

# Terapias complementarias y alternativas para el síndrome de Down

Nancy J. Roizen

## RESUMEN

Los padres de hijos con síndrome de Down, en su papel de defensores comprometidos de sus hijos, han indagado siempre por terapias alternativas, sobre todo para mejorar su función cognitiva, pero también para mejorar su aspecto. Las terapias complementarias y alternativas más frecuentemente utilizadas han sido los suplementos de tipo nutritivo. Se ha usado la terapia celular, la cirugía plástica, la terapia hormonal y un conjunto de otras estrategias como puede ser el masaje. Carecemos de estudios científicos bien diseñados sobre el empleo de las terapias alternativas en las personas con síndrome de Down. Los productos antioxidantes ofrecen una perspectiva terapéutica para el tratamiento de los problemas de tipo cognitivo, inmunitario, neoplásico y de envejecimiento precoz, asociados al síndrome de Down que están en fase de estudio. Los medicamentos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer pueden también beneficiar a la población con síndrome de Down

## Introducción

A lo largo de las últimas décadas, los defensores de un amplio espectro de terapias alternativas han prometido mejoras espectaculares en el desarrollo y el crecimiento de los niños con síndrome de Down. Un número creciente de familias han procurado la atención médica complementaria y alternativa para ellas mismas y para sus hijos con trastornos del desarrollo. Diversos proyectos y centros de investigación clínica se dedican al estudio de la seguridad y eficacia de estas terapias alternativas (Kemper et al., 1999).

En un análisis de las encuestas realizadas a 30 padres de niños con síndrome de Down, Prussing et al. (2005) comprobaron que la utilización de medicina complementaria y alternativa (MCA) reflejaba el esfuerzo por agotar una serie de prioridades que no encontraban en la actual atención biomédica, la cual contempla al síndrome de Down como una situación que

tiene un curso fijo, universal y esencialmente patológico. Los padres articulaban el objetivo de aceptar a su hijo como una persona con síndrome de Down, al tiempo que utilizaban la MCA para conseguir el máximo de su salud y potencial de desarrollo. Estos mismos autores informaron que las MCA más utilizadas eran los suplementos nutritivos (tabla 1). De las 30 familias con síndrome de Down analizadas, 21 (70,0%) habían probado más de dos terapias; 5 (16,7%) habían probado una, y 4 (13,3%) ninguna. De las 26 que habían hecho uso de alguna terapia, la mayoría (67%) no se lo habían comunicado a su pediatra, o sólo lo habían hecho en parte (Prussing et al., 2004).<sup>1</sup>

Casi todos los ensayos publicados contienen limitaciones metodológicas. Son muy pocos los ensayos aleatorizados y controlados. La mayoría carecen de grupo control, o el tamaño de la muestra es pequeño, o la duración es demasiado corta, o estudian a individuos ya mayores (Ani et al., 2000).<sup>2</sup>

La autora trabaja en  
The Children's Hospital for Rehabilitation,  
The Cleveland Clinic,  
Cleveland, OH 44144,  
USA. Correo-e:  
roizenn@ccf.org

<sup>1</sup>Nota del Editor: El lector puede ver un amplio resumen y comentario en español de este trabajo en: <http://www.down21.org/revista/2005/Marzo/Resumen.htm>.

<sup>2</sup>Nota del Editor: Ver "Requisitos de un buen ensayo clínico" en: [http://www.down21.org/salud/terapias/terapia\\_farma.htm](http://www.down21.org/salud/terapias/terapia_farma.htm).

**Tabla 1. Terapias complementarias y alternativas****Suplementos nutricionales**

Terapias en combinación: series "U", Hats Caps, MSB Plus, NuTriVene-D

Antioxidantes: vitaminas A, B6, tiamina, niacina, C, E

Minerales: selenio, zinc

**Fármacos**

Donepezilo

Piracetam

Vasopresina

Extractos hipofisarios

Hormona del crecimiento

**Terapia con células****Cirugía plástica**

Otras: Terapia con masajes, modificaciones dietéticas, terapia con animales (hipoterapia), curación por ritos de fe/oración, atención quiropráctica, homeopatía, osteopatía, programas motóricos con base neurológica, aromaterapia, naturopatía, yoga.

Para detectar una diferencia o cambio en el CI de 6 puntos (0,5 desviación típica), se necesita estudiar 170 personas con síndrome de Down, con 85 en cada una de las ramas del ensayo clínico (Kirkwood, 1988). No hay un solo ensayo que se haya ni siquiera aproximado a incorporar 170 individuos.

Salman (2002) llevó a cabo una revisión sistemática y exhaustiva para identificar ensayos importantes sobre suplementos dietéticos y fármacos, y sus efectos sobre la función cognitiva de personas con síndrome de Down. Utilizando una combinación de estrategias de búsqueda, identificó 28.068 estudios, seleccionó 428 como posiblemente relevantes, y revisó 109 que podrían cumplir con los criterios habituales de inclusión. Once de los artículos cumplieron los siguientes criterios: todos los sujetos tenían síndrome de Down, la intervención consistía en la utilización de fármacos o de suplementos nutritivos, se utilizó la función cognitiva como resultado a valorar, los ensayos fueron controlados y contaron con grupo placebo que era tratado al mismo tiempo, y hubo distribución aleatoria o pseudoaleatoria de las personas. Entre los 11 estudios se reunió a 373 personas, y el tiempo de seguimiento osciló entre 1,3 y 36 meses. Ninguno de estos 11 estudios que habían cumplido los criterios metodológicos que se exigen en los estudios científicos demostraron un efecto propio del tratamiento.

Este artículo va a revisar los estudios realizados sobre diversas terapias MCA en personas con síndrome de Down. A lo largo de la revisión, analizaré cuando sea posible la base científica y los resultados de los estudios in vitro e in vivo realizados en animales y en las personas. Debe señalarse que, para algunas terapias de la MCA, los resultados a favor o en contra de la

pretendida eficacia no se han publicado en revistas que cuentan con revisores expertos (peer-reviewed literature). Pero para otras, como es el caso de las terapias vitamínicas, algunos antioxidantes y otros fármacos, como el piracetam o el donepezilo, se dispone de esta información.

## Suplementos nutricionales

### Terapias combinadas

Las terapias de tipo nutricional para personas con síndrome de Down tienen una historia larga y a veces colorista. En la década de los sesenta del siglo pasado, en Alemania y en Estados Unidos el Dr. Henry Turkel alegó que la serie "U" de fármacos, que contenía globulina tiroidea, yodo orgánico, minerales y extracto óseo, mejoraría la inteligencia y la apariencia de los niños con síndrome de Down. El Dr. Turkel calculó las dosis en función de la edad, de modo que los niños tomaban de una a cuatro cápsulas tres veces al día. En un estudio se comparó las series "U" con el placebo en 24 niños con síndrome de Down de 3 meses a 11 años de edad. No se apreciaron diferencias entre los dos grupos en los parámetros medidos, consistentes en CI (medido por el método de Stanford-Binet), crecimiento, hemograma, análisis de orina, estudio radiográfico (Bumbalo et al., 1964). En 1981, en un estudio no controlado y abierto, Harrell et al. (1981) informaron que el suplemento de vitaminas, minerales y hormona tiroidea mejoraba la puntuación del CI y provocaba "cambios físicos hacia la normalidad" en niños con diversas formas de discapacidad intelectual, consiguiéndose los mejores resultados en

tres niños con síndrome de Down. Posteriormente, seis ensayos aleatorizados y controlados intentaron replicar estos resultados (Bennett et al., 1983; Coburn et al., 1983; Ellis y Tomporowski, 1983; Weathers, 1983; Smith et al., 1984; Vides et al., 1989). De estos seis ensayos, cuatro cumplieron los criterios metodológicos señalados por Salman más arriba. Estos estudios reunieron un total de 161 personas con síndrome de Down de edades comprendidas entre 6 meses y 40 años. Ningún estudio mostró mejoría en el CI, o en la apariencia física, o en el estado general de salud. Las *Haps Caps*, otra mezcla de vitaminas, minerales y enzimas frecuentemente asociadas con hormona tiroidea ha sido promovida por las Clínicas ambulantes del Dr. Jack Warner de California. No se ha publicado estudio alguno sobre las *Haps Caps*.

En 1995, el programa de la TV-ABC "Day One" promovió una fórmula creada por Dixie Lawrence Tafoya, el propietario y operador de una agencia de adopción que se especializó en hallar familias para niños con discapacidad. Inicialmente basó su fórmula en las series "U" de Turkel, pero la modificó para su propia hija. El programa de televisión describió cómo Lawrence había adoptado a una niña con síndrome de Down y "había buceado en las bases médicas de datos, explorado bibliotecas, consultado a departamentos de investigación, hablado con cualquiera que conociera algo sobre la bioquímica del síndrome de Down". El resultado final fue una fórmula basada en la mezcla original de Turkel pero que contenía muchos más ingredientes. Posteriormente se le añadió piracetam al régimen de la hija (Leshin, 1997).

Al tiempo en que se ofrecía "Day One", se programó esta fórmula para ser producida por Nutri-Chem Labs como *MSB Plus*. En 1996, la Sra. Tafoya retiró su patrocinio de Nutri-Chem y empezó a promocionar la fórmula llamada NuTriVene-D, que está comercializada por International Nutrition, Inc., de Baltimore (Leshin, 1997). Sigue siendo una terapia muy popular, aunque nunca se ha estudiado siguiendo la metodología de los ensayos clínicos.

### Antioxidantes

La utilización de antioxidantes para tratar los problemas cognitivos, inmunitarios, neoplásicos y de envejecimiento precoz, propios del síndrome de Down, es la que ofrece probablemente una mayor esperanza basada en un razona-

ble fundamento teórico. Los datos sugieren que el aumento de estrés oxidativo, que se define como el desequilibrio entre la producción de radicales libres derivados del oxígeno y su eliminación mediante los antioxidantes, puede estar implicada en la patología del síndrome de Down. Hay un gen en el cromosoma 21 que codifica para la superóxido dismutasa (SOD), una enzima clave en el metabolismo de radicales libres derivados de oxígeno que se convierten en peróxido de hidrógeno. Se piensa que el aumento de la actividad de SOD en varios tejidos del síndrome de Down se debe al exceso de dosis génica (Sinet et al., 1975; Crosti et al., 1976; Feaster et al., 1977; Bjorksten et al., 1984; Brooksbank y Balasz, 1984; Kedziora et al., 1986, 1990; Tanabe et al., 1994; De la Torre et al., 1996). El aumento de peróxido de hidrógeno producido por el incremento de SOD puede entonces reaccionar con metales de transición como el hierro, para formar radicales hidroxilo capaces de iniciar la peroxidación de lípidos y la consiguiente lesión de las membranas celulares (Ani et al., 2000).<sup>3</sup>

Hay diversos estudios que demuestran el aumento de SOD y de la velocidad de peroxidación de lípidos. En estudios animales, el aumento de SOD va asociado a niveles mayores en la tasa de peroxidación de lípidos en el cerebro (Elroy-Stein et al., 1986; Ceballos-Picot et al., 1991, 1992; Peled-Kamar et al., 1995; Mirochnitchenko e Inouye, 1996). En un estudio realizado en la corteza cerebral de fetos, se vio un incremento del 36% en la peroxidación de lípidos en la corteza de los que tenían SD en comparación con la de fetos que no tenían síndrome de Down (Brooksbank y Balasz, 1984). En cultivos de neuronas provenientes de fetos con SD, Busciglio y Yanker (1995) hallaron una cantidad de radicales libres unas cuatro veces mayor y un aumento de peroxidación de lípidos, en comparación con las neuronas de fetos que no tenían síndrome de Down.

En teoría, hay dos mecanismos que explicarían cómo el aumento de actividad SOD puede reducir la actividad inmunitaria en el síndrome de Down: a) reduciendo la concentración de radicales superóxido, lo que disminuiría la actividad microbicida de los leucocitos (Annen y Bjorksten, 1984; Mirochnitchenko e Inouye, 1996), y b) aumentando el peróxido de hidrógeno, lo que dañaría a las células inmunitarias y alteraría los procesos normales de transducción de señales que intervienen en la activación de fagocitos (Mirochnitchenko e

<sup>3</sup>Nota del Editor: Puede verse una explicación del estrés oxidativo en [http://www.down21.org/salud/terapias/terapia\\_farma.htm](http://www.down21.org/salud/terapias/terapia_farma.htm) [http://www.down21.org/salud/salud/Envejecimiento\\_y\\_SD.htm](http://www.down21.org/salud/salud/Envejecimiento_y_SD.htm).

Inouye, 1996). Se ha comprobado que los neutrófilos de personas con síndrome de Down producen menos radicales superóxido que los del resto de la población (Anneren y Bjorksten, 1984; Kedziora et al., 1990). En ratones transgénicos, la sobreproducción dos veces mayor de SOD en macrófagos intraperitoneales ocasionó la inhibición de la liberación extracelular de radicales superóxido, el aumento de producción intracelular de peróxido de hidrógeno, y la reducción de la actividad microbiciada y fungicida (Mirochnitchenko e Inouye, 1996). Peled-Kalmar et al. (1995) demostraron aumento de actividad SOD en el timo de ratones transgénicos; e informaron que esto iba asociado al aumento de la producción de peróxido de hidrógeno y de peroxidación lipídica, y que el timo es más susceptible a la muerte celular apoptótica inducida por lipopolisacáridos. Cuando cultivaron células de médula ósea de ratones transgénicos en condiciones de estrés, (p. ej., añadiendo el factor de necrosis tumoral), estas células produjeron colonias de granulocitos y macrófagos entre dos y tres veces menos que las obtenidas de ratones control.<sup>4</sup>

Los datos ahora relacionan el aumento de estrés oxidativo con el aumento de lesiones del ADN en el síndrome de Down (Jovanovic et al., 1998; Pincheira et al., 1999). En 166 parejas de personas con síndrome de Down y sus hermanos, Jovanovic et al., (1998) observaron un aumento significativo de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (un biomarcador de lesión oxidativa del ADN) en la orina de las personas con síndrome de Down. Pincheira et al. (1999) vieron un aumento de lesiones cromosómicas en los linfocitos de las personas con síndrome de Down, en comparación con las que no lo tenían. Añadiendo vitamina E al cultivo de células (un potente antioxidante), la lesión cromosómica disminuyó en más del 50%.

Existen algunos datos que asocian el desarrollo mental en el síndrome de Down con el estrés oxidativo. Sinet et al. (1979) encontraron una correlación positiva entre la actividad de la GSH-Px, un antioxidante endógeno) en 22 personas con síndrome de Down. Estos autores emitieron la hipótesis de que la GSH-PX puede tener un papel en la preservación del estatus cerebral de las personas con síndrome de Down. En un estudio aleatorizado y controlado sobre la acción de la vitamina E en la enfermedad de Alzheimer en personas sin síndrome de Down, Sano et al. (1997) observaron efectos

significativamente beneficiosos.<sup>5</sup>

De Haan et al. (1997) han estudiado el envejecimiento precoz y el estrés oxidativo. Durante el envejecimiento del ratón normal, encontraron en el cerebro un aumento significativo de la relación SOD/GSH-Px y de la susceptibilidad a la peroxidación lipídica. En células de ratón cultivadas, transfectadas para tener un aumento de la relación SOD/GSH-Px, vieron rasgos característicos de envejecimiento. En células normales de ratón expuestas en cultivo a peróxido de hidrógeno, vieron también signos de envejecimiento. En células obtenidas de niños con síndrome de Down vieron igualmente signos de envejecimiento, y no las vieron, en cambio, en células obtenidas de niños sin síndrome de Down de la misma edad.<sup>6</sup>

Todo este conjunto de datos y resultados ofrece un fuerte apoyo a la teoría de que existe un aumento de estrés oxidativo en el síndrome de Down, y al papel que puede desempeñar en múltiples áreas del desarrollo de enfermedades. La posibilidad de que los antioxidantes exógenos pudieran prevenir el daño celular ha sido uno de los factores que han llevado a realizar múltiples estudios sobre el tratamiento con vitaminas.

### Estrategias antiamiloides

Se piensa que la sobreexpresión del gen de la proteína preamiloides (APP) es un mecanismo que ocasiona el aumento de la producción de beta-amiloides y la formación de placas seniles en la enfermedad de Alzheimer (Hardy, 1997). Las estrategias para actuar sobre la expresión del gen incluyen la capacidad de modificar la síntesis o la degradación de la APP (Malther, 2001). Se investiga intensamente sobre terapias cuyo objetivo es el de modificar alguno de los pasos siguientes a la producción de APP, o su aclaramiento (Schehr, 1994; Pennisi, 1999). También se estudia la posibilidad de conseguir vacunas que impidan la deposición de la proteína beta-amiloides (Schenk et al., 1999).<sup>7</sup>

### Vitaminas

#### Vitamina A

Tres primeros estudios indicaron que había pobre absorción y bajas concentraciones de

<sup>4</sup>Nota del Editor: Paz-Miguel et al. (J Immunol 1999;163:5399-5410) demostraron el aumento de estrés oxidativo en el timo de un modelo murino de síndrome de Down, el ratón Ts65Dn, y una más rápida involución de la glándula.

<sup>5</sup>Nota del Editor: Este resultado no pudo ser confirmado en otros estudios posteriores.

<sup>6</sup>Nota del Editor: Sobre el papel del estrés oxidativo en el envejecimiento precoz del síndrome de Down véase también: [http://www.down21.org/salud/salud/Envejecimiento\\_y\\_SD.htm](http://www.down21.org/salud/salud/Envejecimiento_y_SD.htm).

<sup>7</sup>Nota del Editor: En su momento actual, los intentos esperanzadores realizados con vacunas resultaron fallidos en la especie humana por su toxicidad.



Noelia

vitamina A en el síndrome de Down (Palmer, 1978; Matin et al., 1981; Shah et al., 1989), pero otros estudios no lo corroboraron (Barden, 1977; Pueschel et al., 1990; Store, 1990; Tanabe et al., 1994). En el estudio de Palmer, 23 chicos con síndrome de Down de 3 a 15 años fueron emparejados con sus respectivos hermanos y cada par fue asignado de forma aleatoria a recibir 1000 UI/kg/día de vitamina A o de placebo durante 6 meses. En la fase previa, los grupos con síndrome de Down mostraron un número de infecciones significativamente mayor que sus hermanos ( $P < 0,01$ ). Durante la fase de seguimiento, en las parejas síndrome de Down /hermanos tratadas con la vitamina A la diferencia entre ellos fue disminuyendo hasta hacerse poco significativa, mientras que en las parejas no tratadas, al 5º mes la diferencia se mantuvo significativa. Pero la metodología seguida para medir la frecuencia de infecciones y el grado de objetividad fueron cuestionables.

#### Vitamina B6

Se realizaron estudios sobre tratamiento con vitamina B6/5-hidroxitriptófano con el fin de incrementar teóricamente los niveles de serotonina (Coleman et al., 1985), ya que se afirmaba

que dichos niveles se encontraban reducidos (Tu y Zellweger, 1965; Bazelon et al., 1967; Godridge et al., 1987). En dos estudios no controlados se afirmó que mejoraba el tono muscular (Bazelon et al., 1967; Petre-Quadens y De Lee, 1975). Pero en dos ensayos aleatorizados no se apreció mejoría alguna significativa en 108 niños tratados durante tres años (Pueschel et al., 1980; Coleman et al., 1985).

#### Otras vitaminas

Los ensayos realizados con tiamina y niacina en personas con síndrome de Down no demostraron efecto alguno. Lonsdale y Kissling (1986) trataron 11 chicos de entre 8 16 años con tiamina y midieron su CI en la escala Stanford-Binet. Heaton-Ward et al. (1962) 12 pacientes hospitalarios con síndrome de Down de entre 6 y 36 años con niacina y midieron su función con la escala Stanford-Binet.

### Minerales

#### Selenio

El selenio es un componente de la GSH-Px, que forma parte del sistema endógeno antioxidante (Sinet, 1982). En un estudio no controlado, 48

niños con síndrome de Down de 1 a 16 años fueron tratados con 10 µg/kg/día de selenio durante 6 meses. Las concentraciones de inmunoglobulina G2 y G4 aumentaron hasta el 33 y el 75%, respectivamente, y se declararon menos infecciones durante el periodo del estudio (Anneren et al., 1990). Sin embargo se perdió el seguimiento en casi la mitad de los participantes, haciendo difícil interpretar los datos. En otro estudio, 7 individuos con síndrome de Down de edades entre 1 y 54 años recibieron 25 µg/kg/día de selenio durante 0,3 a 1,5 años. Obtuvieron un incremento del 25% en la actividad de la GSH-Px y una reducción del 24% en la relación SOD/GSH-Px en el grupo tratado, en comparación con otro grupo de 10 individuos con síndrome de Down no tratados (Antila et al., 1990).

#### Zinc

El zinc forma parte de la enzima citosólica Cu-Zn-SOD (Sinet, 1982). De los 16 estudios que compararon los niveles séricos de zinc en personas con y sin síndrome de Down, 13 mostraron niveles significativos más bajos en las que tienen síndrome de Down y 3 no apreciaron diferencias (Ani et al., 2000).

Ani et al. (2000) revisaron siete ensayos sobre zinc clínicos abiertos y no controlados con mediciones pre y postratamiento en un total de 168 individuos con síndrome de Down de edades entre 2 y 22 años. Aunque todos ofrecieron pruebas principalmente de laboratorio sobre los efectos beneficiosos en la función inmune, Ani y sus colaboradores concluyeron que los datos eran difíciles de interpretar. Otro ensayo clínico sobre zinc, controlado y aleatorizado, se realizó en 64 personas con síndrome de Down de edades entre 1 y 19 años, con tratamiento cruzado durante dos periodos de meses cada uno (Lockitch et al., 1989). No observaron cambios significativos en la función linfocitaria, niveles de complemento y número de infecciones; sin embargo el grupo tratado con zinc tuvo episodios de tos significativamente menores ( $P = 0,03$ ), y en los niños de menos de 10 años, los días de tos fueron también significativamente menores ( $P = 0,01$ ).

Dos estudios *in vitro* indicaron posibles beneficios del suplemento con zinc. Fabris et al. (1984) añadieron zinc al suero de personas con síndrome de Down y vieron un aumento en el factor tímico hasta alcanzar los valores de las demás personas, y una disminución de la concentración de del factor inhibidor tímico del suero. Chiricolo et al. (1993) observaron que los individuos con síndrome de Down a los que

se les había dado suplementos de zinc (1 mg/kg/día) durante 4 meses, mostraban en sus linfocitos un aumento en la incorporación *in vitro* de timidina cuando eran estimulados con fitohemaglutinina, alcanzando valores similares a los de la población sin síndrome de Down.

## Fármacos

### Donepezilo

Los rasgos neuropatológicos que caracterizan a la enfermedad de Alzheimer son la formación de placas amiloides, de ovillos neurofibrilares, la pérdida de corteza cerebral, la pérdida de neuronas y de sinapsis y la presencia de alteraciones inflamatorias (Esiri, 2001). Neuroquímicamente, la enfermedad de Alzheimer presenta déficit de neurotransmisores cerebrales como son la acetilcolina, la noradrenalina y la serotonina (Poirier et al., 1999; Giacobini, 2003). La "hipótesis colinérgica de la enfermedad de Alzheimer" se basa en los hallazgos que sugieren que la principal deficiencia química consiste en la degeneración de neuronas colinérgicas, con el consiguiente déficit neocortical de colinoacetiltransferasa, disminución en la recaptación de colina y disminución en la liberación de acetilcolina (Farlow, 2002). Basándose en esta hipótesis, la estrategia del desarrollo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer ha sido incrementar la transmisión colinérgica selectiva en el cerebro. El objetivo de los fármacos ha sido el de incrementar la activación de los receptores colinérgicos, bien favoreciendo la síntesis de acetilcolina (intento fallido), bien diseñando análogos de la acetilcolina (intento fallido hasta ahora), bien reduciendo el metabolismo de la acetilcolina mediante la inhibición de la acción de la acetilcolinesterasa. Este último mecanismo es el que está siendo utilizado actualmente por una serie de fármacos: el donepezilo y la galantamina son inhibidores selectivos de la acetilcolinesterasa; la rivastigmina es un inhibidor dual: de la acetilcolinesterasa y de la butirilcolinesterasa; la memantina es un antagonista no competitivo del N-metil-D-aspartato (NMDA) (Prasher, 2004).

En la población general, estudios numerosos han confirmado que los pacientes con enfermedad de Alzheimer se benefician clínicamente de la medicación antidemencia. En un estudio realizado en 431 pacientes con enfermedad de Alzheimer, distribuidos aleatoriamente para ser tratados con donepezilo o con placebo durante 54 semanas, el grupo tratado mantuvo un nivel superior de funcionamiento

durante un tiempo más prolongado (72%) (Mohs et al., 2001). Como contraste, se han realizado muy pocos estudios en la población con síndrome de Down, y en todos ellos se ha utilizado el donepezilo (Kishnani et al., 1999; Lott et al., 2002; Prasher et al., 2002; Seller et al., 2003; Johnson et al., 2003).

En el primer estudio sobre el tratamiento con donepezilo en 4 adultos con síndrome de Down de 27 a 64 años administrado durante 6 meses, Kishnani et al. (1999) observaron mejoría en la Escala Vineland Adaptive Behavior en las dos personas más jóvenes que no mostraban signos de demencia. Los efectos secundarios de diarrea y agitación durante un tiempo breve se resolvieron fácilmente. Lott et al. (2002) describieron los resultados de un estudio abierto con donepezilo administrado para tratar la demencia de 9 pacientes adultos con síndrome de Down durante 83-182 días. El grupo tratado mostró mejoría significativa en las puntuaciones de demencia. Heller et al. (2003) describieron mejoría en la ejecución de lenguaje expresivo de un grupo de 24 adultos con síndrome de Down tratados con donepezilo en un ensayo clínico abierto de 24 semanas de duración. En un ensayo con donepezilo de 12 semanas de duración en 19 adultos con síndrome de Down, divididos en un grupo control y otro con donepezilo, Johnson et al. (2003) vieron mejoría en las puntuaciones de lenguaje pero no en los subtest cognitivos, en las puntuaciones de conducta o en las calculadas por los cuidadores. Prasher et al. (2002) realizaron un ensayo clínico de donepezilo durante 24 semanas, controlado con placebo, en condiciones doble ciego, en 27 adultos con EA y síndrome de Down. En el grupo donepezilo hubo una reducción (que no alcanzó la significación estadística) en el grado de deterioro mostrado en la Escala de Demencia para Personas con Retraso Mental y en otras pruebas (Severe Impairment Battery, Adaptive Behavior Scale). Menor diferencia hubo en las puntuaciones de exploración neuropsiquiátrica. Mostraron efectos secundarios como son la diarrea, insomnio, fatiga y náuseas, pero consideran que en conjunto el fármaco fue bien tolerado. Estos estudios ofrecen cierta esperanza de que el fármaco puede mejorar la función del lenguaje y retrasar la aparición de la demencia propia de la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down.<sup>8</sup>

Se ha hecho ya rutinario el uso de fármacos

para prevenir la aparición de demencia en la población general, y lo probable es que también se convierte en tratamiento de primera línea para la enfermedad de Alzheimer de los adultos con síndrome de Down (Prasher, 2004). Si otras terapias resultan útiles en la enfermedad de Alzheimer de la población general, lo mismo pueden serlo en la que tiene síndrome de Down. Se han ensayado muchas con dudoso o nulo éxito: agentes quelantes (clioquinol), antiinflamatorios (indometazina), antioxidantes (vitamina E), hormonas (estradiol), plantas (Gingko biloba), vitaminas (ácido fólico) (Marx, 1996; Capone, 2004; Prasher, 2004).

### Piracetam

En 1995, informaciones aparecidas en los programas de televisión (USA) "Day One" y "Nightime" airearon la hipótesis de que la combinación de suplementos nutricionales con piracetam mejoraba la función cognitiva de los niños con síndrome de Down. Esto se basó en el testimonio de al menos una madre que afirmó que, con esta combinación, "la capacidad de concentración y conciencia de su hija de 6 años había mejorado. Su lenguaje había mejorado hasta el punto de que ya estaba construyendo frases. La mejoría es lenta pero por fin está haciendo algo" (Lobaugh et al., 2001). Basándose en este testimonio, se calcula que miles de niños han recibido el fármaco (Lobaugh et al., 2001).

El piracetam, un derivado cíclico del ácido gamma-aminobutírico, es un fármaco nootropo, un fármaco psicoactivo para el que se postula que incrementa la función cognitiva y la disfunción cerebral en la EA, dislexia del desarrollo e ictus cerebral (Vernon y Sorkin, 1991)<sup>9</sup>. En diversos modelos animales, se ha demostrado que el piracetam mejora la ejecución cognitiva. En un estudio en el que se analizaron los efectos de varias dosis de piracetam en el modelo de ratón de síndrome de Down Ts65Dn, los ratones control mejoraron la ejecución en tareas de plataforma con la menor de las tres dosis analizadas, pero los ratones Ts65Dn no mostraron ninguna mejoría (Moran et al., 2002).

Pelsman et al. (2003) estudiaron un modelo in vitro de degeneración neuronal provocada por estrés oxidativo, utilizando neuronas corticales normales tratadas con peróxido de hidrógeno, y neuronas corticales obtenidas de personas con síndrome de Down. Estudiaron el

<sup>8</sup>Nota del Editor: Amplios resúmenes y comentarios de estos estudios aparecen en español en: <http://www.down21.org/revista/2004/Diciembre/Resumen.htm> y <http://www.down21.org/revista/2003/Febrero/Resumen.htm>.

GVS-111 (un análogo del piracetam) y vieron que inhibía la acumulación de radicales libres intracelulares y la peroxidación de lípidos en las neuronas tratadas con peróxido de hidrógeno o sulfato férrico, lo que sugería que poseía actividad antioxidante. En las neuronas síndrome de Down cultivadas, el tratamiento crónico con GVS-111 redujo significativamente la aparición de los cambios degenerativos y favoreció la supervivencia neuronal.<sup>10</sup>

Lobaugh et al. (2001), del Hospital Infantil de Toronto, publicaron un estudio cruzado y doble ciego sobre el uso del piracetam en 25 niños con síndrome de Down de 6 a 13 años de edad. Eligieron chicos con síndrome de Down que tuvieran un nivel de funcionamiento entre moderado y alto. Los criterios de exclusión fueron limitaciones en la visión, la audición, el lenguaje u otras físicas o cognitivas que pudieran interferir con su capacidad para realizar la batería de test. Se excluyó también a niños que tuvieran problemas para deglutir pastillas, que hubieran tomado piracetam en los seis meses anteriores o que estuvieran tomando fórmulas de megavitaminas. Se evaluó a los niños mediante el uso de 14 test que valoraban la atención, la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria, capacidad perceptiva, funciones ejecutivas y habilidades de manipulación (motor fino) y visomotoras. Los padres y maestros rellenaron los cuestionarios estandarizados. De los 25 niños, 18 terminaron el estudio; 3 se retiraron por su dificultad para tragar las píldoras y 1 por tener que someterse a una intervención quirúrgica. El piracetam no mejoró de forma significativa la ejecución cognitiva, en comparación con el placebo. Siete niños mostraron efectos secundarios relacionados con el sistema nervioso central: agresividad (en 4), agitación o irritabilidad (en 2), excitación sexual (en 2), insomnio (en 1) y pérdida de apetito (en 1).

Algunos comentarios sobre el estudio de piracetam han expresado la preocupación de que el análisis, la interpretación y la discusión no interpretaron bien los datos, y que pudiese haberse subestimado el posible efecto positivo del piracetam (Black, 2001; Croom, 2001).

### Otros fármacos

Algunos otros ensayos sobre medicamentos que cumplían los criterios de Salman (2002) descritos más arriba no demostraron efectos positivos. Eisenberg et al. (1984) trató a nueve personas con síndrome de Down de edades

entre 10 y 42 años con vasopresina y midió su funcionamiento en tareas de repetición de listados de palabras y uso de palabras emparejadas. Berg et al. (1961) trataron a tres niños con síndrome de Down de 16 meses a 4 años edad con extractos hipofisarios y midieron su funcionamiento con la escala de desarrollo mental de Griffith. El tratamiento de niños con síndrome de Down con hormona de crecimiento ocasionó un incremento en la velocidad de crecimiento (Torrado et al., 1991; Anneren et al., 1999) pero no se han publicado más resultados sobre su talla final. La Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society (1993) ha expresado su preocupación sobre la eficacia y el posible aumento de riesgo de desarrollo de leucemias en los niños con síndrome de Down tratados con hormona de crecimiento.

### La terapia celular

La terapia celular consiste en la administración de células congeladas o liofilizadas obtenidas de tejido fetal de conejos o de corderos, y ha sido utilizada en Europa principalmente, para tratar a millones de personas con diversas enfermedades y dolencias. Una forma de terapia celular, la terapia de células "sicca" consiste en la inyección subcutánea de células de cerebro fetal congeladas o liofilizadas. Aunque este tratamiento no está legalizado en los Estados Unidos, las familias han viajado a Alemania para recibir allí el tratamiento y recibirlo después por correo. Como proteína extraña que es, las inyecciones de célula "sicca" pueden producir reacciones alérgicas y de hipersensibilidad. Desde un punto de vista teórico, se ha expresado la preocupación de que puedan transmitirse virus con estas inyecciones (Van Dyke et al., 1990).

Se ha propuesto que el tratamiento con células "sicca" mejora la función cognitiva, motora, social y lingüística, favorece el crecimiento, y suprime o mejora algunos de los rasgos dismórficos del síndrome de Down. En dos estudios realizados en personas con síndrome de Down, uno prospectivo y en condiciones doble ciego en Canadá con 59 personas (Black et al., 1966) y otro en Inglaterra con 10 personas sometidas a tratamiento y otras 10 control (Bardon, 1964), no se apreció efecto positivo alguno sobre la función cognitiva.

Aunque esta forma de terapia es ilegal en Estados Unidos, Van Dyke et al., (1990) infor-

<sup>9</sup>Nota del Editor: Puede verse una ampliación de estos resultados en:

[http://www.down21.org/salud/terapias/terapia\\_farma.htm](http://www.down21.org/salud/terapias/terapia_farma.htm)

<sup>10</sup>Nota del Editor: Puede verse una amplia exposición de estos resultados en:

[http://www.down21.org/salud/salud/retrasar\\_envej.htm](http://www.down21.org/salud/salud/retrasar_envej.htm). En la actualidad se están analizando los efectos del fármaco GVS-111 en el modelo murino Ts65Dn.



B &amp; E Torcida

cativa alguna en ninguna de las variables analizadas (Van Dyke, 1990).

## Cirugía plástica

La mayoría reconoce la cara de un niño o un adulto con síndrome de Down, y enseguida se hacen suposiciones estereotípicas en relación con su capacidad cognitiva. Una de las razones que se proponen para realizar la cirugía plástica facial es la de cambiar los rasgos faciales de la persona con síndrome de Down para que no se pueda reconocer que tiene síndrome de Down. En teoría, ello mejoraría su aspecto físico y la aceptación social. La otra gran razón para practicar este tipo de cirugía es reducir el tamaño de la lengua con el fin de que el habla sea más claro, mejore la respiración, disminuya el babeo, se facilite la masticación y la deglución (Rozner, 1983; May y Turnbull, 1992), y mejore el aspecto. En estudio de Pueschel et al., (1986), la mayoría de los padres (72 %) creyeron que los rasgos faciales de sus hijos no afectaban negativamente su desarrollo social y el 85% veían a sus hijos también aceptados por la sociedad; en cambio, el 63% de los médicos pensaban que los rasgos faciales de los niños afectaban negativamente su desarrollo social y sólo el 4% veía que los niños eran bien aceptados por la sociedad. Tanto los padres (92%) como los médicos (76%) mostraban preocupación por el riesgo de la operación. Y sólo el 13% de los padres vio favorable la cirugía plástica para sus hijos con síndrome de Down.

El número de actuaciones que se pueden hacer en la cirugía plástica facial depende de la preferencia del cirujano y de las necesidades del niño. Lo más frecuente es la resección del borde de la lengua (Katz y Kravetz, 1989) y la modificación del aspecto del ojo con resección de los pliegues epicánticos y el enderezamiento del eje oblicuo del párpado. Menos frecuentemente, se practica una reducción del labio inferior y la implantación de silicona o de cartílago en la barbilla, el puente nasal y las mejillas. Entre las complicaciones se cuentan las dehiscencias de las suturas, el tener que practicar después un alargamiento si la punta de la lengua ha quedado demasiado corta (Lemperle y Radu, 1980), infecciones y dislocación del implante de silicona (Olbrish, 1982).

Los informes emitidos sobre los resultados de esta técnica a comienzos de la década de los 80 del pasado siglo se apoyaban principalmente en cuestionarios y en informes anecdóticos sobre las impresiones subjetivas que se tenían acerca de la claridad y la producción del habla y el aspecto facial. En estos informes,

maron que el 11% (n = 21) de una población de 190 individuos con síndrome de Down habían recibido terapia celular. En un análisis retrospectivo, los 21 niños (media de edad, 48 meses) que habían recibido la terapia con células "sicca" en inyecciones múltiples por lo general antes de los 5 años de edad cada 6 o 12 meses, fueron comparados con otros 21 niños con síndrome de Down y emparejados demográficamente y por su historia cardíaca. Se compararon los grupos en 18 variables que medían el crecimiento, las habilidades de adaptación social, las habilidades motoras y el desarrollo cognitivo. No se apreció diferencia signifi-

Eduardo

padres y cirujanos señalaron su satisfacción con los resultados en el 70-75% de los casos (Olbrisch, 1982; Lemperle, 1985). Los estudios más recientes han incluido mediciones y opiniones objetivas de observadores independientes, no implicados, y no aprecian mejoría en el habla. En un estudio sobre 18 niños que sufrieron la reducción de la lengua, Parsons et al. (1987) no apreciaron diferencias significativas en los errores de articulación a los 6 meses de la intervención. En otro grupo de 23 niños con glossectomía parcial, se grabaron en cinta antes y después de la operación muestras de palabras habladas y de habla corrida, que fueron puntuadas por tres especialistas y tres personas no especializadas. No apreciaron diferencias en la escucha de la inteligibilidad del habla (Margar-Bacal et al., 1987).

En una encuesta reciente a 250 padres de niños con síndrome de Down, la mayoría no eran partidarios de la cirugía plástica (Goetze et al., 2003)<sup>11</sup>. En un estudio en el que se comparaba la percepción de los padres sobre la función personal, física y social de sus hijos, unos con y otros sin cirugía plástica, hubo muy poca evidencia de que existiese un impacto positivo (Kravetz, 1992). Otra encuesta realizada en 1992 a 132 maestros italianos mostró que la aceptación de los niños con síndrome de Down tal como eran era mayor por parte de los maestros que mantenían con ellos una experiencia diaria. Mientras que los maestros menos implicados con los niños aceptaban más la cirugía plástica para los niños con síndrome de Down (Saviolo-Negrin y Cristante, 1992). En un estudio, personas sin experiencia valoraron el aspecto postoperatorio de los niños ligeramente menos atractivo que el preoperatorio (Arndt et al., 1986). Pero un estudio que examinaba cómo los adolescentes percibían fotos de 8 pacientes con síndrome de Down, antes y después de la cirugía plástica, en conjunto apreciaron mejorías en las áreas del aspecto atractivo, inteligencia y atracción social (Strauss, 1988).

Sigue siendo controvertida la cirugía plástica facial para los niños con SD. Con frecuencia, los estudios publicados no ofrecen casi fundamento alguno para realizar la cirugía, probablemente porque asumen que los resultados son evidentes por sí mismos y que la satisfacción de los padres es una justificación suficiente (Katz y Kravetz, 1989).

## Conclusiones

Se utilizan múltiples tipos de terapias MCA para prevenir y tratar los problemas cognitivos que aparecen en el síndrome de Down. La mayoría de estas terapias específicas para el SD se basan en muy pocos o en ningún estudio publicado, y los estudios que siguen las expectativas de la metodología científica no demuestran efecto alguno (Salman, 2002). Otras terapias que con frecuencia se usan en niños con síndrome de Down no han sido evaluadas en la literatura juzgada por especialistas, en trabajos realizados específicamente en esta población (p. ej., masaje, terapia de plantas, modificaciones dietéticas, terapia con animales como la hipoterapia, la curación por la fe/oración, la quiropráctica, la homeopatía, la osteopatía, programas motóricos con base neurológica, aromaterapia, naturoterapia, yoga).

La búsqueda de tratamientos para la enfermedad de Alzheimer y la búsqueda para prevenir la progresión de los cambios patológicos que se hallan en los cerebros de los niños con síndrome de Down hacia el final del embarazo (Wisniewski et al., 1996) tiene puntos en común. Se están imaginando y desarrollando nuevas terapias que se concentrarán en las áreas de la neurofarmacología (p. ej., el donepezilo), la neurogenética (p. ej., las estrategias antiamiloides), y la neuroproteómica (p. ej., los agentes antioxidantes y antiinflamatorios) (Capone, 2004).

<sup>11</sup>Nota del Editor: Puede verse un amplio resumen de este estudio con su comentario en español en: <http://www.down21.org/revista/2003/Mayo/Resumen.htm>.

## Agradecimiento

La autora agradece a Regina McConnell por su apoyo y ayuda en la preparación de este manuscrito.

El presente trabajo es una traducción autorizada del artículo original publicado en *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* (11: 149-155, 2005). A Wiley-Liss Publication.

## Bibliografía

- Ani C, Grantham-McGregor S, Muller D. Nutritional supplementation in Down syndrome: Theoretical considerations and current status. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 207-213.
- Anneren G, Bjorksten B. Low superoxide levels in blood phagocytic cells in Down's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 345-348.
- Anneren G, Magnusson CG, Nordvall SL. Increase in serum concentrations of IgG2 and IgG4 by selenium supplementation in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1353-1355.
- Anneren G, Tuvemo T, Carlsson-Skwirut C, et al. Growth hormone treatment in young children with Down's syndrome: Effects on growth and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1999; 80: 334-338.
- Antila E, Nordberg U, Syvaaja E, et al. Selenium therapy in Down syndrome: A theory and a clinical trial. *Adv Exp Med Biol* 1990; 164: 183-186.
- Arndt EM, Lefebvre A, Travis F. Fact and fantasy: Psychosocial consequences of facial surgery in 24 Down syndrome children. *Br J Plast Surg* 1986; 39: 498-503.
- Barden HS. Vitamin A and carotene values of institutionalized mentally retarded subjects with and without Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1977; 21:63-74.
- Bardon LM. Sicca cell treatment in mongolism. *Lancet* 1964; 2: 234-237.
- Bazelon M, Paine RS, Cowie VA, et al. Reversal of hypotonia in infants with Down's syndrome by administration of 5-hydroxytryptophan. *Lancet* 1967 ; 1: 1130-1133.
- Bennett F, McClelland S., Kriegsmann E, et al. Vitamin and mineral supplementation in Down syndrome. *Pediatrics* 1983; 72: 707-713.
- Berg JM, Kirman BH, Stern J. Treatment of mongolism with pituitary extracts. *J Ment Sci* 1961; 107: 475-480.
- Bidder R, Gray P, Newcomb R, et al. The effects of multivitamins and minerals on children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1989; 31: 532-537.
- Bjorksten B, Marklund S, Hagglof B. Enzymes of leukocyte oxidative metabolism in Down's syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 97-101.
- Black DB, Kato JG, Walker GW. A study of improvement in mentally retarded children accruing from sicca cell therapy. *Am J Ment Defic* 1966; 70: 499-508.
- Black SL. Piracetam therapy for Down syndrome: A rush to judgment? *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1176.
- Brooksbank BV, Balazs R. Superoxide dismutase, glutathione peroxidase and lipid peroxidation in Down's syndrome fetal brain. *Brain Res* 1984; 318: 37-44.
- Bumbalo TS, Morelewicz HM, Berens DL, et al. Treatment of Down's syndrome with the "U" series of drugs. *JAMA* 1964; 187: 361.
- Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature* 1995; 378: 776-779.
- Capone GT. Down syndrome genetic insights and thoughts on early intervention. *Infants and Young Children* 2004; 17: 45-58.
- Ceballos-Picot I, Nicole A, et al. Neuron-specific expression of human copper-zinc superoxide dismutase gene in transgenic mice: Animal model of gene dosage effects in Down's syndrome. *Brain Res* 1991; 552: 198-214.
- Ceballos-Picot I, Nicole A, Clement M, et al. Age-related changes in antioxidant enzymes and lipid peroxidation in brains of control and transgenic mice overexpressing copper-zinc superoxide dismutase. *Mutat Res* 1992; 279: 281-293.
- Chiricolo M, Musa AR, Monri D, et al. Enhanced DNA repair in lymphocytes of Down's syndrome patients: The influence of zinc nutritional supplementation. *Mutat Res* 1993; 295: 105-111.
- Coburn SP, Schaltenbrand WE, Mahuran DJ, et al. Effect of megavitamin treatment on mental performance and plasma vitamin B6 concentrations in mentally retarded young adults. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 352-355.
- Coleman M, Sabel S, Bhagavan HN, et al. A double blind study of vitamin B6 in Down syndrome infants: Part I? Clinical and biochemical results. *J Ment Defic Res* 1985; 29: 233-240.
- Croom J. Piracetam study: poorly designed and misinterpreted. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1176-1178.
- Crosti N, Serra A, Rigo A, et al. Dosage effect of SOD: A gene in 21-trisomic cells. *Hum Genet* 1976; 31: 197-202.
- De Haan JB, Wolvetang EJ, Iannello R, et al. Reactive oxygen species and their contribution to pathology in Down syndrome. *Advances in Pharmacy* 1997; 38: 379-402.
- De la Torre R, Casado A, Lopez-Fernandez E, et al. Overexpression of copper-zinc superoxide dismutase in trisomy 21. *Experientia* 1996; 52: 871-873.
- Eisenberg J, Hamberger-Bar R, Belmaker RH. The effect of vasopressin treatment on learning in Down syndrome. *J Neural Transm* 1984; 60: 143-147.
- Enis NR, Tomporowski PO. Vitamin/mineral supplements and intelligence of institutionalized mentally retarded adults. *Am J Ment Defic* 1983; 88: 211-214.
- Elroy-Stein O, Bemstein Y, Groner Y. Overproduction of human Cu Zn-superoxide dismutase in transfected cells: Extenuation of paraquat-mediated cytotoxicity and enhancement of lipid peroxidation. *EMBO J* 1986; 5: 615-622.
- Esiri ME. The neuropathology of Alzheimer's disease. En: Dawbarn D, Allen SJ, editors. *Neurobiology of Alzheimer's disease*. Oxford: Oxford University Press 2001. pp. 33-53.
- Fabris N, Mocchegiani E, Arnadio L, et al. Thymic hormone deficiency in normal ageing and Down's syndrome: Is there a primary failure of the thymus? *Lancet* 1984; 1: 983-986.
- Farlow MR. Cholinesterase inhibitors: Relating pharmacological properties to clinical profiles? Introduction. *Int J Clin Pract* 2002; 127: 1-5.
- Feaster WW, Kwok KW, Epstein CJ. Dosage effects for superoxide dismutase-1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21. *Am J Hum Gen* 1977; 29: 563-570.
- Giacobini E. Cholinergic function and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: S1-S5.
- Godridge H, Reynolds GP, Czudek C, et al. Alzheimer-like neurotransmitter deficits in adult Down's syndrome brain tissue. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 775-778.
- Goeke J, Kassow D, May D, et al. Parental opinions about facial plastic surgery for individuals with Down syndrome. *Ment Retard* 2003; 41: 29-34.
- Halliwell B, Gutteridge JMC, editors. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 2nd ed. Oxford: Clarendon Press 1989.
- Hardy J. Amyloid, the presenilins and

Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997; 20: 154-159.

Harrell RF, Capp RH, Davis DR, et al. Can nutritional supplements help mentally retarded children? An exploratory study. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 574-578.

Heaton-Ward WA. Inference and suggestion in a clinical mal (Niamid in Mongolism). *Br J Psychiat* 1962; 108: 865-870.

Heller JH, Spiridigliozzi GA, Sullivan JA, et al. Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down Syndrome: A preliminary 24-week open trial. *Am J Med Genet* 2003; 116:111-116.

Johnson N, Fahey C, Chicoine B, et al. Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2003; 108: 367-372.

Jovanovic SV, Clements D, MacLeod K. Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radical Biol Med* 1998; 25: 1044-1048.

Katz S, Kravetz S. Facial plastic surgery for persons with Down syndrome: Research findings and their professional and social implications. *Am J Ment Retard* 1989; 94: 101-110.

Kedziora J, Bartosz G, Gromadzinska J, et al. Lipid peroxides in blood plasma and enzymatic antioxidative defense of erythrocytes in Down's syndrome. *Clin Chim Acta* 1986; 154:191-194.

Kedziora J, Blaszczyk J, Sibinska E, et al. Down's syndrome: Increased enzymatic antioxidative defence is accompanied by decreased superoxide anion generation in blood. *Hereditas* 1990; 113: 73-75.

Kemper KJ, Cassileth B, Ferris T. Holistic pediatrics: A research agenda. *Pediatrics* 1999; 103: 902-909.

Kirkwood BR. 1988. *Essentials of Medical Statistics*. London: Blackwell Science.

Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK, et al. Cholinergic therapy for Down's syndrome. *Lancet* 1999; 353: 1064-1065.

Kravetz S. Plastic surgery on children with Down syndrome. *Res Dev Disabil* 1992; 13: 145-156.

Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Board of Directors and Drug and Therapeutics Committee. Growth hormone for children with Down syndrome. *Disabil Rehabil* 1993; 123: 742-743.

Lemperle G.. Plastic surgery. In: Lane D, Stratford B, editors. *Current Approaches to Down's Syndrome*. Sydney: Holt, Rinehardt, & Winston 1985. pp. 131-145.

Lemperle G, Radu D.. Facial plastic surgery in children with Down's syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1980; 66: 337-342.

Leshin L. Nutritional supplements for Down syndrome: A highly questionable approach. 1997 [www.quackwatch.com/01QuackRelatedTopics/down.html](http://www.quackwatch.com/01QuackRelatedTopics/down.html).

Lobaugh NJ, Karaskov V, Rombough V, et al. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 442-448.

Lockitch G, Puterman M, Godolphin W, et al. Infection and immunity in Down's syndrome: A trial of long-term low oral doses of zinc. *J Pediatr* 1989; 114: 781-787.

Lonsdale D, Kissling CD. Clinical trials with thiamine, tetrahydrofurfuryl disulfide (TTFD) in Down syndrome. *J Orthomol Med* 1986; 1: 169-175.

Lott IT, Osanan K, Doran E et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: response to donepezil. *Arch Neurol* 2002; 59: 1133-1136.

Malther J. Regulation of mRNA stability in the nervous system and beyond. *J Neurosci Res* 2001; 66: 311-316.

Margar-Bacal F, Witzel MA, Munro IR.. Speech intelligibility after partial glossectomy in children with Down's syndrome. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 44-49.

Marx J. Searching for drugs that combat Alzheimer's. *Science* 1996; 273: 50-53.

Matin MA, Sylvester PE, Edwards D. Vitamin and zinc status in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1981; 25: 121-126.

May DC, Turnbull N. Plastic surgeons' opinions of facial surgery for individuals with Down syndrome. *Ment Retard* 1992; 30: 29-33.

Mirochnitchenko O, Inouye M. Effect of overexpression of human Cu Zn superoxide dismutase in transgenic mice on macrophage functions. *J Immunol* 1996; 156: 1578-1586.

Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et al. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001 ; 57: 481-488.

Moran TH, Capone GT, Knipp S, et al. The effects of piracetam on cognitive performance in a mouse model of Down's syndrome. *Physiol Behav* 2002; 77: 403-409.

Olbrisch RR. Plastic surgical management of children with Down's syndrome: Indications and results. *Br J Plast Surg* 1982; 35: 195-200.

Palmer S. Influence of vitamin A nutrition on the immune response: Findings in children with Down's syndrome. *Int J Vitam Nutr Res* 1978; 48: 188-216.

Parsons CL, Iacono T A, Rozner L. Effect of tongue reduction on articulation in children with Down syndrome. *Am J Ment Defic* 1987 ; 91: 328-332.

Peled-Kamar M, Lotem J, Okon E.. Thymic abnormalities and enhanced apoptosis of thymocytes and bone marrow cells in transgenic mice overexpressing Cu/Zu-superoxide dismutase: Implications for Down syndrome. *EMBO J* 1995; 14: 4985-4993.

Pelsman A, Hoyo-Vadillo C, Gudasheva TA, et al. GVS-III prevents oxidative damage

and apoptosis in normal and Down's syndrome human cortical neurons. *Int J Dev Neurosci* 2003; 21:117-124.

Pennisi E. Enzymes point the way to potential Alzheimer's therapies. *Science* 1999; 286: 650-651.

Petre-Quadens O, De Lee C. 5-Hydroxytryptophan and sleep in Down's syndrome. *J Neurol Sci* 1975; 26: 443-454.

Pincheira J, Navarrete MH, de la Torre C, et al. Effect of vitamin E on chromosomal aberrations in lymphocytes from patients with Down syndrome. *Clin Genet* 1999; 55: 192-197.

Poirier J, Danik M, Blass JP. Pathophysiology of the Alzheimer syndrome. In: Gauthier S, editor. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London: Martin Dunitz 1999; pp. 17-32.

Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: Implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 509-515.

Prasher VP, Huxley A, Haque MS. Down Syndrome Ageing Study Group. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002; 17: 270-278.

Pueschel SM, Hillemeier C, Caldwell M, et al. Vitamin A gastrointestinal absorption in persons with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1990; 34: 269-275.

Pueschel SM, Monteiro LA, Erickson M. Parents' and physicians' perceptions of facial plastic surgery in children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1986; 30: 71-79.

Pueschel SM, Reed RB, Cronk CE. 5-Hydroxytryptophan and pyridoxine: Their effect in young children with Down syndrome. *Am J Dis Child* 1980; 134: 838-844.

Prussing E, Sobo EJ, Walker E, et al. Communication with pediatricians about complementary/alternative medicine: Perspectives from parents of children with Down syndrome. *Ambul Pediatr* 2004; 4: 488-494.

Prussing E, Sobo EJ, Walker E, et al. Between "desperation" and disability rights: A narrative analysis of complementary/alternative medicine use by parents for children with Down syndrome. *Soc Sci Med* 2005; 60: 587-598.

Rozner L. Facial plastic surgery for Down's syndrome. *Lancet* 1983; 1: 1320-1323.

Salman MS. Systematic review of the effect of therapeutic dietary supplements and drugs on cognitive function in subjects with Down syndrome. *Eur J Paediatr Neurol* 2002; 6: 213-219.

Sano M, Ernesto C, Thomas R, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-1222.

Saviolo-Negrin N, Cristante F. Teachers'

attitudes towards plastic surgery in children with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1992; 36:143-155.

Schehr R. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Biotechnology* 1994; 12: 140-144.

Schenk O, Barbour R, Ounn W, et al. Immunization with amyloid-B attenuates Alzheimer disease-like pathology in the POAPP mouse. *Nature* 1999; 400: 173-177.

Shah SN, Johnson RC, Singh VN. Antioxidant vitamin (A and E) status of Down's syndrome subjects. *Nutr Res* 1989; 9: 709-715.

Sinet PM.. Metabolism of oxygen derivatives in Down's syndrome. En: Sinex FM, Merrill CR, ed. *Alzheimer's Disease, Down's Syndrome, and Ageing*. New York: N Y Acad Sci. 1982, pp. 83-94.

Sinet PM, Lavelle F, Michelson AM, et al. Superoxide dismutase activities of blood platelets in trisomy 21. *Biochem Biophys Res Commun* 1975 ; 67: 904-909.

Sinet PM, Lejeune J, Jerome H. Trisomy 21 (Down's syndrome): Glutathione peroxi-

dase, hexose monophosphate shunt and IQ. *Life Sci* 1979 ; 24: 29-33.

Smith GF, Spiken O, Peterson CP. et al. Use of megadoses of vitamins with minerals in Down syndrome. *J Pediatr* 1984; 105: 228-234.

Storm W. Hypercarotenaemia in children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1990; 34: 283-286.

Strauss RP, Mentzker Y, Feuerstein R, et al. Social perceptions of the effects of Down syndrome facial surgery: A school-based study of ratings by normal adolescents. *Plast Reconstr Surg* 1988 ; 81:841-851.

Tanabe T, Kawamura N, Morinobu T. et al. Antioxidant enzymes and vitamins in Down's syndrome. *Pathophysiology* 1994 ; 1: 93-97.

Torrado C, Bastian W, Wisniewski. et al. Treatment of children with Down syndrome and growth retardation with recombinant human growth hormone. *Disabil Rehabil* 1991; 119: 478-483.

Tu J, Zellweger H. Blood-serotonin deficiency in Down's syndrome. *Lancet* 1965; 2: 715-717.

Van Dyke DC, Lang DJ, van Duyne S, et al. Cell therapy in children with Down syndrome: A retrospective study. *Pediatrics* 1990; 85: 79-84.

Vernon MW, Sorkin EM. Piracetam an overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs Aging* 1991; 1:17-35.

Weathers C. Effects of nutritional supplementation on IQ and certain other variables associated with Down syndrome. *Am J Ment Defic* 1983; 88: 214-217.

Wisniewski KE, Kida E, Ted Brown W. Consequences of genetic abnormalities in Down's syndrome on brain structure and function. En: Rondal JA, Perera J, Nadel L, Comblain A. ed. *Down's Syndrome: Psychological, Psychobiological, and Socio-educational Perspectives*. London: Whurr Publishers Ltd. 1996; pp. 3-19.