciente aumento en la esperanza de vida de aproximadamente 6 millones de personas con SD en todo el mundo y el hecho de que la EA sea la principal causa de mortalidad en el SD, resulta crucial el esfuerzo por realizar una investigación que sea global e interdisciplinaria.

REFERENCIAS

1. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health*. 2007;17(2):221–5.
2. Presson AP, Partyka G, Jensen KM, Devine OJ, Rasmussen SA, McCabe LL, et al. Current estimate of Down syndrome population prevalence in the United States. *J Pediatr*. 2013;163(4):1163–8.
3. Gensous N, Bacalini MG, Franceschi C, Garagnani P, editors. *Down syndrome, accelerated aging and immunosenescence*. 2020: Springer.
4. Baksh RA, Pape SE, Chan LF, Aslam AA, Gulliford MC, Strydom A. Multiple morbidity across the lifespan in people with Down syndrome or intellectual disabilities: a population-based cohort study using electronic health records. *Lancet Public Health*. 2023;8(6):e453–62.
5. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol*. 2021;20(11):930–42.
6. Davidson YS, Robinson A, Prasher VP, Mann DMA. The age of onset and evolution of Braak tangle stage and Thal amyloid pathology of Alzheimer's disease in individuals with Down syndrome. *Acta Neuropathol Commun*. 2018;6(1):56.
7. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2017;61(9):843–52.
8. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet*. 2020;395(10242):1988–97.
9. Iulita MF, Chavez DG, Christensen MK, Tamayo NV, Plana-Ripoll O, Rasmussen SA, et al. Association of Alzheimer disease with life expectancy in people with Down syndrome. *JAMA Netw open*. 2022;5(5):e2212910–e.
10. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *lancet*. 2024;404(10452):572–628.
11. Lehtisalo J, Palmer K, Mangialasche F, Solomon A, Kivipelto M, Ngandu T. Changes in lifestyle, behaviors, and risk factors for cognitive impairment in older persons during the first wave of the coronavirus disease 2019 pandemic in Finland: results from the FINGER study. *Front Psychiatry*. 2021;12:624125.
12. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, Levälahti E, Ahtiluoto S, Antikainen R, et al. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9984):2255–63.
13. Barbera M, Lehtisalo J, Perera D, Aspö M, Cross M, De Jager Loo CA, et al. A multimodal precision-prevention approach combining lifestyle intervention with metformin repurposing to prevent cognitive impairment and disability: the MET-FINGER randomised controlled trial protocol. *Alzheimers Res Ther*. 2024;16(1):23.
14. Kenshole AV, Gallichan D, Pahl S, Clibbens J. Lifestyle factors and Alzheimer's disease in people with Down syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2017;30:58–66.
15. Pape SE, Baksh RA, Startin C, Hamburg S, Hithersay R, Strydom A. The association between physical activity and CAMDEX-DS changes prior to the onset of Alzheimer's disease in Down Syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(9):1882.
16. Fleming V, Piro-Gambetti B, Patrick A, Zammit M, Alexander A, Christian BT, et al. Physical activity and cognitive and imaging biomarkers of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Neurobiol Aging*. 2021;107:118–27.
17. Peven JC, Handen BL, Laymon CM, Fleming V, Piro-Gambetti B, Christian BT, et al. Physical activity, memory function, and hippocampal volume in adults with Down syndrome. *Front Integr Neurosci*. 2022;16:919711.
18. Fleming VL, Peven J, Helsel BC, Ptomey LT, Clina J, Barry A et al. Physical ac-

- tivity as a resistance or resilience mechanism in Down syndrome Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*. 2025;11(3):e70127.
19. Phillips AC, Holland AJ. Assessment of objectively measured physical activity levels in individuals with intellectual disabilities with and without Down's syndrome. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28618.
 20. Ringenbach S, Arnold N, Myer B, Hayes C, Nam K, Chen C-C. Executive Function Improves Following Acute Exercise in Adults with Down Syndrome. *Brain Sci*. 2021;11(5).
 21. Chen CC, Ringenbach SDR, Crews D, Kulinna PH, Amazeen EL. The association between a single bout of moderate physical activity and executive function in young adults with Down syndrome: a preliminary study. *J Intellect Disabil Res*. 2015;59(7):589–98.
 22. Chen CC, Ringenbach SDR. Dose-response relationship between intensity of exercise and cognitive performance in individuals with Down syndrome: a preliminary study. *J Intellect Disabil Res*. 2016;60(6):606–14.
 23. Chen CC, Ringenbach SDR. The effect of acute exercise on the performance of verbal fluency in adolescents and young adults with Down syndrome: a pilot study. *J Intellect Disabil Res*. 2019;63(6):614–23.
 24. Ringenbach SDR, Arnold NE, Rezvani FR, Chen C-C. Cognitive Planning Improved After Cycling Exercise in Older Adults with Down Syndrome. *Brain Sci* [Internet]. 2025;15(1):2.
 25. Merzbach V, Ferrandino M, Gernigon M, Marques Pinto J, Scruton A, Gordon D. Impact of Prescribed Exercise on the Physical and Cognitive Health of Adults with Down Syndrome: The MinDsets Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(23):7121.
 26. Ringenbach SDR, Holzapfel SD, Mulvey GM, Jimenez A, Benson A, Richter M. The effects of assisted cycling therapy (ACT) and voluntary cycling on reaction time and measures of executive function in adolescents with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 2016;60(11):1073–85.
 27. Ptomey LT, Szabo AN, Willis EA, Gorczyca AM, Greene JL, Danon JC, et al. Changes in cognitive function after a 12-week exercise intervention in adults with Down syndrome. *Disabil Health J*. 2018;11(3):486–90.
 28. Post EM, Kraemer WJ, Kackley ML, Caldwell LK, Volek JS, Sanchez BN, et al. The Effects of Resistance Training on Physical Fitness and Neuromotor- Cognitive Functions in Adults With Down Syndrome. *Front rehabilitation Sci*. 2022;3:927629.
 29. Holzapfel SD, Ringenbach SDR, Mulvey GM, Sandoval-Menendez AM, Cook MR, Ganger RO, et al. Improvements in manual dexterity relate to improvements in cognitive planning after assisted cycling therapy (ACT) in adolescents with down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2015;45–46:261–70.
 30. Holzapfel SD, Ringenbach SDR, Mulvey GM, Sandoval-Menendez AM, Birchfield N, Tahiliani SR. Differential effects of assisted cycling therapy on short-term and working memory of adolescents with Down syndrome. *J Cogn Psychol*. 2016;28(8):990–1003.
 31. Shields N, Mizzi N, Buhler-Smith K, Strydom A, Prendergast L, Hocking DR. A 12-week exercise programme has a positive effect on everyday executive function in young people with Down syndrome: a pilot non-randomised controlled trial. *J Intellect Disabil Res*. 2022;66(12):924–38.
 32. Perrot A, Maillot P, Le Foulon A, Rebillat A-S. Effect of Exergaming on Physical Fitness, Functional Mobility, and Cognitive Functioning in Adults With Down Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2021;126(1):34–44.
 33. Chen CC, Ringenbach SDR. Dose-Response Association between Exercise Intensity and Manual Motor Performance in Individuals with Down Syndrome: a Preliminary Study. *J Dev Phys Disabil*. 2019;31(3):299–311.
 34. Clina JG, Danon JC, Helsel BC, Lepping RJ, Martin LE, Sherman JR, et al. The association between cardiorespiratory fitness and resting-state functional connectivity in adults with Down syndrome. *Alzheimer's Dement*. 2025;21(5):e70297.

35. Brown FR 3rd, Greer MK, Aylward EH, Hunt HH. Intellectual and adaptive functioning in individuals with Down syndrome in relation to age and environmental placement. *Pediatrics*. 1990;85(3 Pt 2):450–2.
36. Harisinghani A, Dhand A, Steffensen EH, Skotko BG. Sustainability of personal social networks of people with Down syndrome. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2023:e32064.
37. Skotko BG, Krell K, Haugen K, Torres A, Nieves A, Dhand A. Personal social networks of people with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2023;191(3):690–8.
38. Mihaila I, Handen BL, Christian BT, Hartley SL. Leisure activity in middle-aged adults with Down syndrome: Initiators, social partners, settings and barriers. *Journal Of Applied Research In Intellectual Disabilities*. 2020;33(5):865–75.
39. Mihaila I, Handen BL, Christian BT, Lao PJ, Cody KA, Klunk WE, et al. Leisure Activity, Brain β -amyloid, and Episodic Memory in Adults with Down Syndrome. *Dev Neurobiol*. 2019;79(7):738–49.
40. Schworer EK, Zammit MD, Handen BL, Piro-Gambetti B, Jenkins MR, Brothers C, et al. Lifestyle Composite and Resilience to Alzheimer's Disease Pathology in Down Syndrome. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2025;38(4):e70109.
41. McGlinchey E, McCarron M, Holland A, McCallion P. Examining the effects of computerised cognitive training on levels of executive function in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil research: JIDR*. 2019;63(9):1137–50.
42. Anagnostopoulou A, Styliadis C, Kartsidis P, Romanopoulou E, Zilidou V, Karali C, et al. Computerized physical and cognitive training improves the functional architecture of the brain in adults with Down syndrome: A network science EEG study. *Netw Neurosci*. 2021;5(1):274–94.
43. Ali A, Brown E, Tsang W, Spector A, Aguirre E, Hoare S, et al. Individual cognitive stimulation therapy (iCST) for people with intellectual disability and dementia: a feasibility randomised controlled trial. *Aging Ment Health*. 2022;26(4):698–708.
44. de la Torre R, de Sola S, Hernandez G, Farré M, Pujol J, Rodriguez J, et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(8):801–10.
45. Mann DMA, Davidson YS, Robinson AC, Allen N, Hashimoto T, Richardson A, et al. Patterns and severity of vascular amyloid in Alzheimer's disease associated with duplications and missense mutations in APP gene, Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2018;136:569–87.
46. Head E, Phelan MJ, Doran E, Kim RC, Poon WW, Schmitt FA, et al. Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5:1–9.
47. Artal JM, Sherzai AZ, Sherzai D. High prevalence of vascular and metabolic risk factors among down syndrome patients with Alzheimer's disease: A survey report of the national down syndrome registry (DS-connect). *Alzheimer's Dement*. 2017;13(7):P1193–4.
48. Vetrano DL, Carfi A, Brandi V, L'Angiocola PD, Di Tella S, Cipriani MC, et al. Left ventricle diastolic function and cognitive performance in adults with Down syndrome. *Int J Cardiol*. 2016;203:816–8.
49. Dodd D, Helsel B, Bodde AE, Danon JC, Sherman JR, Donnelly JE, et al. The association of increased body mass index on cardiorespiratory fitness, physical activity, and cognition in adults with down syndrome. *Disabil health J*. 2023;16(4):101497.
50. Huang YN, Huang JY, Wang CH, Su PH. Long-Term Non-Congenital Cardiac and Renal Complications in Down Syndrome: A Study of 32,936 Patients. *Children*. 2023;10(8).
51. Lai F, Mercaldo N, Wang CM, Hersch GG, Rosas HD. Association between Inflammatory Conditions and Alzheimer's Disease Age of Onset in Down Syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(14).

52. Patel BN, Pang D, Stern Y, Silverman W, Kline JK, Mayeux R, et al. Obesity enhances verbal memory in postmenopausal women with Down syndrome. *Neurobiol Aging*. 2004;25(2):159–66.
53. Percy ME, Lukiw WJ. Is heart disease a risk factor for low dementia test battery scores in older persons with Down syndrome? Exploratory, pilot study, and commentary. *Int J Dev Disabil*. 2020;66(1):22–35.
54. Prasher VP, Airuehia E, Patel A, Haque MS. Total serum cholesterol levels and Alzheimer's dementia in patients with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23(9):937–42.
55. Rosser TC, Edgin JO, Capone GT, Hamilton DR, Allen EG, Dooley KJ, et al. Associations Between Medical History, Cognition, and Behavior in Youth With Down Syndrome: A Report From the Down Syndrome Cognition Project. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2018;123(6):514–28.
56. Startin CM, D'Souza H, Ball G, Hamburg S, Hithersay R, Hughes KMO, et al. Health comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in Down syndrome. *J neurodevelopmental disorders*. 2020;12(1):4.
57. Cooper S-A, Ademola T, Caslake M, Douglas E, Evans J, Greenlaw N, et al. Towards onset prevention of cognition decline in adults with Down syndrome (The TOP-COG study): A pilot randomised controlled trial. *Trials*. 2016;17:1–16.
58. Frank L, Helsel B, Dodd D, Bodde AE, Danon JC, Sherman JR, et al. The association between cardiovascular health and cognition in adults with Down syndrome. *J Neurodevelopmental Disorders*. 2023;15(1):43.
59. Clina JG, Helsel BC, Hartley SL, White DA, Fleming-Batayneh VL, Handen B et al. The impact of congenital heart disease on the timing of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2026;18(1):e70257.
60. Almeida EWd, Greguol M. Lipid profile in people with Down syndrome: A literature review. *J Hum Growth Dev*. 2020;30(2):197–208.
61. Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK. Risk of major cardiovascular events in people with Down syndrome. *PLoS ONE*. 2015;10(9):e0137093.
62. Cho JH, Choi E-K, Moon I-K, Jung J-H, Han K-D, Choi Y-J, et al. Chromosomal abnormalities and atrial fibrillation and ischemic stroke incidence: a nationwide population-based study. *Sci Rep*. 2020;10(1):15872.
63. Hamburg S, Lowe B, Startin CM, Padilla C, Coppus A, Silverman W, et al. Assessing general cognitive and adaptive abilities in adults with Down syndrome: A systematic review. *J neurodevelopmental disorders*. 2019;11:1–16.
64. Hartley SL, Fleming V, Schworer EK, Peven J, Handen BL, Krinsky-McHale S, et al. Timing of Alzheimer's disease by intellectual disability level in Down syndrome. *J Alzheimers Dis*. 2023;Preprint:1–13.
65. Brothers C, Wisch JK, Handen BL, Lao PJ, Ances B, Kennedy JT, et al. Cardiovascular Risk Composite and Time of Amyloid Accumulation and Cognitive Decline in Down Syndrome Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Dement*. 2025;21(S3):e099395.
66. Baker LD, Snyder HM, Espeland MA, Whitmer RA, Kivipelto M, Woolard N, et al. Study design and methods: US study to protect brain health through lifestyle intervention to reduce risk (US POINTER). *Alzheimer's Dement*. 2024;20(2):769–82.
67. Soltani A, Schworer EK, Amin R, Hoffman EK, Esbensen AJ. Executive Functioning, Language, and Behavioral Abilities Related to Obstructive Sleep Apnea in Down Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*. 2022;10:1097.
68. Giménez S, Altuna M, Blessing E, Osorio RM, Fortea J. Sleep disorders in adults with Down syndrome. *J Clin Med*. 2021;10(14):3012.
69. Chen CCJ, Spanò G, Edgin JO. The impact of sleep disruption on executive function in Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013;34(6):2033–9.
70. Lao P, Zimmerman ME, Hartley SL, Gutierrez J, Keator D, Igwe KC, et al. Obstructive sleep apnea, cerebrovascular disease, and amyloid in older adults with Down syndrome across the Alzheimer's continuum. *Sleep Adv*. 2022;3(1):zpaco13.

71. Giménez S, Videla L, Romero S, Benejam B, Clos S, Fernández S, et al. Prevalence of sleep disorders in adults with down syndrome: a comparative study of self-reported, actigraphic, and polysomnographic findings. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(10):1725–33.
72. Alma MA, Nijenhuis-Huls R, de Jong Z, Ulgiati AM, de Vries A, Dekker AD. Detecting sleep apnea in adults with Down syndrome using WatchPAT: A feasibility study *Res Dev Disabil*. 2022;129:104302.
73. Aslam AA, Baksh RA, Pape SE, Strydom A, Gulliford MC, Chan LF, et al. Diabetes and obesity in Down syndrome across the lifespan: A retrospective cohort study using UK electronic health records. *Diabetes Care*. 2022;45(12):2892–9.
74. Biessels GJ, Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications. *Nat Reviews Endocrinol*. 2018;14(10):591–604.
75. Dressler A, Bozza M, Perelli V, Tinelli F, Guzzetta A, Cioni G, et al. Vision problems in Down syndrome adults do not hamper communication, daily living skills and socialisation. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2015;127:594–600.
76. van Splunder J, Stilma JS, Bernsen RMD, Evenhuis HM. Prevalence of ocular diagnoses found on screening 1539 adults with intellectual disabilities. *Ophthalmology*. 2004;111(8):1457–63.
77. Malt EA, Dahl RC, Haugsand TM, Ulvestad IH, Emilsen NM, Hansen B, et al. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskrift for Den norske legeforening*; 2013.
78. McCarron M, Gill M, McCallion P, Begley C. Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *J Intellect Disabil Res*. 2005;49(7):560–6.
79. Aller-Alvarez JS, Menéndez-González M, Ribacoba-Montero R, Salvado M, Vega V, Suárez-Moro R, et al. Myoclonic epilepsy in Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurología (English Edition)*. 2017;32(2):69–73.
80. Krinsky-McHale SJ, Hartley S, Hom C, Pulsifer M, Clare ICH, Handen BL et al. A modified Cued Recall Test for detecting prodromal AD in adults with Down syndrome. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2022;14(1):e12361.
81. Ivain P, Baksh A, Saini F, Idris M, Tamayo-Elizalde M, Wells J, et al. Validation of the CAMCOG□DS□II, a neuropsychological test battery for Alzheimer's disease in people with Down syndrome: a Horizon 21 European Down syndrome Consortium study. *Alzheimer's Dement*. 2025;21(3):e70071.
82. De Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet Sci*. 2017;19(4):439–47.
83. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in Europe. *Eur J Hum Genet*. 2021;29(3):402–10.

Publicaciones de la Fundación Iberoamericana Down21

Colección DOCUMENTOS

- 100 Editoriales en Canal Down21
- Programación educativa para escolares con síndrome de Down. *E. Ruiz*
- Los bebés con síndrome de Down tienen derecho a vivir. *J.-A. Rondal*
- Respirar por la boca: Consecuencias, prevención y tratamiento. *S. Galetti*
- Síndrome de Down. Comunicar la noticia: Primer acto terapéutico. 3ª ed. *J. Flórez*
- Progresando juntos. Nuevos editoriales de www.down21.org (2010-2017). 2ª ed.
- ¿Cómo favorecer la autonomía personal de mi hijo con síndrome de Down? *B. Garvía*
- Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down. Una nueva entidad. *J. Flórez, M.C. Ortega*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. *Fundación Iberoamericana Down21*
- Historia de mi vida. *F. Bulit Goñi*
- Para mejor servir. Editoriales 2018-2025. Revista Virtual Down21. Volumen III

Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión digital). *M.V. Troncoso, M. del Cerro*
- Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. *L. Kumin*
- Síndrome de Down: Neurobiología, neuropsicología, salud mental. Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental. *J. Flórez, B. Garvía, R. Fernández-Olaria*
- Educación postsecundaria en entorno universitario para alumnos con discapacidad intelectual. Experiencias y resultados. *D. Cabezas, J. Flórez (Coord.)*

- Síndrome de Down y Autismo: Cuando dos mundos se encuentran. Una guía para padres y profesionales. *M. Froehlike, R. Zaborrek (Coord.)*
- Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. *B. Garvía, J. Flórez*
- Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down: Guía práctica para cuidadores. *J. Moran y National Down Syndrome Society*
- Síndrome de Down. Mi visión y presencia. *M.V. Troncoso.*
- La esperanza pedagógica vivida por padres de hijos con síndrome de Down. *K. Armijos Yambay*
- La vida adulta en el síndrome de Down. *J. Flórez (Coord.)*
- Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. 2ª Edición. *D. McGuire, B. Chicoine*
- Érase una vez el síndrome de Down. (En coedición con CEPE Editorial) *E. Ruiz*

Cuadernos de Actualidad

1. La investigación en el síndrome de Down: propuestas actuales y recomendaciones. *66 páginas*
2. La medición de los resultados en los estudios de investigación sobre las personas con síndrome de Down. *52 páginas*
3. Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: 1. Perspectivas familiares. 2. Causas, algo más que amiloide *67 páginas*
4. El desarrollo de la actividad física en las personas con síndrome de Down. 1. Consecuencias sobre la salud. 2. Obstáculos y factores facilitadores. *60 páginas*
5. El trastorno del espectro autista en el síndrome de Down: 1. Experiencias de los cuidadores. 2. Patología comórbida en niños con síndrome de Down y autismo. *49 páginas*
6. Trastorno de regresión en el síndrome de Down: 1 Actualizaciones y avances terapéuticos. 2. Experiencias negativas en la niñez y desarrollo del "Trastorno de regresión en el síndrome de Down. *56 páginas*
7. La inclusión del alumnado con síndrome de Down en los centros educativos: De las adaptaciones curriculares al Diseño Universal para el Aprendizaje. *78 páginas*

8. Tratamientos psicofarmacológicos en el síndrome de Down y en el trastorno del espectro autista: la actualidad en la investigación y consideraciones de carácter práctico. *48 páginas*
9. Experiencias educativas de los alumnos con síndrome de Down en el Reino Unido. 1. Puntos de vista de los padres 2. Puntos de vista de los educadores sobre sus funciones y responsabilidades y sobre los factores relativos a una inclusión eficaz. *79 páginas.*
10. El sueño en las personas con síndrome de Down. *68 páginas.*
11. La motivación y el esfuerzo en las personas con síndrome de down: de la infancia a la vida adulta. *63 páginas*
12. La atención a la salud física y mental de las personas con síndrome de Down. *91 páginas*
13. La Primera Noticia: Asignatura todavía pendiente. *75 páginas*
14. El cuidado a las personas con discapacidad y evolución humana: Claroscuros. *58 páginas*
15. Actualizaciones médicas en el síndrome de Down. *94 páginas*

REVISTAS

- Revista Virtual Canal Down21 , mensual
- Síndrome de Down: Vida Adulta, cuatrimestral

PÁGINAS WEB

- www.down21.org
- www.downciclopedia.org
- www.sindromedownvidaadulta.org
- www.DownMediaAlert

Intervenciones en la enfermedad de alzheimer en el síndrome de Down

1. Terapia con anticuerpos monoclonales anti- β -amiloide
2. Nuevas alternativas farmacológicas
3. Intervenciones en el estilo de vida y consecuencias cognitivas

Las Agencias oficiales de Estados Unidos y Europa dieron recientemente su aprobación a la prescripción de dos anticuerpos monoclonales, Lecanemab y Donanemab, en la población general con enfermedad de Alzheimer. Al reducir la carga de la proteína β -amiloide, enlentecen moderadamente el curso de la enfermedad cuando se administran en sus fases iniciales. Pensamos inmediatamente que dispondríamos de un medio para paliar el desarrollo de esta enfermedad en el síndrome de Down. La expectación se vio truncada ante el hecho de que no se permite el empleo de estos productos en las personas con síndrome de Down. El presente Cuaderno tiene como objeto explicar con el mayor detalle, de la mano de los artículos publicados por tres prestigiosos grupos investigadores internacionales, el estado en que se encuentra la terapéutica anti-Alzheimer en el síndrome de Down.

- ¿Por qué se ha prohibido el empleo de esos dos productos en el síndrome de Down?
- ¿Qué nuevos ensayos clínicos y productos, que quizá puedan emplearse en el síndrome de Down, están actualmente en desarrollo?
- ¿Qué valor real, con base en evidencias, pueden tener otras intervenciones que no sean farmacológicas, como son las relacionadas con el estilo de vida, para paliar el desarrollo de la demencia en las personas con síndrome de Down?

Los estudios abordan, además, las dificultades intrínsecas y extrínsecas para incorporar a las personas adultas con síndrome de Down en ensayos clínicos, de por sí, complejos; pero insisten en la necesidad de llevarlos a cabo si no queremos que quede relegado el grupo humano que más lo necesita. Y exponen las adaptaciones y características especiales que tales ensayos deben tener para su mejor y urgente realización.