

# Rehabilitación cognitiva de las personas con síndrome de Down: Perspectivas multidisciplinares de normalización

Por Juan Perera, Jesús Flórez, Jean-Adolphe Rondal

**EN RESUMEN** | Los autores reivindican la necesidad de una intervención específica, rehabilitadora y multidisciplinar de las personas con síndrome de Down, que vaya fundamentada en los recientes avances conseguidos en las áreas de la neuropsicología, la educación, la genética, la bioquímica, la farmacología y la logopedia, que vaya orientada a la normalización parcial de las personas con síndrome de Down, y tenga en cuenta la totalidad del desarrollo, pero sin descartar el criterio de precocidad de forma absoluta. Animan a las asociaciones que defienden y apoyan a las personas con síndrome de Down a que exijan a las instituciones públicas la financiación necesaria para que: 1) se formen profesionales en estas técnicas de rehabilitación, y 2) se garantice el acceso a todas las personas que lo necesitan a estos nuevos programas de normalización. Es algo de interés general, incluso visto desde una perspectiva puramente económica, ya que cuanto más evolucionada y capaz sea una persona con síndrome de Down desde múltiples puntos de vista, más autonomía será y, por tanto, menos costosa para la sociedad. Asimismo las asociaciones deberían orientar y guiar a los padres en su particular aproximación a las nuevas perspectivas terapéuticas.

## J PERERA

Centro Príncipe de Asturias. Universidad de las Islas Baleares. Correo-e: [asnimo@asnimo.com](mailto:asnimo@asnimo.com)

niño o adulto con síndrome de Down al de las personas consideradas intelectualmente normales en nuestras sociedades. En absoluto ignoramos que se observan diferencias individuales significativas entre las personas con trisomía 21. La aproximación a un funcionamiento cognitivo en los límites de lo normal dependerá de las capacidades residuales de cada individuo. Los términos «normalidad, normalización, normal» tendrán aquí que entenderse en su sentido estadístico, y no como una determinada normativa o como la obligación de adaptarse a una norma social. En materia de funcionamiento cognitivo, la normalidad estadística es simplemente el nivel alcanzado por la mayor parte de los sujetos incluidos en un grupo determinado (en este caso la población en general).

## INTRODUCCIÓN

Los importantes avances efectuados en las distintas disciplinas científicas durante los últimos años permiten contemplar la rehabilitación cognitiva de las personas con trisomía 21 (síndrome de Down) de una manera más ambiciosa que en el pasado. Además de la ciertamente indispensable implicación familiar a partir del nacimiento del niño en la atención temprana y de la voluntaria participación de los padres en su rehabilitación, se puede y, en nuestra opinión, se debe promover y generalizar una auténtica intervención rehabilitadora cuyos objetivos sean normalizadores. Entendemos como tal, una intervención provista de los necesarios medios técnicos y cuyo objetivo sea aproximar, tanto como sea posible, el funcionamiento cognitivo del

La cognición es el conjunto de grandes funciones neuropsicológicas que permiten a un individuo adquirir información sobre su medio ambiente e interactuar con su entorno. El mayor problema de la trisomía 21 es el cognitivo. A menudo se habla de deficiencia mental o de discapacidad intelectual. Sin embargo, desde un punto de vista científico, los términos «intelectual» e «inteligencia» no vienen a decir gran cosa, mientras que el término «mental» es demasiado general. La simple noción de inteligencia como algo de lo que alguien podría tener mucho, menos o poco, es una ficción psicométrica basada, desde hace mucho tiempo, en la más que dudosa noción de cociente intelectual (CI), que una cierta psicología descriptiva no acaba de quitarse de encima. Lo que sí existe es un importante número de funciones cognitivas (capacidad de atención, diversas formas de memoria, diversos tipos de razonamiento, tratamiento de la información espacial y temporal, solución de problemas prácticos, lenguaje, aptitud musical, aptitud propioceptiva, intuición y comprensión social, etc.) que sólo están ligeramente relacionadas entre sí.

Conviene destacar que en los síndromes genéticos congénitos de discapacidad intelectual, las limitaciones no desaparecen necesariamente cuando finaliza el desarrollo. Se pueden considerar como sinónimos los términos “intelectual” y “cognitivo”, aunque en nuestra apreciación el término cognitivo es más amplio, menos afianzado en la historia del CI (Cociente Intelectual) y además en línea con las bien denominadas ciencias neurocognitivas. Se considera que la cognición, la conación (motivación, volición) y la personalidad en general son los principales constituyentes de la organización psicológica. Se observa que no hay diferencias fundamentales respecto a la conación y la arquitectura general de la personalidad entre las personas con y sin síndrome de Down. Las diferencias que pudieran manifestarse están más bien vinculadas a los efectos secundarios del síndrome en la evolución psicológica de los individuos. Por esta razón, más que de deficiencia mental o de discapacidad intelectual, resulta preferible hablar de dificultades cognitivas o de discapacidad cognitiva. Son dificultades que aparecen desde el inicio del desarrollo y, a falta de rehabilitación, tienden a mantenerse e incluso a empeorar con la edad. Para decirlo en otros términos, una discapacidad puede ser compensada, una dificultad puede ser total o parcialmente superada, pero una deficiencia hace pensar, por el contrario, en un estado mucho más intangible.

La naturaleza exacta de las dificultades cognitivas varía de un síndrome a otro. Hay una notable diferencia, por ejemplo, entre el síndrome de Down (trisomía 21), el de Williams (causado por la ausencia de al menos 18 genes en uno de los dos cromosomas 7) o el X Frágil (determinado por la mutación nula de un gen —FMR-1 o FMR-2— del cromosoma X). Existe un gran número de síndromes genéticos con discapacidad cognitiva de los que sólo se han comenzado a estudiar sistemáticamente los más frecuentes en nuestros días. Parece que cada síndrome estudiado implica su propio perfil de dificultades cognitivas, es decir una **forma específica de síndrome cognitivo** (1).

Recientes investigaciones especialmente centradas en los aspectos genéticos, farmacológicos, médicos y neurocognitivos del síndrome de Down permiten pensar en potenciar especialmente el tratamiento rehabilitador en las personas con trisomía 21, y particularmente en los niños. Este artículo pretende resumir los datos más importantes y exponer sus correspondientes implicaciones prácticas. Es importante tener en cuenta que sólo se podrá potenciar realmente la intervención rehabilitadora si se cuenta con una colaboración interdisciplinar.

---

## FARMACOTERAPIA COGNITIVA Y BIOQUÍMICA APLICADA

Hace tan solo unos años, las opiniones autorizadas en la materia coincidían en que, charlatanerías aparte (y sin duda las ha habido), no se había podido demostrar la existencia de moléculas realmente capaces de mejorar el desarrollo y el funcionamiento cognitivo de las personas con trisomía 21. La situación es distinta hoy en día. Porque se ha iniciado la era en la que, por fin, se puede analizar con base científica firme la acción de fármacos que hayan de resultar beneficiosos para las personas con síndrome de Down. Eso se ha conseguido gracias a que: a)

se han racionalizado los objetivos y se han sentado las bases metodológicas de un buen ensayo clínico, con capacidad probatoria, y b) existen modelos animales suficientemente validados para probar primero en ellos los posibles efectos de un fármaco determinado.

Obviamente, la moderna investigación parte del dato fundamental de que el síndrome de Down es consecuencia del desequilibrio orgánico debido a la existencia del cromosoma 21. Los modelos animales de que disponemos son modelos de ratón (murinos), de dos categorías (2):

### 1. El ratón transgénico:

- Posee tres copias de un gen (generalmente sólo uno) presente en el cromosoma 21 humano, pero (y eso es una limitación) actúa en un ambiente genético disómico, normal.
- Supone el aumento de expresión limitado a un único gen.
- Facilita el análisis-disección de las acciones propias de ese particular gen.
- Se han estudiado varios modelos transgénicos, a modo de ejemplo: DYRK1A, SIM2, DSCAM y KCNJ6.

### 2. El ratón trisómico:

- Presenta tres copias de determinados segmentos cromosómicos del ratón que son sinténicos al cromosoma 21 humano.
- Permite el análisis de la compleja biología fenotípica y de los efectos derivados del aumento de dosis de regiones cromosómicas específicas.
- Facilita el estudio de la eficacia de tratamientos potenciales y de la corrección de dosis génica en un ambiente genético trisómico, más próximo por tanto al ambiente de la trisomía 21.
- Son ya varios los modelos trisómicos: El cromosoma humano 21 participa de una sintenia conservada con regiones ortólogas de tres cromosomas murinos, el 10, el 16 y el 17. El que más genes propios del 21 humano posee es el cromosoma 16, por lo que la mayoría de los modelos se basan en la trisomía parcial del cromosoma 16. Los dos primeros modelos producidos fueron el ratón Ts65Dn y el Ts1Cje, que tenían duplicaciones de partes del Mmu16 ortólogas a dicho cromosoma. Ambos modelos muestran bastantes de los rasgos del síndrome de Down, incluidas las dificultades de aprendizaje, por lo que han sido utilizadas para restringir la búsqueda de genes dosis-sensibles. Más recientemente, se ha obtenido el ratón Ts1Rhr que lleva una duplicación de la región del Mmu16 que es ortóloga a la de la llamada región crítica del síndrome de Down, y por tanto es trisómica para 33 genes ortólogos del cromosoma 21, mientras que el ratón 'triple trisómico' Dp(10)1Yey;Dp(16)1Yey;Dp(17)1Yey tiene duplicaciones del Mmu10, Mmu16 y Mmu17, originando una trisomía para todos los 250 genes de ratón que son ortólogos con los genes de dicho cromosoma. Esta última cepa es el modelo de síndrome de Down más completo del que disponemos actualmente.

---

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

Las estrategias terapéuticas que más relieve han cobrado hasta la fecha han seguido diversos caminos (3). Son de destacar los siguientes.

### 1. Recuperar o normalizar características funcionales que se han ido mostrando alteradas en el síndrome de Down, como consecuencia de la acción perturbadora de la trisomía 21.

Es decir, se actúa sobre lo que podríamos denominar el resultado final de toda una cadena de eventos o circunstancias que terminan por constituir una alteración. La acción terapéutica trata de restaurar esa alteración y, lógicamente, de evitar que, a partir de la acción terapéutica, progrese. En este caso, no se discute qué genes son los responsables. Se aborda el resultado final de su acción desequilibrada.



El ejemplo más significativo de esta estrategia consiste en manipular diversos neurotransmisores cerebrales que se encuentran alterados en el síndrome de Down. Esto se ha realizado en ratones trisómicos.

- a) Incrementar la actividad de la **noradrenalina**. Como la noradrenalina no atraviesa la barrera hematoencefálica (el paso de la sangre al cerebro), se ha tratado de aumentar su presencia mediante la administración de *dihidroxifenilserina* (L-DOPS) o mediante un estimulante adrenérgico  $\beta_1$  (xamoterol), o  $\beta_2$  (formoterol) en ratones trisómicos. Los estudios han mostrado cierta eficacia en el modelo trisómico pero no se ha comprobado todavía en la especie humana.
- b) Incrementar la actividad de la **acetilcolina** que aparece disminuida conforme avanza la edad de las personas con síndrome de Down, mediante inhibidores de la enzima que la destruye, la acetilcolinesterasa, en especial el *donepezilo* y la *rivastigmina*. Se pretende con ello mantener y alargar la acción de la acetilcolina, que desempeña un importante papel en la activación del córtex, en el aprendizaje, la memorización y el control de la atención. El donepezilo en ratones trisómicos adultos no mostró mejoría alguna de la cognición ni otras funciones neurales; ensayada a fondo en personas con síndrome de Down de diversas edades (desde niños a adultos), los resultados han sido poco constantes y poco convincentes.
- c) La manipulación de la actividad del **glutamato**, mediante la memantina; en ratones trisómicos mostró efectos positivos sobre el sistema nervioso central pero en adultos con síndrome de Down mayores de 40 años, sus resultados son ambiguos. Sigue siendo estudiada.
- d) Se ha comprobado que en ciertos núcleos del cerebro del síndrome de Down y en los ratones trisómicos existe un predominio de la función transmitida por el neurotransmisor **ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)**, que ejerce un exceso de actividad inhibitoria sobre ciertas funciones cerebrales relacionadas con la cognición. Se ha estudiado en ratones trisómicos la acción de un producto sintetizado por los laboratorios Roche, el RO4938581, que modula la acción del GABA sobre su receptor  $GABA_A$  evitando de este modo su activación; es decir, consigue reducir el exceso de acción GABA en sitios específicos del cerebro. La administración crónica de este producto consiguió varios efectos beneficiosos: mejorar la actividad funcional cognitiva, facilitar la transmisión nerviosa a largo plazo,

activar la síntesis de neuronas e impedir el declive del número de neuronas colinérgicas (4). Como consecuencia de estos resultados, los Laboratorios Roche han iniciado este año la fase piloto de un ensayo clínico plurinacional sobre una molécula parecida a la utilizada en los ratones.

## **2. Demostrada la participación de la sobreexpresión de un determinado gen del cromosoma 21 en la disfunción cerebral del síndrome de Down, se trataría de controlar o revertir, al menos parcialmente, su acción mediante la administración de un agente que inhiba la actividad de dicho gen.**

Es decir, aquí se trata de actuar “en el origen”. ¿Es posible encontrar ese gen?

La hipótesis prevalente para explicar las causas genéticas responsables de la patología síndrome de Down es que los fenotipos individuales están causados por una copia extra de uno o más de los aproximadamente 500 genes presentes en el cromosoma 21. Algunos de estos genes son sensibles a la dosis, es decir, cuanto más copias hay de ese gen mayor es su actividad (en adelante: genes dosis-sensibles); se está haciendo un enorme esfuerzo para identificar los genes dosis-sensibles responsables de cada uno de los fenotipos propios del síndrome de Down. Se confía que la identificación de tales genes nos llevará a comprender mejor los mecanismos moleculares que subyacen en la presencia de estas patologías, y que eso nos permitirá encontrar una mejor terapéutica.

La realidad es complicada. Los estudios en personas con trisomía parcial del cromosoma 21 demostraron que son múltiples sus regiones que contribuyen al déficit cognitivo, lo que indica que son varios los genes y las vías implicadas en este particular fenotipo. Y ciertamente, algunos de estos genes no se encuentran en la que se denominó “región crítica del cromosoma 21” (DSCR). Los resultados que asociaron la trisomía de la DSCR con los defectos neurológicos fueron incompletos y ambiguos. Estudios de cromosomas humanos con trisomía parcial han demostrado que no es imprescindible que haya tres copias de la región DSCR para que aparezca discapacidad intelectual, aunque los datos no excluyen la posibilidad de que esa región contribuya al fenotipo. Del mismo modo, los análisis de los modelos animales con o sin tres copias del DSCR muestran que la trisomía de esta región es necesaria pero no suficiente para producir una alteración de la memoria visoespacial. En conjunto, puede afirmarse que varios genes de la región DSCR, en combinación con otros que **no** se encuentran en dicha región, parecen contribuir en mayor o menor grado al fenotipo cerebral responsable. De los genes de la región DSCR, se han estudiado varios, por ejemplo DYRK1A, SIM2, DSCAM y KCNJ6.

Por consiguiente, la compleja alteración cerebral manifestada en el síndrome de Down no es el resultado de la perturbación de un único gen sino de varios. Ahora bien, si al menos sabemos de algunos genes “dosis-sensibles” que tengan un papel relevante, el controlarlos o “normalizarlos” siempre significará un beneficio. Tal puede ser el caso del gen DYRK1A: su control mediante alguna sustancia en modelos trisómicos y transgénicos ha dado resultados lo suficientemente visibles como para justificar su ensayo clínico en seres humanos.

Un trabajo experimental realizado hace ya varios años por Jean-Maurice Delabar (Universidad París-Diderot) puso de manifiesto las propiedades terapéuticas de una molécula que forma parte de la composición del polifenol del té verde, la epigallocatequina galato (EGCG) (5). Esta sustancia inhibe la enzima codificada por el gen DYRK1A. Posee la cualidad de reducir significativamente los efectos patológicos de la superproducción enzimática determinada por la triplicación de este gen que se encuentra en la zona crítica de la trisomía 21 y que desempeña un papel destacado en el desarrollo cerebral. Los ratones jóvenes tratados muestran una cerebrogénesis mucho menos alterada que las de sus análogos no tratados, y próxima a la de los ratones no trisómicos 21. En el plano neurocomportamental se ponen de manifiesto unos beneficios significativos en materia de aprendizaje y memorización.

La EGCG está siendo probado con éxito en un grupo de adolescentes con trisomía 21 estándar, en el Centro de Regulación Genómica de Barcelona (Mara Dierssen y Rafael de la Torre). Los resultados son prometedores en algún aspecto relacionado con la psicomotricidad y la

memoria, pero están pendientes de confirmación. La molécula EGCG es natural, administrable por vía oral y no implica ningún efecto secundario negativo. Se está llevando a cabo en Francia (Saint Etienne, Lyon, Montpellier, Niza, Toulouse y Burdeos) una réplica del experimento catalán con la participación de 140 adultos con trisomía 21 estándar y edades comprendidas entre los 18 y 32 años. J. M. Delabar sugiere (comunicación personal) comenzar administrándole al niño una dosis apropiada de EGCG (10 mg/kg), ya sea un extracto puro (tipo DSM, Teavigo), ya sea un extracto descafeinado (extracto de té Mega Green).

En el mismo sentido, aunque estrictamente se trata de hablar de bioquímica aplicada, indicaremos qué interés tiene facilitar complementos metabólicos a las personas con síndrome de Down, empezando por los niños.

Es preciso saber que la patología de estas personas tiene como consecuencia una reducción de la producción de ciertos nutrientes importantes para el desarrollo cerebral, como la colina, el litio y la vitamina E. Ésta última tiene la propiedad de reducir el “estrés oxidativo” y los niveles demasiado elevados de inositol en el cerebro de las personas con trisomía 21. La colina, en combinación con el ácido acético, produce el neurotransmisor acetilcolina.

Se entiende como estrés oxidativo la agresión química producida por el exceso de moléculas tóxicas (radicales libres; por ejemplo, el peróxido de hidrógeno H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> se descompone al contacto con el hierro en dos radicales hidroxilos OH<sup>-</sup>). Esta agresión afecta a las proteínas, los lípidos, los azúcares, el ácido desoxirribonucleico, las membranas celulares y las células propiamente dichas. El estrés oxidativo constituye la principal causa de envejecimiento. El inositol es una molécula orgánica (carbono + 6 grupos hidroxilos) denominada autovitamina B7, implicada en la mediación sináptica entre neuronas.

La investigación ACTHYF, efectuada en el Instituto de Investigación de la Fundación Lejeune, intenta confirmar los efectos positivos del ácido folínico (el metabolito activo del ácido fólico, una molécula emparentada con la vitamina B9) sobre el desarrollo psicomotor de niños de 6 a 18 meses complementado con hormona tiroidea.

---

## EPIGENÉTICA MOLECULAR

Estamos asistiendo desde hace poco a los primeros pasos de la terapia epigenética aplicada al síndrome de Down. Epigenética significa “más allá de los genes” o “sobre los genes mismos”, haciendo referencia a sus mecanismos reguladores y a los productos proteínicos de su actividad.

Nuestra visión de los mecanismos que subyacen en el síndrome de Down ha evolucionado de forma radical. Nos damos cuenta ahora de que el desarrollo del cerebro y la cognición en este trastorno se encuentra alterado no sólo por la sobreexpresión de genes específicos sensibles a la dosis sino también por la desregulación de elementos genéticos no codificadores, por la expresión anormal de genes que no pertenecen al cromosoma 21, y por un conjunto de influencias epigenéticas. En esta última década, se ha prestado creciente atención a explorar de qué manera este otro código oculto en el genoma contribuye al síndrome de Down (6).

Es importante considerar que los cambios provocados por la trisomía en los niveles de proteínas codificadas por el cromosoma 21 ejercen efectos muy extensos mediante la promoción o inhibición de genes que pueden ser ajenos a dicho cromosoma: es decir, en el síndrome de Down aparecen también muestras de alteración en la acción de genes que no son del cromosoma 21, lo que hace más difícil el análisis.

Pero, además, existen alteraciones en el número de copias de elementos genómicos funcionales, no-tradicionales, como son los microARNs, los cuales provocan una represión inadecuada de específicas proteínas diana dependientes de genes de otros cromosomas, que van asociadas a fenotipos específicos visibles en el síndrome de Down. Además, aunque no menos importante, los mecanismos epigenéticos podrían también provocar cambios estables en la función cerebral del síndrome de Down. Y por último, algunos datos sugieren que fenotipos específicos vinculados con el síndrome de Down podrían ser explicados por una modificación de la arquitectura de la cromatina dentro del núcleo.



La aplicación estratégica de la terapia epigenética sobre la trisomía 21 consiste en identificar la o las moléculas capaces de neutralizar los efectos patológicos de la sobreproducción génica de cada uno de los genes triplicados implicados en la sintomatología del síndrome. En este contexto, resulta sumamente útil disponer de los modelos animales murinos de la trisomía 21, antes mencionados, para ver en qué grado se puede influir tanto sobre genes específicos como sobre los diversos factores epigenéticos.

No podemos dejar de mencionar el último descubrimiento que ha mostrado cómo un gen concreto del cromosoma X, el XIST, es capaz de silenciar *in vitro* un cromosoma 21 completo en células madre con trisomía 21 (derivadas de una persona con síndrome de Down) (7). Sin duda, en los próximos años seremos testigos de aportaciones biomédicas excepcionales que han de influir muy positivamente sobre las diversas alteraciones patológicas que forman parte del síndrome de Down.

---

## ATENCIÓN TEMPRANA

Desde la década de 1970 se sabe que una atención temprana que suponga enriquecer el medio educativo de los niños con síndrome de Down adaptado a su capacidad, tiene efectos muy positivos sobre su desarrollo neuropsicológico. Esta relación de causa y efecto se ve confirmada hoy en día por experiencias de enriquecimiento medioambiental y de estímulo realizadas sobre ratones transgénicos. Estos trabajos documentan que los animales criados desde su nacimiento en condiciones experimentales estimulantes (entorno enriquecido, más objetos a descubrir, mayores estímulos físicos y sociales) tienen mejor desarrollo psicobiológico (8).

Resulta por eso importante seguir actuando en esta línea con los niños con síndrome de Down, así como, en nuestra opinión, ir más allá del enriquecimiento medioambiental dirigiéndonos a una verdadera intervención con fines terapéuticos.

---

## INTERVENCIÓN COGNITIVA

Debe atender en primer lugar a la optimización de la **comunicación lingüística** y de las **capacidades memorísticas**. Estas dos funciones neuropsicológicas son las más determinantes de la discapacidad intelectual de las personas con trisomía 21. Disponemos, a estos efectos, de una tecnología de eficacia demostrada en las numerosas investigaciones que se han realizado en los últimos años.

---

## REHABILITACIÓN LINGÜÍSTICA

Lo que sigue hace referencia al lenguaje entendido literalmente y no a la reeducación logopédica del habla, actualmente bien desarrollada y que no necesita de un análisis pormenorizado en el presente trabajo (9). Haremos hincapié, sin embargo, en la diferencia entre habla y lenguaje, que pese a ser evidente es, tal vez, obviada en la rehabilitación. El habla, recordemos, concierne a la realización «mecánica» de la producción lingüística, es decir la realización concreta de



los sonidos particulares (fonemas) que constituyen el arsenal fonético propio del idioma valiéndose del soplo pulmonar y de los órganos fonadores (laringe, faringe, boca, nariz). La rehabilitación articuladora o la coarticuladora (el encadenamiento ordenado de fonemas para formar palabras) no bastan por sí mismas para activar u optimizar el funcionamiento del lenguaje (en el sentido literal). Se necesita para ello un tratamiento específico (véase más abajo) que actúe sobre los distintos componentes del sistema lingüístico (principalmente vocabulario y morfosintaxis).

Se puede mejorar especialmente el lenguaje de los niños con síndrome de Down siempre que la intervención sea sistemática y periódica. Al contrario de lo que pueda creerse, los primeros meses y el primer año de vida son períodos relevantes para el posterior desarrollo lingüístico. Varias investigaciones recientes sugieren que el tiempo de reacción a los estímulos sonoros complejos de los bebés con síndrome de Down es muy largo, y que dichos bebés se distraen con facilidad. Se ha observado, igualmente, que un alto porcentaje de niños (y adultos) con trisomía 21 presenta una lateralización cerebral anormal de los centros de control lingüístico. El hemisferio cerebral derecho, que por naturaleza no está predeterminado a ocuparse del lenguaje, parece hallarse más implicado en la recepción de estímulos lingüísticos de lo que sucede en los individuos sin trisomía 21. A estos datos se suman otros bien conocidos sobre las deficiencias sensoriales auditivas que se dan en al menos un 25% de los niños con trisomía 21, deficiencias casi siempre leves o moderadas, aunque suficientes para perjudicar la recepción de información auditiva.

Como consecuencia de esto creemos que a menudo está indicada una **intervención prelingüística** sobre los bebés con trisomía 21. Consiste en intensificar las interacciones vocales y verbales naturales con el niño, tanto cuantitativa (al menos durante media hora al día) como cualitativamente (ralentizando la elocución pero sin modificar la prosodia natural -entonación, acentuación-aunque sí la altura tonal), pues a poco que supere lo normal contribuye poderosamente a atraer la atención del niño. En los casos de hipotonía grave de las estructuras orofaciales (con maloclusión bucal y protrusión lingual) es aconsejable recurrir a la técnica de la placa palatal (un dispositivo situado bajo la lengua, a veces unido a una sujeción labial) desarrollada por Castillo-Morales (1991) y De Andrade (2008) (10) y que permite tonificar la musculatura lingual y bucal a lo largo de varios meses durante varias horas al día, sin especial perjuicio para el niño.

El siguiente objetivo es promover el **desarrollo del vocabulario convencional**, evidentemente indispensable para toda comunicación referencial. Son técnicas bien conocidas. Se trata de un aprendizaje asociativo (significante-referente) mediatizado por diversas estrategias cognitivas que permiten construir el o los conceptos que forman el significado. Estas estrategias han sido objeto de estudio durante los últimos años (por ejemplo, la estrategia denominada «del objeto entero» -salvo cuando se indique lo contrario, se considerará que cada etiqueta léxica corresponde, durante un primer análisis, a un objeto entero y no a una de sus partes o características-, el principio de exclusividad —un nombre corresponde a una única categoría léxica—, la función del objeto, su forma, etc.). Se trata de estrategias susceptibles de enseñanza y adopción y que facilitan notablemente el aprendizaje léxico (11).

Es igualmente recomendable al inicio del desarrollo del vocabulario hacer uso de una doble

aportación: el terapeuta emite una palabra a la vez que realiza el gesto icónico que la representa (lo mismo harán los padres que aceptan ayudar al niño pequeño de esta forma). Los gestos, que el niño produce en este estado con mayor facilidad que las palabras (motricidad muy fina), irán dando paso gradualmente a la producción de las palabras, hasta que pueda desear los gestos. El abandono espontáneo de la gesticulación tiene lugar en cuanto la palabra lleva la delantera.

Cuando el niño con síndrome de Down posee un registro productivo de más de cincuenta palabras, procede pasar al modelado de reglas gramaticales. Ciertos aspectos de estas reglas resultan especialmente problemáticos para el niño con trisomía 21, situación que puede prolongarse en el adolescente y el adulto. Se trata de lo que técnicamente se denomina morfosintaxis. La sintaxis especifica la organización secuencial de los enunciados. Las personas con síndrome de Down respetan generalmente el orden básico de las palabras de la lengua. En consecuencia, la construcción de oraciones más extensas y elaboradas (interrogativas, subordinadas) a menudo sigue resultando difícil, y dudan sobre su organización interna. La morfología denominada gramatical, es decir, las marcas de género y de número, la concordancia gramatical verbo-sujeto, sujeto-atributo, epíteto-nombre, la indicación del tiempo, etc., es particularmente delicada y arbitraria en nuestros idiomas. Estas marcas pueden estar parcialmente ausentes o permanecer inestables en las personas con síndrome de Down. Se pueden tratar las dificultades morfosintácticas mediante un entrenamiento apropiado a partir del sentido de los enunciados y así mostrar y, seguidamente, automatizar el uso de patrones secuenciales y marcas gramaticales (12).

---

## REHABILITACIÓN DE LA MEMORIA

Por lo que se refiere a la capacidad memorística, conviene distinguir, para empezar entre el subsistema *auditivo-vocal* (por el cual pasa toda la información verbal) y el *subsistema viso-espacial*. El primero se halla anormalmente limitado en las personas con síndrome de Down. El segundo está parcialmente conservado en estas personas. No nos ocuparemos de éste en lo que sigue.

Es igualmente importante diferenciar entre **memoria explícita** (consciente, voluntaria) y **memoria implícita** (inconsciente, involuntaria). No se trata en absoluto de una distinción meramente académica, ya que hoy en día sabemos que las estructuras cerebrales que sirven de sustrato a cada una de estas grandes memorias discrepan en cuanto a localización y *modus operandi* (13).

### Memoria explícita

Todo aprendizaje explícito pasa, necesariamente, por la memoria explícita a corto plazo. La memoria a corto plazo *auditivo-vocal* es un canal de entrada con capacidad limitada de información *vocal/verbal* en el cerebro de las personas. Puede contener hasta ocho o diez elementos de información. Podemos, por norma general, mantener estos elementos de información «vivos» durante dos a tres segundos; tras lo cual esta información es o bien eliminada o bien transferida a la memoria a largo plazo, con lo cual el canal de entrada queda nuevamente disponible para la entrada de nueva información. Sin embargo, es posible incrementar considerablemente la capacidad de memoria a corto plazo recurriendo a las relaciones de sentido, regularidad e incluso de analogía (que provienen necesariamente de la memoria a largo plazo) entre los elementos de información. Por ejemplo, retener una oración larga valiéndose de las relaciones de sentido entre las palabras y de los dispositivos gramaticales obligatorios de la lengua. Asimismo, es posible prolongar los segundos de vida de la información entrante mediante la repetición de la misma. El habla interior suele ser sumamente útil desde este punto de vista.

El registro *auditivo-vocal* es casi siempre el mayor déficit de los niños con síndrome de Down. Sin una intervención particular, buena parte de este déficit subsiste durante toda su existencia. No sólo resulta problemática su capacidad de retención sino también las estrategias de conservación y amplificación de la información entrante.

Las técnicas experimentadas con éxito durante los últimos años permiten mejorar notablemente el funcionamiento de la memoria auditivo-vocal a corto plazo ya desde una edad temprana. Consisten, esencialmente, en dos operaciones que, bien realizadas, suponen varios meses de trabajo a razón de varias decenas de minutos cada semana. Se trata, fundamentalmente, de: (1) aumentar la capacidad de retención mediante ejercicios consistentes, por ejemplo, en relacionar inmediatamente y después con una ligera demora unas series cada vez más largas de palabras; y (2) favorecer el uso por parte del niño y el adolescente de la rememoración verbal (en voz alta, después en voz baja y como susurro, y finalmente como habla interior) (14).

### Memoria implícita

La mayor parte de las investigaciones de neuropsicología cognitiva desarrolladas durante cincuenta años se han centrado en la memoria explícita, pues, como se ha indicado, resulta particularmente relevante en el aprendizaje dirigido. Sin embargo, actualmente se tiende a pensar que el papel de la memoria implícita en nuestra memorización es, de hecho, más importante que el desempeñado por la explícita. Es algo fácil de entender. Mientras que la memoria explícita se halla vinculada a un contexto de conciencia y de voluntad, la implícita interviene prácticamente todo el tiempo, e incluso subliminalmente en un contexto de aprendizaje explícito. Desgraciadamente, ya que por definición es más difícil profundizar en la memoria implícita que en la explícita, hasta hace unos años se había estudiado mucho menos.

El dominio del desarrollo lingüístico está particularmente vinculado, en condiciones naturales, a la memorización implícita. Buena parte del aprendizaje lingüístico es de naturaleza implícita. Los sonidos del habla, los términos del vocabulario, la práctica social del lenguaje, las reglas secuenciales y las marcas morfológicas gramaticales se aprenden, en su mayor parte, de forma inconsciente e involuntaria, incluso en el caso de intervenir ocasionalmente algunos episodios de aprendizaje dirigido (por ejemplo, especificaciones léxicas, feedback gramatical por parte de los padres, precisiones sobre los usos sociales apropiados) y sin descartar posibles reflexiones conscientes (casi siempre parciales entre los no especializados en este dominio). Sin duda, el aprendizaje escolar de la lengua es explícito, pero se da en el niño de desarrollo normal bastante después del aprendizaje esencial en la ontogénesis lingüística.

La literatura especializada se ha planteado recientemente la cuestión del aprendizaje implícito del lenguaje y, en particular, de sus aspectos morfosintácticos (15). Respecto al niño que presenta retraso en el desarrollo cognitivo, como es el caso del síndrome de Down, el problema persiste. Pensamos (16) que las limitaciones morfosintácticas que se observan habitualmente (17) en las personas con trisomía 21 vienen determinadas en buena parte por un desarrollo incompleto de ciertas regiones cerebrales especializadas (específicamente, el área de Broca en el córtex frontal, el plano temporal que incluye una parte del área de Wernike, el neocerebro y los ganglios de la base del cerebro). Estas estructuras también participan en los aprendizajes implícitos denominados procesales, que se refieren a habilidades determinadas, especialmente en los de naturaleza secuencial. Sin extendernos más aquí sobre los aspectos teóricos de este difícil problema, consideraremos sus diversas implicaciones sobre las intervenciones rehabilitadoras a desarrollar en niños y adolescentes en materia de morfosintaxis.

En primer lugar, está claro que el aprendizaje explícito de las reglas morfosintácticas puede y debe seguir realizándose, incluso si no se corresponde con la forma natural de aprender estas reglas durante el desarrollo (la cual, como se ha indicado, es principalmente implícita). Se trata, entonces, de una prótesis, consecuentemente artificial. Lo importante es que al menos pueda tener un funcionamiento mínimo. Pero también podemos intentar movilizar, de forma paralela, los recursos, por limitados que sean, de las personas con trisomía 21 (18) a fin de favorecer el aprendizaje implícito. Para esto y,

en consecuencia, intentando la «naturalización» del enfoque terapéutico en materia de morfosintaxis, se tratará de seguir los siguientes principios (detallados en la obra citada en la nota): (1) durante la práctica se evitará toda referencia a cualquier noción metalingüística (nombres, verbos, sujeto, etc.); (2) se relacionarán sistemáticamente las categorías semánticas (agente, acción, posesión, localización, calificación, etc.) con la organización secuencial de los enunciados de la lengua; (3) el terapeuta intentará reducir tanto como sea posible la «carga» depositada sobre el sistema procedimental del alumno, concretamente, mediante la subdivisión de las secuencias compuestas de palabras en sus componentes principales y recombinaando gradualmente estas últimas en secuencias más amplias; (4) el ritmo del lenguaje con que el terapeuta se dirige al alumno se ralentizará tanto como sea necesario, según su nivel funcional, se alargarán las pausas naturales entre las partes de los enunciados y se exagerarán las curvas de entonación, al menos al principio del tratamiento, de modo que la organización secuencial y las marcas morfosintácticas queden claramente expuestas; (5) se intentará construir repertorios paradigmáticos (es decir, secuencias formalmente equivalentes de palabras, grupos de palabras y oraciones, pero con distintos significados) a fin de potenciar la capacidad productiva del alumno; y (6) sobre todo al principio del tratamiento y/o con los alumnos más jóvenes o menos capaces, se aumentará sensiblemente la intensidad de los estímulos sonoros, de modo que queden compensadas las posibles deficiencias auditivas de algunos de los alumnos con trisomía 21.

Aprovechando que en las personas con síndrome de Down la memoria viso-espacial a corto plazo es habitualmente superior a la auditivo-vocal, puede resultar provechosa una exposición precoz al lenguaje escrito (haciendo uso de un ordenador en la misma) para así mostrar por escrito la organización secuencial básica de los enunciados y las marcas morfosintácticas, tan efímeras en el lenguaje oral.

Por último, tomando todas las precauciones médicas, es posible que un tratamiento farmacológico específico pueda, asimismo, colaborar en el aprendizaje procesal implícito, al favorecer notablemente los procesos atencionales. Así, podría resultar indicada como coadyuvante (19) una intervención dopaminérgica (dopamina, noradrenalina) y colinérgica (donepezilo, rivastigmina), al incrementar el funcionamiento de ciertos neurotransmisores cerebrales implicados en el sistema de memoria procesal implícita y en los circuitos auditivos de detección y de focalización sobre los estímulos auditivos.



## CONCLUSIÓN

Hoy en día podemos pensar en una intervención específica, rehabilitadora y multidisciplinar (farmacológica, bioquímica, epigenética, neuropsicológica y logopédica) orientada a la normalización parcial de las personas con síndrome de Down, teniendo en cuenta la totalidad del desarrollo, pero sin descartar el criterio de precocidad de forma absoluta. El enfoque que hemos definido a grandes trazos hasta aquí, sin duda, está sujeto a revisión y confirmación durante los próximos años, según avancen las investigaciones fundamentales y aplicadas.

Animamos a las asociaciones que defienden y apoyan a las personas con síndrome de Down a que exijan a las instituciones públicas la financiación necesaria para que: 1) se formen profesionales en estas técnicas de rehabilitación, y 2) se garantice el acceso a todas las personas que lo necesitan a estos nuevos programas de normalización. Es algo de interés general, incluso visto desde una perspectiva puramente económica, ya que cuanto más evolucionada y capaz sea una persona con síndrome de Down desde

múltiples puntos de vista, más autónoma será y, por tanto, menos costosa para la sociedad. Asimismo las asociaciones deberían orientar y guiar a los padres en su particular aproximación a las nuevas perspectivas terapéuticas.

- 
- (1) Véase J.A. Rondal, *Psycholinguistique du handicap mental*, Marsella, Solal, 2009, y J.A. Rondal & J. Perera (bajo la dirección de), *Down syndrome. Neurobehavioural specificity*, Chichester, Reino Unido: Wiley, 2006, para más detalles sobre este concepto y sus implicaciones en el campo de la discapacidad cognitiva.
- (2) Véase una completa revisión en: Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. *Mouse models of Down syndrome as a tool to unravel the causes of mental disabilities*. *Neural Plasticity*, 2012, 2012:584071. doi: 10.1155/2012/584071. Epub 2012 May 22.
- (3) Costa ACS, Scott-McKean JJ. *Prospects for improving brain function in individuals with Down syndrome*. *CNS Drugs* 2013; 27:679-702.
- (4) Martínez-Cué C, Martínez P, Rueda N, Vidal R, García S, Vidal V, Corrales A, Montero JA, Pazos A, Flórez J, Gasser R, Thomas AW, Honer M, Knoflach F, Trejo JL, Wettstein JG, Hernández M-C. *Reducing GABA<sub>A</sub>  $\alpha$ 5 receptor-mediated inhibition rescues functional and neuromorphological deficits in a mouse model of Down syndrome*. *J Neurosciences* 2013; 33:3953-3966.
- (5) Guedj F, Sébriè C, Rivals I, Ledru A, Paly E, Bizot JC, Smith D, Rubin E, Gillet B, Arbonés M, Delabar JM. *Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of Dyrk1A*. *PLoS One* (Feb 2009), vol 4(2), e4606.
- (6) Dierssen M. *Down syndrome: the brain in trisomic mode*. *Nature Reviews, Neuroscience* 2012; 13:844-858.
- (7) Jiang J, Jing Y, Cost GJ, Chiang J-C, Kolpa HJ, Cotton AM, Carone DM, Carone BR, Shivak DA et al. *Translating dosage compensation to trisomy 21*. *Nature* (e-pub julio 2013), doi: 10.1038/nature12394.
- (8) Para más detalles, véase el capítulo «*Brain plasticity and environmental enrichment in Ts65Dn mice, an animal model for Down syndrome*» firmado por A. Golabek et al., en la obra colectiva «*Neurocognitive rehabilitation of Down syndrome. The early years*» dirigida por J.A. Rondal, J. Perera & D. Spiker, Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2011, pp. 71-84.
- (9) Para una relación útil, consúltese el capítulo «*Speech perception, stimulation, and phonological development*» escrito por M. Pettinato, en la obra colectiva «*Neurocognitive rehabilitation of Down syndrome. The early years*» dirigida por J.A. Rondal, J. Perera & D. Spiker, Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2011, pp. 182-190. Este capítulo incluye por otra parte, como sugiere su título, una interesante discusión sobre los medios prácticos para favorecer la percepción del habla, percepción que frecuentemente resulta problemática en los bebés con trisomía 21.
- (10) Castillo-Morales, R., *Die orofaziale Regulationstherapie*, Munich, Pflaum, 1991). De Andrade, D., Tavares, B., Rebelo, P., Palha, M. & Tavares, M., «*Placa modificada para tratamiento de hipotonía oro-muscular en crianças com idade compreendida entre os 2 meses e os 2 anos*», *Orthodontia*, 1998, 3, 111-117.
- (11) Véase al respecto el resumen de C. Mervis & A. Becerra, *Lexical development and intervention*, en la obra *Speech and language intervention in Down syndrome*, dirigida por J.A. Rondal & S. Buckley, Londres, Reino Unido: Wiley, 2003, pp. 63-85.
- (12) Para más información sobre el proceso de rehabilitación, véase el capítulo «*Morphosyntactic training and intervention*» (J.A. Rondal), en la obra «*Speech and language intervention in Down syndrome*» (bajo la dirección de J.A. Rondal & S. Buckley), Londres, Reino Unido: Whurr, 2003, pp. 86-97.
- (13) Cf. J.A. Rondal, *Psycholinguistique du handicap mental*, Paris: De Boeck-Solal, 2012.
- (14) Véase el capítulo firmado por F. Conners, «*Phonological working memory difficulty and related interventions*», en la obra dirigida por J.A. Rondal & S. Buckley, *Speech and language intervention in Down syndrome*, Londres, Reino Unido: Whurr, 2003, pp. 31-48.
- (15) Ver, por ejemplo, J.A. Rondal, «*L'apprentissage implicite du langage*», Wavre, Bélgica, Mardaga, 2011.
- (16) Ver el capítulo «*Morphosyntactic difficulties and rehabilitation in persons with Down syndrome*» (J.A. Rondal & G.M. Guazzo) en la obra «*International review of research in developmental disabilities*», dirigida por R. Hodapp, Nueva York: Elsevier, 2012, volumen N° 42, pp.85-107.
- (17) Con notables excepciones a pesar de todo, desgraciadamente muy escasas (cf. J.A. Rondal, «*Exceptional language development in Down syndrome*», New York: Cambridge University Press, 1995; et J.A. Rondal, «*Atypical language development in individuals with mental retardation. Theoretical implications*», en la obra «*International review of research in mental retardation*», dirigida por L. Abbeduto, Nueva York: Academic Press, 2003, volumen 27, pp. 281-308
- (18) Véase especialmente la contribución de S. Vicari & D. Menghini, «*Memory development and learning*», en la obra colectiva «*Neurocognitive rehabilitation of Down syndrome. The early years*», dirigida por J.A. Rondal, J. Perera & D. Spiker, Cambridge, Reino Unido: Cambridge University Press, 2012, pp. 164-174.
- (19) Para conocer unas sugerencias empíricas en este sentido, véanse: E. Pekkonen et al., «*Delayed auditory processing underlying stimulus detection in Down syndrome*», *NeuroImage*, 2007 35, 1547-1550; M. Ullman & E. Pierpont, «*Specific language impairment is not specific to language*», *Cortex*, en prensa.