



Fundamentos de una terapéutica racional en el síndrome de down

Florez, J. Universidad de Cantabria y Fundación Iberoamericana Down21, florezi@unican.es

El término **terapéutica** comprende mucho más que la aplicación de unos medicamentos, por más que en los últimos 5 años se haya extendido el interés por ensayar y utilizar fármacos que puedan ser útiles para mejorar determinados aspectos de las personas con síndrome de Down, al amparo de las aportaciones de la moderna investigación neurobiológica en los modelos animales. Tan racional es la terapéutica que atiende a mejorar mediante diversas estrategias educativas los síntomas o fenotipo propio de una determinada discapacidad intelectual, como lo es la que atiende a la causa biológica primaria que la origina.

En el síndrome de Down, la causa primaria es compleja. Porque si bien conocemos muy bien el origen, la presencia de un cromosoma 21 extra o parte de él, son más de 500 los genes que ofrecen tres copias en lugar de dos, con el agravante de que su excesiva presencia en el genoma repercute en cambios sustanciales en la expresión y actividad de otros centenares de genes presentes en otros cromosoma. En definitiva, un cromosoma extra provoca un profundo desequilibrio en la expresión de todo el conjunto génico y en su interacción con el ambiente, en el epigenoma. Ese desequilibrio se manifiesta en múltiples órganos (cuya correspondiente patología habrá que atender) y, muy especialmente y de forma prácticamente constante, en el cerebro dando origen a la discapacidad intelectual, sin duda la alteración que más preocupa y recibe mayor atención. Es cierto, sin embargo, que la misma extensión de genes implicados imprime una enorme variabilidad en el grado en que cada órgano es afectado en cada individuo; de ahí la bien probada variabilidad interindividual (Dierssen, 2012; Flórez, Garvía y Fernández-Olaria, 2015).

La terapéutica farmacológica

Lo dicho ilustra la extraordinaria dificultad de actuar terapéuticamente sobre la causa primaria, es decir, sobre la exagerada expresión y actuación de los genes del cromosoma 21. Dejo al margen, por su lejanísima aplicación práctica, la posibilidad de suprimir un cromosoma 21 entero como se ha conseguido in vitro en circunstancias de laboratorio muy especiales mediante el gen *XIST* (Jiang et al., 2013), muy recientemente con el gen *ZSCAN4* (Amano et al., 2015). Pero la moderna investigación biológica nos está ofreciendo poderosas herramientas que nos permiten actuar, aunque sea parcialmente, y vislumbrar la correlación que puede existir entre la

presencia incrementada de un gen del cromosoma 21 y la presencia de un determinado fenotipo propio del síndrome de Down. Para ello contamos con los **ratones transgénicos** a cuyo genoma natural (dos copias de cada gen) se ha incorporado artificialmente una tercera copia de un gen determinado, presente tanto en el genoma del ratón como en el cromosoma 21 humano. Si ese gen, por su propia naturaleza, es responsable de la regulación de un amplio espectro de funciones orgánicas, no cabe duda de que el bloqueo parcial de su exagerada actividad recuperará la estabilidad funcional de los órganos que de él dependen. Ésta es la base de la acción de la **epigallocatequina galato** que bloquea la actividad de la proteína DYRK1A, dependiente del gen *DYRK1A* presente en el cromosoma 21 humano. De esa acción hablará extensamente la Dra. Mara Dierssen en la siguiente intervención. Va a ser un excelente ejemplo de lo que, con el tiempo, podremos conseguir mediante esta estrategia.

La investigación biológica nos ofrece otra importante variante, basada en una afortunada realidad. El cromosoma 16 del ratón contiene una región que posee más de un centenar que son homólogos a los que se encuentran en una determinada región del cromosoma 21 humano. Mediante ingeniería genética se ha conseguido reproducir ratones que, además de sus dos cromosomas 16 normales, poseen un tercer segmento del 16: precisamente el que contiene el conjunto de genes homólogos a los del cromosoma 21 humano. De ese modo se consiguen varios modelos de ratón con trisomías parciales, los llamados **ratones trisómicos**, en los cuales más de un centenar de genes del cromosoma 21 humano están triplemente representados. Obviamente no es un modelo ideal, pero ya es mucho el haber conseguido un ratón con una trisomía tan elevada. Y de hecho, centenares de estudios han demostrado que este modelo posee rasgos morfológicos, bioquímicos, conductuales y funcionales muy próximos a los que observamos en el síndrome de Down humano, incluidos los referidos al cerebro (Rueda et al., 2013). El modelo más utilizado es el Ts65Dn. En consecuencia, son modelos en los que podemos analizar aspectos profundos de la vida que no sería posible hacerlo en seres humanos. Conocida la naturaleza de sus alteraciones (sean bioquímicas, estructurales o funcionales), se hace posible el intento de actuar farmacológicamente sobre ellas para subsanarlas, con la esperanza de que la intervención sea igualmente válida en el ser humano con síndrome de Down (Gardiner, 2015; Flórez et al., 2015). Esta estrategia cuenta con la ventaja sobre el transgénico) de utilizar un ambiente más trisómico, más comparable al de la trisomía 21 humana. La Dra Mara Dierssen expondrá los prometedores estudios que se van realizando.

Ahora bien, ¿cuál de las alteraciones fenotípicas del síndrome de Down deseamos aliviar o eliminar con más interés? Aquellas que más nos parece que afectan a su calidad de vida: las cardiopatías congénitas, la discapacidad intelectual y el envejecimiento precoz con o sin demencia. Las primeras tienen solución bien consolidada: la cirugía. La segunda afecta seriamente al aprendizaje, a la capacidad adaptativa y, a veces, a la conducta. La tercera incide sobre la esperanza de vida y, sobre todo, a la calidad de los últimos años de vida. Ciertamente no queremos modificar muchos rasgos de su manera de ser: su sencillez, su bondad, su adaptabilidad, su paciencia, su espontaneidad; pero sí nos gustaría suprimir los obstáculos que dificultan su cognición y aprendizaje, su memoria, su lenguaje, su ejercicio del cálculo, su función ejecutiva. Es decir, nuestro punto de mira está en el

cerebro y en sus complejas e importantes funciones. de ahí, a la hora de comprobar el posible beneficio de los fármacos, los investigadores se centren en el estudio de su acción sobre el cerebro y la conducta.

Es así como ha surgido una nueva estirpe de fármacos: los **activadores del conocimiento**. Han recibido un definitivo espaldarazo al dedicarles una completa monografía en la prestigiosa serie *Handbook of Experimental Pharmacology*, con el título de *Cognitive Enhancement* (vol. 228) (Kantak y Wettstein, 2015). El libro muestra los productos que se están obteniendo, define y analiza las diversas dimensiones del conocimiento, y explica las dificultades para comprobar su posible eficacia en varias formas de discapacidad intelectual, incluido el síndrome de Down.

En el campo del envejecimiento, la investigación farmacológica va íntimamente asociada a la que se realiza en centenares de laboratorios y centros especializados en la **enfermedad de Alzheimer**. Son literalmente miles los productos que se han promovido como presuntos agentes aliviadores de la progresión hacia la demencia, sin que ninguno de ellos haya demostrado beneficio real, a excepción de las moderadas mejoras que temporalmente pueden producir los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina. Hay algunos ensayos clínicos que se están desarrollando en personas adultas con síndrome de Down. Pero en el síndrome de Down existe, además, otro proceso que es el **envejecimiento precoz**, no asociado a la demencia, y dependiente fundamentalmente de la pertinaz toxicidad provocada por el estrés oxidativo presente en las células durante toda la vida. Es consecuencia, una vez más, del desequilibrio enzimático provocado por la sobreexpresión de algunos genes del cromosoma 21 relacionados con los sistemas oxidativos de las células. Es una línea que no ha conseguido todavía un amplio reconocimiento, y no será porque no abunden listas de pretendidos fármacos o compuestos antioxidantes, cuyos promotores reclaman presuntos beneficios que no se han podido demostrar.

Es lógico que alguien se pregunte si hasta ahora no ha habido ningún producto que se haya administrado a las personas con síndrome de Down, con fines terapéuticos. Se han prescrito muchos y de muy diverso perfil: vitaminas, minerales, selenio, ácido fólico, por no hablar de otros productos más inverosímiles. En sucesivos informes los expertos han desaconsejado su empleo porque nunca se han presentado pruebas fehacientes que rubriquen su efectividad, porque nunca se han ensayado en las condiciones adecuadas para demostrarla. Veremos por qué.

El ensayo clínico: la prueba de oro

Llegamos con esto a un punto crítico en la terapéutica farmacológica del síndrome de Down: cómo comprobar de manera fehaciente y sin género de dudas que un determinado producto que ha mostrado eficacia en los estudios con modelos animales, puede resultar útil en las personas con síndrome de Down. Sólo hay un método, la prueba de oro: el ensayo clínico. Es el método que compara en las condiciones más imparciales posible, la bondad de un nuevo producto. Para ello es necesario cumplir y recorrer un largo y costoso conjunto de condiciones que aseguren, hasta donde es posible, la imparcialidad de la prueba. No es nada sencillo y menos en personas con dificultades de comprensión, de constancia, de motivación. Es preciso saber seleccionar bien los individuos que han de participar, en qué condiciones van a

ser examinados, la duración del ensayo, la homogeneidad de los grupos que se van a comparar. Pero, sobre todo, es preciso determinar con exactitud qué se quiere evaluar, qué función o funciones de la persona con síndrome de Down vamos a evaluar en el área de la cognición, o de la conducta; porque ellas determinarán las medidas evaluadoras que habremos de aplicar.

Las condiciones que ha de cumplir el ensayo clínico en las personas con síndrome de Down han sido expuestas claramente por Heller et al., (2006):

1. El examinador de una prueba ha de ser siempre el mismo, y debe ser introducido a los participantes con anticipación y tiempo suficiente.
2. No deben cambiar las condiciones ambientales: la misma orientación en una sala que ya les resulte familiar, y tenga la misma decoración.
3. Mantener los horarios, incluidos los tiempos de descanso, comidas, etc.
4. Limitar al máximo las distracciones: ruido, interrupciones, presencia de otros observadores.
5. El equipo investigador debe tener experiencia en su trato con personas con discapacidad intelectual, y ha de ser capaz de mantener un espíritu positivo y animoso a lo largo de todo el estudio, para evitar posibles tiempos de cansancio o desinterés. Ha de saber mostrar su sensibilidad y empatía.

Las dificultades para conseguir una buena realización, empezando por la selección y formación de grupos comparativos homogéneos, incluida la duración larga del ensayo, son grandes. Esto ha motivado a postular la realización de ensayos mediante el diseño denominado *en el mismo sujeto*, mediante el cual una misma persona pasa por una fase en la que recibe placebo y por otra en la que recibe el producto a estudiar; es decir, cada persona se convierte en su propio control (Fernández y Reeves, 2015). Se comparan dos grupos en los que cada grupo sigue una determinada secuencia: fármaco-placebo o placebo-fármaco. Esta forma de análisis tiene ventajas pero también inconvenientes que es preciso soslayar mediante una inteligente programación que evite problemas como, por ejemplo, el aprendizaje ineludible que muestran los individuos al someterles repetidamente a una misma prueba evaluadora. Hay métodos de programación estadística que dan soluciones aceptables.

¿Qué debemos esperar de los fármacos?

Cuando decidamos administrar un fármaco, hagámonos las siguientes preguntas:

- ¿Está más atento y su atención se prolonga más tiempo?
- ¿Entiende e interpreta mejor lo que le decimos?
- ¿Mejora en su lenguaje, de acuerdo con su edad mental, en inteligibilidad, sintaxis, vocabulario, enunciado de frases?
- ¿Colabora más y mejor en la casa de acuerdo con las responsabilidades que en él hemos depositado?
- ¿Recuerda más los acontecimientos, los encargos, lo que ve y oye?
- ¿Muestra más interés por lo que le decimos, por las tareas escolares?
- ¿Acepta mejor las indicaciones y sigue las observaciones que se le hacen?
- ¿Planifica mejor sus tareas y actividades?

- Es preciso, pues, que antes de dar ninguna medicación, tengamos muy claros los parámetros que hemos de valorar en términos reales y concretos, sabiendo que esa "mejoría de la cognición" que se nos quiere vender se debe traducir en datos sustanciales objetivados en la vida diaria del individuo: de esa persona concreta. Porque la pregunta definitiva sería:
- ¿Se siente ahora realmente más feliz?

Ha de tenerse presente, claro está, que la mejoría posible que podamos observar puede no ser inmediata sino que lleve tiempo para que se manifieste. En cualquier caso, ningún producto será válido si no se acompaña de nuestra permanente acción educativa, cuya esforzada y paciente aplicación jamás deberá ser abandonada en la falsa confianza de que el medicamento lo consigue todo.

Como tampoco debemos olvidar que los resultados positivos pueden ser debidos más a nuestra acción individual que a la virtud del medicamento. Y esto conviene señalarlo, no sea que estemos medicando sin necesidad.

La terapéutica no farmacológica

Testigo del avance radical que las personas con síndrome de Down han experimentado en su vida durante los últimos 40 años, no puedo por menos de señalar que los logros en su salud, su capacidad cognitiva, su inmersión en la convivencia ciudadana, su incorporación al trabajo, su participación en el mundo de las artes, etc., han sido conseguidos antes de la actual era farmacológica que ahora tanto nos interesa.

Semejantes avances han requerido una intensa y sistemática acción de apoyo, llámese o no terapéutica, estrictamente dirigida a mejorar áreas concretas que se encuentran deficitarias en el síndrome de Down. Para ello, el trabajo realizado ha sido extraordinario. Ha necesitado investigar, elaborar y llevar a la práctica programas concretos de observación individual y colectiva, con el fin de definir los puntos débiles y fuertes que conforman el fenotipo del síndrome de Down. Numerosos grupos de investigación educativa en todo el mundo han analizado con detalle las características específicas de los procesos cognitivos desde el nacimiento a la adultez. Han abarcado áreas tan fundamentales como el desarrollo físico y motor, el desarrollo de la atención, la motivación, el lenguaje, las diversas formas de memoria, el aprendizaje de la lectura, escritura y cálculo, las funciones ejecutivas, las habilidades sociales, la inteligencia emocional, la capacidad adaptativa. Junto a ello, es también motivo de intenso escrutinio investigador y terapéutico la dimensión conductual y la salud mental; el marcado alargamiento de la esperanza de vida contribuye a que también se aprecien con mayor frecuencia problemas en el bienestar mental que comprometen seriamente la calidad de vida de las personas, de sus familias y de sus cuidadores.

Una visión completa de todo este inmenso y esperanzador panorama ha sido recientemente recopilada y publicada en español (Flórez et al., 2015). En el campo concreto de la investigación educativa, es necesario señalar la publicación de una reciente serie de artículos que exponen de forma resumida los principales avances conseguidos en este campo y los problemas que quedan por resolver (Down Syndrome Education International, 2015).

Es preciso que insistamos en la magnitud de toda esta ingente movilización terapéutica que ha hecho cambiar literalmente la faz y el interior de las personas con síndrome de Down. Les ha dado un puesto definitivo en la sociedad, aunque ésta se resista a aceptarlas y persista en su decisión de suprimir sus vidas antes de nacer.

Tenemos el claro riesgo de que, seducidos por las esperanzas de que, gracias a la experimentación en modelos animales, vamos a disponer por fin de esa píldora mágica que nos ahorre y haga innecesarias estas otras formas terapéuticas de largo y, a veces, penoso recorrido aunque de profundo alcance, podremos prescindir definitivamente de ellas. Pues bien, son insustituibles. Lo afirmamos claramente. Pensar que una píldora suprima o alivie las desviaciones de todo ese complejo cúmulo de dimensiones que rigen la cognición y la conducta, sería un grave error que no dudo en denunciar.

A mi juicio, una conducta razonable es la de mantener la mente despierta y abierta a cuantas posibilidades de facilitar la vida plena de la persona con síndrome de Down se nos ofrezcan, una vez comprobadas tanto su seguridad como su eficacia. Es muy posible que debamos combinar formas diferentes de terapéutica: la cognitiva/conductual y la farmacológica. Es lo que, al menos hasta ahora, parece conseguir la epigalocatequina que sensibiliza la acción biológica de la estimulación cognitiva. Son dos vías de influir positivamente sobre el flujo neuronal. No olvidemos tampoco que nuestro interés por mejorar un determinado objetivo no ha de descuidar nuestra atención sobre otros. Por ejemplo, la mejoría en la capacidad cognitiva puede exigir profundizar nuestras enseñanzas de las habilidades sociales, o el entrenamiento en la capacidad para aceptar otras limitaciones que, precisamente por ser ahora más conscientes de ellas, se hacen más visibles y, quizá, más intolerables para el propio individuo.

Resumen

El esperanzador futuro que se nos abre actualmente con la moderna farmacología de los estimulantes cognitivos en el síndrome de Down, cimentada en la experimentación con sus modelos animales, no nos debe ocultar la inmensa capacidad terapéutica aplicada en los últimos cuarenta años. Ella ha sido la responsable de los espectaculares avances conseguidos en el campo de la salud, la educación, la psicología, la conducta y, en conjunto, de la calidad de vida.

La terapéutica racional es aquella que sabe combinar y aprovechar todos los recursos que las nuevas y las clásicas formas de terapéutica ofrecen. Es preciso para ello seguir aprendiendo y profundizando en las características y las posibilidades de cada técnica y de cada producto, con sus beneficios y sus limitaciones. Eso exige conocer a fondo las peculiaridades que el desequilibrio génico ocasiona en el cerebro y demás órganos, unas negativas pero otras —con frecuencia preteridas— claramente positivas.

Una mirada serena y objetiva nos permitirá asociar los mejores métodos, tanto educativos como farmacológicos, en beneficio de cada persona concreta.

Bibliografía

- Amano T, Jeffries E, Amano M, Akihiro C, Ko AC, Yu H, Ko MSH. Correction of Down syndrome and Edwards syndrome aneuploidies in human cell cultures. *DNA Research*, 2015; 22(5): 331–342 doi: 10.1093/dnares/dsv016.
- Dierssen M. Down syndrome: the brain in trisomic mode. *Nature Rev Neurosci* 2012; 13: 844-858.
- Down Syndrome Education International. Moderna investigación educativa en el síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2015; 32: 42-49; 32: 82-95.
- Fernández F, Reeves RH. Assessing cognitive improvement in people with Down syndrome: important considerations for drug-efficacy trials. En: Kantak KM, Wettstein JG (eds). *Cognitive Enhancement*. Springer Switzerland, 2015.
- Flórez J, Garvía B, Fernández-Olaria R. *Síndrome de Down: Neurobiología, neuropsicología y salud mental. Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental*. Editorial CEPE y Fundación Iberoamericana Down21. Madrid 2015, 520 pág.
- Gardiner KJ. Abordajes farmacológicos para mejorar la función cognitiva en el síndrome de Down: estado actual y consideraciones. *Rev Síndrome de Down* 2015; 32: 25-34.
- Heller JH, Spiridigliozzi GS, Grissman GA, Sullivan-Saarela JA, Li JS, Kishnani PS. Clinical trials in children with Down syndrome: issues from a cognitive research perspective. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 187-195.
- Jiang J, Jing Y, Cost GC, Chiang J, Kolpa H, Cotton A, Carone D, Carone B, Shivak D et al. Translating dosage compensation to trisomy 21. *Nature*. 2013 Aug 15;500(7462):296-300. doi: 10.1038/nature12394. Epub 2013 Jul 17.
- Kantak KM, Wettstein JG (eds). *Cognitive Enhancement*. Springer Switzerland, 2015. 470 pág.
- Rueda N, Flórez J, Martínez-Cué C. Mouse models of Down syndrome as a tool to unravel the cause of mental disabilities. *Neural Plasticity* 2012. doi:10.1155/2012/584071.