



Hallazgos en la tomografía axial computerizada (tac) cerebral en adultos con síndrome de down.

Findings in brain TC in adults with down's syndrome.

Quero, M. Hospital Universitario de La Princesa, miriam.quero@hotmail.com

González, M. Hospital Universitario de La Princesa, mgcerrajero@yahoo.es

Real de Asua, D. Hospital Universitario de La Princesa, diego.realdeasua@gmail.com

Costa, R. Hospital Universitario de La Princesa, ramoncostasegovia@gmail.com

Parra, P. Hospital Universitario de La Princesa, pedroatletico@hotmail.com

Moldenhauer, F. Hospital Universitario de La Princesa, fernando.moldenhauer@salud.madrid.org

Suárez, C. Hospital Universitario de La Princesa, csuarezf@salud.madrid.org

Resumen: La relación entre síndrome de Down y Enfermedad de Alzheimer está demostrada. Por la presencia de una copia extra del cromosoma 21, los adultos mayores de 40 años con síndrome de Down, desarrollan las características neuropatológicas de este tipo de demencia. Antes incluso de que aparezca sintomáticamente pueden observarse las alteraciones radiológicas características de la misma. El objetivo del estudio es describir los hallazgos encontrados en TAC cerebral en adultos con síndrome de Down. Se realizó un estudio observacional descriptivo longitudinal con 52 adultos atendidos en el consulta monográfica en un hospital de Madrid entre 2012 y 2015. Realizando evaluaciones periódicas y solicitando estudio de neuroimagen en personas mayores de 35 años sin deterioro cognitivo o como apoyo al diagnóstico. Resultados: La edad media de los adultos incluidos fue 50,8 años (DT 8) e igualdad de sexos, realizando primer TAC a una edad media de 49,3 años. Sólo un 28,8% presentaban deterioro cognitivo previo a la realización de la prueba de imagen, aunque un 34,6% resultaron con hallazgos radiológicos propios de la EA. Los signos radiológicos encontrados fueron atrofia cortical 51,9%, ensanchamiento ventricular 38,5%, ensanchamiento de surcos 36,5%, ensanchamiento de la cisura de Silvio 13,5% y atrofia del hipocampo 1,9%. En un 15,4% los hallazgos fueron compatibles con alteraciones vasculares. Al 25% de estos pacientes se les realizó un segundo TAC a una edad media de 53,7 años, en su gran mayoría, por empeoramiento clínico (76,9%) En estos casos, los hallazgos fueron compatibles con EA en un 84,6%. La esperanza de vida en las personas con síndrome de Down ha aumentado significativamente en los últimos años lo que ha hecho que se incremente la prevalencia de enfermedades específicas, incluida la enfermedad de Alzheimer. Resulta imprescindible indagar en este campo para establecer los posibles beneficios de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz.

Palabras clave: Síndrome de Down, tomografía axial computerizada, enfermedad de Alzheimer, demencia, envejecimiento.

Abstract: *The association between Down's syndrome and Alzheimer's disease has been shown in different studies. Due to the extra 21st chromosome, adults older than 40 years with Down's syndrome develop the neuropathological features found in this type of dementia. Prior to the development of symptoms, neuroimaging tests may show specific Alzheimer's alterations. The aim of this study is to describe the findings in brain CT scan in adults with Down's syndrome. A cross-sectional study with 52 patients seen in Down's Syndrome consultation from La Princesa's University Hospital (Madrid) between 2012 and 2015 was carried out. Clinical evaluations were made periodically and brain CT scan was obtained for adults with Down's syndrome older than 35 years old regardless of the diagnosis of cognitive impairment. Results: The average age was 50,8 years old (SD 8), with the same proportion of men and women. The first brain CT scan was performed at the average age of 49.3 (SD 8). Only 28.8% of patients had cognitive impairment prior to the neuroimaging test; 34.6% of those patients showed imaging features of Alzheimer's disease. The more frequent radiological findings were: cortical atrophy (51,9%), ventricles widening (38,5%), sulci widening (36,5%), Sylvian fissure widening (13,5%) and hippocampal atrophy (1,9%). In 15,4% of cases, findings were due to cerebrovascular incidents. A second brain CT scan was made to 25% of patients at an average age of 53,7 years old (SD 6.4), mostly because symptoms of cognitive impairment appeared (76,9%). The results were consistent with Alzheimer's disease in 84,6% of cases. Significant improvements in the lifespan of adults with Down's syndrome has led to an increasing risk of developing certain pathologies, including Alzheimer's disease. The effects of an early diagnosis and treatment should be assessed by further research.*

Key words: *Down's syndrome, brain CT scan, Alzheimer's disease, dementia, Aging.*

Introducción

El síndrome de Down constituye la causa de discapacidad intelectual de origen genético más frecuente en la población mundial afectando aproximadamente a 1/700-800 nacidos vivos (Rachidi, 2008). Por el cromosoma 21 triplicado, existe sobreexpresión de varios genes localizados en el mismo lo que da lugar a un aumento del estrés oxidativo, el envejecimiento prematuro con edad biológica aumentada y mortalidad más temprana (Ait Yahya-Graison, 2007; Baird y Sadovnick, 1988). Gracias a los importantes avances en la atención médica, educación y en el apoyo social, la esperanza de vida de los adultos con síndrome de Down y su calidad de vida se han incrementado progresivamente en las últimas décadas (Jensen, 2013; Roizen, 2003; Yang, 2012) aumentando la edad media de muerte de los 25 años en 1983 a los 55-60 años en la actualidad (Farriols, 2012; Zigman, 2013).

Existe un riesgo en las personas con esta trisomía para presentar en la edad adulta, patologías específicas, diferentes de las de los niños con síndrome de Down y de la población general (Kerins, 2008; Baird y Sadovnick, 1988) entre ellas, la demencia por enfermedad de Alzheimer cuya tasa de aparición es mayor que en personas sin esta trisomía y además aparece a una edad más temprana (hasta 20 años antes) (Nieuwenhuis-Mark, 2009). A medida que van envejeciendo los pacientes con síndrome de Down, la prevalencia de enfermedad de Alzheimer aumenta de forma muy llamativa. Los porcentajes, que difieren en las distintas series, se encuentran en torno al 13% en el rango de edad de 40-49 años hasta el 48% en los mayores de 50 años (Real de Asua, 2015)

El cromosoma 21 contiene varios genes que se piensa que juegan un papel primordial en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. La sobreexpresión del gen de la proteína precursora de amiloide (APP) que está localizado en dicho cromosoma, conduce al desarrollo más temprano de placas de β -amiloide y la acumulación de ovillos neurofibrilares por acumulación de la proteína tau (MAPT), produciéndose patología cerebral, daño oxidativo, neuroinflamación y pérdida de neuronas. Estos hallazgos aparecen en todos los adultos con síndrome de Down a partir de una determinada edad, pero no todos desarrollarán la clínica por lo que, se piensa, que deben existir mecanismos compensadores que todavía hace falta investigar, que actúan de forma protectora y hacen que se retrase la aparición de los síntomas. (Head, 2016)

Se han publicado guías para ayudar en el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de personas con discapacidad intelectual y demencia, pero el manejo resulta todavía difícil. La evaluación clínica continúa siendo el pilar fundamental para el diagnóstico, utilizando los test de evaluación y el estudio de neuroimagen como herramientas de apoyo (Prasher, 2015).

Es importante resaltar que si para hablar de demencia, es necesario objetivar un deterioro intelectual global y progresivo que implica una pérdida de habilidades e interferencia en la vida diaria, en el caso, del síndrome de Down hay que tener en cuenta el nivel previo de cada una de las personas ya que, la forma en que se manifiesta, dependerá del funcionamiento intelectual y el grado de dependencia previos (Esteba-Castillo, 2012). El deterioro suele comenzar con síntomas poco específicos por lo que será necesario el

seguimiento longitudinal de cada individuo y se recomienda realizar varias valoraciones para evitar hacerlo de forma incorrecta en una única consulta (Prasher, 2015).

El diagnóstico de enfermedad de Alzheimer exige, en primer lugar, descartar mediante la realización de exámenes clínicos y análisis, otros procesos intercurrentes (tabla 1) que puedan estar afectando en el funcionamiento intelectual de las personas con síndrome de Down.

Depresión y otros problemas psicológicos
Apnea del sueño
Trastorno tiroideo
Déficit de vitamina B12
Enfermedades metabólicas (renales, diabetes, anomalías del calcio)
Enfermedad celíaca
Pérdida de audición o de visión
Inestabilidad atlo-axoidea u otros problemas cervicales
Cardiopatías
Trastornos convulsivos
Hidrocefalia con presión normal
Efectos secundarios de los medicamentos
Dolor crónico por diversas causas (cólicos, artrosis, etc.)

Tabla 1. Procesos patológicos que se deben descartar antes de diagnosticar enfermedad de alzheimer en las personas con síndrome de down (Benejam, 2009)

Los síntomas iniciales de la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down pueden ser distintos a los del resto de la población. Comienzan, en muchos casos, con cambios en el carácter y en la personalidad, en la motivación o por cambios en el comportamiento social, por lo que se cree que los criterios diagnósticos CIE-10 (Tabla 2) son más apropiados que otros que ponen más énfasis en déficits en múltiples áreas cognitivas y no tanto en los cambios comportamentales (Benejam, 2012). Suelen aparecer síntomas propios de la disfunción de la corteza prefrontal tales como la indiferencia, falta de cooperación, apatía, deficiente comunicación social y alteraciones en las diversas manifestaciones del funcionamiento adaptativo (Flórez, 2010).

Deterioro de la memoria

Evidente sobre todo para el aprendizaje de nueva información, aunque en los casos más graves también puede afectarse la evocación previamente aprendida. La alteración incluye tanto el material verbal como el no verbal.

Deterioro de otras habilidades cognoscitivas

Caracterizado por un deterioro en el juicio y pensamiento, tales como la planificación y organización, y en el procesamiento general de la información. Debe verificarse el deterioro en relación a un nivel más alto de funcionamiento previo.

Conciencia del entorno

Ausencia de obnubilación de la conciencia durante un período lo suficientemente largo que permita la demostración del deterioro de la memoria y de otras funciones cognitivas

Deterioro del control emocional, motivación o un cambio en el comportamiento social

Los cambios se manifiestan al menos por uno de los siguientes: 1) Labilidad emocional; 2) Irritabilidad; 3) Apatía; 4) Embrutecimiento del comportamiento social.

Duración

Para que el diagnóstico clínico sea seguro, el deterioro de la memoria y de las otras habilidades cognoscitivas debe haberse presentado al menos durante 6 meses

Tabla 2: Criterios generales de demencia CIE-10. (McGuire, 2010)

En la morfología cerebral del adulto con síndrome de Down existen algunas anomalías presentes desde el desarrollo y otras que aparecen y progresan por el envejecimiento prematuro que se asemejan a las encontradas en la enfermedad de Alzheimer. Todas las personas con síndrome de Down mayores de 40 años desarrollan las lesiones neuropatológicas características de la enfermedad de Alzheimer aunque no todas la manifestarán clínicamente.

Se puede ver una atrofia generalizada de la corteza cerebral, más llamativa en lóbulos temporales, así como cambios en el parahipocampo/hipocampo, el tálamo, el núcleo caudado y el lóbulo frontal acompañándose de una dilación secundaria del sistema ventricular (Prasher, 2015; Esteba-Castillo, 2012)

El objetivo de este estudio es describir los hallazgos radiológicos encontrados en un grupo de pacientes adultos con síndrome de Down a partir de los 35 años con o sin deterioro cognitivo. Dado que es a partir de esa edad cuando comienzan a describirse los datos de demencia ayudaría a establecer pautas de diagnóstico y tratamiento precoces.

Material y métodos

Se ha realizado un estudio observacional descriptivo longitudinal con 52 adultos con diagnóstico de Síndrome de Down que son atendidos en la consulta monográfica que fue creada para su atención integral en 2005 por el departamento de Medicina Interna en el Hospital Universitario de La Princesa en Madrid (única en esta comunidad) en la que, desde entonces, se atienden más de novecientos adultos principalmente de la Comunidad

de Madrid. El estudio se ha realizado adoptando los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica. Se ha obtenido la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa que ha considerado el proyecto y la hoja de información al paciente de consentimiento informado para ser incluido en el estudio, como ética y metodológicamente aceptables. Así mismo, se ha cumplido la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal según la normativa vigente en la legislación española.

Los pacientes incluidos han sido seleccionados atendiendo primero al diagnóstico de síndrome de Down mediante cariotipo, con edad ≥ 35 años quedando divididos en dos grupos según la sospecha clínica de deterioro cognitivo de acuerdo con los criterios CIE-10 para el diagnóstico de demencia y habiéndose excluido otros procesos patológicos que pueden llevar al diagnóstico erróneo de una demencia mediante los exámenes oportunos. Dado que el objeto de estudio es la prueba de neuroimagen, han sido excluidos todos aquellos adultos en los que, por cualquier causa, no ha sido posible su realización.

Se han evaluado clínicamente, mediante entrevista clínica, en consultas periódicas, conjuntamente con familiares y/o cuidadores principales para recabar la información necesaria para establecer el nivel basal de autonomía y habilidades de cada uno de los pacientes y cuáles están siendo las características de su envejecimiento, pudiendo contar, en los casos necesarios, con la ayuda de la psicóloga clínica y el psiquiatra del hospital especializados en la atención a pacientes adultos con síndrome de Down.

Se ha solicitado estudio basal de neuroimagen en personas a partir de 35 años con sospecha de deterioro cognitivo como apoyo al diagnóstico y en aquellos que no mostraban datos clínicos de deterioro cognitivo como estudio basal para observar los cambios y poder correlacionarlos con los cambios clínicos. En algunos casos, al objetivarse empeoramiento clínico o con duda en el diagnóstico se solicitó un segundo TAC.

El análisis de los datos se realizó mediante el programa SPSS (versión 20.0.0, IBM Corp). Los sujetos fueron clasificados dentro de los grupos de acuerdo a la sospecha diagnóstica de deterioro cognitivo y según el sexo para obtener como objetivo principal la prevalencia de los diferentes hallazgos radiológicos que aparecen en los TAC cerebrales junto con la edad media de aparición y de realización del primer TAC así como la de aparición de mayor deterioro. Las variables cualitativas han sido expresadas como frecuencias absolutas (porcentajes) y las cuantitativas como media \pm desviación estándar.

Resultados

Se revisaron 52 personas con edad media de 50,8 años (± 8) e igualdad de sexos, cuyo primer TAC se realizó a una edad media de 49,3 años (± 8), los signos radiológicos encontrados de forma global fueron atrofia cortical 51,9%, ensanchamiento ventricular 38,5%, ensanchamiento de surcos 36,5%, ensanchamiento de la cisura de Silvio 13,5% y atrofia del hipocampo 1,9%. En un 15,4% los hallazgos fueron compatibles con alteraciones vasculares. Al 25% de estos pacientes se les realizó un segundo TAC a una

edad media de 53,7 años ($\pm 6,4$), en su gran mayoría, por empeoramiento clínico (76,9%)
En estos casos, los hallazgos fueron compatibles con EA en un 84,6%. (Tabla 3)

En los pacientes evaluados, con sospecha de deterioro cognitivo, se objetivaron principalmente cambios conductuales y de atención, en algunos casos desencadenados por procesos de base afectiva reactivos por cambios en el entorno, cierto deterioro instrumental, a veces precisaban mayor supervisión para las actividades básicas de la vida diaria o se objetivaba menos habilidad cotidiana con una pérdida de memoria reciente, estos cambios cada vez son más llamativos según va evolucionando la enfermedad (Figura 1).

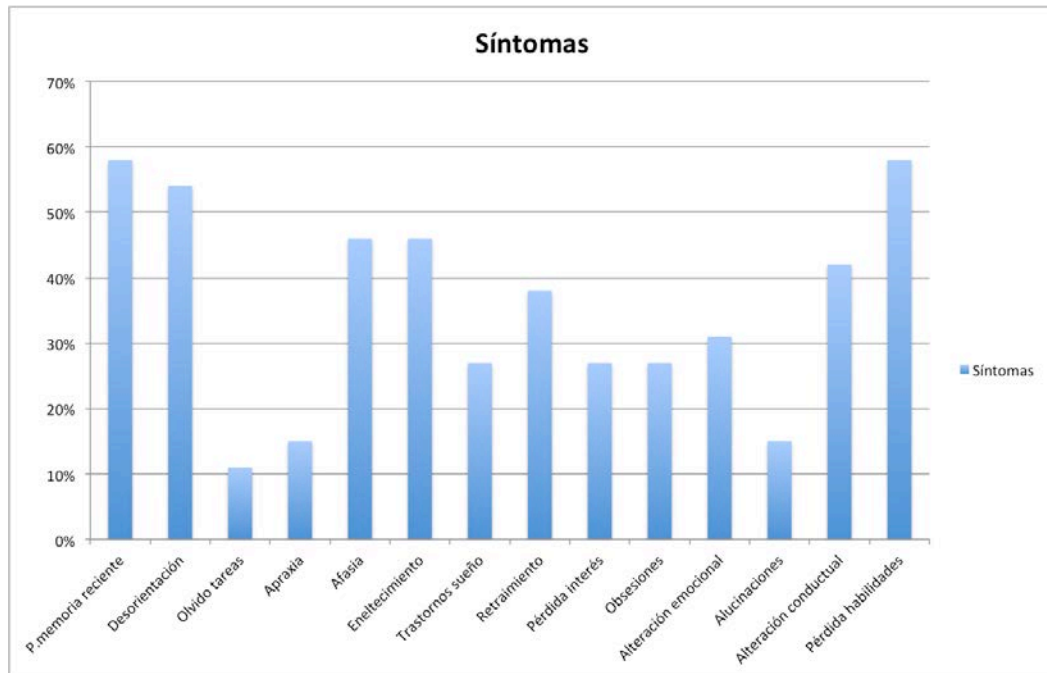


Figura 1. Síntomas de deterioro cognitivo en nuestra muestra

Al dividir a los pacientes por grupos encontramos que sólo un 28,8% de los 52 del total de la muestra presentaban deterioro cognitivo previo a la realización de la prueba de imagen, aunque un 34,6% resultaron con hallazgos radiológicos propios de la EA. En este grupo, la media de edad era de 55,5 años ($\pm 6,5$), mayor que en el grupo sin sospecha de deterioro cognitivo, habiéndose realizado el primer TAC a una edad media de 54,2 años ($\pm 6,7$), siendo un 46,6% hombres. Los hallazgos radiológicos fueron atrofia cortical 80%, ensanchamiento ventricular 53,3%, ensanchamiento de surcos 46,6%, ensanchamiento de la cisura de Silvio 6,6% y atrofia del hipocampo 6,6%. En un 33,3% se objetivaron alteraciones vasculares. Los hallazgos fueron compatibles con enfermedad de Alzheimer en un 60%.

En el grupo sin sospecha clínica de deterioro cognitivo (71,1%) , la media de edad era 47,6 años ($\pm 7,8$) habiéndose realizado el primer TAC a una edad media de 47,3 años ($\pm 7,5$),

siendo un 51,3% hombres. Los hallazgos radiológicos fueron atrofia cortical 40,5%, ensanchamiento ventricular 32,4%, ensanchamiento de surcos 32,4%, ensanchamiento de la cisura de Silvio 16,2%, alteraciones vasculares en un 8,1%. Los hallazgos fueron compatibles con enfermedad de Alzheimer en un 24,3%.

<i>Características</i>	Total (n=52)	Sospecha DC (n=15)	No sospecha DC (n=37)	2 TAC(n=13)
Edad	50,8 años (±8)	55,5 años (±6,5)	47,6 años (±7,8)	53,7 años (±6)
Sexo (varón)	26 (50%)	7 (46,6%)	19 (51,3%)	4 (30,7%)
Edad primer TAC	49,3 años (±8)	54,2 años (±6,7)	47,3 años (±7,5)	
<i>Hallazgos Radiológicos</i>				
Atrofia cortical	27 (51,9%)	12 (80%)	15 (40,5%)	
Ensanchamiento ventrículos	20 (38,5%)	8 (53,3%)	12 (32,4%)	
Ensanchamiento surcos	19 (36,5%)	7 (46,6%)	12 (32,4%)	
Ensanchamiento cisura Silvio	7 (13,5%)	1 (6,6%)	6 (16,2%)	
Atrofia hipocampo	1 (1,9%)	1 (6,6%)	0	
Alteraciones vasculares	8 (15,4%)	5 (33,3%)	3 (8,1%)	
Hallazgos radiológicos EA	18 (34,6%)	9 (60%)	9 (24,3%)	11 (84,6%)
Empeoramiento clínico				10 (76,9%)

Tabla 3. Hallazgos radiológicos en TAC (DC: deterioro cognitivo, EA: enfermedad de Alzheimer, TAC: tomografía axial computerizada)

En relación a los síntomas diagnósticos de deterioro cognitivo, es llamativo la importante aparición de trastornos de memoria en nuestro estudio que no está claramente establecido en las fases iniciales de Enfermedad de Alzheimer en síndrome de Down en diferentes revisiones, quizá por no haber hecho distinciones entre los distintos grados de deterioro cognitivo, habiendo realizado una valoración global de los datos clínicos que aparecen en el curso de la enfermedad.

Se ponen de manifiesto cuáles son las alteraciones radiológicas más frecuentemente encontradas, similares a las de otras series, sobre todo la atrofia cortical generalizada con ensanchamiento de ventrículos como mecanismo compensador y como existe un gran empeoramiento radiológico en relación con el agravamiento de los síntomas clínicos de demencia.

También cabe destacar, los altos porcentajes de alteraciones vasculares en los hallazgos de neuroimagen que se ha visto que tiene importante contribución en la demencia en la población general pero que todavía no están bien estudiados en el síndrome de Down. Los adultos con síndrome de Down muestran una baja prevalencia de factores de riesgo cardiovascular (no existe arteriosclerosis y se objetivan cifras bajas de tensión arterial) y la patología cerebrovascular se relaciona con el depósito de amiloide en las paredes de arterias y arteriolas, lo que se conoce como angiopatía amiloide cerebral y que se relaciona principalmente con la aparición de microhemorragias.

Conclusiones

La relación neuropatológica entre el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer está ampliamente demostrada así como una mayor prevalencia de este tipo de demencia con respecto a la población general y su aparición más temprana en relación con la presencia de trisomía del cromosoma 21.

Según ha aumentado la esperanza de vida en el síndrome de Down, se han desarrollado estudios en los que se trata de establecer la prevalencia real de esta enfermedad en el SD mostrando datos muy dispares lo que pone de manifiesto, la dificultad que todavía existe para el diagnóstico preciso de deterioro cognitivo en pacientes en los que, en la mayoría de ocasiones, por la dificultad para expresarse o por el nivel previo de autonomía, se pueden confundir con otras entidades. Lo que, en ocasiones, lleva al retraso en el diagnóstico y en el tratamiento del que se beneficiarían en etapas más tempranas.

Dado que también es sabido que en el síndrome de Down, antes incluso de que aparezcan síntomas de deterioro cognitivo, pueden objetivarse hallazgos radiológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer, es necesario trabajar en este campo para tratar de correlacionar los hallazgos radiológicos con fases tempranas de diagnóstico fusionando los datos clínicos con la neuroimagen y establecer unas pautas de actuación mediante estudios más ambiciosos que se puedan generalizar al resto de la población con síndrome de Down.

Bibliografía

- Rachidi, M., & Lopes, C. (2008). Mental retardation and associated neurological dysfunctions in Down syndrome: a consequence of dysregulation in critical chromosome 21 genes and associated molecular pathways. *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society*, 12(3), 168–182. <http://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.08.010>.
- Aït Yahya-Graison, E., Aubert, J., Dauphinot, L., Rivals, I., Prieur, M., Golfier, G., ... Potier, M.-C. (2007). Classification of human chromosome 21 gene-expression variations in Down syndrome: impact on disease phenotypes. *American Journal of Human Genetics*, 81(3), 475–491. <http://doi.org/10.1086/520000>.
- Farriols, C. (2012). Specific aspects of ageing in Down's syndrome. *International Medical Review on Down Syndrome*, 16, 3-10.
- Baird, P. A., & Sadovnick, A. D. (1988). Life expectancy in Down syndrome adults. *Lancet*, 2(8624), 1354–1356.
- Jensen, K. M., & Davis, M. M. (2013). Health care in adults with Down syndrome: a longitudinal cohort study. *Journal of Intellectual Disability Research: JIDR*, 57(10), 947–958. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2012.01589.x>.
- Roizen, N. J., & Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *Lancet*, 361(9365), 1281–1289. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X).
- Yang, Q., Rasmussen, S. A., & Friedman, J. M. (2002). Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet*, 359(9311), 1019–1025.
- Zigman, W. B. (2013). Atypical aging in down syndrome. *Developmental Disabilities Research Reviews*, 18(1), 51–67. <http://doi.org/10.1002/ddrr.1128>
- Kerins, G., Petrovic, K., Bruder, M. B., & Gruman, C. (2008). Medical conditions and medication use in adults with Down syndrome: a descriptive analysis. *Down's Syndrome, Research and Practice: The Journal of the Sarah Duffen Centre / University of Portsmouth*, 12(2), 141–147. <http://doi.org/10.3104/reports.2009>
- Nieuwenhuis-Mark, R. E. (2009). Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Research in Developmental Disabilities*, 30(5), 827–838. <http://doi.org/10.1016/j.ridd.2009.01.010>
- Real de Asua, D., Quero, M., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2015). Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 385–391. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.003>
- Head, E., Lott, I. T., Wilcock, D. M., & Lemere, C. A. (2016). Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology. *Current Alzheimer Research*, 13(1), 18–29.
- Prasher, V. P., Sachdeva, N., & Tarrant, N. (2015). Diagnosing dementia in adults with Down's syndrome. *Neurodegenerative Disease Management*, 5(3), 249–256.

<http://doi.org/10.2217/nmt.15.8>

- Esteba-Castillo, S., García, J., Novell, R.. (2012). Perfiles neuropsicológicos: guía para la evaluación e intervención del deterioro cognitiva en las personas con síndrome de Down. enero 20, 2016, de Fundación Iberoamericana Down21 Sitio web: <http://www.down21materialdidactico.org/revistaadultos/revista12/perfiles-neuropsicologicos.asp>
- McGuire, D. Chicoine, B. (2010). Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Santander: Fundación Iberoamericana Down21.
- Benejam B. (2009). Síntomas de demencia en el síndrome de Down. *International Medical Review on Down Syndrome*, 13, 18-21.
- Flórez, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revisa síndrome de Down*, 27, 63-76.