

Nuevas alternativas farmacológicas para tratar la enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down.

Isabel Barroeta, Laura Videla, María Carmona-Iragui, Juan Fortea, Michael S. Rafii.

Unidad de Memoria Sant Pau, Departamento de Neurología, Institut d'Investigacions Biomèdiques Sant Pau Hospital de Sant Pau, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona.

RESUMEN

Recientes innovaciones en la enfermedad de Alzheimer (EA) esporádica, incluidos los fármacos antiamiloides como son el lecanemab y el donanemab, han mostrado eficacia en su capacidad de enlentecer la progresión de la enfermedad. Sin embargo, las personas con síndrome de Down (SD) fueron excluidas de estos ensayos, dejando sin respuesta datos fundamentales relativos a la seguridad y a la eficacia.

Una preocupación clave en la terapia en el SD es el aumento de riesgo de las anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIAs), un efecto secundario bien conocido de las terapias antiamiloides, que puede verse agravado por el aumento de la prevalencia e intensidad de la angiopatía cerebral amiloide (CAA, por sus siglas en inglés) en esta población.

Por primera vez, la creciente conciencia del riesgo casi universal de EA en el SD está encauzando su foco más intenso sobre una investigación clínica ajustada a la realidad. Estudios actuales y futuros, que incluyen los ensayos Trial-Ready Cohort for Down Syndrome (TRC-DS), ABATE, HERO, ALADDIN y Levetiracetam to prevent Seizures in Symptomatic Alzheimer's Disease in adults with Down syndrome (LESS-AD), están empezando a abordar estas carencias.

Yendo más allá de las terapias que tienen como diana al amiloide, la investigación de mecanismos alternativos como son la patología tau, la neuroinflamación y la disfunción sináptica, resulta clave para avanzar en los tratamientos de la EA relacionada con el SD.

La colaboración entre los grupos de apoyo, los investigadores y las compañías farmacéuticas para superar estas barreras resulta esencial para superar las barreras de los ensayos clínicos sobre la EA en el SD, que incluyen problemas éticos, dificultades de reclutamiento, y la necesidad de elaborar evaluaciones cognitivas adaptadas. El presente artículo propone también estrategias que incrementen la inclusión en futuros estudios, de forma que aseguren un acceso más amplio de la población SD a los tratamientos que están surgiendo.

Información básica global

La enfermedad de Alzheimer (EA) representa una importante carga en la vida de las personas con síndrome de Down (SD). La presencia de tres cromosomas 21, que incluye al gen de la proteína precursora de amiloide (APP), condiciona la hiperproducción de placas de beta amiloide (A β), un elemento impulsor crítico en la fisiopatología de la EA¹⁻⁴. Esta predisposición genética aumenta el riesgo de desarrollar la demencia relacionada con la EA a lo largo de la vida a más del 90% para los 60

años^{3,4}, en comparación con el 10-15% en la población general para esa misma edad⁵. Es de notar que la manifestación de EA en el SD a menudo comienza de forma temprana, en sus 40s, con pérdida de memoria, declive funcional y síntomas conductuales^{6,7}. Reflejando el perfil de riesgo específico propio de esta población. Se reconoce ahora al SD, desde el nacimiento, como Etapa 0 de la EA en el revisado marco de investigación del National Institute on Aging-Alzheimer (NIA-AA)⁸. Esta clasificación destaca al SD como una fase preclínica de la EA debido a la casi universal presencia de patología amiloide décadas antes de comience la demencia.

La EA es una de las principales causas de muerte en los adultos con SD, lo que contribuye a que esté reducida la esperanza de vida, que como media es dos décadas más corta que en la población general⁹. Además de la asociada discapacidad intelectual, la EA exacerba otras vulnerabilidades en la salud del SD, como son la obesidad y la patología cardiovascular¹⁰, las cuales pueden complicar aún más la progresión de la enfermedad y aumentar el riesgo de mortalidad. Además, las dificultades para diagnosticar la demencia en el SD, debido a la discapacidad intelectual de base y, en algunos casos, a la presentación de síntomas atípicos, con frecuencia retrasan la posibilidad de una intervención¹¹. Esta intersección entre la EA y el SD subraya la necesidad urgente de llevar a cabo ensayos clínicos apropiados y estrategias terapéuticas que aborden el desproporcionado impacto de la EA sobre la morbilidad y mortalidad en esta población^{12,13}. Los recientes impactos en el tratamiento de la EA en la población general se han centrado en las terapias que toman como diana al Aβ, proteína clave implicada en la patología de la EA. Lecanemab y donanemab, dos anticuerpos monoclonales, representan importantes avances en este campo. El lecanemab fue aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA) en 2023 como una de las primeras terapias modificadoras de la enfermedad que mostraban un beneficio clínico constatable en el enlentecimiento del declive cognitivo¹⁴. Del mismo modo, el donanemab fue aprobado por la FDA en julio de 2024¹⁵. Pese a su prometedora esperanza, la base de evidencia para utilizar estas terapias en las personas con SD es limitada, lo que representa una necesidad crítica que no ha sido cubierta. La específica fisiopatología de la EA en el SD hace propicia a esta población para, teóricamente, ser elegible para estos tratamientos^{12,16}. Sin embargo, las personas con SD fueron excluidas de estos ensayos cruciales, dejando importantes lagunas en los datos sobre seguridad y eficacia. La exclusión es especialmente preocupante dado el aumento de riesgo de anomalías de imagen relacionadas con el amiloide (ARIAs por sus siglas en inglés), un efecto secundario conocido de estas terapias, que podría verse exacerbado debido a la angiopatía amiloide cerebral (CAA por sus siglas en inglés), que es frecuente y grave en el SD.

A la vista del inicio temprano y bien caracterizado de la patología amiloide en el SD, las terapias anti-amiloide puede ofrecer un particular beneficio si se administran en las etapas preclínicas o prodrómicas. Esta población presenta una oportunidad única para intervenir antes de que comiencen los síntomas, alterando potencialmente la trayectoria de la enfermedad de una manera más eficaz que la EA esporádica. Sin embargo, iniciar el tratamiento en individuos jóvenes y asintomáticos despierta importantes cuestiones éticas y clínicas, incluidas las consideraciones de riesgo, la necesidad de datos sobre seguridad a largo plazo, y los problemas para comunicar a las familias y cuidadores el fundamento en que se basa una intervención temprana.

Es crucial abordar estas lagunas mediante ensayos clínicos bien dirigidos, no sólo para extender los beneficios de estas terapias a la población en alto riesgo sino también para conseguir una aplicación que sea segura y efectiva, ajustada a sus necesidades específicas.

Este artículo con mirada perspectiva intenta arrojar luz sobre las barreras críticas que dificultan el avance en la investigación de la EA en las personas con SD. Sus objetivos clave son: (1) Identificar los problemas específicos para trasladar los recientes impulsos terapéuticos, como son las terapias monoclonales antiamiloides, a esta población pobremente atendida; (2) afrontar las limitaciones éticas, logísticas y metodológicas que han excluido a las personas con SD de los ensayos clínicos fundamentales; y (3) proponer soluciones para fomentar la inclusividad y seguridad en los futuros diseños de ensayos clínicos. Además, destacamos la importancia de ampliar los esfuerzos investigadores más allá de los enfoques que tienen al amiloide como diana, con el fin de incluir mecanismos alternativos, como son la patología tau, la neuroinflamación y la disfunción sináptica, que son también mecanismos centrales en la fisiopatología de la EA. Al explorar estas fronteras, tratamos de guiar la futura investigación y las estrategias clínicas para mejorar el diagnóstico, la intervención terapéutica y los resultados a largo plazo para los individuos con SD que están en riesgo de padecer, o viven ya, la EA.

Avances recientes en las terapias EA

El panorama y perspectiva del tratamiento de la EA en la población general ha sufrido un cambio de paradigma al ser aprobadas las terapias que modifican la enfermedad y tienen como diana a A β , una proteína clave de la patología EA. El lecanemab y el donanemab, dos anticuerpos monoclonales, han demostrado importantes novedades al enlentecer el declive cognitivo, definiendo una transición desde el tratamiento sintomático al tratamiento específicamente dirigido a la biología que fundamenta la EA. Lecanemab se fija a las protofibrillas solubles de A β , facilitando su aclaramiento y reduciendo las placas amiloides cerebrales. En ensayos clínicos de fase 3 (Clarity AD), el lecanemab demostró una reducción del 27% en la velocidad de declive cognitivo y funcional a lo largo de 18 meses, en pacientes con deterioro cognitivo ligero (MCI por sus siglas en inglés) o etapa precoz de la EA¹⁴. Estos hallazgos representan un hito fundamental en el tratamiento de la EA, y ofrecen la esperanza de alterar la progresión de la enfermedad en lugar de limitarse simplemente a tratar los síntomas.

Donanemab, un anticuerpo monoclonal que tiene como diana una forma modificada de A β (piroglutamato-A β) ha mostrado resultados igualmente prometedores. En ensayos clínicos de fase 3 (TRAILBLAZER-ALZ 2), el donanemab redujo las placas amiloides y enlenteció la progresión de la enfermedad en alrededor del 29% en pacientes con EA en etapa temprana. Su capacidad de aclarar las placas amiloides rápidamente y alcanzar significativos beneficios cognitivos y funcionales fundamenta su potencial como terapia transformadora en el tratamiento de la EA.

Pese a estos avances, los individuos con SD fueron excluidos en los ensayos fundamentales de lecanemab y donanemab. Aunque el diagnóstico de SD como tal no figuraba como criterio formal de exclusión, la mayoría de los ensayos excluyeron a los individuos con discapacidad intelectual o problemas pre-existentes del neurodesarrollo, que indirectamente excluían a la población con SD. Además, los criterios de elegibilidad relacionados con la edad, situación cognitiva o problemas

médicos coexistentes pueden haber limitado aún más la participación. El ensayo Clarity AS incluyó participantes de 50-90 años, y el TRAILBLAZER-ALZ 2 incluyó a participantes de 60 a 85 años, rangos de edad que no se ajustan al comienzo temprano de la EA en la población SD, que normalmente se inicia en la cuarta o quinta década de la vida. De modo más general, los criterios de elegibilidad establecen criterios de edad que no incluyen a adultos más jóvenes con SD que son los que se encuentran en su máximo riesgo. Además, las mediciones de resultados utilizadas para evaluar cambios cognitivos y funcionales no están adaptados o validados para personas con discapacidad intelectual. Aunque estos factores no fueron criterios formales de exclusión, hacían impracticable la participación de las personas con SD.

La aprobación de lecanemab y donanemab marca un momento histórico en la investigación EA; sin embargo, extender estas terapias a la población SD requiere ensayos clínicos ajustados a sus posibilidades. Hay esfuerzos en marcha, como es el ensayo ALADDIN (Amyloid Lowering for Alzheimer's in Down's Donanemab Investigation), para probar el Donanemab en el SD; representará un paso fundamental en el abordaje de esta necesidad no contemplada y asegurará el acceso equitativo a estas prometedoras terapias.

Estado actual de los ensayos clínicos en EA y DS

Históricamente, los ensayos clínicos sobre la EA en las personas con SD han sido limitados; sin embargo, el reconocimiento creciente del riesgo casi universal de EA en el SD ha llevado a incrementar el foco sobre una investigación clínica ajustada a esa realidad¹⁷⁻¹⁹. A continuación, destacamos ensayos clínicos clave que han dado forma a la actual comprensión de la EA en el SD; son estudios de observación y de intervención: Trial-Ready Cohort for Down Syndrome (TRC-DS), los ensayos clínicos ABATE y HERO, el ALADDIN y el ensayo LEvetiracetam to prevent Seizures in Symptomatic Alzheimer's Disease in adults with Down syndrome (LESS-AD).

El **estudio TRC-DS** va dirigido a reunir un gran grupo de adultos con SD a los que se les analice y controle de manera sistemática y continuada los biomarcadores en fluidos, cognitivos y de neuroimagen. De este modo, conformarán una cohorte de personas con SD de muy diversos países, dispuesta a participar en ensayos clínicos bajo estricto control de destacadas agencias internacionales.

El **ensayo clínico ABATE** se encuentra en la fase 1b/2 para evaluar el producto ACI-24.060, una vacuna anti-A β que ha de ser aplicada a personas con EA prodrómica y a individuos con SD de 35-50 años, que o bien son asintomáticos o están en fase prodrómica de EA. Tratará de evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de ACI-24060, analizando su potencial para reducir las placas de amiloide asociadas a la progresión de la EA. Es inmunoterapia activa diseñada para provocar una respuesta inmune contra las formas tóxicas de A β . El estudio se está llevando a cabo en diversos centros de Estados Unidos y España, y los primeros resultados aprecian seguridad y buena tolerabilidad, sin que se hayan observado casos de ARIA.

El **ensayo clínico HERO** es un ensayo clínico en fase 1b que investiga el producto ION269, una terapia con oligonucleótido antisentido en adultos con SD que se encuentra en alto riesgo de desarrollar la EA. El producto está diseñado para detectar la diana de manera selectiva y reducir la producción de la proteína implicada en la patología EA. Esta diana es el RNA mensajero responsable de esta proteína. El

ensayo se está llevando a cabo en centros de USA y España. El producto ha de ser administrado por vía intratecal.

El **estudio ALADDIN** será un ensayo clínico en fase 4 que será llevado a cabo por Alzheimer's Clinical Trials Consortium for Down Syndrome (ACTC-DS) para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del anticuerpo monoclonal anti-amiloide donanemab. Incluirá a personas con SD.

El **estudio LESS-AD** evaluará la eficacia de un fármaco antiepiléptico ampliamente utilizado, el levetiracetam, para evitar la aparición de crisis epilépticas en las personas con SD y EA. Existe una clara asociación de epilepsia y EA en las personas con SD. Se trata, pues, de comprobar si este producto previene la aparición de las crisis. El estudio está coordinado por el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo en Barcelona, y será llevado a cabo en cinco clínicas españolas especializadas.

Principales retos en la realización de los ensayos

Llevar a cabo ensayos clínicos en las personas con SD presenta especiales retos que derivan de las características genéticas, biológicas y sociales, propias de esta población, que requieren unas estrategias adaptadas para cumplir con la seguridad, la eficacia y las exigencias éticas^{13,16,18,24-27}.

Los problemas de seguridad exigen una importante consideración al realizar ensayos clínicos sobre terapias anti-amiloide en las personas con SD. Su elevada carga de amiloide suscita específicas preocupaciones sobre las terapias, en especial las de lecanemab y donanemab. Una de las principales es la aparición de ARIAs, un efecto secundario bien conocido en las terapias que tiene como diana el amiloide, que incluyen la inflamación y las microhemorragias cerebrales^{17,28}. El aumento de riesgo de ARIA puede parecer paradójico ya que existe una menor prevalencia de factores sistémicos vasculares de riesgo como podrían ser la hipertensión o la aterosclerosis en el SD. Sin embargo, la patología cardiovascular -que incluye la CAA, las microhemorragias cerebrales y los incrementos de hiperintensidades de la sustancia blanca relacionadas con la edad (WMHs)-es más común en la DSAD que en la EA esporádica. Los estudios postmortem demuestran que la CAA es más frecuente, más intensa y surge antes en el SD que en la EA esporádica, incluso en ausencia de las típicas comorbilidades vasculares^{29,30}. La aparición de WMHs a pesar de las tasas reducidas de hipertensión confirman más el papel de los procesos vasculares específicos del SD en su contribución a la vulnerabilidad cerebrovascular. Pero, por encima de todo, la prevalencia de hemorragia intracerebral en el SD es menor de lo que cabría esperar por causa de la triplicación de la APP^{13,31}. Brevemente, la alta prevalencia confirmada de CAA en la línea de base confiere a las personas con SD un riesgo teórico mayor de ARIAs³², pero deberá abordarse en nuevos estudios si este mayor riesgo se traduce en reales resultados de ARIA²⁸. La vigilancia de efectos secundarios como son los ARIA exige análisis regulares de imagen que resultan dificultosos en las personas con SD debido a las molestias y a una cooperación limitada. Estos análisis exigen altos recursos. Abordar todo esto exige protocolos adecuados de seguridad ajustados a la dosificación, el apoyo del cuidador durante la realización de la técnica, y estrategias alternativas de vigilancia para asegurar la seguridad y viabilidad del ensayo en esta población.

La carencia de datos específicos sobre seguridad y eficacia de las terapias dirigidas al amiloide tiene importantes implicaciones en la atención médica. Sin la evidencia que aportan los ensayos clínicos profesionales, los médicos pueden dudar en prescribir estos tratamientos, incluso cuando el biomarcador confirmó la EA. Esta incertidumbre terapéutica termina en un acceso limitado de los individuos con SD, pese a su extremo riesgo de desarrollar EA. Recientes estudios de casos³³ destacan las complejidades a las que se enfrentan las familias y los clínicos para manejar la demencia en el SD, incluidas las decisiones sobre si iniciar el tratamiento en ausencia de datos convincentes sobre la seguridad. Estas experiencias del mundo real subrayan la necesidad urgente de ensayos inclusivos que generen datos procesables que sirvan de guía para una buena atención.

El reclutamiento y la retención o permanencia durante el ensayo representan otro reto crítico. La población relativamente pequeña de adultos con SD, junto con las barreras culturales y sociales, complican más los esfuerzos de reclutamiento. Las familias y los cuidadores pueden dudar sobre la incorporación de las personas con SD en ensayos clínicos, a causa de sus preocupaciones sobre seguridad, una falta de confianza en las instituciones de investigación, o la percepción de que su familiar pueda no beneficiarse directamente de su participación. La retención es igualmente difícil, especialmente en los ensayos de larga duración que exigen procedimientos invasivos, visitas frecuentes, o intervenciones complejas. Mantener la participación en el ensayo exige una implicación activa del cuidador, que puede verse complicada por las exigencias de tiempo y la fatiga emocional. Para mejorar la retención y la implicación, es esencial el apoyo a los cuidadores mediante programas bien dirigidos, el alcance comunitario y diseños perfilados del ensayo que reduzcan la carga, siempre que aseguren la calidad de los datos.

Las consideraciones éticas presentan otro nivel de complejidad. El consentimiento informado impone un reto particular debido a la discapacidad intelectual y las dificultades cognitivas, que a menudo necesitan otros enfoques. Muchos participantes requieren la implicación de representantes legales que den su aprobación en su nombre, lo que puede complicar el proceso y suscitar dudas éticas relacionadas con la autonomía. El consentimiento informado y el asentimiento en los ensayos clínicos que impliquen a personas con SD exigen estrategias adaptadas de comunicación y apoyo para poder tomar decisiones. Muchos individuos pueden necesitar apoyo para comprender los objetivos, los procedimientos y los riesgos potenciales de participación en la investigación, debido a los diversos niveles de discapacidad intelectual. Por eso, las estrategias de comunicación habrán de ir ajustadas a las capacidades de cada participante, usando un lenguaje claro y concreto y, si es apropiado, con ayudas visuales o material simplificado. Los representantes legales juegan a menudo un papel esencial en el proceso de consentimiento; sin embargo, sigue siendo crítico implicar al individuo con SD en el análisis sobre su participación y buscar su aprobación de un modo que respete su autonomía y sus preferencias. Conforme avanza su declive cognitivo, disminuye la capacidad de los individuos para comprender toda la información sobre el ensayo y ofrecer un consentimiento significativo, y eso exige una reevaluación sensible y permanente que asegure cumplir con las normas éticas a lo largo del estudio. Es fundamental mantener el equilibrio entre posibles beneficios y riesgos en esta población, dada su elevada vulnerabilidad y las consideraciones sobre

la seguridad. Los investigadores tienen la obligación ética de asegurar que los posibles beneficios de participación, como son el acceso a nuevas terapias o una vigilancia médica más estrecha, superen cualquier riesgo inherente a la intervención o a los procedimientos del estudio. La revelación del estado amiloide a los participantes o a sus cuidadores es también un reto ético. Comunicar esta información exige una cuidadosa consideración sobre el impacto psicológico, así como se ha de considerar que sea presentada de un modo que resulte inteligible y sensible a las necesidades propias de la comunidad SD. Las estrategias han de ser capaces de ofrecer apoyo apropiado, incluidos asesoramiento y recursos, de modo que ayuden a las familias a procesar y responder a esta información de un modo compasivo y responsable. Atender a estos intereses éticos resulta esencial para promover la confianza, preservar el bienestar del participante y elevar la integridad de la investigación clínica. El ACTC-DS Research Partnership Advisory Group (RPAG), una colaboración entre ACTC-DS y ABC-DS en ATRI, consiste en parejas de individuos con SD y sus familiares que sirven al lado de los investigadores y proporcionan feedback sobre todos los protocolos de estudio afiliados a ACTC-DS, procedimientos y documentos de consentimiento. Además, el ACTC-DS RPAG se reúne de forma regular para analizar las mejores prácticas en la revelación de los resultados de la investigación, la implicación de la comunidad y la educación.

El diseño del ensayo para esta población debe atender además a los problemas específicos de logística, y eso incluye la lenta velocidad de reclutamiento, la más alta tasa de abandonos y los complejos requisitos de atención. Los métodos de adaptación del ensayo, la ampliación de los periodos de vigilancia y los modelos de atención centralizada puede ayudar a moderar estos problemas y mejorar la viabilidad de llevar a cabo ensayos clínicos poderosos e inclusivos para las personas con SD. Además, la especial biología de la DSAD complica aún más el diseño y la interpretación del ensayo^{27,34}.

Otros obstáculos añadidos a la participación en el ensayo se deben a la alta prevalencia de comorbilidades en las personas con SD, como son el hipotiroidismo, la patología cardiovascular, la epilepsia, los trastornos del sueño, los trastornos psiquiátricos y la apnea obstructiva del sueño. Estas comorbilidades pueden imitar o exacerbar los síntomas de demencia, complicando el diagnóstico diferencial y posiblemente confundiendo las mediciones de los resultados cognitivos o funcionales. Además, estas comorbilidades a menudo son consideradas como factores de exclusión en los protocolos del ensayo, debido a los temores sobre seguridad o a su impacto en la interpretación de los datos. Como consecuencia, se restringe más la elegibilidad, de modo que los hallazgos pueden no ser generalizables a la población con SD. Este es un tema que ha sido también subrayado en las iniciativas por mejorar la calidad clínica, las cuales insisten en la importancia de una evaluación médica completa a la hora de realizar el cribado y diagnóstico de demencia en las personas con SD³⁵.

Si bien la patología amiloide es prácticamente universal en esta población, su velocidad de declive cognitivo y de progresión hacia la demencia varían entre los individuos. Esta heterogeneidad en la progresión de la enfermedad plantea problemas a la hora de determinar los puntos finales óptimos del ensayo y evaluar la eficacia del tratamiento. Además, pueden responder de manera diferente a terapias con lecanemab y donanemab, debido a las diferencias en el procesamiento del amiloide, la

respuesta inmune, y la presencia de la patología coexistente. Por tanto, la extrapolación de los resultados de los ensayos en la EA esporádica a esta población está cargada de problemas y exige unos diseños de estudio bien ajustados a sus características.

Los temas metodológicos juegan también un importante papel a la hora de conformar el éxito de los ensayos clínicos en las personas con SD. Las evaluaciones cognitivas estándar normalmente utilizadas en los ensayos de la EA son a menudo inapropiadas para esta población debido a la preexistente discapacidad intelectual. Son necesarios Instrumentos ajustados como el Cambridge Cognitive Examination for Older Adults with Down Syndrome (CAMCOG-DS) o el Modified Cued Recall Test (mCRT) con el fin de captar cambios precoces y significativos, especialmente si se administran de manera longitudinal para seguir las trayectorias individuales a lo largo del tiempo. Los biomarcadores, incluyendo imágenes PET de amiloide y mediciones en el LCR, son críticos para el diagnóstico y seguimiento, pero su utilidad puede ser diferente en la población con SD. Los biomarcadores en sangre, que son menos invasivos, muestran un futuro prometedor, pero requieren una mayor evaluación para asegurar su fiabilidad y precisión en este especial contexto.

Direcciones futuras

Al mirar hacia adelante, está clara la necesidad de profundizar en la investigación para asegurar que el avance en los tratamientos de la EA beneficie también a los que tienen SD. Los ensayos clínicos habrán de centrar su foco específicamente en la seguridad, eficacia y dosificación óptima de estas terapias en el SD, considerando la carga mayor de amiloide que tienen y el potencial para sufrir mayores riesgos, como son los ARIA y CAA. Son necesarios también los estudios a largo plazo para evaluar la duración de las respuestas terapéuticas y los potenciales efectos neuroprotectores en este grupo de alto riesgo. Además de las terapias que tienen como diana al amiloide, se necesita explorar la combinación de otras terapias, como son la antiinflamatoria, la dirigida a tau y las terapias que mejoran la disfunción sináptica.

Los futuros ensayos deberían implementar criterios inclusivos en el ensayo clínico, asegurando que las personas con SD estén representadas y que los cambios observados puedan ser generalizados a esta población. Además, las estrategias de reclutamiento basadas en la comunidad son esenciales para asegurar una amplia participación en los ensayos. La implicación de las familias, los cuidadores y las organizaciones relacionadas con el SD en el diseño del ensayo y en el reclutamiento, ayudarán a construir confianza y compromiso, lo que redundará en mayores tasas de permanencia en el ensayo y grupos más diversos de participantes. Se necesitan también campañas públicas de educación e iniciativas de expansión.

Será esencial la colaboración entre los grupos de apoyo, las instituciones de investigación y las compañías farmacéuticas para acelerar el desarrollo de tratamientos seguros y eficaces para la EA en el SD.

REFERENCIAS

1. Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol.* 1985;17(3):278-282. doi:[10.1002/ana.410170310](https://doi.org/10.1002/ana.410170310)

2. Margallo-Lana ML, Moore PB, Kay DWK, et al. Fifteen-year follow up of 92 hospitalized adults with Down's syndrome: incidence of cognitive decline, its relationship to age and neuropathology. *J Intellect Disabil Res.* 2007;51(6):463-477. doi:[10.1111/j.1365-2788.2006.00902.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2006.00902.x)
3. Benejam B, Videla L, Vilaplana E, et al. Diagnosis of prodromal and Alzheimer's disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimer's Dement.* 2020;12(1):e12047. doi:[10.1002/dad2.12047](https://doi.org/10.1002/dad2.12047)
4. 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):843-852. doi:[10.1111/jir.12390](https://doi.org/10.1111/jir.12390)
5. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, et al. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross sectional study. *The Lancet.* 2020;395(10242):1988-1997. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30689-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30689-9)
6. Videla L, Benejam B, Pegueroles J, et al. Longitudinal clinical and cognitive changes along the Alzheimer disease continuum in Down syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022;5(8):E2225573. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2022.25573](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.25573)
7. Hartley SL, Handen BL, Devenny D, et al. Cognitive indicators of transition to preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease in Down syndrome. *Alzheimer's Dement.* 2020;12(1):1-10. doi:[10.1002/dad2.12096](https://doi.org/10.1002/dad2.12096)
8. Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer Disease as a clinical biological construct—An International Working Group recommendation. *JAMA Neurol.* 2024;12(81):1304-1311. doi:[10.1001/jamaneurol.2024.3770](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.3770)
9. Iulita MF, Garzón Chavez D, Klitgaard Christensen M, et al. Association of Alzheimer disease with life expectancy in people with Down syndrome. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2212910. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2022.12910](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.12910)
10. Marilyn J, Bull MD. Down syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2344-2352. doi:[10.1056/NEJMra1706537](https://doi.org/10.1056/NEJMra1706537)
11. Strydom A, Hassiotis A. Diagnostic instruments for dementia in older people with intellectual disability in clinical practice. *Aging Ment Health.* 2003;7(6):431-437. doi:[10.1080/13607860310001594682](https://doi.org/10.1080/13607860310001594682)
12. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, et al. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol.* 2021;20(11):930-942. doi:[10.1016/S1474-4422\(21\)00245-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00245-3)
13. Baumer NT, Becker ML, Capone GT, et al. Conducting clinical trials in persons with Down syndrome: summary from the NIH INCLUDE Down syndrome clinical trials readiness working group. *J Neurodev Disord.* 2022;14(1):22. doi:[10.1186/s11689-022-09435-z](https://doi.org/10.1186/s11689-022-09435-z)
14. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2023;388(1):9-21. doi:[10.1056/nejmoa2212948](https://doi.org/10.1056/nejmoa2212948)
15. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer's disease. *JAMA.* 2023;330(6):512-527. doi:[10.1136/dtb.2024.000020](https://doi.org/10.1136/dtb.2024.000020)
16. Strydom A, Coppus A, Blesa R, et al. Alzheimer's disease in Down syndrome: an overlooked population for prevention trials. *Alzheimer's Dement.* 2018;4:703-713. doi:[10.1016/j.trci.2018.10.006](https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.10.006)
17. Rafii MS, Fortea J. Down Syndrome in a New Era for Alzheimer Disease. *JAMA.* 2023;330(22):2157-2158. doi:[10.1001/jama.2023.22924](https://doi.org/10.1001/jama.2023.22924)
18. Rafii MS. Development of treatments for Down syndrome. *Lancet Neurol.* 2022;21(1):22-23. doi:[10.1016/S1474-4422\(21\)00411-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00411-7)
19. Rafii MS. Pro: are we ready to translate Alzheimer's disease modifying therapies to people with Down syndrome?. *Alzheimers Res Ther.* 2014;6(5-8):4-7. doi:[10.1186/s13195-014-0060-7](https://doi.org/10.1186/s13195-014-0060-7)
20. Rafii MS, Sol O, Mobley WC, et al. Safety tolerability and immunogenicity of the aci24 vaccine in adults with Down syndrome A Phase1b randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79(6):565-574. doi:[10.1001/jamaneurol.2022.0983](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0983)
21. Altuna M, Giménez S, Fortea J. Epilepsy in down syndrome: a highly prevalent comorbidity. *J Clin Med.* 2021;10(13):1-17. doi:[10.3390/jcm10132776](https://doi.org/10.3390/jcm10132776)
22. Santoro JD, Pagarkar D, Chu DT, et al. Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. *J Neurol.* 2021;268(12):4495-4509.
23. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, et al. Effect of levetiracetam on cognition in patients With Alzheimer disease with and without epileptiform activity: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2021;78(8):961-970. doi:[10.1142/9781786346827_0007](https://doi.org/10.1142/9781786346827_0007)

24. Lorenzon N, Musoles-Lleó J, Turrisi F, et al. State-of-the-art therapy for Down syndrome.pdf. *Dev Med Child Neurol*. 2023;65(7):870-884.
25. Tsou AY, Bulova P, Capone G, et al. Medical care of adults with Down syndrome: a clinical guideline. *JAMA*. 2020;324(15):1543-1556.doi:[10.1001/jama.2020.17024](https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024)
26. Rafii MS. Alzheimer's disease in Down syndrome: progress in the design and conduct of Drug Prevention Trials. *CNS Drugs*. 2020;34(8):785-794. doi:[10.1007/s40263-020-00740-6](https://doi.org/10.1007/s40263-020-00740-6)
27. Snyder HM, Bain LJ, Brickman AM, et al. Further understanding the connection between Alzheimer's disease and Down syndrome. *Alzheimer's Dement*. 2020;16(7):1065-1077. doi:[10.1002/alz.12112](https://doi.org/10.1002/alz.12112)
28. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, et al. Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2017;13(11):1251-1260. doi:[10.1016/J.JALZ.2017.03.007](https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2017.03.007)
29. Helman AM, Siever M, McCarty KL, et al. Microbleeds and cerebral amyloid angiopathy in the brains of people with Down syndrome with Alzheimer's disease. *JAlzheimers Dis*. 2019;67(1):103-112. doi:[10.5771/9783845290652-91](https://doi.org/10.5771/9783845290652-91)
30. Head E, Phelan MJ, Doran E, et al. Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):93. doi:[10.1017/cbo9780511641961.013](https://doi.org/10.1017/cbo9780511641961.013)
31. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, et al. Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2017;13(11):1251-1260. doi:[10.1007/978-1-4471-1772-8_4](https://doi.org/10.1007/978-1-4471-1772-8_4)
32. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, et al. Lecanemab: appropriate use recommendations. *J Prev Alzheimers Dis*. 2023;10(3):362-377. doi:[10.1142/9781786346827_0005](https://doi.org/10.1142/9781786346827_0005)
33. Harisinghani A, Cottrell C, Donelan K, Lam AD, Pulsifer M, Santoro SL. Practicalities (and real-life experiences) of dementia in adults with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2024;196(4):e32098. doi:[10.1142/9781786346827_0008](https://doi.org/10.1142/9781786346827_0008)
34. Sukreet S, RafiiMS, Rissman RA. From understanding to action: exploring molecular connections of Down syndrome to Alzheimer's disease for targeted therapeutic approach. *Alzheimer's Dement*. 2024;16(2):1-17. doi:[10.1002/dad2.12580](https://doi.org/10.1002/dad2.12580)
35. Santoro SL, Harisinghani A, Bregman C, et al. Implementing a quality improvement initiative to screen for dementia in a Down syndrome specialty clinic. *Am J Med Genet A*. 2025;197(4):e63948. doi:[10.1002/ajmg.a.63948](https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63948)

Nota del Ed. El presente artículo es un amplio resumen, traducido al español, del original en inglés: ***Current advances and unmet needs in Alzheimer's disease trials for individuals with Down syndrome: Navigating new therapeutic frontiers, Alzheimers Dement. 2025 Jun;21(6):e70258. doi: 10.1002/alz.70258.***