

Intervenciones educativas de carácter habilitador y rehabilitador como factores de prevención del declive cognitivo en los adultos con síndrome de Down: Un estudio retrospectivo

Marilena Recupero, Tommasa Zagaria, Flaviana Elia, Margherita Grasso, Filippo Caraci, Concetta Barone, Donatella Greco, Raffaele Ferri, Alessandro Serretti, Serafino Buono

RESUMEN

Los adultos con síndrome de Down (SD) han de afrontar un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA); con todo, está sin explorar el papel que pueden jugar ciertos factores ambientales que son modificables con capacidad para modificar el declive cognitivo. Nuestro objetivo es determinar si la educación formal y las intervenciones educativas de carácter habilitador y rehabilitador (IEHR) preservan el funcionamiento neuropsicológico en el SD.

Para ello hemos revisado retrospectivamente los historiales de 50 adultos con SD (mediana = 41 años). Comparamos el estado de la cognición global y del nivel en siete dominios del Test de Trastorno Grave (TSI) entre un grupo de personas con SD y demencia (n=25) y otro grupo control emparejado de personas con SD sin demencia (n=25). Además, los participantes fueron alineados según la duración de la escolarización (0-5 vs. 8-13 años) y la exposición y duración de las IEHR.

El grupo con demencia funcionó significativamente peor en praxis, lenguaje comprensivo, memoria inmediata, conocimiento general, conceptualización y puntuación global en el TSI ($P < 0,01$). Dentro de este grupo, los que habían tenido ≥ 8 años de escolarización y exposición a las IEHR mostraron mayor cognición global y funcionamiento en cinco de los dominios analizados. No se apreció beneficio cuando la intervención cesó a los 18 años. La escolarización y las IEHR no mostraron diferencias en los participantes sin demencia.

La educación formal y la IEHR sostenida parecen proporcionar reserva cognitiva en el síndrome de Down, atenuando el deterioro relacionado con la enfermedad de Alzheimer. Estos hallazgos respaldan las políticas que garantizan la inclusión educativa y el enriquecimiento cognitivo-motor estructurado y a lo largo de la vida para las personas con síndrome de Down. Son necesarios estudios prospectivos a gran escala para determinar la dosis y el momento óptimos de los programas de enriquecimiento en el síndrome de Down.

1. Introducción

A lo largo de la última década, los factores ambientales presentes a lo largo de la vida se han hecho centrales para comprender, y en último término para prever, el declive cognitivo que se aprecia en los adultos, tengan o no discapacidad intelectual (DI) (1,2). Las revisiones sistemáticas elaboradas al efecto muestran de manera constante que las actividades cognitivas de carácter estimulador, incluido el entrenamiento cognitivo

realizado de una manera formal, pueden retrasar o mejorar la gravedad de la demencia (3,4).

Las intervenciones educativas de carácter habilitador y rehabilitador (IEHR) agrupan programas estructurados (p. ej., terapia del lenguaje, terapia ocupacional, psicomotricidad) que están diseñados para promover las habilidades cognitivas, motoras, lingüísticas y sociales en las personas con DI. Se ha identificado a las IEHR a lo largo de la vida como factores que protegen frente al deterioro cognitivo en esta población (5).

El síndrome de Down (SD), causado por la trisomía completa o parcial del cromosoma 21 y que afecta aproximadamente a 1 por cada 700 nacimientos vivos (6), es la causa más frecuente de carácter genético de DI y confiere una marcada elevación en el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer (EA). Aunque la demencia tipo EA rara vez se presenta antes de los 40 años (7,8), se han descrito algunos comienzos tempranos (hacia los 30 años) (9). Las influencias ambientales como son los años de escolarización, la historia vivida y la actividad de un empleo se muestran como elementos moduladores de este riesgo, probablemente al ir conformando la reserva cognitiva de la persona (10,11).

A pesar de todo este conocimiento, ningún estudio de tipo empírico ha evaluado de qué manera las IEHR afectan al perfil neuropsicológico de los adultos con SD. Abordar esta carencia tiene importancia clínica, dada la mayor vulnerabilidad hacia la EA.

Ofrecemos la hipótesis de que tres factores ambientales que son modificables, (i) años de escolarización, (ii) la implicación en las IEHR y (iii) la duración de las IEHR, protegerían el funcionamiento cognitivo en los adultos con SD. De manera concreta, tratamos de:

1. Caracterizar las diferencias cognitivas específicas o propias de los distintos dominios entre los adultos con SD, con y sin demencia, centrándonos en la praxis, lenguaje, memoria, conceptualización y cognición global.
2. Examinar si los tres factores ambientales moderan estas diferencias, identificando de ese modo posibles mecanismos de resiliencia.

2. Métodos

2.1. Participantes

De los registros del IRCCS Oasi, Troina, se identificaron de manera retrospectiva 50 adultos con SD (26 varones, 24 mujeres; edad: 30-63 años, mediana 41, IQR:32-50) con una DI moderada (n=16) o grave (n=34). Se formaron dos grupos: SD sin demencia (n=25, mediana 42 años) y SD con demencia (n=25, mediana 42 años). En la tabla 1 se resumen las características de los grupos. El procedimiento fue aprobado por el Comité de Ética.

Tabla 1. Características demográficas de los participantes con SD, con y sin demencia

Variables	Personas con SD sin demencia (n=25)	Personas con SD con demencia (n=25)
	n (%)	n (%)
Sexo		
Varón	13 (52)	13 (52)

Mujer	12 (48)	12 (48)
Discapacidad intelectual		
Moderada	8 (32)	8 (32)
Intensa	17 (68)	17 (68)
Etapa de la demencia		
Temprana	0	7 (28)
Media	0	12 (48)
Tardía	0	3 (12)
Muy tardía	0	3(12)

En cuanto al objetivo 2, cada grupo diagnóstico fue dividido en función de su experiencia educativa, originando así cuatro subgrupos definidos por: años de escolarización: 0-5 años vs. 8-13 años; exposición a los IEHR vs. no exposición; duración de la IEHR: hasta los 18 vs. los que recibieron durante ≥ 10 años pasados los 18 años (12) (tabla 2). Los grupos fueron emparejados por edad, sexo y gravedad del CI para reducir serios elementos de confusión (tabla1).

Tabla 2. Comparación entre grupos clasificados sobre la base de los tres factores ambientales considerados

Variables	Personas con SD sin demencia (n=25)	Personas con SD con demencia (n=25)	Chi ²
	n (%)	n (%)	
Años de escolarización			
0-5	9 (36)	11(44)	0,773
8-13	16 (64)	14 (55)	
Haber tenido IERH			
Sí	17 (68)	15 (60)	0,384
No	8 (32)	10 (40)	
Duración de las IERH			
Hasta los 18 años	8 (32)	5 (20)	0,491
Más allá de los 18 años	9 (36)	10 (40)	

2.2. Procedimiento

Todos los diagnósticos fueron fijados por un equipo multidisciplinario. Las etapas de demencia fueron evaluadas mediante la Dementia Scale for Down Syndrome (DSDS, [13]). La cognición global fue valorada con el Test for Severe Impairment (TSI [14]), validada previamente en las cohortes SD de Italia. La intensidad de la DI se determinó mediante el Leiter-R (15) y Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS; [16]). Los criterios diagnósticos se ajustaron al DSM-5 (17).

2.3. Mediciones

Entrevista DSDS de 60 ítems a la persona informante, que cubría las etapas de demencia, desde la inicial a la muy tardía. Evaluación directa TSI de 24 ítems sobre la praxis, lenguaje (comprensión/producción), memoria inmediata y diferida, conocimiento general, conceptualización y capacidad motora; puntuación total 0-24 (19-21). La exposición y duración de IEHR fueron obtenidas de los registros mediante una tabla adaptada que obtenía la escolarización (0-5 vs. 8-13 años), la exposición a las

IEHR (sí/no) y la duración de las IEHR (hasta la edad de 18 años vs. mantenidas durante ≥ 10 años más allá de los 18 años), para alinear con los servicios de la transición de escuela a vida adulta, y para aislar o separar las actividades mantenidas en la fase de adulto de las intervenciones que terminaban al abandonar la escuela. La frecuencia fue calculada sobre la base de que fueran al menos dos veces por semana (≥ 2 sesiones/semana). Esta cifra umbral refleja el horario mínimo estándar que se utiliza en nuestro servicio para indicar una habilitación/rehabilitación mantenidas y estructuradas, y no contactos esporádicos. Los registros no captaron de forma sistemática la duración de la sesión, la adhesión/fidelidad del terapeuta, la planificación del contenido del dominio, las prácticas en casa o las horas acumuladas. En consecuencia, nuestra comprobación define la presencia y la frecuencia mínima de las IEHR pero no su intensidad o si fidelidad.

2.4. Resultados a valorar

Elegimos como el primer resultado a valorar la cognición global TSI, porque integra la actividad en los diversos dominios y se emplea ampliamente para señalar la reserva cognitiva en los adultos con SD. Los dominios secundarios fueron la praxis, el lenguaje (comprensión/producción), la memoria inmediata y diferida, la conceptualización, la actividad motora o el conocimiento general. Todos ellos fueron elegidos a priori porque indican funciones relevantes de reserva en el SD: lenguaje y praxis mantienen la autonomía comunicativa/funcional; la memoria inmediata/diferida señala aprendizaje y su utilización; la conceptualización capta la integración ejecutiva-semántica; actividad motora refleja la eficiencia psicomotora que delimita la ejecución del test; y el conocimiento general refleja la experiencia acumulada.

3. Resultados

3.1. Comparación entre grupos (objetivo 1)

Los grupos fueron emparejados por género, edad e intensidad de la DI (tabla 2). En el TSI, los adultos con SD + demencia mostraron puntuaciones significativamente menores en praxis, comprensión del lenguaje, memoria inmediata, conocimiento general, conceptualización y cognición global, mientras que fueron comparables en producción de lenguaje, memoria diferida y ejecución motora (tabla 3).

Tabla 3. Comparación entre el perfil neuropsicológico DSDS en personas con SD, con y sin demencia

TSI	Sin demencia	Con demencia	Man-Whitney			Efecto tamaño
	Mediana (IQR)	Mediana (IQR)	<i>U</i>	<i>z</i>	<i>P</i>	<i>r</i> : (95% CI)
Praxis	2,00 (1,50-3,00)	1,00 (0,00-2,00)	210,0	-2,08	0,037	0,42 (0,16-0,63)
Comprensión de lenguaje	4,00 (3,00-4,00)	3,00 (0,00-4,00)	210,5	-2,12	0,034	0,43 (0,17-0,63)
Producción de lenguaje	4,00 (3,00-4,00)	3,00 (0,00-4,00)	254,5	-1,19	0,233	0,25 (-0,03-0,49)
Memoria inmediata	2,00 (1,00-3,00)	1,00 (0,00-2,50)	190,0	-2,48	0,013	0,49 (0,25-0,68)
Conocimiento general	2,00 (1,00-3,00)	0,00 (0,00-2,00)	200,0	-2,28	0,023	0,45 (0,20-0,65)
Conceptualización	2,00 (1,00-3,00)	0,00 (0,00-3,00)	196,5	-2,35	0,019	0,47 (0,22-0,66)

Memoria diferida	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-0,50)	275,0	-0,92	0,359	0,19 -0,09-0,44)
Ejecución motora	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (0,001,00)	262,5	-1,20	0,230	0,25 (-0,03-0,49)
Funcionamiento cognitivo	15,08 (9,00-20,00)	9,92 (1,00-17,50)	186,0	-2,463	0,014	0,35 (0,08-0,57)

Los valores significativos de *P* van marcados en negrita.

DSDS: Escala de Demencia en el síndrome de Down. TSI: Test para deficiencia grave.

3.2. Impacto de factores ambientales (objetivo 2)

3.2.1. Años de escolarización

En el grupo con demencia, las personas con ≥ 8 años de educación superaron a sus correspondientes con ≤ 5 años en TSI global ($P < 0,01$) y en funcionamiento cognitivo (praxis, ambos tipos de lenguaje, memoria inmediata, conceptualización) (tabla 4). No se encontró diferencia alguna relacionada con la escolarización en el grupo sin demencia.

3.2.2. Exposición a las IEHR

En los participantes con demencia, quienes habían recibido IEHR puntuaron mejor en cognición global y lenguaje comprensivo/productivo, conocimiento general y conceptualización ($P < 0,03$). La exposición a IEHR no marcó diferencias en el grupo sin demencia. La comparación cruzada entre grupos reveló una cognición global superior en las personas sin demencia expuestas a IEHR, y con mayores trayectorias educativas, vs. sus contrapartes con demencia (ambas con escolarización de 8-13 años) (tabla 4).

3.2.3. Duración de las IEHR

Prolongar las IEHR más allá de los 18 años no aportó mayor beneficio en ambos grupos diagnósticos (Kruskal-Wallis $\chi^2 = 0,72$, $df = 3$, $P = 0,868$). El correspondiente efecto ómnibus estandarizado fue pequeño ($w = 0,15$), lo que indica que cualquier mejoría o ganancia en etapas posteriores de la vida, si las hubiera, estarían por debajo del intervalo detectable en esta configuración de la muestra ($n = 8/9/5/10$, para los 4 grupos). En definitiva, es un problema de límite de precisión, más que evidencia de ausencia.

4. Discusión

Este estudio aporta nuevas evidencias de que los factores ambientales que tienen la propiedad de ser modificables, como son la educación formal y las IEHR, pueden atenuar el impacto cognitivo de la demencia tipo-Alzheimer en los adultos con SD.

La vulnerabilidad selectiva que hemos observado, especialmente en la praxis, el lenguaje receptivo, la memoria inmediata, el conocimiento general y la conceptualización, va en línea con trabajos anteriores que describen las trayectorias cognitivas heterogéneas en el SD y en la EA esporádica (24,25). De acuerdo con la teoría de la reserva cognitiva, las experiencias que son intelectualmente enriquecedoras dotan de resiliencia al conseguir un reclutamiento más eficiente de las redes neurales, o estrategias compensadoras que demoran la expresión clínica de la neuropatología (10, 25-27). Nuestros datos amplían este marco a una población con DI

genéticamente determinada: factores tales como ≥ 8 años de escolarización y las IEHR se vieron cada uno asociados con una capacidad ejecutiva significativamente mejor en toda una serie de dominios neuropsicológicos, incluso después de que se iniciara la demencia (28).

La educación y las IEHR probablemente incrementan esta reserva por vías complementarias pero distintas. La escolarización formal promueve la alfabetización, el manejo de números y las habilidades de la función ejecutiva como elementos de base que conforman el andamio para un posterior aprendizaje; mientras que las IEHR se centran en competencias específicas de dominios (p. ej., logopedia para el lenguaje, psicomotricidad para la praxis) y las refuerzan mediante la práctica ejercida con frecuencia (29-31). Tanto los estudios en animales como en la especie humana muestran que los ambientes cognitivamente estimulantes incrementan la densidad sináptica, la neurogénesis y la mielinización (32), procesos que siguen siendo inducibles a lo largo de la vida adulta. En el SD específicamente, los paradigmas de enriquecimiento han normalizado la neurogénesis en el hipocampo y mejorado la memoria espacial en modelos de ratón trisómico, resaltando así la plausibilidad biológica de nuestros hallazgos (29).

Nuestros resultados avalan toda una serie de aplicaciones prácticas. La inclusión educativa temprana: garantizar el acceso a la escolarización al menos en la secundaria inferior de los niños con SD puede prestar dividendos neuroprotectores a largo plazo. IEHR a lo largo de la vida: las intervenciones regulares, individuales y las terapias de lenguaje, ocupacionales y psicomotoras habrán de mantenerse o reiniciarse en la etapa postescolar para mantener las adquisiciones cognitivas y funcionales (33).

Los programas de estimulación cognitiva centrados en la persona: el entrenamiento cognitivo modular y las nuevas plataformas digitales pueden complementar las IERH tradicionales, especialmente para adultos en contextos de vida con apoyo (3,4). Su implementación requerirá políticas coordinadas de salud-educación, experimentados equipos formativos y modelos de financiación proporcionada, especialmente en situaciones de escasos recursos.

Aunque los grupos fueron emparejados de acuerdo con la demografía básica y la gravedad de la DI, ciertos factores no medidos pudieron haber influido tanto sobre la exposición a la escolarización/IERH como a la actividad cognitiva. La disponibilidad de mayores recursos económicos puede aumentar simultáneamente el acceso a una escolarización más prolongada y a los IERH e independientemente favorecer mejores resultados cognitivos (sesgo positivo de confusión por incrementar el grado de asociaciones observadas en el estudio). Y a la inversa, los problemas relacionados con la salud, frecuentes en el SD (p. ej., trastornos de respiración durante el sueño, hipotiroidismo, trastornos sensoriales), la polifarmacia psicótropa, la menor actividad física y la menor inmersión social pueden limitar la participación en las IEHR y reducir la actividad cognitiva (sesgo negativo de confusión). Puesto que probablemente coexisten ambas influencias, el sesgo neto resulta incierto; por eso, hemos de interpretar con cautela las asociaciones observadas e insistir en la necesidad de disponer de cohortes en estudios prospectivos, que tengan en cuenta las covariables socioeconómicas, médicas y la utilización de servicios.

Nuestra muestra (n=50) limita la validez externa y reduce el poder para detectar efectos pequeños. El diseño retrospectivo impide establecer una inferencia causal e introduce posibles sesgos informativos (p. ej., la memoria del informante). Estos posibles elementos de confusión, como son el estado socioeconómico, las comorbilidades, la calidad del sueño, la actividad física y la inclusión social (28) podrían influir sobre las asociaciones observadas en este estudio. Puesto que la intensidad de las IERH y la fidelidad fueron obtenidas a partir de los registros en lugar de haber sido controladas de manera prospectiva, no pudimos cuantificar la variabilidad en la adhesión o fidelidad al terapeuta, duración de las sesiones o el contenido específico de cada dominio. Esta heterogeneidad en la “dosis” probablemente no es diferencial con respecto a los resultados y por tanto atenuaría las asociaciones verdaderas. Esta limitación en la medición puede explicar en parte los contrastes modestos o incluso nulos y subraya la necesidad de realizar búsquedas prospectivas de las horas utilizadas, la medición de la adhesión y selección de los dominios cognitivos. Tampoco dispusimos de resultados de neuroimagen o de biomarcadores relacionados con la reserva cerebral.

Se necesitan estudios prospectivos y cohortes multicéntricas con evaluaciones periódicas de carácter neuropsicológico, de neuroimagen y de biomarcadores para poder confirmar una relación dosis-respuesta entre el enriquecimiento y las trayectorias cognitivas en el SD. Los ensayos aleatorios y controlados sobre el enriquecimiento multicomponente cognitivo-motor, que sea capaz de integrar la formación cognitiva computarizada, el ejercicio físico adaptativo y la inclusión social, podrían iluminar los periodos óptimos de intervención, su duración y su contenido. Por último, los estudios que combinen la electrofisiología y el perfil molecular podrán clarificar de qué manera el enriquecimiento modifica la neuropatología propia de la trisomía.

Referencias

- [1] Lifshitz-Vahav H, Shnitzer S, Mashal N. Participation in recreation and cognitive activities as a predictor of cognitive performance of adults with/without Down syndrome. *Aging Ment Health* 2016;20(9):955–64, <http://dx.doi.org/10.1080/13607863.2015.1047322>.
- [2] Mihaila I, Handen BL, Christian BT, et al. Leisure activity in middle-aged adults with Down syndrome: initiators, social partners, settings and barriers. *J Appl Res Intellect Disabil* 2020;33(5):865–75, <http://dx.doi.org/10.1111/jar.12706>.
- [3] Allen AP, McGlinchey E, Fallon M, et al. Cognitive reserve and dementia risk management in people with an intellectual disability. *Int J Geriatr Psychiatry* 2023;38(4):e5906, <http://dx.doi.org/10.1002/gps.5906>.
- [4] McGlinchey E, McCarron M, Holland A, et al. Examining the effects of computerised cognitive training on levels of executive function in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2019;63(9):1137–50, <http://dx.doi.org/10.1111/jir.12626>.
- [5] Nevala N, Pehkonen I, Teittinen A, et al. The effectiveness of rehabilitation interventions on the employment and functioning of people with intellectual disabilities: a systematic review. *J Occup Rehabil* 2019;29(4):773–802, <http://dx.doi.org/10.1007/s10926-019-09837-2>.

- [6] Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>.
- [7] Lott IT, Head E. Dementia in Down syndrome: unique insights for Alzheimer disease research. *Nat Rev Neurol* 2019;15(3):135–47, <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-018-0132-6>.
- [8] McCarron M, McCallion P, Reilly E, et al. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2017;61(9):843–52, <http://dx.doi.org/10.1111/jir.12390>.
- [9] Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: common pathways, common goals. *Alzheimers Dement* 2015;11(6):700–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2014.10.007>.
- [10] Temple V, Jozsvai E, Konstantareas MM, et al. Alzheimer dementia in Down's syndrome: the relevance of cognitive ability. *J Intellect Disabil Res* 2001;45(1):47–55, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2788.2001.00299.x>.
- [11] Berezuk C, Scott SC, Black SE, et al. Cognitive reserve, cognition, and real-world functioning in MCI: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Exp Neuropsychol* 2021;43(10):991–1005, <http://dx.doi.org/10.1080/13803395.2022.2047160>.
- [12] Murphy J, Hoey HMCV, Philip M, et al. Guidelines for the medical management of Irish children and adolescents with Down syndrome. *Ir Med J* 2005;98(2):48–52 [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15835512].
- [13] Gedye A. In: Dementia scale for Down syndrome: manual. Vancouver: Gedye Research and Consulting; 1995.
- [14] Albert M, Cohen C. The Test for Severe Impairment: an instrument for the assessment of patients with severe cognitive dysfunction. *J Am Geriatr Soc* 1992;40(5):449–53, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1532-5415.1992.tb02009.x>.
- [15] Roid G, Nellis L, McLellan M. Assessment with the Leiter international performance scale—revised and the S-BIT. In: Handbook of nonverbal assessment. Boston, MA: Springer US; 2003. p. 113–40 [doi: 10.1007/978-1-4615-0153-4_6].
- [16] Carter AS, Volkmar FR, Sparrow SS, et al. The Vineland Adaptive Behavior Scales: supplementary norms for individuals with autism. *J Autism Dev Disord* 1998;28(4):287–302, <http://dx.doi.org/10.1023/a:1026056518470>.
- [17] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5). Washington, D.C., USA: American Psychiatric Pub; 2013 [doi: 10.1176/appi.books.9780890425596].
- [18] Lessov-Schlaggar CN, Del Rosario OL, Morris JC, et al. Adaptation of the Clinical Dementia Rating Scale for adults with Down syndrome.
- [19] Grasso M, Fidilio A, L'Episcopo F, et al. Low TGF- β 1 plasma levels are associated with cognitive decline in Down syndrome. *Front Pharmacol* 2024;15:1379965, <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2024.1379965>.
- [20] Iulita MF, Ower A, Barone C, et al. An inflammatory and trophic disconnect biomarker profile revealed in Down syndrome plasma: relation to cognitive decline and longitudinal evaluation. *Alzheimers Dement* 2016;12(11):1132–48, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.001>.

- [21] Cosgrave MP, McCarron M, Anderson M, et al. Cognitive decline in Down syndrome: a validity/reliability study of the test for severe impairment. *Am J Ment Retard* 1998;103(2):193–7 [doi: 10.1352/0895- 8017(1998)1032.0.CO;2].
- [22] Rosenthal R, Rubin DB. *r* equivalent: a simple effect size indicator. *Psychol Methods* 2003;8(4):492–6, <http://dx.doi.org/10.1037/1082-989X.8.4.492>.
- [23] IBM Corp. (2004). IBM SPSS Statistics for Windows (Version 13.0) [Computer software].
- [24] de Sola S, de la Torre R, Sánchez-Benavides G, et al. A new cognitive evaluation battery for Down syndrome and its relevance for clinical trials. *Front Psychol* 2015;6:708, <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00708>.
- [25] Cañete-Massé C, Carbó-Carreté M, Figueroa-Jiménez MD, et al. Confirmatory factor analysis with missing data in a small sample: cognitive reserve in people with Down Syndrome. *Qual Quant* 2022;56(5):3363–77, <http://dx.doi.org/10.1007/s11135-021-01264-x>.
- [26] Stern Y. Elaborating a hypothetical concept: comments on the special series on cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc* 2011;17(4):639–42, <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617711000579>.
- [27] Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartrés-Faz D, et al. Whitepaper: defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement* 2020;16(9):1305–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.219>.
- [28] Lövdén M, Fratiglioni L, Glymour MM, et al. Education and cognitive functioning across the life span. *Psychol Sci Public Interest* 2020;21(1):6–41, <http://dx.doi.org/10.1177/1529100620920576>.
- [29] Edgin JO. Cognition in Down syndrome: a developmental cognitive neuroscience perspective. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci* 2013;4(3):307–17, <http://dx.doi.org/10.1002/wcs.1221>.
- [30] Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, et al. Down syndrome: cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2015;169(2):135–49, <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.c.31439>.
- [31] Karmiloff-Smith A, Al-Janabi T, D’Souza H, et al. The importance of understanding individual differences in Down syndrome. *F1000Res* 2016;5:389, <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.7506.1>.
- [32] Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med* 2006;36(4):441–54, <http://dx.doi.org/10.1017/S0033291705006264>.
- [33] Wolan-Nieroda A, Wojnarska A, Mańko G, et al. Assessment of rehabilitation effects in children with mild intellectual disability. *Sci Rep* 2023;13(1):15541, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-023-42280-1>.