

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**  
**FACULTAT DE MEDICINA**

**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal**



**NEUROPSICOLOGÍA**  
**DEL TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL**  
**CON Y SIN ORIGEN GENÉTICO**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA**  
**PRESENTADA POR:**

**Susanna Esteba-Castillo**

Bajo la supervisión de:

Directores  
ASSUMPTA CAIXÀS PEDRAGÓS  
JOAN DEUS YELA

Tutor UAB  
JORDI PEÑA-CASANOVA

**Bellaterra, 2015**



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA**

**FACULTAT DE MEDICINA**

**Departament de Psiquiatria i Medicina Legal**

**NEUROPSICOLOGÍA  
DEL TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL  
CON Y SIN ORIGEN GENÉTICO**

**TESIS DOCTORAL**

**SUSANNA ESTEBA-CASTILLO**

Bellaterra, 2015



Instituciones participantes en los estudios





***A ma mare***





## AGRADECIMIENTOS/AGRAÏMENTS

Quan la vida et capgira, la força t'obliga.

Part d'aquesta força me l'ha donat la meva professió. Sóc una amant d'allò que faig i amb qui ho faig. Fa quinze anys vaig començar un projecte professional. I començava amb un esclap i una espardenyia. Amb un armari buit: no tests, no proves, no instruments, no dades normatives... I davant meu, homes i dones que em neguitejaven, que m'incomodaven. Simplement, perquè no en sabia. I avui, estic una mica més orgullosa. Amb els més i els menys i l'autocrítica que una té (suficient, per cert), però me n'han ensenyat tant!!!!

Aquest treball no forma part d'una investigació concreta en un determinat marc experimental. Són anys de treball per intentar aconseguir allò que crec, que les persones amb discapacitat intel·lectual tinguin el dret de ser avaluades des del punt de vista neuropsicològic i que es plantegin plans d'intervenció i diagnòstics més acurats a partir d'una bona valoració cognitiva. Malgrat a vegades esdevingui aquesta tasca, una lluita constant contra certs Goliats.

L'Anna, la Mariona, l'Eduard, la Isabel, en Marowane, l'Alba, la Dolo, la Mar... són homes, dones, nens i nenes amb una discapacitat intel·lectual. I he aconseguit entendre una mica més el seu món. I he après a mirar amb uns altres ulls i que la paciència en aquest ara meu món, és el més important. Si avui no pots, prova-ho demà. I si demà ens equivoquem, sempre hi ha un després. No corris, no t'atabalis ... no confiaran. A tots vosaltres que cada dia sou allà, milions de gràcies!

A aquests pares i, deixeu-me dir, sobretot a aquestes mares. Per les vostres històries i pel vostre patiment tan bestialment contingut. Per deixar-me compartir i intentar ajudar en el vostre dia a dia. Us n'estic molt i molt agraïda.

Als psicòlegs i monitors de molts dels centres que ateneu a les persones amb discapacitat intel·lectual i que m'heu fet confiança, tan d'aquí, *como de allí*..... moltes gràcies per ser-hi!

El meu agraïment a la persona que em va endinsar i em va ensenyar a estimar el món de la neuropsicologia, en Jordi Peña. I amb ell, a la nostra estimadíssima Carme Pla, que em va ensenyar com sempre és un bon moment per a prendre un te; t'ajuda a tolerar la frustració.

A tres persones que, sense ser-hi cada dia, han estat importantíssimes per la meva vida professional, d'una o d'altra manera: en Toni Turon, la Carme Mariscot i la Manoli Lozano. Tres cracks. Gràcies mil!

A les meves estimadíssimes nenes; la Maria, la Meri i la Núria. Juntes vam començar un viatge en aquest món de la discapacitat intel·lectual en un Servei de nom impronunciable "SESM-DI" que no sabíem on ens portaria. Una administrativa, una infermera i una sociala que ens convertiríem en el que jo sento, un grup d'amigues. Ens podran dir el que voldran, però bé sabem com patim, com sentim, com treballem... a vegades, potser sense poder posar la distància que ens caldria. La vostra qualitat humana, la vostra ètica són un bé tan preuat i admirable! I cadascuna en aquests anys, hem viscut moments durs... i allà hem estat totes, recolzant i estimant. M'heu ensenyat molt nenes meves, molt!!!!!! Us estimo... i sí Núria, amb gradients de molt!

A en Deivid, l'últim freaky del grup. Moltes gràcies per tot, sense tu, els teus dubtes i les teves obsessions això no hauria estat possible... "*mi moreno de la copla*"! M'encanten les teves T-shirts!

A Jone, per córrer i treballar com la que més en les tres setmanes de test-retest i en la fiabilitat inter-examinador. I a l'Emili, per ser tan formigueta, pel seu esforç i treball constant a l'ombra. A la meva Anna, pel seus estius de substitució i per com t'entregaves a entrar-me dades... seràs una gran oftalmo! A la princesa plumall i pel que vam arribar a riure. A tots quatre, moltes gràcies.

A l'Assumpta Caixàs i a en Joan Deus. Ella, l'exemple més clar que *"Al pot petit, hi ha la bona confitura"* o com posar una endocrino a la teva vida i no apenedir-te'n. Gràcies, mil gràcies. Per aquell primer dia, que en prou feina sense conèixer'ns ens vam presentar al CRC *"som aquí i volem fer això"*. Ole nosaltres! Gràcies per ensenyar-me a conduir l'AVE per no marejar-me...i per tantes estones bones! (pijama rosa inclòs). I a en Joan, per entendre finalment, que qui no té una vaca gironina, és perquè no vol. Per la trucada ultimàtum d'aquell dijous, Joan. Per ser la persona que m'ha fet veure que això sí o sí, s'havia de fer. Per ser-hi sempre i acollir-me amb tan caliu.

A en Ramon Novell a qui desitjo de tot cor, el millor. Per la seva lluita constant pels drets de les persones amb discapacitat intel·lectual. Per la seva sapiència. Per tot el que m'ha ensenyat i de qui més he après. El meu mestre. Gratitude per haver confiat en mi i haver-me transmès aquest immens cuquet.

Al meu àngel de la guarda, al meu amic Dr. Joan Lorenzo (amb "Z") San. Tan i tan i tan, tots dos junts.. tu ja saps vell amic! Des del tren, aquella teva cega confiança en mi que mai he entès... Emocionada de recordar quan t'estim.....

Als meus amics: Sònia, Roger, Sandra i en Fabi. Buf! Qui recull? Qui plora amb tu? Qui t'esbronca? Teniu uns fills magnífics! A l'Angel... que sempre *"estoy aquí.... aquí para quererte"*. Per la sopa a la casa vella, al costat de la llar de foc. Per ser el meu recolzament i per fer-me veure que, simplement, sóc. Contenta de veure't feliç!

A aquells que porto dins, malgrat no els tingui: mi querida niña Maria, mi Bartolo, i als meus col·legues de causa, la Dexa, en Bruc i la Tundra.

A la meva germana, l'Emma Esteba i Castillo. Gràcies per aquell necesser amb un pintallavis arribat en el moment en què més ho necessitava. Encara el guardo. Mai he estat a la teva alçada. I a tu Dani, per estimar-la tan... i fer-la feliç.

A la meva mare. Tot. Tot li dec. La constància, la paciència, el saber posar-me al costat dels altres, l'escoltar (mama, el callar quan toca encara em costa...). La meva vida professional no seria aquesta sense tú al meu costat. La meva vida personal, encara menys. Dona coratge admirable.

Al meu pare Pere-Pau. De tu n'he tret allò de no callar quan toca. Entenc la distància del patiment. Entenc diferents formes d'estimar. Jo també a tú t'estim molt!

A TI. Mi socio, mi compañero, mi amigo, mi madriles, mi Pedrito, mi Prisci, mi jineta... Simplemente, mi hallador. No nos hace falta más, tú ya sabes... aunque un trocito de Chaorna compartido en un bolsillo no nos vendría mal...

Al meu sol, el meu sol l'xent. La meva llum, la meva font inesgotable d'energia. Algun dia sabràs com m'has fet tirar endavant, com m'he agafat a tu per poder respirar. Et dec ser aquí. T'estim fadeta!

## PRÓLOGO

Esta tesis ha surgido en primer lugar por la inquietud y al mismo tiempo por la necesidad de acercar la neuropsicología a la realidad del trastorno del desarrollo intelectual. En segundo lugar, por el interés clínico sobre las consecuencias de no realizar diagnósticos y/o intervenciones basadas en ***una planificación centrada en la cognición***.

Frecuentemente observamos errores diagnósticos o latencia en un diagnóstico en personas con discapacidad, simplemente porque esas personas no son evaluadas desde un punto de vista cognitivo. Además numerosos errores de intervención se asocian al hecho de atribuir a una persona con TDI capacidades cognitivas de las que no dispone, creando planes de intervención donde se presupone, por ejemplo, que pueden controlar el trastorno de conducta porque poseen capacidad de inhibición o basarse únicamente en soportes visuales porque “por regla general” las personas con TDI presentan una mejor memoria visual.

En los últimos años la neuropsicología del TDI poco a poco va experimentando un notable progreso, constatando la necesidad de dejar de entender el propio TDI como una simple cuestión de valoración de CI o sólo teniendo en cuenta los soportes que necesita la persona para establecer las intervenciones. Afortunadamente cada vez hay mayor número de profesionales que trabajan en este campo que consideran que toda intervención, bien sea cognitiva o conductual, debe pasar por una exploración cognitiva sistemática y con instrumentos adecuados y normalizados. El escenario con el que topamos los clínicos es especialmente complicado. El mayor problema es la ausencia de herramientas creadas y/o validadas y/o normalizadas para población adulta con TDI, lo que va a limitar las impresiones cognitivas así como los datos acerca de la planificación terapéutica que se puedan extraer de la evaluación neuropsicológica.

A lo largo de este trabajo se discute la utilización de grupos controles emparejados por edad cronológica o por edad mental, señalando como los resultados se pueden ver sesgados de forma importante en función de la opción utilizada.

Esta tesis está formada por tres estudios, cuyo objetivo final común es el de establecer los perfiles cognitivos de personas con TDI según su etiología genética comparándolos con un grupo de personas con TDI sin causa genética. Cada estudio es independiente el uno del otro, pero con un hilo conductor en común.

Este trabajo quiere ser una pequeña aportación a la neuropsicología de la discapacidad, siendo conscientes que nos queda todavía, mucho trabajo por delante.

## RESUMEN

El trastorno del desarrollo intelectual (TDI) es un estado particular de funcionamiento que comienza en la infancia en el que coexisten limitaciones del funcionamiento intelectual y de las habilidades adaptativas. No existen en nuestro entorno demasiados instrumentos creados y/o adaptados y validados para personas adultas con TDI. Tampoco existen perfiles cognitivos realizados sobre los estándares de su población normativa de referencia. Generalmente las investigaciones utilizan como grupo normativo, población emparejada por edad mental o cronológica. Los sesgos que comporta utilizar una u otra opción son importantes a la hora de interpretar los resultados y enfocar las intervenciones. Un test neuropsicológico debe ser sensible a variables propias del individuo (edad y escolaridad) y otros relacionados con la lesión, como la causa genética de su TDI. La detección de diferencias en función de nivel de DI, es también un indicador de buena sensibilidad.

Las personas con Síndrome de Down (SD) presentan un envejecimiento precoz y una alta prevalencia de aparición de deterioro cognitivo leve (DCL) y Enfermedad de Alzheimer (EA). El infradiagnóstico en ambas patologías es elevado, todo ello muy asociado a la inexistencia de una definición de los criterios diagnósticos de DCL basados en perfiles cognitivos estandarizados, y a la inexistencia de señales que puedan advertir la aparición de EA en estadio precoz.

Por último y con respecto a la población con Síndrome de Prader-Willi (SWP), los estudios realizados son heterogéneos, tanto a la hora de definir su nivel de DI como a la hora de reportar diferencias en función del subgrupo genético. No existe unanimidad en la descripción de un perfil cognitivo específico para la población adulta.

Los objetivos de esta tesis son:

- Elaborar una versión del Test Barcelona para personas con TDI (TB-DI) de grado leve y moderado, al mismo tiempo que se estudian sus propiedades psicométricas y se crean datos normativos (Estudio 1).
- Estudiar el perfil cognitivo de personas con SD envejecidas en comparación con su grupo normativo con TDI. Observar las diferencias a nivel cognitivo entre el grupo SD envejecido y el grupo DCL, y entre DCL y EA. Establecer el porcentaje de personas con DCL y EA y los índices de conversión anuales (Estudio 2).

- Elaborar el perfil cognitivo de las personas con SPW y comprobar si existen diferencias significativas entre las distintas etiologías genéticas (Estudio 3).

Para todo ello, en primer lugar se creó el TB-DI y se administró a una muestra de personas con TDI (n = 170) estudiando sus características psicométricas. Posteriormente se aplicó a una población con SD > 40 años (n = 94) una batería neuropsicológica compuesta por diversos tests, en el momento L<sub>0</sub> y L<sub>1</sub>. Paralelamente se aplicó el protocolo a personas con SPW (n = 30). A todos los individuos de las muestras se le realizó el estudio genético correspondiente.

Los principales resultados del trabajo indican que el TB-DI presenta unas buenas propiedades psicométricas, aportando datos normativos para población con TDI sin etiología genética en función del nivel de DI, la edad y la competencia curricular adquirida. Esto ha permitido constatar cómo las personas con SD presentan tres perfiles cognitivos diferenciados en función del grupo diagnóstico (envejecidos/DCL/EA). Por otra parte tanto el infradiagnóstico como el porcentaje de conversión anual son altos. Los resultados obtenidos permiten establecer una propuesta de criterios diagnósticos DCL-SD.

Por último y a tenor de los resultados, se comprueba que las personas con SPW presentan un perfil heterogéneo, con una marcada apraxia no referenciada anteriormente en la literatura y con una excelente capacidad visuo-constructiva. Las diferencias cognitivas halladas en función del subtipo genético son pocas.

## ABSTRACT

Intellectual disability (ID) is a particular state of functioning that begins in childhood and in which limitations in intellectual and adaptive skills coexist. In our environment, there are few instruments created and validated for adults with ID. In addition, no cognitive profiles are made about the standards of their reference normative population. Generally, research studies have used population matched by mental or chronological age as a control group. The bias that involves using either option is important in interpreting the results and focusing interventions.

A neuropsychological test should be sensitive to the individual's own variables (e.g., age and years of education) and other variables, such as the genetic cause of the ID. Detecting differences in terms of level of ID is also a good indicator of the test sensitivity.

On the one hand, people with Down Syndrome (DS) show premature aging and a high prevalence of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). The underdiagnosis in both pathologies is high. This is related to the absence of a definition of the diagnostic criteria of MCI based on standardized cognitive profiles, as well as the absence of signs that may warn of the onset of AD in early stages.

On the other hand, and with respect to the population with Prader-Willi Syndrome (PWS), studies are heterogeneous, not only in defining the level of ID but also in establishing differences based on genetic subgroups. There is no consensus when it comes to describe the presence of a specific cognitive profile for adults.

The aims of this thesis are:

- To develop a version of the BT-ID for people with mild and moderate ID, as well as to study its psychometric properties and provide normative data (Study 1).
- To study the cognitive profile of old people with DS compared to their normative ID group, and to observe the differences between aged, MCI and AD DS groups. Finally, an additional aim was to establish the percentage of people with MCI and AD and the annual conversion rates (Study 2).
- To determine the cognitive profile of people with PWS and check if there are significant differences between different genetic aetiologies (Study 3).

To achieve these aims, the BT-ID was created and administered to a sample of individuals with ID ( $n = 170$ ); and the psychometric properties of this test were studied. Secondly a complete neuropsychological battery composed of different tests, was applied to a DS population aged  $> 40$  ( $n = 94$ ) in the  $L_0$  and  $L_1$  time. In parallel, the protocol was applied to a sample of individuals with PWS ( $n = 30$ ). All individuals of the samples underwent the corresponding genetic study.

The main results of the thesis show that BT-ID has good psychometric properties, providing normative data for population with non-genetic ID aetiology based on ID level, age and years of curricular competence.

DS people showed three distinct cognitive profiles depending on the diagnostic group (old/MCI/AD). Moreover, both underdiagnosis and percentage of annual conversion are high. The obtained results allow to suggest diagnostic criteria of MCI-AD.

Finally, it is found that people with PWS have a heterogeneous profile, with a marked general apraxia, not referenced previously in the literature, and an excellent visuo-constructive function. Cognitive differences depending on genetic subtype are few.



# ÍNDICE

## AGRADECIMIENTOS/AGRAÏMENTS

PRÓLOGO .....	11
---------------	----

RESUMEN .....	13
---------------	----

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS .....	19
----------------------------------	----

## 1. MARCO TEÓRICO GENERAL

1.1. Introducción al término trastorno del desarrollo intelectual .....	27
---	----

1.1.1. Definición del trastorno del desarrollo intelectual .....	27
--	----

1.1.2. Prevalencia.....	31
-------------------------	----

1.1.3. Etiología .....	36
------------------------	----

1.1.3.1. Causas pre-natales .....	36
-----------------------------------	----

1.1.3.2. Causas peri-natales .....	36
------------------------------------	----

1.1.3.3. Causas post-natales.....	37
-----------------------------------	----

## 1.2. MARCO TEÓRICO ESTUDIO 1: Evaluación neuropsicológica del trastorno del desarrollo intelectual

1.2.1. Aspectos generales: más allá de un cociente de inteligencia .....	39
--	----

1.2.2. La realidad de la evaluación neuropsicológica en personas con trastorno del desarrollo intelectual .....	41
--	----

1.2.3. Aproximación al cociente de inteligencia en función de la Edad Mental .....	41
--	----

1.2.4. Aproximación al cociente de inteligencia en función de la Edad Cronológica.....	46
--	----

1.2.5. Desarrollo, adaptación y validación de pruebas neuropsicológicas .....	47
---	----

## 1.3. MARCO TEÓRICO ESTUDIO 2: Discapacidad intelectual de origen genético (I). Síndrome de Down

1.3.1. Aspectos genéticos .....	53
---------------------------------	----

1.3.2. Aspectos neuropsicológicos de las personas con Síndrome de Down .....	66
--	----

1.3.2.1. Lenguaje .....	41
-------------------------	----

1.3.2.2. Memoria .....	41
------------------------	----

1.3.2.3. Funciones ejecutivas .....	41
-------------------------------------	----

1.3.2.4. Neuropsicología del Deterioro Cognitivo Leve .....	41
---	----

1.3.2.5. Neuropsicología de la Enfermedad de Alzheimer .....	41
--	----

## 1.4. MARCO TEÓRICO ESTUDIO 3: Discapacidad intelectual de origen genético (II). Síndrome de Prader-Willi

1.4.1. Aspectos genéticos .....	73
---------------------------------	----

1.4.2. Manifestaciones médico-clínicas .....	75
--	----

1.4.3. Conducta hiperfágica .....	78
-----------------------------------	----

1.4.4. Aspectos neuropsicológicos de las personas con Síndrome de Prader-Willi .....	80
--	----

1.4.5. Fenotipo psiquiátrico/conductual .....	84
---	----

## 2. OBJETIVOS GENERALES

2.1. Estudio 1: Objetivos generales e hipótesis .....	89
---	----

2.2. Estudio 2: Objetivos generales e hipótesis .....	90
---	----

2.3. Estudio 3: Objetivos generales e hipótesis .....	92
---	----

## 3. MARCO EXPERIMENTAL

### 3.1. ESTUDIO 1: CREACIÓN DEL TEST BARCELONA PARA PERSONAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL DE NIVELES LEVES Y MODERADOS

3.1.1. Introducción .....	95
---------------------------	----

3.1.2. Objetivos e Hipótesis .....	97
------------------------------------	----

3.1.3. Método .....	97
---------------------	----

3.1.3.1. Diseño del estudio .....	97
-----------------------------------	----

3.1.3.2. Participantes .....	97
------------------------------	----

3.1.3.3. Material .....	98
-------------------------	----

- Creación del Test Barcelona para personas con Trastorno del Desarrollo Intelectual

• Otras pruebas cognitivas	
3.1.3.4. Análisis estadístico .....	105
3.1.4. Resultados .....	106
3.1.5. Discusión .....	118
<b>3.2. ESTUDIO 2: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS ENVEJECIDAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELLECTUAL POR SÍNDROME DE DOWN. EVOLUCIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO AL AÑO.</b>	
3.2.1. Introducción .....	123
3.2.2. Objetivos e Hipótesis .....	125
3.2.3. Método .....	126
3.2.3.1. Diseño del estudio .....	126
3.2.3.2. Participantes .....	126
3.2.3.3. Material .....	127
3.2.3.4. Procedimiento .....	130
3.2.3.5. Análisis estadístico .....	131
3.2.4. Resultados .....	131
3.2.5. Discusión .....	152
<b>3.3. ESTUDIO 3: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELLECTUAL POR SÍNDROME DE PRADER-WILLI.</b>	
3.3.1. Introducción .....	159
3.3.2. Objetivos e Hipótesis .....	160
3.3.3. Método .....	160
3.3.3.1. Diseño del estudio .....	160
3.3.3.2. Participantes .....	161
3.3.3.3. Material .....	162
3.3.3.4. Procedimiento .....	166
3.3.3.5. Análisis estadístico .....	166
3.3.4. Resultados .....	168
3.3.5. Discusión .....	183
<b>4. DISCUSIÓN GENERAL</b>	
4.1. Discusión general .....	193
4.2. Relevancia del estudio e implicaciones .....	196
4.2.1. Test Barcelona para personas con TDI, TB-DI .....	196
4.2.2. ¿Existe un perfil cognitivo único en el colectivo con SD? .....	198
4.2.3. La cognición de personas adultas con SPW .....	202
4.3. Limitaciones .....	204
4.4. Futuras líneas de investigación .....	204
4.4.1. Respecto al Test Barcelona para personas con TDI .....	204
4.4.2. Respecto al colectivo de personas con SD .....	206
4.4.3. Respecto al colectivo de personas con SPW .....	207
<b>5. CONCLUSIONES</b>	
5.1. Conclusiones generales .....	211
<b>6. BIBLIOGRAFÍA</b>	
6.1. Bibliografía general .....	215
<b>7. ANEXOS</b>	
<b>Anexo 1</b> Tablas de perfiles cognitivos del TB-DI .....	249
<b>Anexo 2</b> Tablas de porcentajes de respuestas y efectos techo y suelo del TB-DI .....	261
<b>Anexo 3</b> Criterios diagnósticos del deterioro cognitivo leve .....	273
<b>Anexo 4</b> Artículo publicado TB-DI .....	275
<b>Anexo 5</b> Currículum Vitae Doctoranda .....	305

# ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

## TABLAS

### 1. MARCO TEÓRICO

Tabla 1.1. Clasificación de niveles de discapacidad intelectual según el DSM-IV-TR, DSM V y equivalencias en edad mental.

Tabla 1.2. Riesgo de recurrencia para el Síndrome de Down.

### 3.1. ESTUDIO 1: CREACIÓN DEL TEST BARCELONA PARA PERSONAS CON TRASTORNO DESARROLLO INTELLECTUAL DE NIVELES LEVES Y MODERADOS.

Tabla 3.1.1. Nuevas tareas del Test Barcelona para personas con TDI.

Tabla 3.1.2. Características sociodemográficas de la muestra.

Tabla 3.1.3. Porcentaje de repuestas y efectos techo y suelo en los subtests del TB-DI.

Tabla 3.1.4. Descripción y puntuaciones de los subtests del TB-DI organizados por áreas cognitivas.

Tabla 3.1.5. Resultados de las correlaciones.

Tabla 3.1.6. Modelos de regresión (edad, nivel de DI y competencia curricular).

### 3.2. ESTUDIO 2: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS ENVEJECIDA CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELLECTUAL POR SÍNDROME DE DOWN. EVOLUCIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO AL AÑO.

Tabla 3.2.1 Características básicas de los participantes en función de la variable grupo (envejecidos, DCL y EA).

Tabla 3.2.2 Características básicas de los participantes en función de la variable grupo (envejecidos vs TDI control).

Tabla 3.2.3 Puntuaciones de los subtests TB-DI organizados por dominios cognitivos en función de la variable grupo (envejecidos vs TDI control).

Tabla 3.2.4 Puntuaciones de los subtests TB-DI organizados por dominios cognitivos en función de la variable grupo (envejecidos vs DCL).

Tabla 3.2.5 Puntuaciones obtenidas en las Torres de Londres (envejecidos vs DCL).

Tabla 3.2.6 Puntuaciones de los subtests TB-DI organizados por dominios cognitivos en función de la variable grupo (DCL vs EA).

Tabla 3.2.7 Puntuaciones obtenidas en las Torres de Londres (DCL vs EA).

Tabla 3.2.8 Distribución de participantes en función de la categoría diagnóstica en el momento L<sub>0</sub> y L<sub>1</sub>.

Tabla 3.2.9 Criterios diagnósticos DCL-SD.

### **3.3. ESTUDIO 3: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL POR SÍNDROME DE PRADER-WILLI.**

Tabla 3.3.1 Datos sociodemográficos de los participantes en función de la variable grupo (SPW vs control).

Tabla 3.3.2 Puntuaciones de los subtests del TB-DI en función de la variable grupo (SPW vs control).

Tabla 3.3.3 Puntuaciones de la FCRO en el grupo de SPW.

Tabla 3.3.4 Puntuaciones del BRIEF, CPT, APT y Test del Zoo para el grupo SPW.

Tabla 3.3.5 Datos sociodemográficos de los participantes del grupo SPW en función de la causa genética (Del vs No Del).

Tabla 3.3.6 Puntuaciones de los subtests del TB-DI organizados por áreas cognitivas en función de la causa genética (Del vs No Del).

## FIGURAS

### 1. MARCO TEÓRICO

- Figura 1.1 Mapa cromosómico de un varón con Síndrome de Down
- Figura 1.2 Cromosoma 21 y genes comprendidos entre 21q21.2 y 21q22.3
- Figura 1.3 Causas moleculares del Síndrome de Prader-Willi y sus frecuencias
- Figura 1.4 Resumen del mapa genético y la expresión de la región 15q11-q13

### 3.2 ESTUDIO 2: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS ENVEJECIDAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL POR SÍNDROME DE DOWN. EVOLUCIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO AL AÑO

- Figura 3.2.1 Diagrama de cajas de los subtests de atención (SD vs grupo control)
- Figura 3.2.2 Diagrama de cajas de los subtests de memoria de trabajo (SD vs grupo control)
- Figura 3.2.3 Diagrama de cajas de los subtests de lenguaje (SD vs grupo control)
- Figura 3.2.4 Diagrama de cajas de los subtests de la copia de la "D" (SD vs grupo control)
- Figura 3.2.5 Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a las praxis (SD vs grupo control)
- Figura 3.2.6 Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a memoria (SD vs grupo control)
- Figura 3.2.7 Diagrama de cajas de los subtests de correspondientes a memoria (sin deterioro vs DCL)
- Figura 3.2.8 Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a funciones ejecutivas (sin deterioro vs DCL)
- Figura 3.2.9 Diagrama de cajas de los subtests perteneciente a praxis (sin deterioro vs DCL)
- Figura 3.2.10 Diagrama de cajas de los subtests de memoria (DCL vs EA)
- Figura 3.2.11 Diagrama de cajas de los subtests de orientación alopsíquica (DCL vs EA)
- Figura 3.2.12 Principales áreas cognitivas que experimentan cambios de acuerdo al diagnóstico (sin deterioro vs DCL vs EA)
- Figura 3.2.13 Distribución del porcentaje en función del diagnóstico en L<sub>0</sub> y L<sub>1</sub>

### 3.3 ESTUDIO 3: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL POR SÍNDROME DE PRADER-WILLI.

- Figura 3.3.1 Diagrama de cajas de los subtests de repetición de abstracción (SPW vs control)
- Figura 3.3.2 Diagrama de cajas de los subtests de orientación temporal (SPW vs control)
- Figura 3.3.3 Diagrama de cajas de los subtests de memoria (SPW vs control)
- Figura 3.3.4 Diagrama de cajas de los subtests de visuo-perceptivos y constructivos (SPW vs control)
- Figura 3.3.5 Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a las praxis (SPW vs control)

- Figura 3.3.6 Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a atención y memoria de trabajo (Del vs No Del)
- Figura 3.3.7 Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a repetición de logatomos (Del vs No Del)
- Figura 3.3.8 Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a evocación categorial (Del vs No Del)

## INDICE DE SIGLAS Y ABREVIATURAS

---

<b>AAMR</b>	Asociación Americana de Retraso Mental
<b>ACTB</b>	Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome
<b>APA</b>	Asociación de Psiquiatría Americana
<b>APP</b>	Gen precursor de la proteína Amiloide
<b>BNT</b>	Boston Naming Test
<b>BRIEF</b>	Behavioural Rating Inventory of Executive Function
<b>CAMDEX-DS</b>	Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (entrevista familiares)
<b>CAMCOG-DS</b>	Cambridge Cognition for Down Syndrome (CAMCOG-DS)
<b>CC</b>	Circunvolución cingular
<b>CIE-10</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades -10
<b>CIE-11</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades -11
<b>CI</b>	Cociente de Inteligencia
<b>CIM</b>	Puntuaciones de CI manipulativo
<b>CIT</b>	Puntuaciones de CI total
<b>CIV</b>	Puntuaciones de CI verbal
<b>CNV</b>	Variante en Número de Copias
<b>CPM</b>	Test de Matrices Progresivas, Escala de Color
<b>C21</b>	Cromosoma 21
<b>DCL</b>	Deterioro Cognitivo Leve
<b>Del</b>	Deleción Paterna
<b>DI</b>	Discapacidad Intelectual
<b>DSCR</b>	Down Síndrome Critical Region
<b>DSM-IV-TR</b>	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales -IV revisado-
<b>DSM-V</b>	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales -V-
<b>EA</b>	Enfermedad de Alzheimer
<b>EC</b>	Edad Cronológica
<b>EM</b>	Edad Mental
<b>FCRO</b>	Figura Compleja de Rey Osterrieh
<b>GH</b>	Hormona de Crecimiento
<b>HHAA</b>	Habilidades Adaptativas
<b>ITPA</b>	Expresión verbal del Test Illinois de Aptitudes Psicolingüísticas
<b>K-BIT</b>	Kauffman Brief Intelligence Test
<b>mUPD</b>	Disomía Uniparental materna
<b>RBMT</b>	Rivermead Behavioural Memory Test
<b>RM</b>	Resonancia Magnética
<b>SB</b>	Sustancia Blanca
<b>SD</b>	Síndrome de Down
<b>SG</b>	Sustancia gris
<b>SPW</b>	Síndrome de Prader-Willi
<b>TB</b>	Test Barcelona
<b>TB-DI</b>	Test Barcelona para persanas con Discapacidad Intelectual
<b>TDI</b>	Trastorno del Desarrollo Intelectual
<b>TEA</b>	Trastorno del Espectro Autista
<b>TOL</b>	Torres de Londres
<b>WAIS-III</b>	Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-III

---





## **Marco teórico**



## 1. MARCO TEÓRICO GENERAL

### 1.1. Introducción al término Trastorno del Desarrollo Intelectual

#### 1.1.1. Definición

Desde un enfoque bio-psico-social, el trastorno del desarrollo intelectual (TDI) es un estado particular de funcionamiento que comienza en la infancia y en el que coexisten limitaciones en el funcionamiento intelectual (razonamiento, resolución de problemas, pensamiento abstracto, juicio, aprendizaje académico...), con limitaciones en las habilidades adaptativas (dificultades significativas en las actividades de la vida diaria (Luckasson et al., 2002).

Actualmente el DSM V utiliza como sinónimos los términos de “*trastorno del desarrollo intelectual*” (propuesto originariamente por la CIE-11) y “*discapacidad intelectual*” (DI)<sup>1</sup>. Se define como un trastorno que se inicia durante el desarrollo e incluye limitaciones en el funcionamiento intelectual y en el comportamiento adaptativo. La definición también señala la importancia e influencia del entorno sobre las capacidades intelectuales, siendo necesario la adecuación de soportes y apoyos en los distintos ámbitos (colegio, trabajo, vida diaria...). Anteriormente, el DSM-IV-TR hacía referencia a esta situación con el nombre de Retraso Mental. Éste quedaba definido como un trastorno caracterizado por una capacidad intelectual o cociente intelectual (CI) significativamente inferior al promedio ( $CI \leq 70$ ), que limita el funcionamiento en las habilidades adaptativas y de aparición previa a los 18 años. En el nuevo DSM V el constructo de TDI queda incluido dentro del capítulo “*Trastornos del Desarrollo Neurológico*”. En este capítulo, junto con el TDI, están incluidos los trastornos de la comunicación, del espectro del autismo, del déficit de atención con hiperactividad, los trastornos específicos del aprendizaje, los motores y otros trastornos del desarrollo neurológico. Para el diagnóstico de TDI se deben cumplir tres criterios (criterios A, B y C):

#### A) Criterio A

El primer criterio diagnóstico hace referencia a las funciones intelectuales en las que incluye el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación, el pensamiento abstracto, el juicio, el aprendizaje académico y el aprendizaje obtenido a través de la experiencia. En este primer criterio se especifica que el funcionamiento intelectual debe ser evaluado y confirmado por medio de evaluaciones clínicas y pruebas psicométricas estandarizadas e individualizadas. Las personas con TDI presentan, en cuanto a niveles de inteligencia se refiere, puntuaciones de

---

<sup>1</sup> En este trabajo se utilizará el término TDI, excepto cuando se hable de niveles de compromiso cognitivo, que se utilizará la expresión DI (nivel de DI leve, moderado, etc.).

aproximadamente dos desviaciones estándar o más por debajo de la media poblacional. En las pruebas con una desviación estándar de 15 y una media de 100, puntuaciones de CI entre 65 y 70 ( $70 \pm 5$ ) indicarán un funcionamiento intelectual significativamente por debajo de la media poblacional.

### *B) Criterio B*

El segundo de los criterios se refiere al comportamiento adaptativo. El déficit cognitivo debe producir un fracaso significativo en los estándares de desarrollo normalizado y sociocultural, de tal manera que no permita a la persona llevar a cabo una autonomía normalizada. Para conseguir esta autonomía la persona necesita una serie de apoyos o soportes. El funcionamiento adaptativo engloba tres dominios: conceptual, social y práctico. Específicamente:

- Dominio conceptual: se trata de un factor relacionado con aspectos instrumentales de tipo académico. Incluye las competencias de memoria, lenguaje, lecto-escritura, razonamiento matemático, resolución de problemas, capacidad de análisis y resolución de situaciones novedosas, entre otras.
- Dominio social: implica un alto componente de metacognición (conciencia de los propios pensamientos, sentimientos y acciones). Incluye conceptos tales como la empatía, la capacidad para establecer y mantener relaciones de amistad, las habilidades de comunicación social, entre otras.
- Dominio práctico: está relacionado con el grado de aprendizaje, cómo la persona incorpora la instrucción, el grado de autogestión en su vida cotidiana (cuidado personal, funcionamiento y gestión de las responsabilidades en el trabajo, domicilio y/o escuela).

En función del nivel de afectación y de la intensidad del soporte necesario para cada uno de estos dominios, se hablará de soporte intermitente, limitado, extenso o generalizado. Las intensidades de los soportes proporcionan información útil a los equipos de planificación, instituciones y servicios para entender las necesidades de apoyo de las personas TDI. La información sobre el comportamiento adaptativo y sobre los apoyos que necesita la persona, debe ser valorada con pruebas psicométricas culturalmente adaptadas y validadas a la población con TDI. Cabe tener en cuenta que la prevalencia de alteraciones conductuales en este colectivo es alta, y que por tanto a la hora de concretar los apoyos necesarios, este aspecto debe ser cuidadosamente estudiado.

Actualmente para facilitar el intercambio y comunicación entre diferentes profesionales se han instaurado sistemas clínicos de información en base a los soportes.

Entre estos sistemas destacan:

- *Inventario para la planificación de Servicios y Programación individual (ICAP)* (Montero, 1991). El ICAP es un instrumento estructurado y diseñado para evaluar la situación actual de la persona, su funcionamiento adaptativo, los problemas de conducta y los servicios y atenciones que necesita la persona con TDI en función de sus conductas y limitaciones. Consta de diez apartados en el que se diferencian 8 áreas de evaluación: autoagresiones, estereotipias, falta de atención o retraimiento, heteroagresividad, destrucción de objetos, conductas disruptivas, conducta social ofensiva y conductas no colaboradoras. La valoración de los diferentes ítems se realiza según la gravedad y la frecuencia. El ICAP permite la obtención de un índice llamado Índice de Servicio que combina las puntuaciones de conducta adaptativa en un 70% y un 30% de los problemas conductuales para ofrecer una estimación de la intensidad en la atención y/o supervisión que requiere la persona.
- *Adaptive Behaviour Scale-Residential and Community (ABS-RC: 2)* (Nihira, Leland, & Lambert, 1993). Es una escala de valoración del comportamiento adaptativo. Está dividido en dos partes. La primera parte se centra en la independencia personal y evalúa habilidades personales necesarias e importantes para lograr una responsabilidad e independencia personal para la vida diaria. Los comportamientos de la primera parte se distribuyen en 10 dominios y 21 subdominios. Los dominios principales son: funcionamiento independiente, desarrollo físico, actividad económica, desarrollo del lenguaje, números y tiempo, actividad doméstica, actividad prelaboral y laboral, autodirección, responsabilidad, socialización. La segunda parte hace referencia a comportamiento social. Estos comportamientos están agrupados en 8 dominios: comportamiento social, conformidad, fidelidad, estereotipias e hiperactividad, comportamiento sexual, autoagresividad, obligación social, comportamiento social disruptivo. Una vez pasado el test se marcan las habilidades de cada persona en cada dominio y se compara su desempeño con el de su grupo normativo.
- *Escala de Intensidad de Apoyos (EIS)* (Thompson, 2004). La escala de intensidad de los soportes proporciona información útil para los equipos de planificación, instituciones y servicios para entender las necesidades de apoyo de las personas con TDI. Consta de

tres secciones. La primera conocida con el nombre de Escala de Necesidades de Apoyo o “Sección 1”, consta de 49 actividades de vida que están agrupadas en seis subescalas de apoyo. La Escala de sección complementaria o “Sección 2”, consta de ocho ítems relacionados con Actividades de Protección y Defensa. La “Sección 3” conocida con el nombre de Escala de necesidades de Apoyo Conductual y Médico Excepcionales, incluye quince condiciones médicas y trece conductas problemáticas que exigen unos niveles más altos de apoyo, a pesar de las necesidades relativas de apoyo de la persona en las otras áreas de actividad de la vida.

El criterio B se cumple cuando al menos uno de los dominios citados presenta compromiso, y por tanto requiere que la persona reciba soportes para poder desempeñarse adecuadamente en sus distintos entornos (trabajo, escuela y domicilio, entre otros). Para poder cumplir los criterios de TDI, los déficits en las habilidades adaptativas deben estar directamente relacionadas con los descritos en el criterio A de funcionamiento intelectual.

#### *C) Criterio C*

El tercer criterio indica que la aparición de las deficiencias en el dominio intelectual y adaptativo deben aparecer durante el periodo de desarrollo (infancia y adolescencia).

#### *D) Niveles de gravedad*

Dentro del constructo de TDI van a existir diversos grados de afectación (leve, moderado, grave y profunda). Hasta ahora el DSM-IV-TR medía el funcionamiento intelectual y su severidad mediante la obtención de un CI. De esta manera, se consideraba que existía un TDI cuando el CI se encontraba por debajo de 70. Atendiendo a este cociente se establece una primera clasificación del gradiente de TDI diferenciando entre: DI leve (para valores de CI entre 50 y 70), DI moderada (CI 35-54), DI severa (con un CI <54) y DI profunda para unos valores de CI por debajo de 20. En términos de Edad Mental (EM) y referido exclusivamente a las capacidades cognitivas, la DI leve equivaldría a una EM entre 8-11 años, en los casos de DI moderada se estima que su desarrollo mental se movería entre los 5 años y 7 meses y los 8 años y 2 meses y en los casos de DI grave y profunda se considera una edad mental inferior a 5 (Roces, 2008).

A diferencia del DSM-IV-TR, el DSM V propone centrarse no en la determinación de un CI, sino en el funcionamiento adaptativo y el nivel de soporte que va a necesitar la persona para graduar el nivel de afectación. Así por ejemplo, se hablará de una persona con necesidad de soporte intermitente para hacer referencia personas con un nivel de DI leve. Una persona con necesidad de apoyo limitado va a corresponder a una DI moderada; se utilizará el término de

intensidad de apoyo extenso para aquellas personas que presentan una equivalencia a una DI grave y apoyo generalizado para personas con DI profunda (Tabla 1).

En el *soporte intermitente* el apoyo se ofrece cuando es necesario. Una persona con TDI no siempre necesita apoyos en todas sus facetas vitales pero sí que a lo mejor requiere apoyos de corta duración y limitados en el tiempo. En el *soporte limitado*, los apoyos se caracterizan por ser más intensivos pero también limitados en el tiempo. Así por ejemplo un joven con TDI que empieza en un enclave laboral necesita de forma limitada una formación y seguimiento durante un intervalo determinado de tiempo. Posteriormente cuando vaya adquiriendo las habilidades laborales necesarias, el soporte cambiará de limitado a intermitente. El *soporte extenso* se caracteriza porque la persona necesita de forma continua y diaria la aplicación constante de esos soportes sin limitación en el tiempo. En el *apoyo generalizado* la persona necesita soportes de forma más constante y con una intensidad elevada en distintos entornos.

<b>Niveles de DI</b>	<b>Niveles de CI (DSM-IV-TR)</b>	<b>Niveles soporte (DSM V)</b>	<b>Equivalencia edad mental (EM)</b>
<b>DI LEVE</b>	Entre 50-55 y 70	Intermitente	8:0-11:0 años
<b>DI MODERADA</b>	Entre 35-40 y 50-55	Limitado	5:7-8:2 años
<b>DI GRAVE</b>	Entre 20-25 y 35-40	Extenso	< 5 años
<b>DI PROFUNDA</b>	<20 ó 25	Generalizado	< 5 años

**Tabla 1.** Clasificación de niveles de DI según DSM-IV-TR y DSM V y equivalencias en edad mental.

### 1.1.2. Prevalencia

El DSM V informa que aproximadamente entre el 1-2% de la población general, presenta TDI. Las tasas de prevalencia van a variar en función de la edad. En España se han realizado tres grandes encuestas sobre discapacidades en los años 1986, 1999 y 2009: la “Encuesta sobre discapacidades, deficiencias y minusvalías” (EDDM1986), la “Encuesta sobre discapacidades, deficiencias y estado de salud” (EDDES1999) y la “Encuesta de discapacidad, autonomía personal y situaciones de dependencia” (EDAD2008). Las Encuestas sobre Discapacidades son operaciones estadísticas en forma de macro-encuestas. El problema a la hora de extraer información de estas encuestas es importante. En primer lugar porque se entiende por discapacidad, a efectos de la

Encuesta, toda limitación importante para realizar las actividades de la vida diaria que haya durado o se prevea que vaya a durar más de un año y tenga su origen en una deficiencia. La encuesta considera 44 tipos de discapacidades clasificadas en 8 grupos: Visión, Audición, Comunicación, Aprendizaje y aplicación de conocimientos y desarrollo de tareas, Movilidad, Autocuidado, Vida doméstica e Interacciones y Relaciones personales. Otro problema importante es que la información recogida se divide en 5 grupos de edad (<6 años; 6-64 años; 65-79 años; 80-89 años;>90 años). Por tanto, la información en edad infantil y adolescencia pasará desapercibida al incluirse en el grupo de 6-64 años. Además en el grupo de edad de cero a cinco años, se prescinde del estudio pormenorizado de las discapacidades dada la dificultad que tiene su detección. Se investigan sólo las posibles limitaciones que pueden haberse detectado en los niños de esta edad.

En España aparecen aproximadamente 147.891 personas con TDI. Un 4,7/1000 para personas con edades entre 6 y 64 años; 0,8/1000 para personas de más de 65 años. En Catalunya, en el año 2008, había 41.513 personas con DI de las cuales 37.854 eran menores de 60 años. En cuanto a los porcentajes de niveles de DI, recientes estudios señalan un porcentaje de 44,1% para la DI leve, un 29,7% para la DI moderada, un 16,2% para la grave y un 6,3% para la DI profunda. Además de los datos de prevalencia de personas con TDI es interesante reflejar los datos de prevalencia de trastornos asociados y comórbidos. Se han encontrado tasas de prevalencia más elevadas que en la población general en múltiples enfermedades, tanto físicas (epilepsia, reflujo gastrointestinal, enfermedad tiroidea, enfermedades del sistema genitourinario, etc.) como problemas de salud mental (Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad, trastorno cíclico del estado de ánimo, trastorno obsesivo-compulsivo...) (Martínez-Leal et al., 2011). En el campo de la salud mental, el porcentaje de prevalencia de enfermedades psiquiátricas varía en función de la etiología del TDI, de la edad y del nivel de DI. Todavía hoy, la posibilidad de que las personas con TDI presenten un trastorno psiquiátrico sigue siendo despreciada tanto por profesionales como por gestores sanitarios. El concepto de diagnóstico dual o comórbido implica que los clínicos podrían evaluar todo el rango de enfermedades mentales descritas en la población general. Sin embargo, las investigaciones más relevantes sobre este fenómeno sugieren que hay una tendencia a infradiagnosticar los trastornos mentales en la TDI. Estos errores en el diagnóstico pueden deberse a un problema conocido como ensombrecimiento diagnóstico (*diagnostic overshadowing*) (Reiss & Szyzsko, 1983).

Generalmente, es difícil precisar diagnósticos de salud mental en personas con TDI en dos grupos: los de edad infantil y los que presentan niveles cognitivos bajos. En ambos casos la



manifestación de la enfermedad es básicamente conductual, apareciendo semiología conocida bajo el nombre de *“equivalentes conductuales de la enfermedad mental”*. El conocimiento de la expresión conductual de la enfermedad mental deber ser abordado de forma específica y por profesionales expertos en su diagnóstico y manejo. Evidentemente, cuanta mayor afectación cognitiva, más expresividad conductual y mayores diferencias en la presentación “típica” de la enfermedad.

### **1.1.3. Etiología**

Establecer la etiología del TDI suele ser una tarea compleja, y en muchas ocasiones no exitosa. Las causas que producen el TDI son múltiples, pero la etiología se agrupa en función del momento en que se da la agresión al sistema nervioso central. Se establecen tres grandes categorías en función de la etapa del desarrollo en la cual se produce dicha agresión. Es decir las categorías se agrupan en función de si la lesión se da en el momento prenatal, perinatal o post-natal.

#### **1.1.3.1. Causas prenatales**

Se calcula que las causas prenatales son las responsables del 52% de los casos de TDI. Entre ellas cabe mencionar las siguientes:

#### ***Trastorno del desarrollo intelectual debido a defectos genéticos***

El estudio genético del TDI es uno de los campos más complejos de la genética humana. Las causas residen en la elevada variabilidad que presenta este colectivo, al escaso número de individuos con la misma etiología y a la complejidad de las bases genéticas. Aunque existen más de 5.000 afecciones distintas en las que se asocian defectos genéticos a TDI, se desconoce la prevalencia de los efectos genéticos para los niveles leves y moderados de TDI. En cambio sí que se conoce que más del 50 % de las formas graves de TDI son de etiología genética.

Como resultado del Proyecto Genoma Humano, se estima que existen unos 22.000 genes. De todos los genes que constituyen el genoma humano resulta cada vez mayor el número de genes que juegan un rol importante en la cognición humana y que están especialmente involucrados en el desarrollo de estructuras nerviosas, en la participación en la maduración del sistema nervioso central, en los procesos de señalización celular o en la plasticidad sináptica, entre otros procesos biológicos. Algunos de estos como el Dyrk1A, presente en el cromosoma 21 (21q22.2) es especialmente conocido y se reconoce la implicación que tiene en el

neurodesarrollo, especialmente en el desarrollo de la microestructura cerebral (Moreira, El-Hani, & Gusmão, 2000). Otros, como el gen NRXN1 (2p16.3) es un gen relacionado con la formación de contactos sinápticos (Reissner, Klose, Fairless, & Missler, 2008) y las últimas investigaciones lo señalan como un factor de riesgo para la aparición de un determinado fenotipo cognitivo, psiquiátrico y dismórfico tanto en afectados como en portadores (Viñas-Jornet et al., 2014 )

Las alteraciones genéticas se pueden manifestar como variaciones en el número y/o morfología de los cromosomas; incluyen alteraciones numéricas, anomalías estructurales y variabilidad en la secuencia. En los últimos años las herramientas de análisis genético han sufrido una gran revolución tecnológica gracias a la incorporación de técnicas de análisis genómico que permiten analizar en un solo experimento la mayor parte del genoma. Estas técnicas incluyen los denominados *arrays* o *microarrays* y la secuenciación masiva del genoma. Las alteraciones numéricas implican cambios en la dotación total o individual de cromosomas. Así, cuando los cromosomas de más o de menos no corresponden a un juego completo se habla de aneuploidías. En general se trata de un cromosoma en exceso o defecto, refiriéndose a monosomías o trisomías, respectivamente. Las anomalías estructurales son aquellas en las que uno o varios de los cromosomas sufren algún tipo de alteración en su morfología, variando su forma o tamaño. El resultado puede ser una alteración cromosómica equilibrada (cuando el material genético se conserva) o desequilibrada. En caso de desequilibrio, se producen variantes en número de copia (CNVs) que son ganancias o pérdidas de material respecto al genoma de referencia. Los estudios recientes han identificado una gran implicación de CNVs en TDI. La variabilidad en la secuencia son cambios puntuales de uno a unos pocos pares de bases en la secuencia genética. La variación en la secuencia genética puede repercutir en la secuencia de aminoácidos formando una proteína de distinto tamaño o morfología alterando su función.

Cualquier variación de lo que se considera cariotipo normal puede implicar un efecto fenotípico, cuyo grado dependerá de la cantidad de material implicado y de la relevancia o función del contenido genético de la región afectada o del gen mutado. Cuando la región cromosómica afectada albergue uno o varios genes implicados en el desarrollo y función cerebral (o el gen mutado esté implicado en el desarrollo enfermedad psiquiátrica o función cerebral) es de esperar que el fenotipo resultante implique algún tipo de afección cognitiva o TDI. Así, cualquier variación en lo que se considera como cariotipo normal puede implicar un efecto fenotípico, cuyo grado dependerá de la cantidad de material implicado y de la relevancia del mismo (si se trata de un autosoma –cromosomas no sexuales- o gonosoma –cromosomas

sexuales- o si implica zonas de heterocromatina o eucromatina). Cuando el material cromosómico implicado es eucromatina implica generalmente consecuencias, TDI y retraso en el desarrollo, como las más generales, y las características dismorfológicas y/o malformaciones debidas a los genes perdidos o duplicados.

A continuación, se relacionan algunas de las trisomías y alteraciones de los autosomas y los cromosomas no sexuales, en las que el fenotipo presenta afección cognitiva o TDI:

*Alteraciones en los autosomas.*

Trisomías:

- Trisomía 22: muerte precoz. TDI grave (100% de los casos).
- Trisomía 21: Síndrome de Down. Nivel de DI variable (leve, moderado, grave).
- Trisomía 18: Síndrome de Edwards. Mortalidad del 95% en el primer año de vida. TDI grave, con alta variabilidad.
- Trisomía 13: Síndrome de Patau. Mortalidad del 80% en el primer año de vida. TDI grave.
- Trisomía 8: Síndrome de Warkany. Alta mortalidad en los casos de trisomía completa. Alta viabilidad en mosaico. Niveles de DI leve/moderado.

No trisomías:

- Síndrome de Williams: Niveles de DI leve/moderada.
- Síndrome de Prader-Willi: Grado de DI leve/moderado.
- Síndrome de Angelman: Se trata de un TDI grave.
- Síndrome de Apert: Los niveles de DI son variables.
- Síndrome 5p- : Niveles de DI moderada/grave.

*Alteraciones en los cromosomas sexuales.*

- Síndrome de Klinefelter (XXY). CI inferior a la media y en la mayoría de casos niveles de DI límites. Un CI grave (20 % de los casos) suele acompañarse de afectación de autosomas.
- Síndrome de Turner (monosomía X).
- Síndrome X Frágil. Niveles de DI leve/moderada.

Así pues, el SD sería la primera causa de TDI genético cromosómico no hereditario por trisomía. El Síndrome del Frágil X es un ejemplo del trastorno cromosómico que origina la primera causa de TDI de origen genético hereditario por alteraciones en los cromosomas sexuales. La Cornelia de Lange o el Síndrome de Prader-Willi son dos ejemplos de trastornos sindrómicos.

Dentro de este mismo apartado se encuentran las enfermedades relacionadas con errores congénitos del metabolismo, grupo muy numeroso de enfermedades pero con una baja frecuencia. La fenilcetonuria o la enfermedad de Lesh-Nyhan, serían dos ejemplos que cursan con TDI.

### ***Trastornos del desarrollo intelectual debido a alteraciones en el neurodesarrollo***

Los trastornos del neurodesarrollo del cerebro se engloban también como causa prenatal. Algún ejemplo lo conformarían la anencefalia (una de las anomalías congénitas del tubo neural más comunes), la espina bífida (por causas todavía desconocidas se interrumpe el cierre completo del tubo neural durante el primer mes de gestación) o la hidrocefalia (dificultades en la reabsorción del líquido cefaloraquídeo).

### ***Trastornos del desarrollo intelectual debido a problemas gestacionales***

El tercer gran subgrupo lo forman todas aquellas circunstancias relacionado con los problemas gestacionales. Se engloban en este apartado aquellos aspectos de naturaleza médica o bien ambiental que provocan algún tipo de daño que afecte al sistema nervioso central en la etapa prenatal y que no sea debido a factores genéticos. Ejemplos de ello serían el conjunto de variables relacionadas con la gestante tales como malnutrición materna, la ingesta de fármacos (i.e., anticonvulsivantes), el consumo de alcohol (fetopatía tóxica que da lugar al cada vez más frecuente trastorno del espectro del alcoholismo fetal –TESAF-), abuso de drogas –marihuana, cocaína, heroína- o infecciones tales como rubeola o toxoplasmosis congénita.

#### **1.1.3.2. Causas perinatales**

Las causas perinatales suponen aproximadamente el 15% de los casos que originan el TDI. Se clasifican en:

- Los trastornos intrauterinos: insuficiencia placentaria aguda (placenta previa o desprendimiento prematuro de placenta), insuficiencia placentaria crónica (con retraso en el crecimiento intrauterino), hemorragias, toxemias o gestaciones múltiples.

- Los trastornos neonatales relacionados con el parto: casos de parto o alumbramiento anómalos por prematuridad (<1500 gramos; <27 semanas), presentación distócica por nalgas, encefalopatía hipóxico-isquémica o hemorragia intracraneal.
- Alteraciones metabólicas neonatales (hipoglucemia grave).
- Epilepsia neonatal.

### **1.1.3.3. Causas postnatales**

Las causas postnatales son las de menor frecuencia, sumando aproximadamente el 8% de la totalidad de casos de TDI. Se citan a continuación algunas de las causas que pueden dar lugar a un TDI:

- Traumatismos craneales
- Infecciones cerebrales: herpes, meningitis.
- Trastornos desmielinizantes.
- Trastornos degenerativos: Síndrome de Rett.
- Trastornos convulsivantes: Síndrome de West, Síndrome de Lennox-Gastaut.
- Malnutrición: Se refiere a la falta prolongada y acusada de una serie de complementos nutritivos necesarios que el niño necesita para un correcto desarrollo: hidratos de carbono, grasas, proteínas, minerales, y otras sustancias críticas para el bienestar nutricional. Así, bajo determinadas circunstancias puede darse malnutrición proteico-energética y dependiendo del tipo o tipos de componente/s privados y del nivel de privación puede influir en el completo desarrollo, y bajo determinadas circunstancias de privación crónica puede incluso provocar en el niño puntuaciones por debajo de la media normativa en los tests de inteligencia. De la misma forma que en niños con privación sensorial, estudios con niños malnutridos han mostrado resultados muy positivos en términos de recuperación cognitiva.
- Deprivación ambiental: incluiría desde la desventaja social, al abuso y negligencia infantil hasta la privación sensorial crónica. Los niños que han sido objeto de una gran privación sensorial prolongada pueden manifestar un retraso en el desarrollo cognitivo y motor que puede ser diagnosticado de TDI. Sin embargo, existen estudios que avalan la posibilidad de cierta capacidad de recuperación.

El resto, el 25% de los TDI, continúan siendo de causa desconocida.



## 1.2. MARCO TEÓRICO ESTUDIO 1. Evaluación neuropsicológica del Trastorno del Desarrollo Intelectual

### 1.2.1. Aspectos generales: más allá de un cociente de inteligencia

Hasta hace poco tiempo, la evaluación cognitiva en las personas con TDI se limitaba a la simple realización del CI necesaria para poder establecer, de acuerdo a los DSM del momento, la presencia de un CI <70 y por tanto un diagnóstico de TDI. Tal y como se ha mencionado anteriormente, el DSM V no especifica que para el diagnóstico de TDI haya que determinar el CI como lo hacía el DSM-IV-TR. De acuerdo a la definición del DSM V se deben valorar dos aspectos fundamentales atendiendo a los criterios diagnósticos para el diagnóstico de TDI: déficit en el funcionamiento intelectual y en el comportamiento adaptativo. Por tanto, la propia nueva definición del DSM V abre ahora la puerta a la necesidad de exploración cognitiva por áreas, no a la simple obtención de un CI. La medida de este CI es algo rutinario en el diagnóstico y valoración de las personas con trastornos del neurodesarrollo; no así el perfil cognitivo. Reconocer esta necesidad de evaluación cognitiva es reconocer que el propio TDI no constituye una mera "DI" entendida en términos de "*retraso mental*" sino que es el resultado de una trayectoria de un desarrollo cualitativamente diferente (Simon, 2010).

El estudio del TDI está íntimamente relacionado con la neuropsicología y la neurología de la conducta, por el propio objetivo de estas disciplinas: el estudio de las relaciones entre las estructuras cerebrales, las capacidades mentales y la conducta. La neuropsicología aporta una metodología de trabajo que va más allá de las limitaciones de las aproximaciones psicométricas generales clásicas. El CI no debería ser el único objetivo a la hora de evaluar la cognición. El limitar la evaluación a la mera estimación del CI supone un enfoque reduccionista y una pérdida información diagnóstica y semiológicamente importante (Edgin et al., 2010). En cambio, la creación de perfiles cognitivos permite observar el desempeño del sujeto al mismo tiempo que aporta información sobre qué áreas están más preservadas y qué áreas presentan mayor compromiso, mostrando los puntos fuertes y débiles de su cognición.

Ahora bien, en el TDI se dan unos principios neurobiológicos en los que se produce un pérdida selectiva de poblaciones neurales, cuya pérdida neuronal afecta a estructuras que están anatómicamente relacionadas con sistemas funcionales (piramidal, extrapiramidal, límbico, neocortical, etc.). Estas poblaciones particulares de neuronas afectadas en cada trastorno determinan la presentación clínica. Pero, como el resto de población, no se debe considerar estos perfiles cognitivos como algo estático por el hecho de una pérdida neuronal previa, sino

que la cognición, como consecuencia del desarrollo y de la interacción dinámica y continua de múltiples interacciones a lo largo de todo el ciclo vital, va a dar lugar a fenotipos cognitivos y evolutivos variables (Annaz, Karmiloff-Smith, & Thomas, 2008). Obtener un perfil semiológico es básico para la planificación terapéutica, sea farmacológica o no farmacológica, así como de los cambios observados tras dicha intervención (Masson, Dagnan, & Evans, 2010; Di Nuovo & Buono, 2009). Hablar genéricamente de TDI y de puntuaciones globales en un test, tiene poco sentido ya que es muy poco informativo y no tiene en cuenta la complejidad de las funciones cognitivas. La aproximación neuropsicológica es neuropsicométrica en el sentido que pretende realizar exploraciones que reflejen el estado anatomofuncional de las estructuras cerebrales implicadas en las tareas cognitivas. Los perfiles deben ser la base para una planificación centrada en la cognición que permita no sólo mejorar sus déficits a través de programa de estimulación/habilitación cognitiva, sino también para desarrollar estrategias compensatorias en base a sus fortalezas, así como comprender las alteraciones conductuales y realizar de forma más adecuada el plan de intervención. Entender el porqué del comportamiento es de gran ayuda para comprender una serie de conductas que suelen considerarse desprovistas de sentido, y ante las que se suelen buscar explicaciones que provengan de su entorno o educación, aunque realmente son conductas acordes a su perfil cognitivo. Conociendo este perfil, probablemente las técnicas de intervención serán más precisas y más especializadas al mismo tiempo que se establece qué aspectos van a ser difíciles de cambiar; ¿cuál es el potencial de aprendizaje? ¿cuál es el mejor canal de entrada de entrada el visual, el auditivo? ¿presenta esta persona con TDI y alteraciones conductuales buena capacidad de inhibición?.

Por otro lado, la investigación sobre fenotipos cognitivos y conductuales poco a poco ha ido realizando un progreso considerable en los últimos años con la descripción de perfiles de diferentes etiologías. Se han acumulado evidencias de la existencia de un sustrato biológico para estos síndromes, sin olvidar otros aspectos como son la influencia del entorno o los soportes.

El estudio de trastornos genéticos que causan alteraciones cognitivas y conductuales, representa una oportunidad única para incrementar el conocimiento en torno a la asociación entre determinados factores específicos, el desarrollo, la función cognitiva y las respuestas conductuales. Aunque en un gran número de síndromes que causan el TDI de origen genético las características físicas y médicas son conocidas, las del sistema nervioso central, especialmente las referentes a los aspectos neuropsicológicos son aún muy desconocidas, especialmente en personas adultas. Si a esto se añade un nivel de DI grave/profundo la tarea de realizar una valoración cognitiva deviene difícil y pesada.



No son menores los problemas a la hora escoger las pruebas neuropsicológicas. Algunos de estos ejemplos podrían ser el efecto suelo en la realización de los tests utilizados para población sin TDI, el uso de pruebas convencionales con datos normativos procedentes de la población general que da lugar a resultados sesgados o la inexistencia de pruebas para niveles de discapacidad moderados y bajos. Además es usual en el ámbito de la neuropsicología del TDI realizar errores de atribución respecto a los déficits subyacentes; así defectos tales como errores típico en la producción articulatoria puede “castigar” los resultados finales; o dificultades que pueden ser específicas de un determinado fenotipo pueden no ser interpretadas como tal. Así por ejemplo adultos con síndrome de Down y nivel de DI moderada, pueden fallar o no llegar a responder ni el ítem más sencillo en determinados tests. En algunos casos, esto no debe considerarse secundario a un CI bajo o un déficit atencional, sino por ejemplo a dificultades de procesamiento y/o evocación lingüística secundarios al fenotipo (Edgin et al., 2010; Mason et al., 2010).

### **1.2.2. La realidad de la evaluación neuropsicológica en las personas con trastorno del desarrollo intelectual**

En las últimas dos décadas ha habido un acercamiento de la neuropsicología experimental y de la neuropsicología clínica a la población con TDI. Paulatinamente se han ido creando y validando test para la estudio, bien sea para fines clínicos o ensayos farmacológicos, de las personas con TDI. Sin embargo, prácticamente no existen baterías neuropsicológicas integradas, validadas y estandarizadas para la población con TDI en edad adulta española (García, Portellano, & Díaz, 2011). Por tanto, el mayor problema a la hora de la elección de la prueba es la ausencia de herramientas diseñadas y validadas para la población con TDI. Ante esas dificultades, existen diversas opciones (Willner, Bailey, Parry, & Dymond, 2010; Esteba-Castillo & García-Alba, 2015).

### **1.2.3. Aproximación al Cociente de Inteligencia en función de la Edad Mental**

La primera opción es emparejar a las personas con TDI con personas sin afectación cognitiva pero con las que comparten una misma edad mental (EM). En este caso se trata de realizar una selección de tests, cuestionarios y/o baterías diseñadas y validadas para la población general. En estas pruebas se da una estandarización, es decir, la presentación de la prueba a todos los sujetos en las mismas condiciones y aplicando los mismos criterios de corrección (Rondal, 1990). La puntuación obtenida se apoya en una muestra representativa del comportamiento individual y es un índice del grado en que el sujeto posee las características que mide el test. Permite una

comparación entre el funcionamiento del sujeto evaluado con un grupo normativo de su edad. Es decir, se evalúa a una persona con TDI de 40 años con pruebas normalizadas para la población general obteniéndose una EM equivalente por ejemplo, a la de un niño de 5 años; por tanto se presupone que el niño de 5 años y el adulto de 40 comparten aproximadamente un mismo funcionamiento cognitivo general. Esta opción suele ser frecuente en el ámbito de la neuropsicología del TDI.

Las pruebas más utilizadas en los distintos estudios varían en función de si el autor decide llegar a la EM a través de una evaluación acorde al: 1. Nivel de vocabulario; 2. Al nivel de CI verbal; 3. Al nivel de CI no verbal.

### **1) Aproximación de la EM en función del nivel de vocabulario**

Entre las escalas más utilizadas para evaluar en función del nivel vocabulario, se encuentran:

- *Test de Vocabulario en Imágenes PEABODY (PPVT-III)* (Dunn, Dunn, & Arribas, 2006). Se trata de una prueba de medida del nivel de vocabulario receptivo con una detección rápida de dificultades de la aptitud verbal. El rango de edad cronológica al que se puede aplicar se mueve de los 2:0 a los 90:0 años.
- *Spanisch Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF Preschool 2)* (Wiig, Secord, & Semel, 2006). Se trata de un test que mide un amplio rango de habilidades de lenguaje receptivo y expresivo. Presenta ítems muy sencillos. El rango de edad se sitúa entre 3:0-6:11 años.
- *Clinical Evaluation of Language Fundamentals (CELF-4 Spanish)* (Wiig, Secord, & Semel, 2006) El CELF-4 es un instrumento de medida de habilidades de lenguaje receptivo y expresivo. Cuando se aplica a personas con TDI el componente de memoria de trabajo y de abstracción necesario para llevar a cabo la tarea es bastante elevado. La edad de aplicación va de los 5:0 a 21:11 años.
- *Escala de Inteligencia Stanford-Binet-5ª edición* (Roid, 2003). Medida de la inteligencia y habilidades cognitivas. Muy utilizada en estudios internacionales con población con TDI. Sin embargo, no existe adaptación al castellano. Su puntuación suelo estándar baja hasta 40. El intervalo de edad está entre 2:0 a 85:0 años.
- *Test Illinois de Aptitudes Psicolingüísticas (ITPA)* (Kirk, McCarthy, & KirK, 1968). Medida de posibles déficits en el proceso de comunicación (percepción, interpretación o transmisión). El rango de edad varía entre los 3:0 a los 10:0 años.

## 2) Aproximación de la EM en función del CI con componente de lenguaje

Si el clínico opta por realizar una aproximación a la EM a través de pruebas verbales, se podrían utilizar las siguientes:

- *Batería de Evaluación de Kaufman para Niños (K-ABC) (Kaufman & Kaufman, 1983)*. Estructurada en 3 escalas (16 tests): Escala de Procesamiento simultáneo, Procesamiento secuencial y Conocimientos. Es una herramienta muy utilizada con niveles leves para edades entre 7 y 11 años. Con respecto a otras pruebas como la WISC-IV, la K-ABC presenta algunas tareas más fáciles y por tanto, más accesibles a la población con TDI. Actualmente existe una versión actualizada (*KABC-II, Kaufman Assessment Battery for Children-II*).
- *Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT) (Kaufman & Kaufman, 1990)*. Formado por un subtest que valora inteligencia cristalizada (vocabulario), y otro que valora pensamiento fluido (matrices). Se obtiene un índice de inteligencia global. Una prueba muy recomendable como cribado, por su amplio rango de edad y la rapidez a la hora de la administración. Muy utilizada en estudios para discriminar entre personas con DI leve/moderada. En ocasiones, no se puede administrar la segunda parte del vocabulario “definiciones” por la complejidad de la tarea. Edad: 4:0 a 90:0 años.
- *Kaufman Brief Intelligence Test, Second Edition (KBIT-2) (Kaufman & Kaufman, 2004)*. Medida de la inteligencia cristalizada y fluida dando lugar a un CI compuesto. Es una herramienta muy utilizada en estudios de investigación. Proporciona una puntuación suelo estándar de 40, una de las más bajas en las evaluaciones breves de CI. Aunque se comercializa, el KBIT-2 no ha sido adaptado al castellano. Sin embargo, puede utilizarse sólo la parte no verbal. El test viene diseñado, así lo informan los autores en el manual, para poder extraer el CI sólo con la parte de matrices, que sí puede ser aplicada.

## 3) Aproximación de la EM en función del CI no verbal (sin contenido de lenguaje):

En el caso que se prime para obtener un CI sin el sesgo del lenguaje, las más utilizadas son:

- *Escala Manipulativa Internacional de Leiter Revisada (LEITER-3) (Roid, Pomplun, & Koch, 1999)*. Medida de la inteligencia sin componentes culturales ni verbales. No precisa ni una palabra por parte del examinador ni del examinado y no requiere lectura ni escritura. Incorpora una valoración del desarrollo a través de un cociente,

siendo la única escala que lo facilita. Está formada por tres grupos de escalas: escalas cognitivas (inteligencia fluida), escalas de atención y de memoria y la escala socio-emocional. Un aspecto interesante que aporta el test es el de poder utilizar los subtests en función del objetivo de la evaluación pues proporciona puntuaciones individuales por subtest y compuestas. Recordar también que permite generar un CI a partir de sólo 4 subtests: figuras ocultas, completar formas, clasificación y orden secuencial. Herramienta muy utilizada a nivel internacional en clínica e investigación con sujetos con niveles de DI leves/moderados (Carr & Collins, 2014). Indicada también su utilización en población sordomuda asociada a TDI así como en población con diversidad cultural y TDI. No obstante, para la comprensión de ciertas tareas, se requiere cierto nivel de abstracción por parte del evaluado. Edad: 3:0 a 75:9 años.

- *Test de Inteligencia No Verbal-2 (TONI-2) (Brown, Sherbenou, & Johnsen, 2000)*. Medida de la capacidad de razonamiento no verbal. No influenciado por el lenguaje por lo que se utiliza para niveles leves sin capacidad de articulación o con otros defectos de producción graves o personas con déficits sensoriales que dificulten una respuesta verbal. Edad: 6:0 a 18:11 años.
- *Escala No verbal de Aptitud Intelectual de Wechsler (WNV) (Wechsler & Naglieri, 2006)*. Medida del funcionamiento cognitivo a través de una aplicación no verbal. Permite evaluar a personas con TDI y problemas de lenguaje que no pueden ser evaluados con métodos tradicionales. Aunque alcanza a poder evaluar personas sin lenguaje articulatorio, algunos subtests comienzan con ítems de suficiente dificultad para que niveles leves/moderados encuentren muchas dificultades para poder resolverlos. Edad: 5.0 a 21:11 años.

La utilización de uno u otro test para determinar la EM va a depender de muchos factores. En general, los resultados sobre su utilización son contradictorios. Mientras algunos autores refieren que para población con TDI se ha usado con cierto éxito la CELF (Heller, Spiridigliozzi, Doraiswamy, Sullivan, Crissman, Kishnani, 2004), otros autores encuentran problemas en la ejecución de este test, obteniendo numerosas puntuaciones suelo (Pennington, Moon, Edgin, Stedron, & Nadel, 2003). De todas las pruebas comentadas las más utilizadas son el K-BIT (en sus versiones I y II) (Edgin et al., 2010), la Standford-Binet (Hartley et al., 2014) o la LEITER (Carr & Collins, 2014).

Por otra parte, en la mayoría de estas investigaciones la muestra de estudio suele estar

formada por personas con TDI por etiología genética Síndrome de Down (SD). Muchos autores critican que pocas son las mediciones del lenguaje capaces de captar en su totalidad el espectro de funcionamiento en el SD lo suficientemente bien como para evitar los efectos suelo con las puntuaciones estándar, por lo que castigan la EM de la persona con TDI (Pennington et al., 2003).

En resumen pues y como se ha observado, existe la posibilidad de realizar un CI para establecer una estimación de la EM, pero que no todas las pruebas son lo suficientemente válidas y sensibles para la población con TDI por la aparición de numerosos sesgos. En realidad, existen numerosos problemas a la hora de comparar a una persona adulta con un grupo normativo por EM. Aun disponiendo de la EM aproximada, la pruebas adaptadas para la población general para los tramos de edad infantil/escolar, van a estar repletos de subtest o ítems demasiado complejos para ser aplicables a personas con TDI. Pongamos como ejemplo el *Cuestionario de Madurez Neuropsicológica para escolares (CUMANES)* (Portellano, Mateos, & Martínez, 2000). Se trata de un test formado por diversos dominios cognitivos y que se administra en población sin TDI de edades cronológicas entre 7-11 años. El subtest de memoria verbal de textos (tanto en sus formas inmediatas como diferidas) presenta un nivel de complejidad demasiado importante para personas adultas con TDI (incluso en niveles leves), por lo que probablemente se hallará efecto suelo durante su administración. Hay algunos test, provenientes de las versiones para niños, que han sido adaptados y validados para la población con TDI en muestras no castellano parlantes. Sorprendentemente la mayoría son tests que evalúan funciones ejecutivas. Entre estos, los más utilizados son:

a) *Tareas de memoria de trabajo:*

- *Verbal and visuo-spatial dual tasks* (Lanfranchi, Cornoldi, & Vianello, 2004). En la tarea verbal dual (valoración del registro fono-articulatorio de la memoria de trabajo) se le presentan al niño 5 palabras de forma oral y se le solicita que recuerde la primera palabra de la lista. Además se le pide que dé un golpecito en la mesa cuando se presente la palabra “balón”, la cual se presenta una vez en cada lista. En la tarea más visuo-espacial (agenda visuo-espacial) se le pide que recuerde la posición original de una rana ubicada en un recuadro tipo ajedrez formado por 16 casillas con una roja. El examinado también debe golpear la mesa cuando la ranita salte en el recuadro rojo.

b) *Tareas de inhibición:*

- Tareas tipo Stroop, en sus versiones Day/Night Versión (Gerstadt, Hong, & Diamond, 1994), Cats and Dogs (Ball, Holland, Trepner, Watson, & Huppert, 2008)). Existen diversas versiones de las pruebas tipo Stroop. Por ejemplo en la versión Day/Night se

pide a los sujetos que digan “noche” cuando vean el dibujo de un sol pintado sobre una carta blanca y “día” cuando vean una lámina de una luna y estrellas en una carta negra. En la versión Cats and Dogs, la tarea de interferencia implica nombrar “perro” cuando el estímulo sea el gato, y viceversa.

c) *Tareas de cambio conceptual (Conceptual shifting)*

- *Modified Card Sorting Test (MCST)* (Nelson, 1976). Fue propuesto como una versión reducida del *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST)*. La combinación de colores (rojo, amarillo, verde y azul) y de formas (triángulos, círculos, cuadrados y estrellas) son las mismas que en la original. El número de variables disminuye (pasando de 4 a 2). Se trata de un test simple pero que da información semiológica importante en personas con TDI.
- *Weigl Color-Form Sorting Test* (Goldstein & Scheerer, 1953). Evalúa la capacidad para categorizar a lo largo de dos dimensiones (color-forma). El sujeto debe inhibir una categoría preponderante (color) para organizar según una segunda categoría menos preponderante (forma). Útiles en niveles de DI leve y moderada, especialmente para observar si pueden mejorar la capacidad de categorización con pistas externas.

d) *Planificación*

- *Tower of London-Drexel versión (TOL<sup>DX</sup>:2ª Edition)* (Culbertson & Zillmer, 2005). Edad: dos formas en función de la edad; de 7:0 a 15:0 años y >16:0 (ambas para población sin TDI). Existe una versión para TDI (Culbertson & Zillmer, 1998; 2001). Consta de diez movimientos (con un nivel de dificultad mínima de 3 movimientos y máxima de 4). Está validada para personas con DI de niveles leves y moderados (García-Alba et al., en prensa).

Si se opta pues por esta primera opción, debe ser la experiencia del neuropsicólogo formado en TDI y con manejo en la exploración en estas personas, la que de forma subjetiva va a escoger según su criterio, una primera prueba para establecer la EM y posteriormente los subtests que considere más adecuados para cada área cognitiva, asumiendo el riesgo que implica trabajar sobre una EM en personas adultas.

#### **1.2.4. Aproximación al Cociente de Inteligencia en función de la Edad Cronológica**

Una segunda opción consiste en emparejar a las personas con TDI con su grupo normativo en función de su edad cronológica (EC). Los autores que utilizan esta opción, son principalmente

investigadores que se dedican al desarrollo de protocolos clínicos farmacológicos. Para ello necesitan utilizar baterías lo suficientemente sensibles como para detectar con precisión cambios cognitivos significativos relacionados con las estructuras neurales elegidas como diana de modo que se puedan entender mejor los mecanismos de acción del fármaco en los seres humanos (Heller, Spiridigliozzi, & Crissman, 2006).

Para los clínicos que se dedican a la evaluación y al tratamiento directo de las personas con TDI, el hecho de comparar los resultados con la población por EC y obtener efectos suelos en las pruebas cognitivas para ver qué desviación sufren las personas con TDI no tiene demasiado sentido. Comparar con el grupo normativo por EC responde a la pregunta cuánto han aprendido, y asume la igualdad de oportunidad en el aprendizaje.

### **1.2.5. Desarrollo, adaptación y validación de pruebas neuropsicológicas**

La tercera de las opciones consiste en desarrollar y/o adaptar baterías, tests o escalas (bien sea con el objetivo de llevar a cabo una aproximación modular o por fases) para personas con distintos niveles de DI. Esto es, crear pruebas para personas con DI leve, moderada, grave y profunda y establecer datos normativos para cada una de las muestras, teniendo en cuenta otras variables importantes como la edad, si poseen o no lenguaje verbal o bien si utilizan sistemas alternativos de comunicación.

Una de las pruebas más utilizadas es la *“Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities-CAMDEX-DS”* (Ball, Holland, Huppert, Treppner, & Dodd, 2006). Se trata de una escala que ha sido diseñada para determinar el perfil cognitivo propio de las personas adultas con SD, diferenciándolo de la semiología propia de la Enfermedad de Alzheimer en esta población y que ha sido adaptada y validada en población española (Esteba-Castillo, Dalmau-Bueno, Ribas-Vidal, Vilà-Alsina, Novell-Alsina, & García-Alba, 2013). Se trata de una batería neuropsicológica que se puede administrar a personas con grados de DI leve y moderada con cierto nivel de lenguaje. La primera parte de esta prueba está formada por una entrevista al informador (entrevista CAMDEX-DS) que incluye distintos apartados donde se valora el nivel más alto de funcionamiento que ha adquirido la persona, el deterioro observado de acuerdo con las distintas áreas cognitivas y la presencia de problemas de salud mental y/o física para la realización del diagnóstico diferencial. La segunda parte constituye un examen cognitivo (CAMCOG-DS) que permite realizar una exploración de la orientación, lenguaje, memoria, atención, praxis, gnosia y abstracción. En la tercera parte se aplican los criterios clínicos para la demencia tipo Alzheimer según criterios CAMDEX, DSM-IV y

CIE-10. Por último, incluye una guía para establecer estrategias de intervención post-diagnóstico. Los resultados del estudio de adaptación transcultural y validación muestran una alta aplicabilidad de la prueba (97% en personas con DI leve y un 97% en personas con DI moderada) así como muy buenas propiedades psicométricas respecto a su fiabilidad (inter-examinador, test-retest) y su validez (convergente y de constructo). Se han establecido puntos de corte para sospecha de deterioro cognitivo en función del nivel de DI.

Otro ejemplo de batería adaptada sería la *“Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery”* (CANTAB) (Robbins & Sahakian, 1996; Lowe & Rabbitt, 1998). Se trata de un sistema de evaluación informatizado compuesto por distintos subtests no verbales que el examinador puede programar en función del área que desee evaluar. Da medidas del aprendizaje, memoria, atención, velocidad de procesamiento, función visuo-espacial, funciones ejecutivas, toma de decisiones y cognición social. Los datos son almacenados por el software y analizados por el equipo. Utilizado en numerosos ensayos clínicos, especialmente con personas con SD (Pennington, Moon, Edgin, Stedron, & Nadel, 2003; Visu-Petra, Benga, Tincas, & Miclea, 2007). Sin embargo, una reciente publicación en la que se correlaciona el CANTAB con tests clásicos neuropsicológicos como la Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 1997), Controlled Oral Word Association Test (Lezak, 1995), Animal Naming (Lezak, 1995), Trail Making Tests A and B (Reitan, 1979), el test de Stroop (Lezak, 1995), y el Green Story Recall test (Green, 2005), halló que el grado de correlación entre éstos y el CANTAB es moderado para la población adulta que no presentaba TDI (Smith, Need, Cirulli, Chiba-Falek, & Attix, 2013). En la práctica clínica diaria no es un test muy utilizado. Los motivos son varios, entre los que destaca el elevado precio del software, el hecho de que los beneficiarios sean básicamente personas con niveles de DI leve, el elevado esfuerzo atencional requerido y la abstracción de algunos de los ítems con representaciones visuales.

El último ejemplo sería el *“Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome-ACTB”* (Edgin et al., 2010) que es una batería específicamente creada para evaluar el fenotipo cognitivo de personas con SD. Está formada por una serie de subtests procedentes del CANTAB (CANTAB spatial span, es decir, la agenda visuoespacial de la memoria de trabajo; CANTB IED, para valoración de la capacidad de cambiar el foco atencional; CANTAB Paired associated, para la evaluación de la memoria espacial y el CANTAB SRT para el tiempo de reacción). A estos subtest del CANTAB y con el objetivo de intentar cubrir el rango cognitivo, le unieron dos subtests del NEPSY como son la tarea de precisión motora y tapping (Korkman, Kirk, & Kemp, 1998), así como el Modified Dot Task para la valoración del control inhibitorio (Davidson, Amso, Anderson,



& Diamond, 2006). El ACTB fue validado en una muestra de 74 personas con TDI por etiología SD americanos de 7 a 38 años. El grupo control fue una muestra con trastorno del neurodesarrollo, emparejados per media de edad y un CI equivalente.

Como se ha constatado, existen en este momento pocas baterías validadas para población adulta con TDI. Las dificultades observadas son el efecto suelo en los ítems, los defectos de lenguaje, los bajos niveles atencionales y motivacionales, el efecto cansancio y la aparición de conductas reto.

Establecer los perfiles cognitivos de base genética asociados a fenotipos para su seguimiento y evolución así como la creación de perfiles para una posible intervención en persona con TDI requiere una batería que cumpla con una serie de propiedades como las siguientes (basado en Peña-Casanova, 1991; Mason et al., 2010):

1. La batería debe considerar la complejidad de las actividades mentales superiores, incluyendo un amplio abanico de funciones cognitivas correspondientes a los distintos sistemas neuronales y evitando así una aproximación global.
2. La batería debe estar organizada en subconjuntos de test que permitan realizar valoraciones parciales de distintas áreas cognitivas.
3. Las variables a incluir en la batería deben mostrar la suficiente variabilidad con una distribución normal en las puntuaciones. La dispersión debe permitir desde la presencia de efecto suelo –percentil mínimo- a efecto techo –percentil máximo-. Esto va a permitir observar la variabilidad entre sujetos con TDI de etiología desconocida, al mismo tiempo que permitirá establecer perfiles cognitivos como puntos fuertes/débiles de los distintos fenotipos de base genética.
4. Deben incluirse tareas controles, es decir, tareas que permitan obtener efecto techo y que no son esperables ni susceptibles de mejora. Estas formarán partes del perfil de fortalezas cognitivas. Así por ejemplo personas con SD van a presentar fortalezas cognitivas en la construcción visuo-espacial y en la agenda visuo-espacial de la memoria de trabajo (Vicari & Carlesimo, 2006). Se deben evaluar los perfiles cognitivos de las personas con TDI a través de la diferenciación de tareas (pruebas) alteradas y tareas preservadas, realizando una interpretación funcional y semiológica.
5. Dar a cada subtest un valor semiológico específico y un valor en el contexto global de los rendimientos de la persona con TDI.
6. Considerar grupos de control adecuados. El instrumento debe ser sensible a la hora de detectar las diferencias, no sólo entre la muestra sino entre las distintas poblaciones a las que se les podrá aplicar la prueba. Entre los factores que influyen en los

rendimientos neuropsicológicos destacan los propios del individuo (por lo que deben incluirse variables como edad y competencia curricular) (Lezak, 1983) y otros relacionados con la lesión, tales como la causa genética de su TDI. La detección de diferencias en función de nivel de DI, son también indicadores de una buena medida de sensibilidad.

7. El test debe mostrar y establecer los criterios básicos de fiabilidad y validez.
8. La batería debe ofrecer la posibilidad de realizar perfiles clínicos diagnósticos de las distintas topografías lesionales con y sin causa genética, estén o no asociadas a patologías neuropsicológicas. Estudio de grupos de pacientes determinados permitirá establecer «perfiles de patología» (relacionados con topografías lesionales y/o con síntomas y síndromes clínicos). Esto permitirá crear un banco de datos que abra las puertas a posteriores investigaciones.
9. El test debe permitir relacionar de la forma más específica posible, correlatos neuroanatómicos.
10. La batería debe tener en cuenta y poder controlar factores típicos que aparecen en la evaluación de las personas con TDI: pobre motivación, cansancio, enlentecimiento, defectos de lenguaje, baja o nula escolarización, defectos atencionales y frustración con presencia de alteraciones conductuales, entre otras. Para superar estas barreras, como por ejemplo la motivación, el material debe ser ameno, práctico y sin connotaciones infantiles.

Para comprobar el estado de bradipsiquia o bradicinesia, diversos tiempos de reacción deben ser estudiados y controlados. Las puntuaciones de subtests neuropsicológicos han de permitir el análisis de la influencia del factor tiempo en los rendimientos finales, ya que hipotéticamente una respuesta puede ser correcta pero enlentecida. Una valoración doble, «directa» y «con tiempo», permite comparar puntuaciones y hacerse una idea de la existencia e importancia de enlentecimientos o de una semiología de aproximación progresiva a la respuesta. Respecto a los defectos de lenguaje, este debe ser valorado en sus diferentes variantes, y si no existe lenguaje verbal, apoyarse sobre las capacidades visuales. La inclusión de distintos subtest hará que no se confundan determinados déficits (defecto hipocampal de consolidación) con afectación de otro dominio (por ejemplo, lenguaje). La inclusión de pruebas que valoren la frustración y que permitan al examinador dar pistas externas para observar si hay una mejora en la monitorización conductual, debería ser otro aspecto a tener en cuenta.

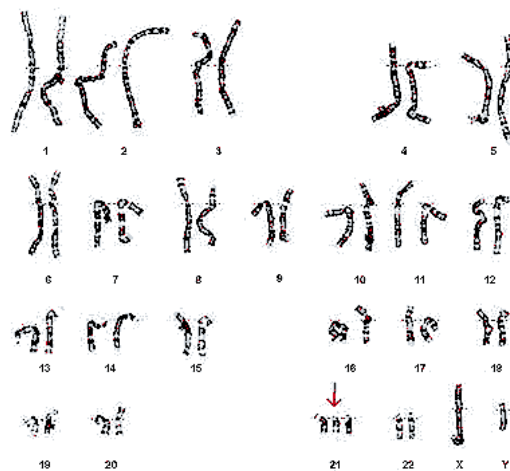
11. La batería debe ser aplicable a un rango de edad amplio permitiendo un seguimiento longitudinal, atendiendo especialmente a la vulnerabilidad que presentarán determinados fenotipos al deterioro cognitivo.



### 1.3. MARCO TEÓRICO ESTUDIO 2. Discapacidad intelectual de origen genético (I). Síndrome de Down.

#### 1.3.1. Aspectos genéticos

Como se ha señalado previamente y de forma esquemática en la introducción, el SD es un desorden cromosómico que se caracteriza por la existencia de anomalías en forma de cromosomopatía en el segmento del cromosoma 21 (C21), el más pequeño de todos los cromosomas. Más exactamente se caracteriza por una trisomía del C21. La carga genética extra persistirá y a lo largo del desarrollo imprimirá unas diferencias que serán reconocidas como típicas del síndrome y otras de carácter individual de acuerdo a las interacciones específicas del individuo con su ambiente a lo largo de toda su vida, es decir, de la epigenética (Lima & Sousa, 2009).



**Figura 1.1.** Mapa cromosómico de un varón con Síndrome de Down (trisomía 21).

La incidencia de este síndrome se estima que afecta a 1 de cada 650-1000 nacimientos (Bittles, Bower, Hussain, & Glasson, 2006) pero el riesgo varía con la edad de la madre. La incidencia en madres de 35 años es de 1 por cada 200 nacimientos y de 1 por 40 en mujeres de 40 años. En España se estima una prevalencia neonatal de cada 10.000 recién nacidos, pero con una tendencia a disminuir este porcentaje.

El cariotipo más común que explicaría entre el 93-96% de los casos que presentan este síndrome es la trisomía primaria o regular. En estos casos la etiología se encuentra en la falta de disyunción del par 21 en la primera división celular posterior a la fecundación o bien al formarse

el gameto. Por tanto, el embrión se forma a partir de una primera célula que, al no separarse de forma correcta, contendrá tres cromosomas del par 21. Este exceso estará presente en todas las células del organismo. La presencia de mosaicismo o trisomía parcial (ya sea celular, tisular o quimerismo) se da entre el 2-4% de las personas que presentan SD. Si en el caso anterior el problema se daba por no disyunción inicial, en el mosaicismo la no separación se da en la segunda o en la tercera célula. Así, el embrión creado resulta de la división simultánea de células con una carga extra del par 21 pero también de células normales. Por tanto en el mosaicismo la dotación cromosómica no es la máxima en todas las células de un mismo individuo. El porcentaje de los casos restantes son causados por las translocaciones (generalmente translocaciones a los cromosomas 14 y 15). En este caso un segmento del cromosoma 21 se transfiere a un segundo cromosoma -14,15-. Cuando se heredan las dos copias normales del par 21 más la pieza “extra” del cromosoma 21 añadido a otro cromosoma, se da una etiología de SD por translocación. Respecto al riesgo de recurrencia, va a depender del origen genético de la trisomía. En la trisomía 21 total, la probabilidad de tener un segundo hijo afectado por SD está alrededor de un 1%. En cambio, en el caso del SD por translocación o mosaico, estará en función de si la translocación es “*de novo*” (no heredada) o bien familiar (heredada de padre o de madre).

**Tabla 1.2.** Riesgo de recurrencia del SD.

<b><i>Cariotipo del afectado</i></b>	<b><i>Cariotipos parentales</i></b>	<b><i>Riesgo de recurrencia</i></b>
Trisomía 21 libre ( Línea pura)	Normales	Alrededor del 1%
Translocación con cromosomas 13,14,15 ó 22	Nomales	1%*
	Madre portadora	10%-15%
	Padre portador	2%-3%
Mosaicismo	Normales	Igual a la trisomía 21 en línea pura**

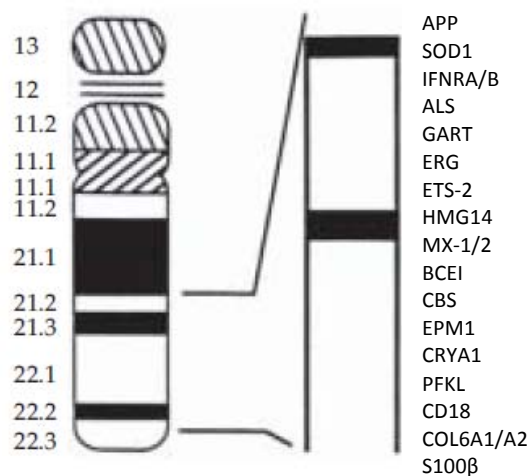
\* *Asume la posibilidad de un mosaico gonadal en los progenitores.*

\*\* *Asume un origen similar al de la trisomía 21 en línea pura.*

Aunque en las tres etiologías del SD se da una tripleta, las características de las personas que presentan trisomía regular van a ser distintas de aquellos individuos que presentan una trisomía parcial y de los que presentan translocaciones. Las personas con trisomía parcial parecen tener un desarrollo no tan afectado como la trisomía regular. Ello resulta lógico dado que el número de células normales es más numeroso que en la trisomía regular puesto que posee células normales y la trisomía regular no. Esta menor afectación parece involucrar también la esfera

cognitiva. Así se ha observado como el CI, la capacidad verbal y viso-perceptiva de los niños con SD que presentan mosaicismos es superior a la de los niños con SD que manifiestan trisomía regular (Fishler & Koch, 1991).

El fenotipo propio de las personas con SD contiene alrededor de 300 caracteres; sin embargo, no todos aparecen en todas las personas ni con la misma intensidad. Existe un grupo de caracteres que aparecen en prácticamente todas las personas, que son el TDI y la hipotonía generalizada (Antonarakis, Lyle, Dermitzakis, Raymond, & Deutsch, 2004). La sobreexpresión de los genes implicados en la región crítica del SD y responsable de las características fenotípicas del SD se da concretamente en la zona del C21 [21q22.1~21q22.3] zona conocida como *locus Down* o *Down syndrome critical region* (DSCR). Esta zona es un segmento genómico del C21 que contiene aproximadamente entre 30-33 genes (Blank et al., 2011). Esta región se considera que desempeña un papel determinante en el fenotipo del SD. Los trabajos recientes demuestran que de estos genes presentes en la zona DSCR, uno de los más conocidos y con mayor relación con la alteración del SNC es el Dual-specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1ª o Dyrk1A (Park, Oh, & Chung, 2009).



**Figura 1.2.** Cromosoma 21. A la derecha de la figura, la ampliación de la región distal del brazo largo (q) comprendida entre 21q21.2 y 21q22.3 con los genes detectados dentro de ella.

En la sobreexpresión va implícita pues, una alteración del balance normal de la expresión de los genes. Las investigaciones más recientes acumulan información acerca de la implicación del Dyrk1A en la neurogénesis, sinaptogénesis, así como en la formación de placas neurofibrilares

similares a las observadas en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Park & Chung, 2013). El DYRK1A está especialmente relacionado con algunas de las características del SD, TDI y alteraciones motoras (Ahn et al., 2006; Kyoung-Jin et al., 2006). El rol de este gen ha sido estudiado por ingeniería cromosómica con modelos murinos. Tres han sido los modelos de estudio genético con ratones (Park & Chung, 2013; Joongkyu & Kwang, 2013) El más utilizado ha sido el ratón Ts65Dn. Éste contiene un segmento extra de la zona distal del cromosoma MMU16 del ratón (104 genes), homólogo al C21 del humano (HSA21). Los ratones con triplicación de esa zona del MMU16 muestran una serie características similares a las del humano a nivel neuropatológico: déficits en el aprendizaje y conducta (Sago et al., 1998) alteraciones de la plasticidad sináptica (Siarey, Villar, Epstein, & Galdzicki, 2005) y cambios en las espinas dendríticas del hipocampo y el cortex (Kleschevnikov, Salehi, Epstein, & Mobley, 2007). Estudios con otro modelo murino, el Ts1Rhr, en el que se triplica un segmento aún más pequeño (33 genes) que en el Ts65Dn, perteneciente a la DSCR, han constatado también alteraciones en el aprendizaje y conducta así como cambios en la densidad y morfología de las espinas dendríticas (Belichenko, Belichenko, Kleschevnikov, Salehi, Reeves, & Mobley, 2009). En contraste, en relación al segmento triplicado del modelo Ts65Dn, se observó una funcionalidad hipocampal normal (Olson et al., 2007). Así, parece que algunos genes del C21 tienen una gran relevancia en las alteraciones neuropatológicas propias del SD.

La alteración del DYRK1A determina una reducción en la expresión de un gen llamado REST. La función del REST es modular la expresión de otros genes determinantes en algunos procesos neuronales muy importantes para que el desarrollo neurológico ocurra con normalidad, como los canales iónicos, las proteínas de la sinapsis o los receptores de los neurotransmisores. REST es gen clave como controlador del camino diferenciativo de las células embrionarias hacia el tejido neural, y para asegurar la adecuada diferenciación de las células en neuronas. Si su actividad disminuye se puede malograr el desarrollo de todas las líneas celulares embrionarias. La menor expresividad de REST va a dar lugar a una alteración de la regulación de producción de células neurales a partir de células embrionarias (que se generan en menor número) y en la maduración neuronal (que implica un grave compromiso en la forma de las neuronas así como en la creación de conexiones neuronales (Canzonetta et al., 2008)

Esta alteración en la neurogénesis y en la sinaptogénesis, se traducirá en una reducción global total del parénquima cerebral en las personas con SD así como un retraso en su crecimiento. La reducción del parénquima cerebral es un hecho ya bien constatado. Los numerosos estudios de neuroimagen volumétrica han comprobado como la braquicefalia persiste a lo largo del ciclo vital. El menor volumen del cerebro depende de procesos como la



diferenciación neuronal y el establecimiento de neuronas. Como consecuencia de las alteraciones en esos procesos, las neuronas serán menos complejas y tendrán un menor número de sinapsis, y se producirá un número reducido de neuronas, que afectan especialmente a las células granulares de la corteza cerebral (Vuksic et al., 2002). Sin embargo, no todas las áreas de cerebro están afectadas de la misma manera. Se afecta de forma específica y a nivel cortical, las áreas asociativas de la corteza frontal, parietal y temporal; a nivel subcortical, el hipocampo y el cerebelo son las áreas más afectadas (Martínez, 2011). Sin embargo, la afección de esas áreas no siempre es por una disminución del volumen y se han descrito otras en las que la alteración es por un aumento patológico como el giro parahipocampal (Pinter, Brown, Eliez, Schmitt, Capone, & Reiss, 2001). Tampoco esta reducción no es similar en todas las personas con SD, existiendo variabilidad individual ya a este nivel, por lo que la afectación del intervalo cognitivo podría depender directamente de factores como éste.

### **1.3.2. Aproximación neurobiológica al Síndrome de Down como fenómeno evolutivo**

#### **1.3.2.1. Etapa infantil**

Hasta el tercer mes de vida prenatal el volumen y la morfología cerebral no se diferencia demasiado del parénquima de un niño sin SD (Martínez, 2011). En el momento del nacimiento, los bebés con SD presentan unas dendritas y espinas dendríticas neuronales similares a las personas sin SD (Dierssen & Ramakers, 2006). Sin embargo, en los primeros meses comienza un proceso patológico por el que dichas neuronas no son capaces de establecer de forma normal las sinapsis y contactos necesarios con otras neuronas afectando a la conectividad neuronal y consecuentemente al proceso de aprendizaje. Son numerosos los estudios en los que se ha documentado una reducción del grosor de la corteza cerebral, patrones de laminación cortical alterados, alteraciones en las dendritas y en las espinas dendríticas, anomalías en la electrofisiología de las membranas, reducción de la densidad sináptica y una morfología sináptica anormal (Benavides-Piccione et al., 2004).

Desde un punto de vista macroscópico, estudios con Resonancia Magnética (RM) realizados en niños con SD versus controles de edades comprendidas entre 5-8 años, han hallado volúmenes totales significativamente menores en el grupo con SD. Esta disminución se asocia a una reducción específica de los lóbulos frontales y temporales, así como en hipocampo y amígdala, observándose correlaciones negativas entre el grado de nivel de DI y el volumen del hipocampo derecho (Śmigielska-Kuzia, Boćkowski, Sobaniec, Sendrowski, Olchowik, & Cholewa, 2011). Cuando se compara la densidad de la corteza cerebral en niños con SD y niños controles,

se observa una pérdida de densidad neuronal en todas las capas corticales. Esta reducción oscila entre un 20-50% para el grupo de niños con SD. Esta representación claramente defectuosa de interneuronas se da de forma más destacada en las capas II y IV y para la capa III de neuronas piramidales (Wisniewski, Laure-Kamionowska, & Wisniewski, 1984; Capone, 2011). Carducci (2013) analizó el volumen de la sustancia blanca (SB), sustancia gris (SG) y el fluido cerebroespinal (LCR) en una muestra niños con SD (media de edad 10 años). Se halló una reducción del volumen de la SG en el lóbulo frontal, región frontal del lóbulo límbico, circunvolución parahipocámpal, hipocampo y cerebelo. La reducción de la SB se observó principalmente en los lóbulos frontales y parietales, cerebelo y algunas regiones del tronco cerebral. Estudios recientes realizados también con RM y análisis del vóxel basada en la morfometría (VBM) mostraron reducción regional significativa en la densidad de la porción posterior del cerebelo izquierdo, en la circunvolución temporal inferior derecha/lóbulo temporal medial (fusiforme e hipocampo), y el lóbulo temporal medial izquierdo (Menghini, Costanzo, & Vicari, 2011). Por otro lado, se encontró un aumento significativo en otras regiones como son: porción anterior del cerebelo izquierdo, lóbulo temporal medial derecho (gyrus fusiforme), neocórtex bilateral, ínsula bilateral, circunvolución frontal superior bilateral, circunvolución temporal media y superior derecha y por último la circunvolución frontal inferior bilateral (Menghini, Costanzo, & Vicari, 2011). Los resultados hallados en estos estudios coinciden con investigaciones realizadas en jóvenes con SD, mostrando que estas alteraciones ya están presentes en etapas tempranas del desarrollo (White, Alkire, & Haier, 2003). Es pues en toda esta etapa infantil, etapa que coincide con la necesidad de incorporar gran parte del aprendizaje, en la que estas lesiones neuropatológicas se exacerban. Esto implicará que el cerebro de un niño con SD presentará en un primer momento dificultades para incorporar nuevos aprendizajes, y en un segundo momento el añadido de mantener dichos aprendizajes de forma permanente. Aprendizaje y memoria requieren cambios estructurales a nivel neuronal en la corteza cerebral, siendo necesario el establecimiento de nuevas conexiones y su posterior estabilización.

Constituyen todas estas evidencias el resultado que, debido a una sobreexpresión génica de un desarrollo anormal durante los primeros años de vida postnatal, hay una reducción en la estructura neuronal y por tanto a una alteración en sus aprendizajes (Mann, Yates, Marcyniuk, & Ravindra, 1987).

### 1.3.2.2. Etapa adulta

La etapa adulta es probablemente la menos estudiada en el SD. El hecho que se de un envejecimiento precoz y unas tasas de EA claramente superiores a la población sin SD en edades jóvenes (>39 años), hace que se desconozca parte del perfil cognitivo de este colectivo en fase adulta. Afortunadamente, no es así para las enfermedades mentales que suelen presentarse en estas edades. Durante la etapa adulta el proceso de neurogénesis continúa, dando lugar a una mayor afectación en el número de espinas de los segmentos medio y distal de las dendritas apicales de las neuronas piramidales en la corteza cingulada y en el hipocampo, que se encuentran reducidas de forma significativa (Dierssen & Ramakers, 2006). Se han descrito déficits en procesos atencionales que algunos autores relacionan con la reducción de las proyecciones del sistema límbico en el frontal medial a nivel de la circunvolución cingulada (CC) (White, Alkire, & Haier, 2003). Se ha demostrado que la CC, específicamente en su porción anterior está involucrada en la gestión de los procesos atencionales (Carter, Botvinick, & Cohen, 1999). Los estudios con RM de adultos con SD hallan una disminución del tamaño de la circunvolución del hipocampo a medida que aumenta la edad (Teipel & Hampel, 2006). Por otra parte y de forma similar que en los adolescentes (Carducci et al., 2013) en los adultos con SD se ha constatado una preservación casi simétrica del volumen de la SG de los lóbulos parietales (Pinter, Brown, Eliez, Schmitt, Capone, & Reiss, 2001; Pinter, Eliez, Schmitt, Capone, & Reiss, 2001; Kaufmann, Capone, Clarke, & Budimirovic, 2008).

### 1.3.2.3. Envejecimiento

El envejecimiento en las personas con SD, se caracteriza a grandes rasgos y desde un punto de vista neurobiológico por (1) la afectación de los mecanismos de plasticidad cerebral y (2) la acumulación de productos tóxicos en las neuronas de determinadas regiones del cerebro (Martínez, 2011). Es importante no confundir las características asociadas al envejecimiento sano de otras dos entidades que se dan durante esta etapa vital y que van más allá del envejecimiento. La primera de ellas es el trastorno neurocognitivo menor o deterioro cognitivo leve (DCL) y la segunda el trastorno neurocognitivo mayor (demencia). Ambas se comentarán posteriormente.

¿Qué ocurre durante el envejecimiento?. En el colectivo de personas con SD se da un envejecimiento orgánico específico, ligado probablemente a la sobreexpresión génica. En la base de estos cambios parece estar el estrés oxidativo que se da a lo largo de toda la vida. Existe un papel determinante de las reacciones oxidativas en la patogenia del envejecimiento tisular.

Estas reacciones están mediadas por los llamados “radicales libres” generados por los seres vivos como resultado del metabolismo aeróbico (Tasset, Sánchez, & Túnez, 2009). Contra esas reacciones oxidativas, el organismo posee mecanismos defensivos. El estrés oxidativo se debe a un exceso en la producción de sustancias prooxidantes y a un déficit de los mecanismos para luchar contra la oxidación (Jiménez-Jiménez, De Bustos, Gasalla, & Ortí-Pareja, 1996). El estrés oxidativo es uno de los principales factores del envejecimiento en la población general. En el SD lo que ocurre es que el exceso con el que los radicales de oxígeno muy reactivos son sintetizados no parece verse neutralizado. Existe un gen de la enzima superóxido dismutasa 1 (SOD-1) con la función de canalizar los radicales de oxígeno hacia el peróxido de hidrógeno. Ese estrés oxidativo ya se ha detectado en células cerebrales de fetos con SD (Martínez-Cué, Rueda, & Beledo, 2007). Esto implica que desde los primeros momentos del desarrollo cerebral, las neuronas están bajo amenaza de estrés oxidativo. Estudios sobre la biología celular en SD ponen de manifiesto que existe afectación de las mitocondrias que va a provocar un desgaste de la célula, lo cual facilita su envejecimiento y muerte (Capone, Fabrizio, Castellani, & Tosatti, 2002). Por tanto, la sobreexpresión del gen SOD-1 parece jugar un papel determinante en el envejecimiento precoz en el SD (Ianello, Crack, de Haan, & Kola, 1999). Otro gen candidato en el envejecimiento precoz es el Sodium/myo-inositol cotransporter (SLC5A3), gen relacionado con el cotransportador Na/myo-inositol, compuesto orgánico de la familia de los polioles implicado en la función de la neurona.

Estudios de RM han mostrado cambios degenerativos en diversas regiones cerebrales en personas con SD envejecidas (Beacher et al., 2010). En este estudio se observa que las personas con SD envejecidas presentan una reducción del volumen parenquimatoso más acusada en regiones corticales. Esta pérdida es especialmente acusada en regiones frontales y cerebelo. Sin embargo otras investigaciones muestran cómo la corteza frontal y temporal son las que se encuentran más afectadas por el proceso de envejecimiento exitoso. Frecuentemente, el hipocampo, región paramedial del lóbulo temporal, se ha implicado en las estructuras que reducen su volumen de forma significativa en los adultos con SD (Teipel & Hampel, 2006). Es interesante señalar que, al comparar los volúmenes de las diferentes estructuras hipocámpicas de jóvenes y viejos con SD, la reducción del tamaño se observa en ambos casos, por lo que algunos autores consideran que si bien existe disminución del tamaño hipocámpico, éste no es patognomónico del envejecimiento. En cambio sí que estructuras del lóbulo prefrontal y parietal se ven especialmente afectados por el envejecimiento (Teipel & Hampel, 2006). En este sentido, es interesante citar que muchas personas con SD sufren cambios de personalidad y de conducta sin alteraciones de memoria relacionadas con atrofia hipocámpica durante el envejecimiento

(Holland, Hon, Huppert, & Stevens, 2000).

Es bien conocida la presencia de una serie de genes en el C21 que han sido asociados al envejecimiento: los anteriormente citados SOD-1 y el cotransportador Na/myoinositol y el gen precursor de la proteína amiloide (APP). El gen APP produce la proteína precursora del  $\beta$  amiloide ( $A\beta$ ), presente en las neuronas y astrocitos. La función de la APP, sin patología, es la de actuar como agente protector de las células contra el estrés oxidativo. La acumulación del péptido  $A\beta$  (para el que el gen APP es precursor), conduce a la formación de placas neuríticas, causantes de la muerte neuronal. Así por el efecto de la sobreexpresión génica se produce un mayor deposición de  $A\beta$  y por tanto aumento del riesgo de EA en SD.

Mediante estudios realizados en poblaciones de individuos con EA de diferentes orígenes geográficos y raza, se ha demostrado que el APOE $\epsilon$ 4 es un factor de riesgo que influye en la edad de aparición de los síntomas. El alelo APOE $\epsilon$ 4 se encuentra en el 50% de los individuos que presentan una EA de aparición tardía. La presencia de una sola copia de este alelo triplica el riesgo de aparición de la EA. La presencia de dos copias, lo incrementa 12 veces. Los individuos con una EA de aparición tardía que llevan una o dos copias del alelo APOE $\epsilon$ 4 desarrollan los síntomas de la enfermedad 10 a 20 años más pronto si se compara con los individuos que no llevan este alelo. El alelo APOE $\epsilon$ 2, menos común, parece actuar como un factor protector para la aparición de la EA. El alelo APOE $\epsilon$ 4 va asociado con mortalidad temprana y el alelo APOE $\epsilon$ 2 con longevidad, tanto en la población general como en individuos con SD. En individuos con SD que desarrollan EA antes de los 50 años de edad, se han hallado frecuencias significativamente elevadas del alelo APOE $\epsilon$ 4 y significativamente bajas del alelo APOE $\epsilon$ 2. A esto se le debe añadir los efectos de la sobreexpresión del gen SOD-1 y del aumento significativo de las concentraciones cerebrales de mionositol.

#### **1.3.2.4. Deterioro Cognitivo Leve**

Frecuentemente, aunque infradiagnosticado, existe un estadio pre-clínico (sin síntomas) y prodrómico para la manifestación de la EA en las personas con SD que es el DCL. Por tanto el DCL se movería entre aquellas personas con SD que presentan un envejecimiento sano de aquellas que inician una EA. Se conoce, como se comentará a continuación, que el diagnóstico de DCL va ligado a un cambio significativo en la SG y SB de ciertas estructuras cerebrales.

Será pues importante describir cómo es y cómo se comportan las funciones cognitivas del cerebro de las personas adultas con SD que convergen a demencia de aquellos que van a

presentar algún tipo de DCL y de los que simplemente, presentan un curso propio del un envejecimiento normativo.

El Trastorno Neurocognitivo Menor (según DSM V), antes conocido como DCL (DSM-IV) o Mild Cognitive Impairment (ICD-10) es el gran desconocido en el SD. En la población sin TDI el concepto de DCL ha sido ampliamente estudiado. EL DCL es una entidad que se caracteriza por una alteración adquirida y prolongada de una o varias funciones cognitivas (atención/concentración, praxias, lenguaje, funciones visuospaciales, gnosias, funciones ejecutivas y memoria). Este déficit debe ser objetivado a través de pruebas neuropsicológicas estandarizadas, con puntos de corte apropiados para la edad y el nivel académico del sujeto. Esta alteración no corresponde a un síndrome focal y no cumple criterios suficientes de gravedad para ser calificada de demencia. Es necesario constatar que las alteraciones son adquiridas respecto de un funcionamiento cognitivo previo y deben ser objetivadas a través de la declaración de un informador fiable. Este déficit se caracteriza por un declive en la cognición más allá de lo que sería esperable por la edad pero que no interfiere con las habilidades adaptativas (HHAA). Este último aspecto, la no afectación de las HHAA, es clave para el diagnóstico.

Recientes investigaciones señalan que si bien es cierto que las HHAA no están afectadas, pueden observarse ciertas dificultades sutiles en determinados aspectos del trabajo profesional complejo. Conceptualmente el DCL es un constructo dinámico y heterogéneo y puede coexistir con trastornos o enfermedades sistémicas, psiquiátricas o neurológicas. La etiología del DCL no es única ni se relaciona únicamente con enfermedades neurodegenerativas. No hay una sola trayectoria evolutiva (es decir el curso), sino que, entre otros factores, la trayectoria depende de la etiología (si es de tipo vascular, infecciosa, traumática, neuromuscular, neurodegenerativa...). No todos los casos de personas que presenten DCL van a ser evolutivos; algunos revierten a la normalidad y otros se estabilizan (Gauthier et al., 2006; Palmer, Backman, Winblad, & Fratiglioni, 2003). Por ello y según su decurso temporal vamos a hablar de DCL convertidores, estables y en remisión.

Existen varios tipos de DCL definidos para la población general:

- Amnésico monodominio: consiste en una afectación de la memoria declarativa exclusivamente.
- Amnésico multidominio: consta de la afectación de la memoria y de al menos otra área cognitiva.

- No amnésico monodominio: sólo se afecta un dominio pero no la memoria.
- No amnésico multidominio: Existe más de un dominio afectado, pero no se afecta la memoria.

Hasta hace pocos años, se consideraba que los marcadores del DCL eran básicamente neuropsicológicos. Hoy en día se conocen también marcadores biológicos de distinto tipo. Se han establecido factores de riesgo para la población sin TDI. Entre ellos cabe destacar el procesamiento anormal de la proteína A $\beta$  (niveles elevados de A $\beta$  en el LCR ) y el genotipo de tipo alelo Apoe-e4. Distintos estudios han observado la presencia de niveles elevados de proteína tau y proteína tau fosforilada en LCR así como atrofia en determinadas zonas cerebrales como el lóbulo temporal medial inferior. Estos hallazgos han cambiado conceptualmente de manera radical el panorama del DCL y de las etapas pre-clínicas (sin síntomas) y prodrómicas (con algunos síntomas cognitivos de la EA).

La relación del DCL como estadio previo a la aparición de EA es tal que la Academia Americana de Neurología recomienda la identificación de DCL por el alto riesgo de evolución de demencia (Petersen, 2002 ). En la población sin TDI muchos casos de DCL son en realidad durante años formas pre-clínicas de EA. LA EA pre-clínica es una entidad real, de límites imprecisos. El porcentaje de conversiones de DCL a EA varía enormemente, con datos que oscilan entre el 1%-33% para el tipo amnésico monodominio (para revisión se recomienda Gauthier et al., 2006). En cambio, esta conversión aumenta entre 40%-60% cuando se trata de la conversión del DCL tipo amnésico multidominio (Petersen, 2004).

Existen diversos tipos de criterios diagnósticos para el DCL, todos ellos en base a un deterioro cognitivo objetivable y ausencia de afectación de las HHAA. Para población general existen los criterios de Petersen (1999) que cubrirían únicamente al DCL amnésico, los de la International Psychogeriatric Association (Levy 1994) y los de la Sociedad Española de Neurología (Robles et al., 2002) (Anexo 3). No se han establecido criterios específicos de DCL para personas con TDI. Identificar un DCL en la población general es relativamente sencillo ya que depende de la habilidad para definir el intervalo normativo y si la desviación de la norma se considera o no “deterioro”. En nuestro país se dispone de los datos normativos del proyecto Neuronorma para las distintas edades (Peña-Casanova et al., 2009 a; Peña-Casanova et al., 2009 b; Peña-Casanova et al., 2009 c).

Sin embargo, en la población con TDI el primer problema viene dado ya por la propia definición de DCL y la alta variabilidad entre sujetos. La dificultad de los clínicos reside en

establecer la línea base del nivel de lo que se supone “estándar” en cuanto a niveles de funcionamiento se refiere. La presencia de TDI introduce importantes dificultades al diagnóstico. El hecho de que implique una afectación evidente más allá “de la edad” según el nivel previo, pero menos como para hablar de demencia, dificulta el diagnóstico. Son necesarias “normas cognitivas” en la población con TDI para saber realmente qué se entiende por “normalidad cognitiva” del grupo de referencia. No obstante, y como se tratará más adelante, sí que en estudios longitudinales en personas con SD han observado caída y aparición de determinada semiología cognitiva específica en la memoria episódica 20 meses antes del diagnóstico de EA y que se puede asociar a DCL (Devenny, Zimmerli, Kittler, & Krinsky-McHale, 2002; Krinsky-McHale, Devenny, & Silverman, 2002).

### **1.3.2.5. Enfermedad de Alzheimer**

Vinculado al aumento de la esperanza de vida de las personas con SD aparece como un paso más allá del envejecimiento y del DCL, el trastorno neurocognitivo mayor, en concreto la EA. La proporción de personas con SD que van a padecer la EA es superior a la población general. Uno de los aspectos más característicos es la presencia de neuropatología propia de la EA en prácticamente la totalidad de las personas con SD a partir de la tercera o cuarta década de la vida (Dierssen et al., 2003; Mann, 1988). Sin embargo, no todas las personas van a padecer la clínica de la enfermedad. Según distintos estudios, la prevalencia de EA es del 10-25% en edades comprendidas entre 40-49 años, del 20-50% en la década de los 50 y, por último, del 30-75% a partir de los 60 años (Hewitt, Carter, & Jancar, 1985; Holland, Hon, Hupper, Stevens, & Watson, 1998; Lai, 1989). No obstante, no existe un acuerdo claro en relación a los datos de prevalencia. Según la World Health Organisation las personas con SD presentan una prevalencia del 9,4% en el rango de edad de 40-49 años, del 36,1% entre 50-59 años y del 54,5% para el intervalo de 60-69 años (Lagran, 2008).

En el SD la incidencia de EA está estimada en tres a cinco veces superior a la población general. En estudios de autopsias, se encontró la presencia de placas neuríticas y ovillos neurofibrilares (componentes neuropatológicos de la EA) en los cerebros del 7,5 % de las personas con SD ya en la segunda década de vida, en un 80% en aquellos que estaban en la cuarta década de vida y en el 100% de los sujetos mayores de 60 años (Mann, 1988). Hasta el momento, ese elevado riesgo de padecer EA y la presencia de la neuropatología precoz parece explicable por factores de tipo génico (Mullins & Sheu, 2013).

Tal y como se ha expuesto previamente, se hipotetiza que la trisomía 21 produce una copia



extra del gen APP lo que provoca un incremento en la formación de las placas amiloides, muerte neuronal y la clínica de la EA (Folin et al., 2003). Puesto que en el SD existe una sobreexpresión del gen de la APP, parece evidente la relación que existe entre la sobreexpresión del gen APP y la aparición precoz EA en el SD. Sin embargo, el proceso es más complejo y habría que matizar más. Otro componente neuropatológico en la EA son los ovillos neurofibrilares intracelulares, íntimamente relacionados con la hiperfosforilación de proteína *tau* (Selkoe, 2001). Los cambios neuronales degenerativos parecen estar relacionados con tres genes sobreexpresados en el SD que afectan la composición y funcionalidad de la proteína tau; DYRK1A, RCAN1 Y APP (Cárdenas, Ardiles, Barraza, Baéz-Matus, & Caviedes, 2012) dando lugar a anomalías dendríticas. En los sujetos con EA el número de espinas de los segmentos medio y distal de las dendritas apicales de las neuronas piramidales en la corteza cingulada y de los hipocampos están reducidas significativamente, en especial en el área CA1 (Ferrer & Guilotta, 1990; Suetsugu & Mehraein, 1980). De forma similar a la población general, las áreas más afectadas en personas con SD y EA son la amígdala, el hipocampo y las áreas de asociación de los lóbulos frontales, temporales y parietales (Mann, Yates, & Marcyniuk, 1986).

Estudios recientes en los que se comparaba con RM in vivo personas con SD con y sin demencia, y personas de la población general con y sin demencia, se observó que las personas con demencia de los dos grupos presentaban una reducción general del cerebro, especialmente el lóbulo temporal e hipocampo, y un marcado agrandamiento de los ventrículos laterales (Mullins, et al., 2013). No obstante, los dementes con SD presentaban una menor reducción en estructuras temporales mediales que los dementes de la población sin TDI. Los autores parecen entender estas diferencias como una afectación ya previa del volumen cerebral del grupo con SD antes del desarrollo de la EA. A los factores neuropatológicos derivados de esta sobreexpresión génica debe sumársele otro aspecto especialmente relevante, que es el hecho de tener una reserva cognitiva más baja debido al TDI preexistente (Mullins et al., 2013). El término de reserva cerebral o reserva cognitiva hace referencia al esfuerzo que hace el cerebro para compensar de forma activa la degeneración mediante la utilización de redes alternativas a pesar de la histopatología presente (Fazeli, 2010). El volumen cerebral, el número de neuronas y la densidad de conexiones sinápticas van condicionar la capacidad para compensar esa degeneración (López-Higes, Rubio-Valdehita, Prados-Atienza, & Galindo-Fuentes, 2013). Las competencias que va adquiriendo el sujeto a la largo de su proceso de aprendizaje, es decir la reserva cognitiva, va a estar asociada a más neuronas y mayor densidad de conexiones sinápticas (Rodríguez & Sánchez, 2004). En este sentido, existen evidencias de una marcada relación entre la reducción de la aparición de demencia y la presencia de una actividad mental

de alto nivel a lo largo de la vida (Valenzuela & Sachdev, 2009). Se trata pues de un modulador ente los procesos neurodegenerativos y las manifestaciones clínicas del deterioro cognitivo o de la demencia. Variables tales como los años de escolaridad (Stern, 2009) o el nivel de lectura (Soto-Añari, Flores-Valdivia, & Fernández-Guinea, 2013) han sido descritas como variables protectoras.

### **1.3.3. Aspectos neuropsicológicos de las personas adultas con Síndrome de Down**

De todas las funciones cognitivas del adulto con SD, el lenguaje y el aprendizaje junto con la memoria han sido las áreas comúnmente más estudiadas. Desde hace unos años, el estudio de la función ejecutiva ha supuesto un avance importante para entender la relación del fenotipo cognitivo-conductual de las personas con SD, explicando también cierto déficit en capacidades atencionales más complejas. Se acepta que las personas con SD presentan un fenotipo cognitivo caracterizado, en términos generales, por compromiso en la morfosintaxis, en la memoria corto plazo verbal y la memoria explícita de tipo episódico mientras que presentan un mejor desempeño en las tareas relacionadas con memoria corto plazo visual, aprendizaje asociativo y memorias implícitas (Karmiloff-Smith, 2003; Clark & Wilson, 2003; Hodapp & Dykens, 2005). Así mismo los cambios cognitivos observados en el adulto con SD son comunes. A partir de los 40 años el porcentaje de deterioro en tareas neuropsicológicas va a caer un 11% por año (Margallo-Lana, Ballard, Morris, Kay, & Tyrer, 2003). En general se da un patrón selectivo de cambios cognitivos caracterizados por deterioro en la memoria a largo plazo y defectos visuo-constructivos, con una preservación relativa del lenguaje y de la memoria diferida (Haxby, 1989).

#### **1.3.3.1. Lenguaje**

El lenguaje es un concepto muy amplio que, a nivel cognitivo engloba desde la producción del habla, pasando por la repetición, la comprensión hasta la lecto-escritura. Aunque los primeros estudios señalaban que no parecía existir una disociación importante entre la comprensión verbal y la expresión verbal en el adulto con SD (Miller, 1987; Rondal, 1986) tanto la práctica clínica diaria como las recientes investigaciones muestran que esta disociación no es tan marcada como previamente se consideraba. Diversas investigaciones señalan que las personas con SD que muestran una baja capacidad de expresión verbal obtienen también un mal rendimiento en aquellas tareas que evalúan la percepción auditivo-fonológica, el nivel de vocabulario así como también el nivel de comprensión verbal (Pinter, Brown, Eliez, Schmitt, Capone, & Reiss, 2001; Fernández-Olaria & Gràcia, 2013).

La producción del lenguaje oral, especialmente la ininteligibilidad y la falta de fluidez, son dos de los aspectos funcionalmente más alterados. Estas dificultades en aspectos productivos del lenguaje con afectación en los aspectos fonológicos y sintáctico-gramaticales de la adquisición del lenguaje perduran a lo largo de todo el desarrollo de la persona con SD hasta llegar a la edad adulta.

Son varios los factores que pueden afectar al retraso madurativo y al enlentecimiento de esta función. Existen una serie de alteraciones neuroanatomopatológicas en estructuras propias del lenguaje, así como en otras no relacionadas directamente con esta función que consecuentemente van a producir ciertas deficiencias. De entrada ya se parte de unos defectos de audición con pérdidas de 25 a 55 decibelios en la escala de frecuencias del habla, y unas alteraciones anatómicas del cráneo (cavidad bucal pequeña con paladar corto) a la que se une a una macroglosia hipotónica y una disposición anómala con microdontia (dientes pequeños) junto con anomalías estructurales y posición alta de la laringe en el cuello. Anomalías estructurales a parte, la hipoplasia cerebelar que algunos autores han puesto de relieve parece estar relacionada con las dificultades del habla (Pinter, Brown, Eliez, Schmitt, Capone, & Reiss, 2001). La falta de fluidez puede observarse a través de un lenguaje con semiología ininteligible, bradilalia y fluencia entrecortada en forma de disfemia –que suele ser silábica inicial- o bien en forma de silencios. Generalmente se debe a un fenómeno o bien anómico o a la dificultad para encontrar la estructura sintáctica adecuada para formar una frase. La organización gramatical de su lenguaje suele ser pobre. Así las relaciones entre sujeto-verbo, los géneros y los tiempos verbales suelen ser aspectos que les son difíciles. Así las frases acaban siendo pobres desde un punto de vista sintáctico con una baja mediana longitud, generalmente con pocas subordinadas y en tiempo presente (Rondal, 2006).

No hay que olvidar que la función lingüística está íntimamente relacionada con el resto de funciones cognitivas, en especial con la memoria de trabajo y la capacidad de aprendizaje. Las dificultades del lenguaje no están relacionadas sólo con problema perceptivo de simple discriminación auditiva. La dificultad para procesar y retener las representaciones fonológicas de las palabras por parte de los sujetos con dificultades en la expresión lingüística, conduce a señalar la existencia de cierta limitación en el bucle fonoarticulatorio de la memoria de trabajo (Fernández-Olaria & Gràcia, 2013). Ello no sólo explicaría los problemas de comprensión sino también los errores en la repetición. En la comprensión, el mensaje puede ser procesado, pero si éste es demasiado largo o complicado, la manipulación cognitiva necesaria para mantenerlo mientras la persona con SD ejecuta la acción, se encuentra afectada y no se lleva a cabo de

forma correcta. Lo mismo podría ocurrir en la repetición. Es curioso observar como las personas con SD presentan una disecofemia fonológica para la repetición no sólo de logatomos (pseudopalabras como “*sinapo*” o “*sotupi*”) sino también en la repetición de palabras de poca frecuencia de más de dos sílabas. Por el contrario, cuando deben repetir información previamente conocida (aunque vaya más allá de dos sílabas), no les será, en general, tarea complicada (aunque evidentemente se observará el compromiso articulatorio de base). Es básico tener en cuenta este aspecto a la hora de realizar una buena exploración cognitiva y poder extrapolar datos fiables.

### **1.3.3.2. Memoria**

La memoria es un sistema cognitivo complejo que permite aprender, guardar y recuperar episodios, hechos, acontecimientos y habilidades personales y sobre el mundo. Al hablar de memoria, se habla de aprendizaje. Existen diferentes clasificaciones y por tanto distintos tipos de memoria. Una posible clasificación sería en función del tipo de información que se va a adquirir, o según si se trata de una fase de almacenamiento o recuperación de la información, de la persistencia de la información almacenada o del input de entrada, entre otros. Dada la complejidad de la memoria como sistema no unitario, se hace necesario en este trabajo acotar la información. Se deja pues de lado, todo el apartado de memorias implícitas (esto es, priming, condicionamiento clásico y habilidades motoras) y se centra en aquellos aspectos mnésicos más relevantes para poder diferenciar el problema de memoria del envejecimiento vs el deterioro cognitivo.

Una de las alteraciones más firmemente reconocida en el SD es el déficit en la memoria operativa verbal. Aunque en este trabajo la memoria de trabajo se ha incluido dentro del apartado de memoria, cabe recordar que se trata de una actividad con claro componente ejecutivo, y que podría formar parte de la descripción de los procesos ejecutivos. La memoria de trabajo (modelo neurocomputacional que explica cómo trabaja la memoria a corto plazo o memoria inmediata o memoria operativa) es la capacidad para manipular mentalmente la información durante un corto periodo de tiempo. De acuerdo al trabajo inicial de Baddeley (Baddeley, 1999) la memoria de trabajo estaría formada por un sistema ejecutivo central que controla dos subsistemas, el bucle articulatorio verbal o fonológico y la agenda visoespacial. Ha sido difícil a lo largo de las distintas investigaciones, separar las dificultades observadas en la memoria de trabajo en esta población y sus déficits en lenguaje. No obstante es importante señalar, como apuntan algunos autores, que estos déficits en la memoria de trabajo no son

consecuencia de factores periféricos como pueden ser defectos de audición citados anteriormente ni del trastorno puro del habla (Jarrold, Baddeley, & Phillips, 2002). Sin embargo no hay que olvidar que el bucle articulatorio es el componente de la memoria de trabajo que está directamente relacionado con la codificación de los aspectos fonético-articulatorios necesarios para la adquisición de vocabulario, que a su vez tiene relación con todos los aspectos del aprendizaje. La memoria operativa verbal correlaciona también con el desarrollo del lenguaje (Seung & Chapman, 2000; Chapman, Hesketh, & Kistler, 2002).

Es bien conocido que el funcionamiento de la agenda visuo-espacial está por encima del bucle fono-articulatorio en el SD (Frenkel & Bourdin, 2008; Jarrold, Purser, & Brock, 2006.). En otros síndromes de origen genético, como el Síndrome de Williams, el perfil es exactamente el opuesto, con déficit importantes en la agenda visuo-espacial (Wang & Bellugi, 1994). Ante esta dificultad algunos autores consideran que el mal rendimiento observado en la memoria de trabajo podría ser debido a la utilización de pruebas cognitivas basadas única y exclusivamente en el componente verbal (Martin & Saffran, 1997). Otros autores postulan que los déficits en la memoria de trabajo, junto con otras dificultades a nivel ejecutivo, limitan el aprendizaje (Lanfranchi, Cornoldi, & Vianello, 2004). Diferentes investigaciones señalan que el colectivo SD obtiene mayor compromiso en tareas repetición inversa de dígitos en comparación con otras etiologías de DI evaluados con distintos grupos (Jarrold, Baddeley, & Phillips, 2002; Numminen, Service, Ahonen, & Ruoppila, 2001). Es probable que el déficit en la memoria operativa verbal de la población con SD esté vinculado con la disfunción de una red de regiones cerebrales que incluya la corteza frontal (Martin, 2005). Algunos autores han sugerido que los déficits en este tipo de memoria más relacionada con estructuras frontales, parecen ser predictores de las puntuaciones del CI en los adolescentes y jóvenes adultos con SD ( $r > 0,70$ ) (Edgin, Pennington, & Mervis, 2010). Por otra parte, la memoria episódica, aquella memoria que en base a modelos animales y en la literatura obtenida de estudios con humanos es dependiente de estructuras hipocampales, muestra una mayor correlación con la conducta adaptativa (Pennington, Moon, Edgin, Stedron, & Nadel, 2003). El hipocampo, área relacionada con el aprendizaje, es una de las estructuras que aparece citado en la práctica totalidad de los estudios de personas con SD con un volumen significativamente inferior (Carducci et al., 2013 ). La reducción de los volúmenes del hipocampo ya se observa en la edad infantil y continua a lo largo de toda la vida (Carducci et al., 2013). Una reducción significativa del tamaño hipocampal y por tanto con pérdida de funcionalidad producirá interferencias con los diferentes sistemas neuronales aferentes y eferentes, incluyendo estructuras subcorticales.

Otros autores describen déficits en la memoria episódica, tanto a la hora de la codificación como a la hora de la recuperación de la información (Carlesimo, Marotta, & Vicari, 1997). Estos déficits parecen ser hipocampo-dependientes, aunque las alteraciones en otras áreas cerebrales pueden convergir en estas dificultades. Así por ejemplo, los defectos observados en la memoria diferida no sólo se explicarían por estas alteraciones hipocampales relacionadas con la adquisición y el almacenamiento, sino también por otros defectos como las dificultades en la flexibilidad mental, lo que implicará la utilización constante de las mismas estrategias para el aprendizaje y la resolución de nuevos problemas, según algunos autores (Hodapp & Dykens, 2001; Hodapp, 1997; Wishart, 1993).

### **1.3.3.3. Funciones ejecutivas**

Las funciones ejecutivas son un conjunto de actividades mentales complejas necesarias para planificar, organizar, guiar, revisar y evaluar el comportamiento para conseguir un objetivo. Existen dos tipos, las llamadas *cognitivas* (solución de problemas, capacidad de abstracción, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva, planificación...) y *las emocionales o reguladoras de la conducta* (monitorización de la conducta, control inhibitorio, reflexión, juicio moral, introspección, control de impulsos...).

Los primeros estudios que investigaron la presencia de alteraciones en las funciones ejecutivas en adultos con SD no apreciaron disfunción frontal significativa desde un punto de vista neuropsicológico (Pennington, Moon, Edgin, Stedron, & Nadel, 2003). El interés sobre el estado de las funciones ejecutivas en personas con SD surge hace poco tiempo. Varios estudios realizados han descrito la presencia de déficits en diversos componentes ejecutivos, como la ya citada alteración en memoria operativa, pero también en la flexibilidad mental (Lanfranchi, Jerman, Dai, Alberti, & Vianello, 2010; Edgin et al., 2010) y en la capacidad de planificación cuando se comparaba el grupo con SD con controles con TDI emparejados por edad y por habilidad verbal.

Se han hallado evidencias de reducciones en estructuras pre-frontales que explicarían como la hipofrontalidad parece jugar un papel determinante en los déficits cognitivos en SD, especialmente en lo que se refiere a planificación, tendencia a la perseveración y falta de atención (Carducci et al., 2013). Algunos estudios sugieren que la dificultad en las tareas ejecutivas podrían ser edad-dependientes (Das, Divis, Alexander, Parrila, & Naglieri, 1995).

#### **1.3.3.4. Neuropsicología del deterioro cognitivo leve en el Síndrome de Down**

Al igual que la población sin SD, las personas con SD han mostrado un deterioro relacionado con el DCL en otras tareas cognitivas más allá de la memoria. Distintas investigaciones han señalado dificultades en las tareas de organización visuo-espacial (Devenny, Krinsky-McHale, Sersen, & Silverman, 2000), pero también cambios en las funciones ejecutivas (Ball, Holland, Treppner, Watson, & Huppert, 2008), en procesos de atención selectiva (Krinsky-McHale, Devenny, & Kittler, 2008 ) y en memoria de trabajo (Krinsky-McHale, Kittler, Silverman, & Devenny, 2007). Otros identifican cambios de personalidad y conducta que se asocian a la definición del criterio operacional de DCL (Urv, Krinsky-McHale, Zigman, & Silverman, 2007).

Estudios de neuroimagen en personas con DCL y SD han permitido observar altas tasas de metabolismo de glucosa cerebral y disminución del volumen de SG en zonas de la corteza cerebral temporal, incluyendo el parahipocampo/hipocampo, el tálamo, el núcleo caudado y el lóbulo frontal. Estos datos, según los autores, podrían indicar una respuesta del cerebro de tipo compensatorio en estadios tempranos de la enfermedad.

#### **1.3.3.5. Neuropsicología de la EA en el SD**

Los primeros síntomas de la EA en los adultos con SD continúan siendo, hoy en día, los grandes desconocidos. En el SD la funcionalidad cognitiva es más baja que la media de la población normativa, por lo que sus competencias cognitivas están por debajo de la media de la población antes de desarrollar una demencia, lo que obliga a los clínicos a disponer de datos de su propio grupo normativo (es decir, datos normativos para la población con TDI). Estudios longitudinales (Adams & Oliver, 2012) han mostrado una disminución en determinadas funciones cognitivas de predominio ejecutivo similar a la observada en el DCL en población general. Se pone en evidencia que quienes presentan un deterioro cognitivo temprano de predominio disejecutivo, muestran un significativo aumento de las alteraciones conductuales que no son imputables exclusivamente a la disminución de la memoria (Adams & Oliver, 2012) considerándose como uno de los primeros indicadores de demencia en personas con SD.

Atendiendo a la literatura existente, parece que la disfunción ejecutiva ya está presente en la adolescencia, especialmente en el área de memoria de trabajo, capacidad de flexibilidad mental y planificación. Lo que queda ahora en el aire es si esa disfunción cognitiva se acentúa con la edad como fenotipo evolutivo o si se desarrolla manifestándose como una primera señal de alarma del DCL o de la EA.





## **1.4. MARCO TEÓRICO ESTUDIO 3. Discapacidad intelectual de origen genético (II). Síndrome de Prader-Willi**

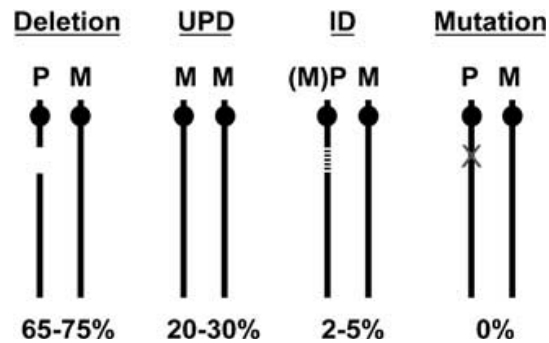
### **1.4.1. Aspectos genéticos**

El síndrome de Prader-Willi (SPW) es un desorden genético que tiene como causa común la pérdida o inactivación de la expresión de los genes en el alelo paterno en el cromosoma 15, en concreto la región cromosómica 15q11-q13. Se estima una incidencia de un caso entre cada 5.000-10.000 niños nacidos vivos, si bien se sospecha de un infradiagnóstico en edades adultas. La expresión del gen es distinta en el alelo paterno y en el materno; en el caso que la falta de expresión de 15q11-q13 provenga del padre aparecerá un SPW, mientras que si la falta de expresión es por parte materna dará lugar a un Síndrome de Angelman. Ambos síndromes cursan con DI, por tanto, la relación de este fragmento con el desarrollo cognitivo del SNC es evidente.

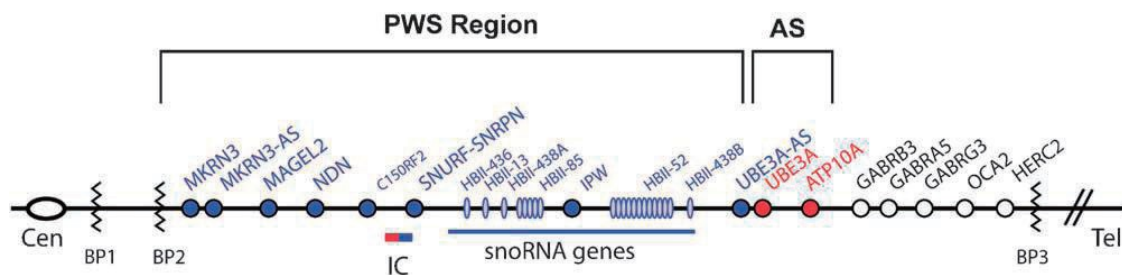
La pérdida de expresión se debe a diferentes mecanismos genéticos:

- Deleción paterna (Del) de la región 15q11q13 [del(15)(q11–q13)]. Se da en el 65-75% de los casos. Existen dos tipos de Del en función de los puntos de ruptura (conocidos como Break Points, BP): Del I que incluye la región entre BP1- BP3 (unos 6 MB aprox.) y la Del II que incluye una pérdida de unos 5,3 MB entre BP2- BP3.
- Disomía uniparental materna (mUPD) 15 [upd(15)mat]. Presenta una frecuencia aproximada entre el 20-30% de los casos. Implica la herencia de dos cromosomas 15 de la madre y ninguno del padre. No hay pérdida del material génico.
- Defectos de impronta genómica. Aparece en el 1-3% de los casos e implica la herencia de un cromosoma 15 paterno con impronta materna. Tampoco hay pérdida de material genético.
- Reorganización cromosómica de la región 15q11-q13 (<1% del total de casos).

En cuanto al riesgo de recurrencia para cada uno de ellos, se establece que en el caso de la Del y la mUPD el riesgo de recurrencia es bajo, inferior al 1%. En el caso de impronta el riesgo de recurrencia es más variable (entre <1% y el 50%) en función si los casos son esporádicos o familiares (la mayoría corresponden a casos esporádicos). En las reorganizaciones cromosómicas se estima un riesgo entre el 5-50% (si el progenitor presenta una reorganización parental equilibrada y en función del tipo de reorganización) (Soo-Jeong, 2012).



**Figura 1.3.** Causas moleculares del SPW y frecuencias: Delección (deletion), disomía uniparental materna (UPD), impronta genética (ID) y reorganización cromosómica (mutation) (Cassidy et al., 2009)



**Figura 1.4.** Resumen del mapa genético y la expresión de la región 15q11-q13. Se distingue a la izquierda la región correspondiente a la expresión paterna (responsable del SPW) y a la derecha la región materna (responsable del Síndrome de Angelman). Del I se extiende desde BP1 a BP3 y Del II a BP3 (Cassidy et al., 2009).

Esta región 15q11.2–q13 es una región compleja que incluye un grupo de genes que se regulan de acuerdo al mecanismo de impronta genómica (mecanismo por el cual ciertos genes o grupos de genes quedan modificadas de forma diferente según sean heredados del padre o de la madre) y otros que no (*“imprinted”* y *“non-imprinted”*). Como se observa en la figura (Figura 1.4), esta región se divide en 4 zonas distintas:

- Una zona proximal *“non-imprinted”* entre BP1-BP2 y que por lo tanto presenta expresión de genes biparental.
- Una zona donde sólo se expresan las copias de origen paterno (centrales en la figura) y que por el mecanismo de impronta genómica controla la inactivación de los siguientes genes: MKRN3, MAGEL2, NECDIN, C15ORF2 y SNRPN (que es la región más compleja con

el locus SNORD116 que parece ser el mayor responsable para la constitución del fenotipo de SPW (Smith, Purmann, Walters, Ellis, Holder, & Van Haelst, 2009; Runte, Varon, Horn, Horsthemke, & Buiting, 2005; Sahoo, del Gaudio, German, Shinawi, Peters, & RE, 2008). En esta zona existe también un cluster de repeticiones de los genes snoRNA (HBII-436, HBII-13, HBII-438, HBII-85 y HBII-52).

- Una zona, que contiene los genes UBE3A y ATP10A, relacionados con el Síndrome de Angelman y que presentan únicamente expresión materna. Por ello esta zona es conocida como zona “zona SA” (zona Síndrome de Angelman).
- Y por último una región distal y de nuevo non-imprinted donde se hallan desde genes receptores de GABA, hasta el gen del albinismo tipo 2 (OCA2) –lo que explicará algunos fenotipos físicos albinos en los chicos con SPW- o el gen HERC2 (cuya función, relacionada con el SPW es todavía poco conocida) (Cassidy & Driscoll, 2009)

#### **1.4.2. Manifestaciones médico-clínicas**

El patrón del SPW incluye diferentes manifestaciones que engloban un fenotipo característico. El primer signo clínico con gran relevancia para el cribaje de este síndrome es la hipotonía neonatal, que ya se puede intuir por pocos movimientos fetales durante el embarazo. Los partos suelen ser distócicos, con alta frecuencia de nalgas. Existe un mayor riesgo de parto prematuro en el genotipo mUPD respecto al genotipo Del (Dudley & Muscatelli, 2007). La talla y el peso suelen ser bajos al nacimiento, acompañándose de una velocidad de crecimiento enlentecida que compromete la talla final adulta (Butler & Meaney, 1991). La hipotonía afecta a la nuca y al tronco, incrementando las dificultades de alimentación. Los bebés con SPW se caracterizan por dificultades en la succión (y por tanto con importante compromiso para el aumento de peso); no son raros los casos de niños con SPW que precisan sonda nasogástrica para sus primeros meses de alimentación. A esta característica se le une un bebé poco movido, con un llanto débil característico y un temperamento afable y social. En los años siguientes, el tono mejora progresivamente, pero siempre en el contexto de una hipotonía generalizada. Esta hipotonía aunque mejora, persiste toda la vida de forma leve a moderada. Entre el 30-80% de personas con SPW presentarán escoliosis progresiva, de tipo curva C-larga asociado a la escasa masa magra truncal e hipotonía concomitante (la prevalencia en la población general de un 2-3%) (Stephenson, 1980). Así, hasta un 80% de los pacientes mayores de 10 años de edad con SPW presentaran una escoliosis de más de 10º y en el 15-20% de ellos, ésta será significativa (de Lind van Wijngaarden, de Klerk, Festen, & Hokken-Kolega, 2008).

Los rasgos dismórficos también están presentes y con variación a lo largo de los años. En general, en este contexto de talla baja presentan un diámetro craneal reducido, con una dolicocefalia y diámetro bitemporal estrecho. Los ojos en epicantus. Su boca es triangular (labio superior delgado y las comisuras hacia abajo); este último signo puede difuminarse al hacerse adulto coincidiendo con el incremento de peso. La saliva será espesa durante toda la vida, lo que les va a dificultar también la articulación de las palabras y les llevará problemas odontológicos. La braquidactilia y los dedos en forma de cono tanto en manos como en pies pequeños (acromicria) son frecuentes. Incluso en aquellos casos de tamaño normal, la parte lateral de las manos e interna de las piernas es recta, careciendo de la curvatura normal. Este rasgo los hará más inestables en la marcha y aumentará el riesgo de caídas y contusiones. Las anomalías oculares como el estrabismo (>50%) o la miopía son frecuentes. La hipopigmentación de la piel y del cabello es marcada en comparación a sus familiares directos (especialmente en las deleciones) (Aughton & Cassidy, 1990).

El hipogonadismo como signo del desarrollo sexual incompleto suele estar presente desde el nacimiento. Las personas con SPW presentan principalmente un hipogonadismo de tipo hipogonadotrópico. El hipogonadismo causa un desarrollo puberal incompleto y retardado y en ocasiones con desorden puberal. En ambos sexos se detectarán niveles bajos de hormonas sexuales, ya sea testosterona o estrógenos, así como de hormona folicular estimulante (FSH) y lutinizante (LH) (Crino, Schiaffini, & Ciampalini, 2003). En un estudio reciente se describieron las siguientes alteraciones sexuales en el SPW: criptorquidia (100%), testes pequeños (76%) e hipoplasia escrotal (69%) en varones. Por otra parte en mujeres se constata una hipoplasia de clítoris o labios menores (76%), amenorrea primaria (56%) y menarquia espontánea a partir de los 15 años (44%). En ambos sexos se da una pubarquia prematura (14%) y pubertad precoz (3.6% de los casos). En general el desarrollo puberal va a ser incompleto y la mayor parte de las mujeres van a ser infértiles aunque se han descritos casos puntuales de mujeres fértiles (Akefeldt, Tornhage, & Gillberg, 1999; Schulze, Mogensen, Hamborg-Petersen, Graem, Ostergaard, & Brondum-Nielsen, 2001). El tratamiento con esteroides sexuales durante la adolescencia y en la edad adulta es frecuente y su objetivo es completar el desarrollo puberal, mejorar la masa muscular y por lo tanto el tono muscular y finalmente para preservar la masa ósea. Si no se realiza tratamiento hormonal sustitutivo, y relacionado con la deficiencia de hormonas sexuales, la densidad mineral ósea puede disminuir a lo largo de los años, aumentando la presencia de osteopenia u osteoporosis. Esto, junto con la hipotonía muscular aumenta el riesgo de caídas frecuentes y de fracturas óseas. Por este motivo, y de forma preventiva, la mayoría de pacientes con SPW, además del tratamiento con hormonas sexuales,

también se tratan con calcio y vitamina D.

En el SPW, además del hipogonadismo, también existen otras alteraciones hormonales, como son el déficit en la secreción de hormona de crecimiento (GH), las disfunciones en la oxitocina y el exceso de la hormona que produce hambre, la ghrelina. Aunque en muchas investigaciones incluyen la hiperfagia como problema endocrinológico, en esta tesis se considera que el grave problema de la hiperfagia junto con la falta de saciedad, afecta varios sistemas neurales y que va más allá de un problema puramente endocrinológico, por lo que no se trata en este punto (Puyol et al., 2015).

Los datos que apoyan la existencia de un déficit en la GH son varios, tales como las respuestas patológicas a los tests de estimulación de la GH o de la GHRH-piridostigmina cuando se comparan con controles obesos. También se han observado niveles bajos del factor I insulínico de crecimiento (IGF-I) o la mejora en la velocidad de crecimiento tras iniciar el tratamiento con GH. La presencia de acromicria también ha sido referida como ejemplo de déficit en GH (Buman, Ritzén, & Lindaren, 2001; Eiholzer, Bachmann, & Allemann, 2000). El tratamiento con esta hormona es la intervención terapéutica farmacológica más importante cuyos beneficios, cognitivos incluidos, han sido reflejados en diversas investigaciones (Angulo, Castro-Magana, Lamerson, Arguello, Accacha, & Khan, 2007; Höybye, 2007).

La presencia de obesidad con sus respectivas complicaciones, se inicia entre los 2-3 años de edad y se relaciona con la aparición de la conducta hiperfágica (Miller et al., 2011; Zipf & Berntson, 1987; Holland, Treasure, Coskeran, & Dallow, 1995). A partir de entonces el tema del exceso de apetito, el hambre insaciable y una demora en la saciedad van a ser la cara más visible del amplio abanico de problemas que presentan estas personas (Holland, Whittington, & Hinton, 2003; Lindgren, Barkeling, Hägg, Ritzén, Marcus, & Rössner, 2000). El control externo por mantener a raya la obesidad y las conductas asociadas a la búsqueda de comida pasan a ser el centro de la persona con SPW y de su familia. Estas personas tienden a consumir enormes cantidades de comida, con una preocupación excesiva por la ingesta, sin tener en cuenta su sabor o calidad (pueden consumir sustancias en mal estado, otras con olores o sabores a comida, por ejemplo suavizante de melocotón, etc.). Este apetito insaciable les puede llevar a robar y esconder los alimentos y suelen reaccionar con agresividad o tener rabietas cuando sus intentos de conseguir comida son frustrados. Generalmente este aspecto empeora con la edad. La grasa se acumula, especialmente en tronco y en la región proximal de las extremidades. La obesidad grave puede acentuar las alteraciones respiratorias relacionadas con la escoliosis, la hipotonía y

contribuir a la falta de agilidad y movilidad con lo que puede traducirse en un empeoramiento de la osteoporosis. También puede dar lugar a complicaciones clínicas como intolerancia a la glucosa o la aparición de diabetes mellitus tipo 2. Ésta suele aparecer a los 20 años y se da en un 25% de la personas con SPW (Whittington, Holland, Boer, Clarke, & Webb, 2002). Las complicaciones de la obesidad, especialmente las complicaciones cardio-vasculares son la causa más importantes de morbilidad y mortalidad en adultos > 30 años ,porcentajes que varían entre 3-7% (Whittington, Holland, Webb, Butler, Clarke, & Boer, 2001). En niños, en cambio, la primera causa de mortalidad serán los problemas respiratorios (Schrandt-Stumpel, Curfs, Sastrowijoto, Cassidy, Schrandt, & Fryns, 2004; Vogels, Matthijs, Legius, Devriendt, & Fryns, 2003; Nagai et al., 2005).

### **1.4.3. Conducta hiperfágica**

De todas las características que presenta el síndrome, la preocupación por la comida y el hambre insaciable son las características distintivas del SPW pudiendo llegar al extremo de buscar comida en basuras (pueden llegar a comer sustancias no comestibles), robar comida o dinero así como someterse a situaciones de alta vulnerabilidad para conseguir comida (Clarke & Boer, 1998). En la actualidad, todavía se desconoce el mecanismo exacto por el cuál estas personas padecen esta hiperfagia exagerada. Durante muchos años este problema se ha relacionado con una alteración hipotálmica principalmente a nivel del núcleo arcuato, que supuestamente les lleva a una situación de no-saciedad y a la búsqueda incesante de comida. Últimamente las investigaciones se han centrado en estudiar la afectación de algunas hormonas gastrointestinales, relacionadas con el hambre y la saciedad, que atraviesan la barrera hematoencefálica y actúan a nivel hipotalámico (Giménez-Palop et al., 2007). En el núcleo arcuato del hipotálamo, existen dos grupos neuronales bien diferenciados: el primer grupo consta de las neuronas productoras de neuropéptido Y (NPY) que junto con el agouti related peptide (AGRP) son las responsables de estimular la ingesta. El segundo grupo, está formado por neuronas productoras de proopiomelancortina (POMC) y cocaine-and amphetamine- regulated transcript (CART), que producen el efecto contrario, inhiben la ingesta. Dada la complejidad de los mecanismos del hambre y de la saciedad y que el tema no es objeto de esta tesis, se remite para más información a una revisión exhaustiva (Caixàs & Giménez-Palop, 2008). Todas estas neuronas son moduladas por señales periféricas procedentes del tracto gastrointestinal. Así por ejemplo la ghrelina actúa a través de la estimulación de las neuronas productoras de NPY, motivo por el cuál produce hambre. Otras hormonas como la insulina y la leptina inhiben las neuronas productoras de NPY/AGRP, entre otros mecanismos, contribuyendo a la saciedad. A

nivel fisiológico, concentraciones elevadas de ghrelina sirven de señal para iniciar la ingesta. De la misma manera, una vez realizada la ingesta, los niveles de esta hormona descienden para parar la búsqueda e ingesta de más comida. Los pacientes con SPW son el único modelo de obesidad que cursa con valores elevados de ghrelina y que disminuyen menos de lo que cabría esperar tras la ingesta, lo que podría hacer pensar que ésta es la causa de la hiperfagia exagerada. No obstante, distintos estudios en SPW (Goldstone, 2012) han observado que el hecho de inhibir la ghrelina con otra hormona (somatostatina por ejemplo), no provoca una disminución del hambre. Por tanto, se postula que la hiperghrelinemia no es el único mecanismo que contribuye a la hiperfagia o falta de saciedad en el SPW. Otras hormonas como leptina e insulina tampoco parecen candidatas a la explicación de la hiperfagia (Goldstone, Brynes, Thomas, Bell, Frost, & Holland, 2002). Además en estudios post mortem de personas con SPW, no se ha podido comprobar ninguna alteración en las neuronas NPY/AGRP y POMC/CART (Goldstone, Unmehopa, Bloom, & Swaab, 2002).

Con el intento de explicar el mecanismo de la hiperfagia exagerada en el SPW, en los últimos años se ha ampliado el foco de estudio hacia circuitos neuronales fuera del núcleo arcuato del hipotálamo pero también relacionados con la ingesta. Algunos autores han estudiado patrones de comportamiento o conducta relacionados con la búsqueda incesante de comida (Jáuregui et al., 2007) mientras que otros se centran en los sistemas de recompensa –enfaticando en estructuras mediales como la amígdala u otras como el córtex orbitofrontal- (Hinton, 2006) o bien ambos sistemas neuroanatómicos (Shapira, Lessig, He, James, Driscoll & Liu, 2005; Dimitropoulos & Schultz, 2008), como también enfaticando en la estructura neural y funcional del hipotálamo ventromedial y lateral (Swaab, Purba & Hofman, 1995; Lucignani et al., 2004). Varias investigaciones utilizando neuroimagen funcional (fMRI o PET) han estudiado la activación de los circuitos neurales en el SPW mientras perciben estímulos de imágenes (comestibles, no comestibles, hipo e hipercalóricas). Estas investigaciones señalan una activación aberrante anormal en los circuitos neurales especialmente durante la fase de hambre, y en concreto delante de comida hipercalórica (Hinton et al., 2006).

De forma paulatina los trabajos arrojan datos sobre el papel que juegan determinadas estructuras como el ya estudiado hipotálamo, aunque el foco de interés se va desplazando también a otras regiones cerebrales asociadas a saciedad, tales como la ínsula, el córtex prefrontal ventromedial y el núcleo acumbens (Shapira, Lessig, He, James, Driscoll & Liu, 2005) mostrando además una hiperactivación en otras estructuras amigdalares y en el giro parahipocampal y medial (Holsen et al., 2006). Otros estudios de neuroimagen realizados han

mostrado alguna alteración en estructuras parenquimatosas frontobasales. Estos estudios incluyen desde investigaciones de activación cerebral en respuesta a la presencia de imágenes de estímulos de alimentos (Miller et al., 2007; Shapira, 2005), a otros que miden el volumen tisular (Honea et al., 2012 ), otros que evalúan los parámetros de conectividad anatómica (Yamada, Matsuzawa, Uchiyama, Kwee, & Nakada, 2006 ) o las investigaciones sobre el metabolismo de la glucosa (Kim et al., 2006).

En cuanto a subgrupos genéticos, se postula que las personas con Del presentan una disminución en el comportamiento de inhibición para la comida, mientras las personas con mUPD son en general más capaces de mantener el control cognitivo sobre los impulsos de la comida (Butler, Bittel, Kibiryeve, Talebizadeh & Thompson, 2004; Dykens & Roof, 2008; Woodcock, Oliver & Humphreys, 2009).

En resumen, existen datos que sugieren un patrón de activación de los circuitos neurales de saciedad o motivación para la comida que es anormal en pacientes con SPW. Además, estos datos sugieren que la activación observada es independiente de los estados fisiológicos de hambre o saciedad. En conjunto, los estudios ponen en evidencia sobretodo alteraciones a nivel de saciedad, pero las alteraciones a nivel del circuito del hambre, están todavía por aclarar.

#### **1.4.4. Aspectos neuropsicológicos de las personas con Síndrome de Prader-Willi**

Las personas con SPW han sido variablemente descritas como personas con “discapacidad intelectual de niveles leves a moderados”, pasando por personas “con inteligencia normal”, “con dificultades de aprendizaje”, “con características cognitivas débiles”, “con buenas habilidades lectoras” o “con debilidad en habilidades aritméticas”.

En la literatura, se pueden encontrar estudios en los que se reporta una distribución casi normal con un CI total alrededor de 60 (Whittington, Holland, Webb, Butler, Clarke, & Boer, 2004). Otros estudios recogen una amplia dispersión en el funcionamiento intelectual con un nivel de DI que oscila entre la DI leve y moderada, añadiendo que más de un 25% de la muestra presenta un funcionamiento normal o límite (Gross-Tsur, Maclean, Butler, Zarcone, & Shalev, 2001; Milner, Craig, & Thompston, 2005; Semenza, Pignatti, & Bertella, 2008). Otros autores han aportado puntuaciones similares o incluso superiores sólo cuando se trata del CI Manipulativo (CIM) (Curfs & Fryns, 1992). Existen otros estudios en los que se obtienen puntuaciones medias más bajas, alrededor de 50, con un solo paciente sobre una muestra de dieciocho con una puntuación >70 (Shu, Chien, Wu, Tsai, & Yih, 2007). En el estudio de Copet y colaboradores



(2010) los autores evaluaron las alteraciones cognitivas en una cohorte de 99 adultos con el diagnóstico genéticamente confirmado de SPW y compararon los resultados con sus genotipos. Todos los participantes fueron evaluados con el mismo test (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-III) por el mismo psicólogo y en idénticas condiciones. Para la totalidad de la muestra, las puntuaciones obtenidas en el CI Total (CIT), el CIM y el CI Verbal (CIV) indicaron un déficit global en las capacidades intelectuales ligeramente inferior al observado en la mayoría de investigaciones anteriormente citadas. Las discrepancias entre los estudios podrían ser debido a las dificultades derivadas de los tamaños muestrales, a los criterios de inclusión de los participantes (algunos de ellos con fenotipo físico de SPW pero sin estudio genético realizado) y/o a los diferentes métodos de evaluación utilizados para la obtención del CI.

Por otra parte, se han descrito diferencias en cuanto a las características cognitivas y conductuales en función del genotipo (Whittington et al., 2004). Los mecanismos por los cuales se producen dichas diferencias siguen siendo poco claros en la actualidad. Se ha observado que las personas con el genotipo Del presentan unas mejores puntuaciones en el CIM, mientras que el grupo con mUPD puntúan mejor en el CIV (Dykens, Hodapp, Walsh, & Nash, 1992; Bertella, Girelli, Grugni, Marchi, Molinari, & Semenza, 2005).

Varios estudios han demostrado que el grado de DI no depende de la edad, del sexo ni del índice de masa corporal (Copet et al., 2010; Dykens et al., 1992). Curfs y Fryns (1992) resumieron los datos de 57 estudios seleccionados, con el fin de describir la distribución del grado de DI en pacientes con SPW, especialmente en relación a la edad y al sexo. Los criterios de selección fueron un diagnóstico clínico de SPW y unos valores de inteligencia clasificables acorde a las guías AAMD (Grossman, 1983). Observaron que la mayoría de personas con SPW estaban incluidos en el rango de DI límite a moderada y sólo un 5% aproximadamente no mostraban TDI. En el metanálisis mencionado tampoco se hallaron correlaciones ni con la edad ni con el sexo. Respecto a la distribución de la inteligencia en función de la variable género, observaron mayor prevalencia de sexo femenino para el grupo con DI leve.

Lukoshe y colaboradores (2014) fueron los primeros que investigaron la conectividad cortical en personas con SPW. De acuerdo a publicaciones anteriores en las que se compararon personas con SPW y personas con TDI sin diagnóstico genético (Roof, Stone, MacLaeen, Feurer, Thompson, & Butler, 2000; Zhang, Zhou, & Yu, 2010) los autores esperaban, en primer lugar, hallar menor conectividad cortical en el grupo de SPW respecto de su grupo normativo cronológico y en segundo lugar, hallar diferentes patrones de corticalización en función del

subtipo de etiología genética (Lukoshe, White, Schmid, van der Lugt, & Hokken-Koelafa, 2013). Los resultados mostraron una menor conectividad frontal, temporal y parietal cuando se compararon con controles sanos, pero esta diferencia era independiente de su genotipo.

En líneas generales, se considera que las personas con SPW presentan una serie de fortalezas y debilidades cognitivas (Whittington et al., 2004; Curfs et al., 1992; Curfs, Hoondert, van Lieshout, & Fryns, 1995; Bertella et al., 2005; State & Dykens, 2000; Dykens, 2002; Koenig, Klin, & Shultz, 2004; Jauregi et al., 2007). No obstante no existe unanimidad a la hora de describir la presencia de un perfil cognitivo específico para la población adulta. De tal forma, no parece existir un acuerdo en cuáles son esas áreas más afectadas y cuáles menos deficitarias.

Por un lado, parece aceptada la idea de la existencia de una serie de puntos fuertes como son el procesamiento cognitivo simultáneo, la memoria a largo plazo y una buena comprensión lectora. Hasta hace pocos años entre los puntos fuertes destacaban las habilidades visuoespaciales y visuoespaciales (Gabel, Tarter, Gavalier, Golden, Hegedus, & Maier, 1986). No obstante en los últimos años estos resultados empiezan a mostrarse contradictorios. De siempre se ha definido que las personas con SPW son expertas en el montaje de rompecabezas (Dykens, 2002; Holm, et al., 1993). Sin embargo, las razones por las que tienen estas habilidades siguen sin ser claras, aunque los autores lo relacionan con un buen repertorio en habilidades visuoespaciales. Por otra parte, investigaciones más recientes hipotetizan que las personas con SPW pueden sentirse más fascinadas por el montaje de puzles y rompecabezas, acumulando más experiencia cuando se comparan con otras personas con TDI. Así pues se señala la posibilidad de un sesgo en las primeras investigaciones, postulando que el aumento de la exposición mejora la actuación y el rendimiento (Rosner, Hodapp, Fidler, Sagun, & Dykens, 2004; Sellinger, Dykens, & Hodapp, 2006). Otros autores sugieren que la estrategia de construcción de rompecabezas puede estar relacionada con ciertos síntomas compulsivos ya descritos en las personas con SPW en especial la necesidad de precisión, de exactitud y en hacer las cosas a la perfección con un componente perseverativo a la hora de realizar una tarea (Dykens, Leckman, & Cassidy, 1996). En el estudio de Verdine y colaboradores (2008) compararon el rendimiento en las habilidades visuoespaciales y las estrategias en la realización de rompecabezas en 26 personas con SPW emparejadas con 26 controles sanos de la misma edad cronológica, mediante una batería de pruebas que englobaba los tres mayores componentes de la habilidad visuoespacial: *percepción espacial* (percibir con precisión una relación espacial respecto a la orientación del propio cuerpo), *rotación mental* (girar o reorientar mentalmente un objeto) y *visualización espacial* (pruebas de figuras con papel u origami) (Verdine, Troseth, Hodapp, &

Dykens, 2008). Observaron que el grupo SPW no mostraba una mayor capacidad visuoespacial que ayudara a explicar su habilidad con los rompecabezas cuando se comparaba con un grupo control sano. Ante estos resultados, los autores sugerían la necesidad de replantear si la capacidad visuoespacial es una verdadera fortaleza cognitiva del SPW y si es la responsable de las habilidades inusuales en el montaje de rompecabezas mostrado por algunos individuos.

Por otro lado, como puntos débiles en su perfil cognitivo destacan un pobre procesamiento secuencial, dificultad para el procesamiento auditivo, alteración en las funciones ejecutivas (control de impulsos y perseveración), frágil metacognición (dificultades de abstracción), serios déficits en habilidades sociales y afectación del lenguaje expresivo.

Los trabajos de Gabel y colaboradores (1986) y de Warren y Hunt (1981), han mostrado marcadas dificultades en la capacidad de memoria de trabajo. Por otra parte es bien conocido el papel de la memoria de trabajo en la adquisición de las habilidades aritméticas (Geary, 1990; 1993). En este sentido, las dificultades en el aprendizaje de las matemáticas encontradas sistemáticamente en el SPW pueden verse afectadas por el compromiso de esta modalidad de memoria (Lupi, 198; Dykens et al., 1992; Hodapp, Walsh, & Nash, 1992; Roof et al., 2000; Holm, 1981; Cassidy, 1997). Bertella y otros (2005) investigaron las habilidades matemáticas en el SPW comparados con sujetos con TDI emparejados en función de su nivel de CI. Dos fueron los resultados a destacar en este estudio: el primero de ellos fue la confirmación de las dificultades en esta área; el segundo, permitió revelar que un nivel bajo de CI no parece ser la única explicación del déficit observado en las habilidades matemáticas.

Pocos estudios han evaluado la función ejecutiva en el SPW. Walley y Donaldson (2005) estudiaron 18 adultos con SPW y un grupo de 15 controles emparejados por edad y habilidad verbal (utilizando el subtest de vocabulario y similitudes del WAIS-R). Se administraron varias pruebas para evaluar la función ejecutiva, en los que se incluían subtests de planificación, iniciación conductual y la inhibición de respuestas. En los resultados no se encontraron diferencias en el rendimiento de la función ejecutiva en comparación al grupo control. No obstante, cuando Jáuregui y colaboradores (2007) evaluaron la función ejecutiva utilizando medidas similares (*fluencia verbal semántica, Trail Making Test, Wisconsin Card Sorting Test*) y la compararon con un grupo control de la población general emparejado por edad cronológica, encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en todas las medidas utilizadas, refiriendo la presencia de un importante síndrome disejecutivo. El objetivo del estudio de Chevalère y colegas (2013) era confirmar la presencia del déficit ejecutivo publicado por

diferentes autores. Observaron que la mayoría de resultados en las tareas de disfunción ejecutiva estaban altamente correlacionados con las puntuaciones obtenidas en el CIT y el CIV, pero no con el CIM, postulando que los déficits en la función ejecutiva en el SPW no son totalmente atribuibles al propio TDI en sí.

Con respecto a las diferencias cognitivas a nivel ejecutivo entre los distintos genotipos, los resultados del artículo anteriormente citado, mostraron que las puntuaciones del Behavioural Assessment of the Dysexecutive Síndrome (BADs) (Wilson et al., 2003) tendían a diferir entre los subgrupos Del y mUPD en dos de las seis pruebas. Éstas eran el *Rule Shift Card* (examina la habilidad de cambiar de una regla simple para responder a otra más compleja) y el *Zoo Map* (examina la habilidad de planear una ruta). El subgrupo de mUPD realizó peor ambas tareas, lo que sugiere que las habilidades cognitivas están afectadas de forma diferente en función del genotipo, tal y como se hipotetiza en otras investigaciones (Copet et al., 2009).

No se han hallado investigaciones publicadas sobre funciones prácticas en el SPW; en la mayoría de investigaciones se atribuyen los defectos motores a problemas relacionados con el índice de masa corporal y su relación con el funcionamiento neuromuscular (Reus, Zwarts, van Vlimmeren, Willemsen, Otten, & Nijhuis-van der Sanden, 2011). Pocos son los estudios que apuntan a una alteración de estructuras relacionadas con el córtex motor (Civardi, Vicentini, Grugni, & Cantello, 2004).

#### **1.4.5. Fenotipo psiquiátrico/conductual**

El SPW es una población que presenta un alto riesgo para la aparición de problemas psiquiátricos (Boer, Holland, Whittington, Butler, Webb, & Clarke, 2002) y clásicamente se ha relacionado el SPW con un amplio grupo de alteraciones conductuales y emocionales. Es conocida la mayor prevalencia de trastornos de tipo psicótico (20%) y de tipo afectivo (20%). Le siguen el trastorno de ansiedad generalizada (20%) y las fobias (10%). Los últimos estudios señalan la alta prevalencia del Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC) (Vogels, Matthijs, Legius, Devriendt, & Fryns, 2003; Cooper, Smiley, Morrison, Williamson, & Allan, 2007)

En cuanto a la presencia de sintomatología psicótica, las investigaciones muestran que las personas con mUPD tienen mayor posibilidad de presentar cuadros psicóticos cuando se comparan con las grupo Del (Boer, Holland, Whittington, Butler, Webb, & Clarke, 2002; Vogels, Matthijs, Legius, Devriendt, & Fryns, 2003). La edad de debut del cuadro psicótico se manifiesta entre los 13-19 años (Vogels, Matthijs, Legius, Devriendt, & Fryns, 2003). No obstante existe un

manuscrito en el que se describen dos niños con mUPD con debut de cuadro psicótico a los 8 años de edad (Collin, Vogels, & Curfs, 2005). La prevalencia de cuadros psicóticos en la SPW presenta resultados claramente dispares. Algunos estudios (Boer, Holland, Whittington, Butler, Webb, & Clarke, 2002), hallaron una prevalencia del 100% de frecuencia de cuadro psicóticos los adultos con SPW; en otros estudio la prevalencia se mueve entre 13% y 62% en adultos con mUPD, y del 13% para la Del (Sinnema et al., 2011; Soni et al., 2007). En un estudio reciente (Lo, Collin, & Hokken-Koelega, 2015) en el que realizaron el seguimiento durante dos años de 61 niños con SPW (media de edad 11.8 años), ninguno desarrolló cuadros psicóticos, excepto dos que ya fueron incluidos en el estudio con un diagnóstico previo de esquizofrenia. Con respecto a los trastornos del estado de ánimo, se estima una prevalencia del 12% en adultos con SPW, muchas veces combinado con sintomatología psicótica (Sinnema et al., 2011; Soni et al., 2007). Algunos estudio han señalado la mayor prevalencia de depresión psicótica en personas con SPW por Del que por mUPD (Sinnema et al., 2011).

Con referencia al trastorno bipolar, la incidencia de todas las variantes de este trastorno parece ser mayor de lo esperado y puede indicar una cierta predisposición al trastorno bipolar entre las personas con SPW. Los individuos con mUPD pueden ser más vulnerables al trastorno bipolar tipo I y la incidencia puede aumentar con la edad. Suele aparecer de forma precoz, incluso antes de los 10 años de vida. Los cambios de humor suelen ser rápidos, por lo general más de cuatro episodios de tristeza o de euforia al año (Whittington & Holland, 2004). En un reciente trabajo (Novell et al., en prensa) los autores sugieren que el trastorno mental más prevalente en las personas con SPW es el TOC. Así, un 70% presenta características de TOC de predominio compulsivo sin que se observen diferencias entre mUPD o DEL. Estos resultados están en consonancia con otras publicaciones (Clarke, Boer, Whittington, Holland, Butler, & Webb, 2002; Dimitropoulos, Blackford, Walden, & Thompson, 2006).

Se observa pues que, mientras las descripciones del niño con SPW hasta 3-4 años giran entorno a los problemas motores y de alimentación, a partir de la edad escolar y hasta la época adulta, la descripción se centra mucho más (hiperfagia a parte), en los problemas psiquiátricos referidos anteriormente y a las alteraciones conductuales. Estas alteraciones generan unos niveles de sobrecarga emocional en las familias de personas con SPW muy altos si lo comparamos con otras causas de TDI (Hodapp, Dykens, & Masino, 1997). Entre un 70-90% de personas con SPW manifestarán las primeras alteraciones conductuales a partir de los 4-5 años (Kyu, 2011).

El estallido conductual de las personas con SPW recibe el nombre de “*tantrum*”, con un ciclo conductual definido en la mayoría de los casos. La duración de los episodios es variable, pero puede incluso llegar a durar horas. La evolución conductual se caracteriza por unos primeros años (hasta edad pre-escolar) en que muestran una conducta afable, colaboradora, mostrándose risueños y contentos en su entorno aunque con cierta letargia -relacionada con la hipotonía-. A partir de los 5 años aproximadamente hasta la pre-adolescencia, la conducta del bebé hasta ahora afectuosa, pasa a ser más rígida e inflexible. Esta rigidez junto con el incremento de pensamientos perseverativos suele precipitar la pérdida de control emocional (pasando de lloros a chillidos y viceversa) hasta poder manifestar conductas agresivas (bien sea contra ellos mismos o contra otros). Las dificultades de integración social en entornos normativos empiezan a hacerse evidentes. Una vez llegada la adolescencia se les describe conductualmente como caprichosos, manipuladores, tercos, obstinados, pudiendo aparecer (o incrementándose) las conductas de hurto -generalmente relacionadas con la comida o con dinero para poder comprarla- (Holm et al., 1993). La presencia de pensamientos y verbalizaciones perseverativas se incrementan, y junto con ello, las dificultades para marcar los límites cada vez se hacen más evidentes. Estas verbalizaciones repetitivas suelen ser conductas poco toleradas por el entorno (son molestas para la persona que las escucha, suelen aparecer cuando se les ha negado algo y mantienen durante horas un tema que debería estar zanjado y que puede acabar en explosión conductual). En la adolescencia, y generalmente unido al hecho que la mayoría de ellos continúan sus estudios en entornos normalizados, van a observarse un aumento de los niveles de desadaptación en el contexto de una interacción social pobre. Esto actúa como factor de vulnerabilidad a la aparición de los trastornos de conducta o para la aparición de cuadros depresivos citados anteriormente. En los adultos, las alteraciones conductuales persisten y con ello los bajos niveles de frustración por desadaptación social junto con sentimientos de inutilidad. En la literatura, en un intento de organizar las distintas manifestaciones conductuales, se agrupa la conducta de los adultos en tres categorías: el trastorno disocial y opositor, los trastornos de ansiedad y los adultos con trastornos facticios. No hay casos descritos de personas con SPW envejecidas. Como se ha señalado anteriormente, los exitus se dan en edades jóvenes.

## **Objetivos e hipótesis**

---





## 2. OBJETIVOS GENERALES

### 2.1. ESTUDIO 1 : CREACIÓN DEL TEST BARCELONA PARA PERSONAS CON DI DE NIVELES LEVES Y MODERADOS

#### **Objetivo 1. Crear una versión del TB para personas con DI de grado leve y moderado.**

- *Hipótesis 1.1. Es posible crear una nueva versión del TB para personas con TDI basado en el original pero sujeto a cambios. Estas modificaciones respecto del original deben contemplar la eliminación de subtests, la reformulación de otros, la creación de nuevo material así como cambios en el tipo de puntuación.*

#### **Objetivo 2. Estudiar las propiedades psicométricas del TB-DI.**

- *Hipótesis 2.1. Se espera hallar unas buenas características psicométricas, tanto en la fiabilidad test-retest e interexaminador como una buena validez interna y de constructo.*

#### **Objetivo 3. Aportar datos normativos para la población con DI leve y moderada de etiología desconocida.**

- *Hipótesis 3.1. Los modelos de regresión van a mostrar resultados positivos para las variables independientes de tipo socio-demográfico (nivel de TDI, edad y competencia curricular adquirida) en el rendimiento cognitivo del TB-DI, por lo que es necesario estudiar y ajustar dichas variables.*

No existen en nuestro entorno tests o instrumentos creados y/o adaptados y validados para personas con TDI. Tampoco existen perfiles cognitivos realizados sobre los estándares de su población normativa de referencia (García-Alba & Portellano, 2012). Por regla general todas las investigaciones utilizan como grupo normativo población de la misma edad cronológica sin TDI o bien grupos controles emparejados por edad mental. Un test neuropsicológico debe ser sensible a la hora de detectar las diferencias, no sólo entre la muestra sino entre las distintas poblaciones a las que se les podrá aplicar la prueba. Entre los factores que influyen en los rendimientos neuropsicológicos destacan los propios del individuo (por lo que deben incluirse variables como edad y competencia curricular) (Lezak, 1983) y otros relacionados con la lesión, tales como la causa genética de su TDI. La detección de diferencias en función de nivel de DI, son también indicadores de una buena medida de sensibilidad.

## **2.2. ESTUDIO 2: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS ENVEJECIDAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL POR SÍNDROME DE DOWN. EVOLUCIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO AL AÑO.**

**Objetivo 1: Estudiar el perfil cognitivo de personas con SD envejecidas.**

- *Hipótesis 1.1. Las personas con SD envejecidas presentan un perfil cognitivo homogéneo, excepto un mayor compromiso en el área ejecutiva, cuando se comparan con su grupo control (emparejado por edad, nivel de DI y competencia curricular adquirida).*

**Objetivo 2: Observar las diferencias a nivel cognitivo entre el grupo SD envejecido y el grupo DCL.**

- *Hipótesis 2.1. El grupo de personas con SD y DCL se diferenciará del grupo con SD envejecido por un cambio en su patrón cognitivo con caída en memoria episódica como área más significativa.*

**Objetivo 3. Estudiar las diferencias a nivel cognitivo entre en el grupo SD y DCL y el grupo con EA.**

- *Hipótesis 1.3. El grupo de personas con SD y EA se diferenciará del grupo con SD y DCL por un incremento de sus dificultades en memoria declarativa de evocación espontánea y de reconocimiento y por una caída en funciones ejecutivas.*

**Objetivo 4. Establecer el porcentaje de casos con DCL en una muestra voluntaria de personas con SD a priori sanas.**

- *Hipótesis 1.4. Aunque la muestra de participantes son personas con SD voluntarios y sin quejas reportadas de disfunción cognitiva añadida al propio TDI, se espera que la prevalencia de DCL sea de un 15% aproximadamente del total de la muestra.*

**Objetivo 5: Establecer el porcentaje de EA en una muestra voluntaria a priori sana con personas con SD.**

- *Hipótesis 5.1. Igualmente se espera hallar un porcentaje alrededor de un 5% de casos de EA en la muestra.*

**Objetivo 6: Estudiar la conversión anual de tasas de envejecimiento a DCL y de DCL a EA.**

- *Hipótesis 6.1. Se esperan patrones de conversión de envejecimiento a DCL y de DCL a EA en el seguimiento evolutivo anual.*

Las personas con DS presentan un envejecimiento precoz y una alta prevalencia de aparición de DCL y/o EA. A partir de los 40 años el porcentaje de deterioro en tareas neuropsicológicas va a caer un 11% por año (Margallo-Lana, Ballard, Morris, Kay, Tyrer et al., 2003). En esta caída algunas personas sólo presentarán un envejecimiento de sus funciones cognitivas, mientras que en otras, será la manifestación de un DCL o una EA.

Debido a las dificultades intrínsecas que conlleva la evaluación neuropsicológica, el infradiagnóstico continúa siendo una constante. La presencia de “perfiles normales” vs de “perfiles de DCL” con establecimiento de las señales de alarma para EA debe ser primordial. Por otra parte si la manifestación de la EA en el SD es similar a la población general, es uno de los grandes retos para los clínicos que existe en la actualidad.

### **2.3. ESTUDIO 3: PERFIL NEUROPSICOLOGICO DE PERSONAS ADULTAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL POR SINDROME DE PRADER-WILLI.**

**Objetivo 1. Establecer la caracterización y el perfil cognitivo de personas con SPW en comparación con población con TDI:**

- *Hipótesis 1.1. Las personas con SPW muestran un perfil cognitivo que cualitativamente difiere de las personas con TDI de etiología desconocida.*
- *Hipótesis 1.2. Es esperable que los perfiles cognitivos muestren diferencias positivas, es decir, mejor rendimiento para el grupo con SPW respecto a su grupo normativo TDI.*
- *Hipótesis 1.3. Las funciones ejecutivas serán las áreas con mayor afectación.*
- *Hipótesis 1.4. Las personas con SPW presentarán un patrón apráxico no referenciado en la literatura.*
- *Hipótesis 1.5. El grupo con SPW presentará unas habilidades visuo-constructivas claramente superiores a la población con TDI control.*

**Objetivo 2. Realizar una estimación de las puntuaciones normativas en una muestra de personas con SPW.**

**Objetivo 3. Estudiar si existen diferencias significativas a nivel cognitivo entre las distintas etiologías genéticas del SPW:**

- *Hipótesis 3.1. El perfil cognitivo del grupo con Deleción presentará una mayor afectación que el grupo con No Deleción.*

Los estudios realizados sobre personas con el SPW han sido heterogéneos, no sólo en cuanto a la definición de su nivel de DI (Whittington, Holland, Webb, Butler, Clarke, & Boer, 2004) sino también en referencia a las diferencias en cuanto a las características cognitivas y conductuales en función del genotipo (Whittington et al., 2004).

No existe unanimidad a la hora de describir la presencia de un perfil cognitivo específico para la población adulta.

**Marco experimental**

---



### **3. MARCO EXPERIMENTAL**

#### **3.1. ESTUDIO 1: CREACIÓN DEL TEST BARCELONA PARA PERSONAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL DE NIVELES LEVES Y MODERADOS.**

##### **3.1.1. Introducción**

La exploración neuropsicológica se compone de la integración de los datos de la observación, de la información aportada por el entorno social del paciente, de la historia médica y psicosocial del paciente y de los hallazgos en los test psicométricos y otros exámenes psicológicos (Lezak, 2004). Los requisitos básicos de una buena batería de exploración neuropsicológica son su capacidad de diagnóstico y de comprensión de la naturaleza de las lesiones orgánicas, además de una adecuada normalización e interpretación en la población de referencia (Strauss, Sherman & Spreen, 2006).

El origen del Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica-Test Barcelona (PIEN-TB) (Peña-Casanova, 1990) se encuentra en el previamente denominado Programa integrado de Exploración Neuropsicológica Computarizado (PIEN-C) (Peña-Casanova, 1986). La plataforma teórica que permitió la confección del PIEN-TB estuvo determinada por diferentes aportaciones. En primer lugar, destacar la clara influencia de la escuela neurológica francesa con autores como Alajouanine o Hécaen (adoptada posteriormente por la escuela catalana gracias al trabajo de la saga de los Barraquer). Otra influencia que recibió el PIEN-TB, fue la descripción del funcionamiento del cerebro mediante unidades funcionales cerebrales propuesta originariamente por Luria (1973). A partir de aquí se le suman los trabajos afasiológicos de Goodglass y Kaplan (1974), los de Benton y colaboradores (1983), los fundamentos de la psicología cognitiva (Ellis & Young, 1988) y los aspectos de la metodología del “Bilingual aphasia test” (Paradís & Libben 1987), sin olvidar la revisión de las publicaciones científicas existentes (Lezak, 1983; Strub y Black, 1977). El PIEN-TB o Test Barcelona (TB) se convirtió en el primer instrumento neuropsicométrico desarrollado para personas castellano parlantes que permitía explorar de forma sistemática su estado cognitivo y la semiología neuropsicológica clínica (Peña-Casanova, 1990). Las pruebas del TB se agruparon según áreas funcionales y los resultados se organizaron en percentiles para la obtención de cinco perfiles, según la edad y los años de escolaridad. La introducción de pruebas paralelas a las de la Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wechsler, 1985), permitió obtener índices fiables de las capacidades intelectivas de los pacientes (Martínez, Peña-Casanova, & Guardia, 1990). Además, se contempló el tiempo de ejecución de algunas tareas permitiendo diferenciar rendimientos enlentecidos frente a los

rendimientos alterados por error. Finalmente, se consideraron grupos de control adecuados (129 sujetos), el establecimiento de criterios y estudios de fiabilidad y de validez de la prueba.

El TB ha sido adaptado para ser administrado a población catalana parlante (Lluent et al., 2003) y a población mexicana (Villa, 1995). Diferentes estudios en los últimos años han conformado los contenidos de la versión revisada (Peña-Casanova, 2005). La amplitud del diseño original (42 apartados, 106 subtest y 147 variables) producía dificultades en la aproximación estadística y neuropsicométrica (Lezak, 2004). Además, en la práctica clínica diaria, surgió la necesidad de elaborar perfiles neuropsicológicos en un menor tiempo de exploración. De ahí que se requiriera una versión abreviada. A partir del TB original, surgió el Test Barcelona Abreviado (TB-a) como una “aproximación intermedia” entre tests de cribado y baterías más amplias el (Peña-Casanova et al., 1997; Guardia et al., 1997). Incluyó las áreas neuropsicológicas más importantes y, generalmente presentes en toda evaluación neuropsicológica. Se redujeron las variables mediante el estudio de escalogramas (25 apartados con 41 subtests y 55 ítems) y el tiempo de aplicación, con la novedad de obtener una puntuación global normalizada (Guardia et al., 1997). La muestra de controles normales se amplió a 341 sujetos, de entre 20 y 80 años de edad y se efectuó un estudio de perfil estándar en cinco grupos según la edad y los años de escolaridad.

Por otra parte, las áreas cognitivas incluidas en el perfil de lenguaje del TB permitieron una aproximación sindrómica clásica a los trastornos afásicos y se creó el TB para Afasias. El objetivo fue crear perfiles de afasias a partir del estudio de una serie de total de 172 pacientes afásicos. Así pues se estableció el primer perfil de afasias en lengua española, basado en una población de referencia de afásicos con independencia de su lengua materna (Peña-Casanova et al., 2005).

En los últimos años, el interés por la exploración neuropsicológica de las personas con TDI ha ido aumentando poco, especialmente de aquellos grupos de sujetos que presentan un trastorno genético subyacente. Tal y como se ha indicado en la introducción, el DSM V postula la necesidad de realizar, junto con el estudio de las habilidades adaptativas, una valoración cognitiva que incluya razonamiento, resolución de problemas, planificación, abstracción, aprendizaje.... Por tanto poco a poco se va abandonando la idea de un simple CI para el diagnóstico de TDI. Desafortunadamente y como se ha ido también exponiendo, hay una falta de tests neuropsicológicos estandarizados para población con TDI en lengua española.



### 3.1.2. Objetivos e Hipótesis

#### **Objetivo 1. Crear una versión del TB para personas con DI de grado leve y moderado.**

- *Hipótesis 1.1. Es posible crear una nueva versión del TB para personas con TDI basado en el original pero sujeto a cambios. Estas modificaciones respecto del original deben contemplar la eliminación de subtests, la reformulación de otros, la creación de nuevo material así como cambios en el tipo de puntuación.*

#### **Objetivo 2. Estudiar las propiedades psicométricas del TB-DI.**

- *Hipótesis 2.1. Se espera hallar unas buenas características psicométricas, tanto en la fiabilidad test-retest e interexaminador como una buena validez interna y de constructo.*

#### **Objetivo 3. Aportar datos normativos para la población con DI leve y moderada de etiología desconocida.**

- *Hipótesis 3.1. Los modelos de regresión van a mostrar resultados positivos para las variables independientes de tipo socio-demográfico (nivel de TDI, edad y competencia curricular adquirida) en el rendimiento cognitivo del TB-DI, por lo que es necesario estudiar y ajustar dichas variables.*

### 3.1.3. Método

#### 3.1.3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio de validación observacional y transversal. El estudio se llevó a cabo con la observación de los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y su protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de L' Institut d'Assistència del Parc Hospitalari Martí i Julià (Girona) (SAS/3470/2009). No se incluyeron datos personales en el cuaderno de recogida de datos. Se utilizaron códigos personales para la identificación de cada sujeto; éstos estaban formados por las tres iniciales del nombre y apellidos de la persona así como su número de inclusión en el estudio.

#### 3.1.3.2. Participantes

Un total de 170 participantes formaron la muestra final (81 mujeres, 47.6%), con una media de edad de  $30.3 \pm 11.5$  años (95% CI: 28.5 - 32.1). El reclutamiento fue realizado en los distintos talleres ocupacionales y centros especiales de empleo de las provincias de Girona y Barcelona,

así como del Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SESM-DI, del Parc Hospitalari Martí Julià, Girona). Los criterios de inclusión para estos participantes fueron: personas adultas con edad  $\geq 18$  años, de ambos sexos y con un nivel de DI leve o moderado según valores obtenidos en el CI con la escala K-BIT. Era necesaria la obtención del consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores legales en el caso que estuvieran legalmente incapacitados. Al mismo tiempo todos los participantes debían firmar la hoja de asentimiento (con pictogramas o lectura simplificada, según el caso). A todos los participantes se les realizó un estudio genético de ADN en el Departamento de Genética de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell). Las pruebas genéticas aplicadas fueron distintas (incluían array comparative genomic hybridization –aCGH-) en función de la sospecha clínica del genetista, bien sea por fenotipo físico o por historia clínica. Con la finalidad de excluir patrones cognitivos que se pudieran asociar a bases genéticas determinadas (por ejemplo, SD, SPW, Síndrome de Frágil X, etc.) todos aquellos participantes con estudio genético positivo, fueron excluidos del estudio. Los otros criterios de exclusión fueron: presentar una DI severa o profunda; presencia de defectos sensoriales moderados o graves que dificultaran la evaluación; alteraciones previas del sistema nervioso central no relacionadas con los déficit cognitivos actuales (por ejemplo, accidente vascular cerebral, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple), abuso de sustancias, tratamiento farmacológico psicotrópico con repercusión cognitiva evidente, enfermedades no tratadas que cursan con déficits cognitivos asociados (por ejemplo, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o diabetes mellitus). No firmar el consentimiento y/o el asentimiento para la colaboración en el estudio.

Los participantes fueron clasificados en función del nivel de DI (leve o moderada) de acuerdo a los criterios DSM-IV-TR (CI de 55-70 vs. CI de 35-54, respectivamente). Un total de 111 participantes formaron parte del primer grupo y un total de 59 en el segundo grupo. Paralelamente el TB-DI fue administrado a una muestra de personas sin TDI ( $n = 60$ ; 30 mujeres, 50%) con una media de edad de  $28 (\pm 7.75 SD)$  con el objetivo de asegurar la presencia de puntuaciones elevadas y efecto techo en la población sin TDI. No se muestran los datos de este grupo.

### **3.1.3.3. Material**

#### **A. Creación del *Test Barcelona para personas con DI (TB-DI)***

Para la creación del TB-DI lo primero que se hizo fue, administrar el TB original a una muestra previa de 65 personas (55% mujeres, 45% varones) con una media de edad de  $32 \pm 8$

años (95% CI:29.5-34.2) y con un TDI de niveles leves (60%) y moderados (40%). Estos participantes fueron reclutados a través de distintos talleres ocupacionales y centros especiales de empleo, así como del SESM-DI del Parc Hospitalari Martí Julià, Girona. Los criterios de inclusión para estos participantes fueron: personas adultas con edad  $\geq 18$  años de ambos sexos con un nivel de DI leve o moderado según valores obtenidos en el CI con la escala K-BIT. Era necesaria la obtención del consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores legales en el caso que estuvieran legalmente incapacitados. Al mismo tiempo todos los participantes debían firmar la hoja de asentimiento (con pictogramas o lectura simplificada, según el caso). La principal razón para utilizar como paso previo una muestra piloto fue para establecer cuáles de los subtests del TB original podían ser útiles para establecer las fortalezas y debilidades de los perfiles cognitivos en personas con TDI.

Según los resultados obtenidos en la muestra piloto, se empezó a trabajar en cada uno de los subtests con el siguiente proceder.

- a) **ELIMINACIÓN DE SUBTESTS:** Aquellos subtests en los que el  $\geq 95\%$  de los participantes mostraban un efecto suelo, fueron eliminados (al ser demasiado complejos para la población con TDI). Estos subtests fueron: comprensión morfosintáctica, repetición de frases, clave de números, reconocimiento de objetos desde un punto de vista no prototípico, praxis constructiva, test de círculo/cuadrado, fluencia formal de verbos y refranes.
- b) **REFORMULACIÓN DE SUBTEST:** Otros subtests, considerados por los autores como buenos subtests de evaluación para las funciones cognitivas en personas con TDI pero que continuaban siendo demasiado complejos, fueron reformulados de manera más simple para facilitar la comprensión a la población muestra o bien para facilitar su respuesta. Estos subtests incluían: orientación, aprendizaje verbal, repetición de palabras y logatomos, todas las tareas correspondientes a los subtests de lecto-escritura, aprendizaje seriado de palabras, subtests de atención y memoria de trabajo.
- c) **CREACIÓN DE SUBTESTS:** Una serie de nuevas tareas fueron creadas e implementadas como parte del TB-DI y agrupadas de acuerdo de la esfera cognitiva evaluada (Tabla 3.11).

Subtests creados correspondientes a funciones ejecutivas:

- *Test de la búsqueda en las habitaciones:* se trata de un ejercicio inspirado en el subtest de la llave del BADS. De hecho, éste a su vez parte de un subtest de la escala de inteligencia Stanford-Binet. En la tarea original se pedía a los sujetos que buscasen un área en forma de

diamante en una bolsa. Se trata de una tarea de evaluación que permite observar la capacidad que tiene el examinado para planificar y diseñar una estrategia que sea eficaz para resolver el problema creado. Permite además observar la capacidad de monitorización del sujeto durante su actuación.

- *Test dedo/mano*: se trata de una versión de la tarea tipo Stroop simplificada. Previo a crear esta versión, se intentó un trabajo con el test ya mencionado en la parte teórica de este trabajo, la tarea “cats and dogs”. En ese caso la experiencia de los autores mostró que el test castigaba el tiempo de ejecución de la prueba en las personas con TDI catalano parlantes. El motivo es que tanto “gat” como “gos” son fonemas velares. Se observó como determinados fenotipos con trastornos articulatorios, podían inhibir de forma correcta, pero se castigaba por enlentecimiento. Posteriormente se probó con la versión *Day/Night*, pero pronto se observó que se trata de una versión que suele prestarse a confusión. El hecho de utilizar “lunas” y “estrellas” como concepto global de “noche” y de un “sol” como concepto abstracto de “día”, hace que generalmente la interferencia implique previamente un proceso de abstracción. Se observó como las personas con TDI, especialmente los niveles de DI moderada, acaban utilizando los conceptos “sol y luna”, en lugar de “día y noche”. Al final, la opción más factible fue la creación de imágenes de alta frecuencia con fonemas bilabiales (pocas veces alterados).
- *Fluencia verbal semántica*: se añadió a la ya existente evocación categorial semántica de animales, una categoría mucho más amplia, la de cosas que se puedan tomar (comer y beber).
- *Fluencia verbal fonológica*: se utilizó en este caso el fonema “p”.

Subtests creados correspondientes a funciones mnésicas:

- *Test de tareas prospectivas y retrospectivas*: basadas en el subtest de memoria ecológica del Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) (Wilson, Cockburn, Baddeley, 1985). Se escogieron dos subtests de la RBMT, pertenecientes a la valoración de la memoria retrospectiva y la memoria prospectiva. A efectos prácticos con este test se consigue estudiar cómo la persona se maneja mnésicamente en su día a día. Estos dos tipos de memoria, son consideradas las más ecológicas. Este subtest se compone de dos momentos de exploración y dos situaciones, situación A y situación B. En el primero de ellos se le explica al paciente dos tareas que deberá recordar más tarde. En el ensayo diferido se

pregunta por estas dos tareas. En la situación A, el sujeto debe recordar, cuando el explorador da tres palmadas, una cita. En la situación B y ante el comentario del evaluador “¡Hoy lleva un jersey que me gusta mucho!”, la persona evaluada debe reclamar su objeto, que ha sido escondido en el bolsillo derecho de la bata del examinador. Las puntuaciones van disminuyendo en función del número de pistas que se le da en cada situación.

- *Memoria inmediata y diferida de tipo visual*: se trata de una prueba de memorización de material visual mediante la presentación de una lámina que contiene 12 dibujos que, en una primera fase, el sujeto deberá nombrar y memorizar (presentación de imágenes). A los 10 minutos se le pregunta al participante sobre las imágenes de la lámina (evocación diferida libre) y seguidamente se procede al ensayo de reconocimiento. La lista de reconocimiento está compuesta por 12 imágenes estímulo pertenecientes a la lista previamente aprendida y 11 imágenes distractoras semánticamente relacionadas con alguna palabra estímulo. A la hora de puntuar se tiene en cuenta la presentación de los reconocimientos totales de lista (decir “Sí” a las palabras de la lista), de los falsos negativos (no reconocimiento de las palabras de la lista -decir “No” a estímulos-) y falsos positivos (reconocer palabras distractoras como pertenecientes a la lista -decir “Sí” a distractores-).

Subtests creados correspondientes a funciones visuo-perceptivas y visuo-constructivas:

- *Copia de la “D”*: Prueba inspirada en los estímulos de Navon (Navon, 1977) y que fue utilizada posteriormente por Bihrlé (Bihrlé, Bellugi, Delis & Marks, 1989) . Es una prueba que resulta útil para evaluar en primer lugar la presencia de problemas perceptivos y en segundo lugar para estudiar el tipo de estilo de procesamiento cognitivo del examinado (global vs focal). En este caso se trata de una letra “D” grande que está formada por letras “y” de menor tamaño. En esta tarea, se le pedía al participante que copiara el estímulo tal y como lo percibía. Si el estilo de procesamiento del participante es de tipo focal, probablemente copie solamente las letras menores e ignore la letra grande, mientras que si su estilo es global sucederá lo contrario.
- *Tarea de construcción de cubos de metacrilato*. El TB-DI introduce una variación de los cubos de la NEPSY. Para la realización de este ítem se requieren cubos de metacrilato de tamaño 4x4 de color naranja. Es importante señalar que durante el proceso de creación se utilizaron distintos materiales (madera, foamy, cartón-pluma, etc.), diferentes tamaños de cubos, variación de colores e incluso distintas experiencias táctiles. Se solicita la reproducción de 10 modelos. Los dos primeros se presentan –al igual que en la WAIS– construyéndolos el propio

examinador ante el paciente. El resto de los modelos se presentan de uno en uno. El examinador crea la construcción, mientras el sujeto tiene los ojos cerrados. Entonces, debe reproducir el modelo. El número de cubos que se le entregan al paciente son exactamente los que va a necesitar para el correcto ensamblaje.

**Tabla 3.1.1.** Nuevas tareas del Test Barcelona para personas con Discapacidad Intelectual (TB-DI).

<i>Dominio</i>	<i>Subtest TB-DI</i>	<i>Test original</i>	<i>Autores</i>
Subtests correspondientes a funciones ejecutivas	Test de las habitaciones	Basado en el subtest de la búsqueda de la llave del Behavioural Assessment of Disexecutive Syndrome	(Wilson et al., 1996)
	Test Dedo-Mano	Tarea Stroop simplificada	-
	Fluencia verbal y semántica (animales y cosas que tomar)	NEPSY (comidas y bebidas)	(Korkman, Kirk, & Kemp, 1998)
	Fluencia fonológica ("p")	Basado en la Controlled Oral Word Association (COWA)	(Benton & Hamsher, 1976)
	Abstracción en situaciones sociales	-	-
Subtests correspondientes a funciones mnésicas	Tareas de memoria prospectiva y retrospectiva	Basado en la Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)	(Wilson, Cockburn & Baddeley, 1985)
	Memoria visual inmediata	-	-
	Memoria visual diferida	-	-
Subtests correspondientes a funciones constructivas	Test del reloj (copia)	Basado en la Parietal Lobe Battery	(Borod, Goodglass, & Kaplan, 1980)
	Test del reloj (orden)	Basado en la Parietal Lobe Battery	
	Copia de la "D"	Basado en la tarea jerárquica del procesamiento de Delis	(Bihrlé, Bellugi, Delis, & Marks, 1989)
	Construcción con cubos de metacrilato	Basado en la NEPSY	(Korkman et al., 1998)

d) CAMBIO EN LAS PUNTUCIONES Y EN LAS BONIFICACIONES: Las puntuaciones relacionadas con los tiempos de reacción fueron ampliadas y se aumentó el intervalo. Finalmente las puntuaciones en el TB-DI son de tipo dicotómico (1-0) y no-dicotómico (3-2-1-0).

En algunos subtests la puntuación depende del tiempo que tarda el sujeto en contestar. Los sujetos reciben puntuaciones extras cuando el tiempo de reacción es rápido. Por tanto, puntuaciones bajas, no vienen sólo determinadas por los fallos en las respuestas, sino también por un incremento en su tiempo de reacción.

e) VARIABLES A ESPECIFICAR: Es bien sabido que la exploración neuropsicológica debe considerar, entre otros aspectos, las características particulares del individuo ya que son variables que van a tener una relación importante no sólo con la exploración sino además con el diagnóstico neuropsicológico. La edad constituye una de las variables más importantes en el momento de realizar una evaluación neuropsicológica, así como el sexo (diferencias sexuales respecto a la organización cerebral) y la lengua materna. Además, dada la importancia de la variable escolaridad y lateralidad, el TB-DI contempla de forma especial estas dos variables tal y como se expone a continuación:

- La escolaridad: La escolaridad tiene un papel capital en la exploración neuropsicológica, en especial en aquellas tareas relacionadas con la lecto-escritura pero también con las consideradas más abstractas y adquiridas durante el proceso educativo. Muchas tareas que requieren el uso de papel y lápiz, razonamiento, velocidad psicomotora o cálculo implican dificultades evidentes en el caso de personas con TDI. En los adultos, el CI guarda una estrecha relación con la escolarización. La escolarización constituye un elemento capital en el desarrollo, ya que la estimulación de los procesos cognitivos modela el proceso ontogenético de la persona y modifica la estructura de los procesos cognitivos. Un adulto iletrado sometido a un proceso de escolarización pasa a adquirir los elementos que caracterizan los aspectos más complejos del pensamiento abstracto que va a ser medidos en un test. En primer lugar, señalar que la escolaridad en personas con TDI no se rige por la misma trayectoria que la Escuela Normalizada (EN) en la población general. En los Centros de Educación Especial (CEE) la persona con TDI puede mantenerse escolarizada hasta los 21 años. El problema de valorar la escolaridad en personas con TDI pasa porque cada trayectoria evolutiva es distinta. Algunas personas con TDI han acudido a EN con una determinada adaptación curricular, otros han sido incluidos en una Unidades de Currículo Especial (UCE), otros en Programas de Calificación Profesional Inicial (PCPI), otros en escuela compartida (esto es, EN y CEE) y otros simplemente en CEE. Cuando se inició este trabajo y se empezó a valorar la manera de cuantificar el proceso de adquisición de los conocimientos en el TB-DI, los autores observaron que no se podía mantener la estructura vigente que se da en la mayoría de los tests, esto es, tener en cuenta sólo los años de escolaridad. Por ejemplo, es factible que un chico haya estado

hasta los 20 años en la escuela, pero que no tenga asumida ni la simple escritura de su nombre. En este caso, no se puede valorar la influencia de 17 años de escolaridad. Por ello, se consideró que la mejor manera de valorar la influencia de la escolaridad en los procesos cognitivos, era a través del nivel de competencia curricular que había adquirido la persona. De esta manera se establecieron 8 categorías curriculares:

1. Ilustrado, analfabeto funcional.
2. Previo a lecto-escritura (nivel similar al de P5): reconoce letras pero no lee ni escribe de forma fluida o bien tiene lectura global. No cálculo (puede reconocer los números del 1 al 10).
3. Previo a primaria: Cálculo básico (sumas y restas sin llevar) y comprensión lectora de una frase.
4. Primer ciclo de primaria (6-8 años) (1º-2º primaria); lectura fluida, sabe reproducir textos breves y sencillos, comprende textos cortos leídos. Sumas y restas llevando. Conoce los nº hasta 100. Reconoce medidas de tiempo (reloj, semanas, meses). Posición en el espacio (arriba/abajo; dentro/fuera).
5. Segundo ciclo de primaria (8-10 años) (3º-4º primaria); lectura fluida con entonación, ritmo y pausas. Acentúa debidamente. Reconoce en un texto escrito los nombres, verbos, adjetivos y artículos. Reconoce sujeto/predicado. Tablas de multiplicar. Resuelve problemas con sumas, restas, multiplicación e inicia división.
6. Tercer ciclo de primaria (10-12 años) (5º-6º primaria); lectura como medio de aprendizaje y placer por si solo, reconoce diptongos, triptongos y hiatos, conjunciones y preposiciones. Escribe y redacta cartas, narraciones. Resuelve problemas aplicando fórmulas. Expresa los resultados de las mediciones en unidades adecuadas.
7. Primer ciclo de secundaria (12-14 años) (1º-2º ESO); en lectura de textos, utilizar estrategias que faciliten la comprensión y puedan resolver las dudas (ignorar momentáneamente el problema, avanzar y retroceder, consultar un diccionario, buscar información complementaria). Crear textos escritos de acuerdo con un guión previamente establecido, evaluarlo con alguien externo e introducir las modificaciones oportunas correspondientes. Leer, escribir y ordenar números decimales, interpretando el valor de cada una de sus cifras (hasta las centésimas), y realizar operaciones.
8. Segundo ciclo de secundaria (14-16 años) (3º-4º ESO); manifestar preferencias en la selección de lecturas y expresar las propias opiniones sobre los textos leídos.



Identificar, en textos orales y escritos de uso habitual, planteamientos de determinados temas y usos de la lengua que denotan una discriminación social, racial, sexual,... y tender a la autocorrección. Controlar medidas de longitud, superficies, masa, capacidad y tiempo, utilizando múltiplos y submúltiplos. Nociones geométricas de simetría, paralelismo, perpendicularidad, perímetro y superficie para describir y comprender situaciones de la vida cotidiana.

- La dominancia motora/lateralidad: De los posibles tipos de dominancia a estudiar, el TB-DI va a contemplar la dominancia manual, podálica, ocular y auditiva. La dominancia manual, con su correspondiente base cerebral, tiene una importancia capital en la evaluación de las capacidades neuropsicológicas. De todas formas, los estudios realizados hasta este momento muestran divergencia de resultados. Algunas investigaciones señalan que las personas con TDI presentan una falta de lateralización o una lateralización ambigua y no tanto una tendencia a presentar una dominancia izquierda (Leconte & Fagard, 2006). Otros han hallado una mayor proporción de personas con dominancia manual izquierda y, sobre todo, mixta (ambidiestros/sin definir) (Grouios, Sakadami, Poderi & Alevriadou, 1999; Mandal, Pandey, Das & Bryden, 1998). En el TB-DI la dominancia manual se valora a través de una modificación del Inventario de Edinburgo. Para el resto (visual, podálica y auditiva) se realizó una modificación de las tareas de Carlier (Carlier et al., 2011).
  
- B. *Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)* (Kaufman & Kaufman, 1990) (para descripción ver apartado *Aproximación de la EM en función del nivel de vocabulario*, 1.2.3).

#### **3.1.3.4. Análisis estadístico**

Se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo del TB-DI. Aquellos subtests que presentaban un porcentaje de valores missing  $\geq 15\%$  fueron excluidos de la versión final del TB-DI. Aquellos subtests que presentaban efectos techo y suelo, fueron también excluidos. El efecto techo y el efecto suelo se definieron cuando un porcentaje de participantes  $\geq 20\%$  obtenía la puntuación mínima o máxima respectivamente. Sin embargo, si el porcentaje de valores *missings* o de valores suelo o techo se explicaban por la variable edad o nivel de DI, se mantenían en la estructura global de test.

Para valorar la estabilidad temporal y por tanto la fiabilidad test retest, el TB-DI fue

administrado a una sub-muestra de 30 personas con distintos niveles de DI (50% en cada grupo), en un intervalo de 3 semanas entre las dos pasaciones. Para estudiar la fiabilidad inter-examinador, el test fue administrado a otra muestra de 30 participantes por dos neuropsicólogas. Se calcularon los coeficientes de correlación intra-clase.

Dentro de cada dominio cognitivo se calcularon las correlaciones item-test, item-rest y la media de correlaciones inter-item con el método Pearson o Spearman, en función de la distribución de los datos. Los ítems que presentaron correlaciones  $>0.3$  fueron aceptados. Dentro de todos los dominios cognitivos, todos los ítems fueron sometidos a un estudio de consistencia interna a partir del alpha de Chronbach's, con un límite aceptable de 0.7. Finalmente se establecieron modelos de regresión para determinar qué variables tanto clínicas como socio-demográficas podían contribuir de forma significativa a la variabilidad de las puntuaciones de los subtests del TB-DI. Posteriormente, se crearon datos normativos para la población con TDI y se mostró la distribución de las puntuaciones a través de percentiles.

### 3.1.4. Resultados

La muestra total la conformaron un total de 170 personas (52.3% mujeres; 47.7% varones). De ellos el 75.9% eran menores de 40 años y el 65.3% presentaban un nivel de DI leve (Tabla 3.1.2).

**Tabla 3.1.2.** Características de las variables sociodemográficas de la muestra.

<i>Variables</i>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Hombres	89	52.3%
Mujeres	81	47.7%
<b>Edad</b>		
< 40 años	129	75.9%
≥ 40 años	41	24.1%
<b>Nivel de DI</b>		
Leve	111	65.3%
Moderado	59	34.7%
<b>Nivel de competencia curricular</b>		
lletrado	78	45.9%
Previo a lecto-escritura ( nivel básico)	92	54.1%
<b>Total</b>	<b>170</b>	<b>100.0%</b>

El TB-DI fue administrado con éxito a toda la muestra (alta aplicabilidad). La media, en cuanto al tiempo de administración se refiere, fue de 2.23 h (95% CI: 1.45 – 3.01), dividiéndose la evaluación en dos sesiones de 1.10 h aproximadamente. Teniendo en cuenta los datos de la muestra final, el porcentaje de los valores missings fue < 1.2% en el 30% de los subtests, aunque en algún caso puntual el porcentaje fue más elevado. El porcentaje de participantes que presentó un efecto suelo en los distintos subtest se movió entre el 0.0% y 28.8%, mientras que el efecto techo el intervalo fue de 0.0% a 91.7% (Tabla 3.1.3). Para la muestra control sin TDI (población general), el efecto techo fue conseguido en la mayoría de los subtests (no se muestran los datos).

**Tabla 3.1.3.** Porcentaje de repuestas y efectos techo y suelo en los subtests del TB-DI.

Subtest	<i>n</i> suelo	<i>n</i> techo	<i>n</i> missing	<i>n</i> non- missing	Total	% suelo	% techo	% missing
Orientación personal	0	111	2	168	170	0.0%	65.3%	1.2%
Orientación especial	5	84	2	168	170	2.9%	49.4%	1.2%
Orientación temporal	5	95	2	168	170	2.9%	55.9%	1.2%
Span de Dígitos directo	3	0	4	166	170	1.8%	0.0%	2.4%
Span de Dígitos eficiencia	12	0	4	166	170	7.1%	0.0%	2.4%
Series automatizadas directas	3	91	7	163	170	1.8%	53.5%	4.1%
Series automatizadas directas tiempo	12	67	7	163	170	7.1%	39.4%	4.1%
Span de Dígitos inverso	38	0	9	161	170	22.4%	0.0%	5.3%
Span de Dígitos inversa tiempo	47	0	9	161	170	27.6%	0.0%	5.3%
Series inversas control mental	30	48	9	161	170	17.6%	28.2%	5.3%
Series inversas control mental tiempo	49	24	9	161	170	28.8%	14.1%	5.3%
Fluencia y contenido informativo	2	0	15	155	170	1.2%	0.0%	8.8%
Órdenes verbales	0	48	6	164	170	0.0%	28.2%	3.5%
Órdenes escritas	4	59	41	129	170	2.4%	34.7%	24.1%
Denominación	0	39	4	166	170	0.0%	22.9%	2.4%
Denominación tiempo	0	24	4	166	170	0.0%	14.1%	2.4%
Repetición de logatomos	13	72	5	165	170	7.6%	42.4%	2.9%
Repetición de palabras	0	120	6	164	170	0.0%	70.6%	3.5%
Lectura de números	1	70	15	155	170	0.6%	41.2%	8.8%
Lectura de números tiempo	1	52	15	155	170	0.6%	30.6%	8.8%
Lectura de logatomos	9	79	32	138	170	5.3%	46.5%	18.8%
Lectura de logatomos tiempo	9	54	32	138	170	5.3%	31.8%	18.8%
Lectura de palabras	6	98	32	138	170	3.5%	57.6%	18.8%
Lectura de palabras tiempo	6	79	31	139	170	3.5%	46.5%	18.2%
Escritura	1	76	32	138	170	0.6%	44.7%	18.8%
Denominación escrita	4	70	50	120	170	2.4%	41.2%	29.4%
Denominación escrita tiempo	4	50	50	120	170	2.4%	29.4%	29.4%
Dictado de números	1	48	37	133	170	0.6%	28.2%	21.8%
Dictado de números tiempo	2	31	37	133	170	1.2%	18.2%	21.8%
Dictado de logatomos	11	32	50	120	170	6.5%	18.8%	29.4%
Dictado de logatomos tiempo	11	19	50	120	170	6.5%	11.2%	29.4%
Dictado de palabras	2	62	57	113	170	1.2%	36.5%	33.5%
Dictado de palabras tiempo	2	44	57	113	170	1.2%	25.9%	33.5%
Secuencias motoras alternantes	33	65	14	156	170	19.4%	38.2%	8.2%
Praxis premotora	29	69	26	144	170	17.1%	40.6%	15.3%
Gestos simbólicos transitivo (orden)	15	10	29	141	170	8.8%	5.9%	17.1%
Gestos simbólicos convencionales (imitación): ESD	1	63	9	161	170	0.6%	37.1%	5.3%
Gestos simbólicos convencionales (imitación): ESE	2	58	10	160	170	1.2%	34.1%	5.9%

Praxítomos	2	41	10	160	170	1.2%	24.1%	5.9%
Praxis orofonatoria	0	15	14	156	170	0.0%	8.8%	8.2%
Praxis constructiva (dibujo copia 2D)	2	6	45	125	170	1.2%	3.5%	26.5%
Praxis constructiva (dibujo copia 2D t)	32	5	47	123	170	18.8%	2.9%	27.6%
Praxis constructiva (dibujo copia 3D)	9	5	70	99	169	5.3%	3.0%	41.4%
Praxis constructiva (dibujo copia 3D t)	22	10	71	98	169	13.0%	5.9%	42.0%
Aprendizaje verbal (E5)	1	8	6	164	170	0.6%	4.7%	3.5%
Aprendizaje verbal E1-E5	0	0	7	163	170	0.0%	0.0%	4.1%
Evocación diferida de palabras (E6)	25	5	9	161	170	14.7%	2.9%	5.3%
Reconocimiento diferido de palabras	3	73	11	159	170	1.8%	42.9%	6.5%
Memoria verbal de textos inmediata	20	0	22	148	170	11.8%	0.0%	12.9%
Memoria verbal de textos inmediata con claves	8	0	22	148	170	4.7%	0.0%	12.9%
Memoria verbal de textos diferida	22	0	21	149	170	12.9%	0.0%	12.4%
Memoria verbal de textos diferida con claves	22	0	21	149	170	12.9%	0.0%	12.4%
Memoria prospectiva	22	44	36	134	170	12.9%	25.9%	21.2%
Memoria visual diferida	6	2	27	143	170	3.5%	1.2%	15.9%
Memoria visual diferida reconocimiento	1	0	35	135	170	0.6%	0.0%	20.6%
Planificación y organización	3	22	7	163	170	1.8%	12.9%	4.1%
Resistencia a la interferencia	8	14	14	156	170	4.7%	8.2%	8.2%
Dibujo reloj (orden)	4	27	13	157	170	2.4%	15.9%	7.6%
Evocación categorial semántica (animales)*	2	-	12	158	170	1.2%	-	7.1%
Evocación categorial semántica (cosas para tomar)*	1	-	18	152	170	0.6%	-	10.6%
Fluencia formal	14	-	17	153	170	8.2%	-	10.0%
Similitudes	28	75	6	164	170	16.5%	44.1%	3.5%
Comprensión-Abstracción	9	18	6	164	170	5.3%	10.6%	3.5%
Discriminación visual	0	74	26	144	170	0.0%	43.5%	15.3%
Discriminación visual tiempo	5	48	26	144	170	2.9%	28.2%	15.3%
Dibujo reloj (copia)	3	68	15	155	170	1.8%	40.0%	8.8%
Copia "D"	37	64	19	151	170	21.8%	37.6%	11.2%
Diseño de bloques	1	12	32	138	170	0.6%	7.1%	18.8%
Autotopognosia y heterotopognosia	10	20	16	154	170	5.9%	11.8%	9.4%

\*Número de respuestas ilimitadas.

La composición final de TB-DI la conforman un total de 69 subtests relacionados con 8 dominios cognitivos (Tabla 3.1.4).

**Tabla 3.1.4.** Descripción y puntuaciones de los subtests del TB-DI organizados por áreas cognitivas.

#	Subtest	Descripción	NI	Puntuación	Rango puntuación
1	Lenguaje espontáneo	Descripción lámina	-	Escala de categorías descriptivas desde no comunicación hasta lenguaje normal	0-6
2	Lenguaje espontáneo	Narración temática	-	Ídem que (#1)	0-6
3	Orientación persona	Preguntas: nombre, edad, año nacimiento, lugar nacimiento, domicilio, tipo ocupación, nombres de familiares/cuidadores cercanos.	9	Correcto: 10-5-2-1 puntos, según el ítem Incorrecto: 0 puntos	0-25
4	Orientación espacial	Preguntas: país, provincia, ciudad, tipo de lugar, nombre del lugar y piso.	6	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-23
5	Orientación temporal	Preguntas: año, estación año, mes, día del mes, día de la semana, hora	6	Correcto: 30-15-10-5-4-3 puntos según el ítem Incorrecto: 0 puntos	0-67
6	Orientación total	Suma del resultado en orientación en persona	3		0-115

7	Recuerdo libre inmediato de texto	(#3), espacio (#4) y tiempo (#5) El examinado escucha la lectura de un fragmento narrativo con elementos de diferentes ámbitos temáticos e inmediatamente después se le pregunta qué ha memorizado	21	Elementos correctos: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-21
			7	Ámbito temático correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-7
8	Recuerdo inmediato de texto con claves	Se proponen preguntas predeterminadas sobre los elementos de los ámbitos temáticos del texto no evocados libremente	21	Elementos Correctos después de clave: 1 punto Incorrecto después de clave: 0 puntos	0-21
9	Recuerdo inmediato total	Ensayos de recuerdo inmediato libre (#6) y con claves (#7)	2	Subítem #6 multiplicado por 2, más subítem #7	0-42
10	Dígitos directos <i>span</i>	Repetición de series de dígitos crecientes (2-9) de forma directa	9	1 punto por cada serie correcta	0-9
11	Dígitos directos eficiencia	Ensayos correctos del subítem #11	14	1 punto por cada ensayo correcto	0-14
12	Dígitos inversos	Repetición de series de dígitos crecientes (2-9) de forma inversa	9	1 punto por cada serie correcta	0-9
13	Dígitos inversos eficiencia	Ensayos correctos del subítem #12	14	1 punto por cada ensayo correcto	0-14
14	Dígitos total eficiencia	Resultado de la eficiencia en las series de dígitos directos (#11) y dígitos inversos (#13)	2	Suma de los subítems #11 y #13	0-28
15	Lenguaje automático: series directas	Contar hasta 20, días de la semana y meses del año	3	Serie correcta: 3 puntos Un/dos fallos: 2 puntos Más de dos fallos: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-9
16	Lenguaje automático: series directas tiempo	Tiempo empleado en el subtest #15	3	2-1-0 puntos, dependiendo del tiempo empleado	0-6
17	Lenguaje automático total	Suma del resultado del subtest #15 y #16	2		0-15
18	Memoria de trabajo. Series inversas	Recitado inverso de las series del subtest #15	3	Serie correcta: 3 puntos Un/dos fallos: 2 puntos Más de dos fallos: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-9
19	Memoria de trabajo. Series inversas tiempo	Tiempo empleado en el recitado inverso de las series del subtest #18	3	2-1-0 dependiendo del tiempo empleado	0-6
20	Memoria de trabajo total	Suma del resultado del subtest #18 y #19	2		0-15
21	Series automáticas totales	Suma del resultado del subtest # 17 y #20	2		0-30
22	Recuerdo libre diferido de texto	Cinco minutos después del ensayo de recuerdo inmediato del texto, el explorado debe recordar el máximo de elementos del fragmento narrativo libremente	21	Elementos Correctos: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-21
			7	Ámbito temático Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-7
23	Recuerdo libre diferido de texto con claves	Se proponen preguntas predeterminadas sobre los elementos de los ámbitos temáticos del texto no evocados libremente	21	Elementos Correctos después de clave: 1 punto Incorrecto después de clave: 0 puntos	0-21
24	Recuerdo diferido total	Ensayos de recuerdo libre diferido (#22) y con claves (#24)	2	Subítem #22 multiplicado por 2, más subítem #24	0-42
25	Comprensión verbal	Realizar acciones de dificultad creciente después de orden verbal	4	1 punto por cada acción correcta	0-12
26	Comprensión escrita	Realizar acciones de dificultad creciente después de lectura	3	1 punto por cada acción correcta	0-6
27	Evocación léxica de sustantivos	Denominación por confrontación visual de imágenes de objetos	20	1 punto por cada dibujo correcto	0-20
28	Evocación léxica de sustantivos tiempo	Tiempo transcurrido desde la emisión de la presentación de la lámina hasta la emisión correcta de la respuesta	60	3-2-1 dependiendo del tiempo empleado	0-60
29	Evocación léxica de sustantivos: pistas semánticas	Número de pistas semánticas facilitadas después de responder los elementos del subítem #27 incorrectamente	20	1 punto por pista semántica facilitada	0-20
30	Evocación léxica de sustantivos: correctas tras pista semántica	Número de respuestas correctas del subítem #27 tras la facilitación de pista semántica	20	1 punto por repuesta correcta después de pista	0-20
31	Evocación léxica de sustantivos: pistas fonémicas	Número de pistas fonémicas facilitadas después de responder los elementos del	20	1 punto por pista fonémica facilitada	0-20

32	Evocación léxica de sustantivos: correcta tras pista fonémica	subítem #27 incorrectamente Número de respuestas correctas del subítem #27 tras la facilitación de pista fonémica	20	1 punto por respuesta correcta	0-20
33	Repetición verbal pseudopalabras	Por ejemplo: chifumel, compoles, condelos, irburrrín...	6	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-6
34	Repetición verbal de palabras	Por ejemplo: mesa, puerta, techo, suelo...	6	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-6
35	Lectura de números	Por ejemplo: 7, 9, 6, 12...	10	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-10
36	Lectura de números tiempo	Tiempo empleado en la lectura de los elementos del subítem #35			3-2-1, dependiendo del tiempo empleado 0-30
37	Lectura de pseudopalabras	Por ejemplo: chifumel, prifoner, ornulles...	6	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-6
38	Lectura de pseudopalabras tiempo	Tiempo empleado en la lectura de los elementos del subítem #37			3-2-1, dependiendo del tiempo empleado 0-18
39	Lectura de palabras	Por ejemplo: vida, verdad, ciencia, gente...	6	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-6
40	Lectura de palabras tiempo	Tiempo empleado en la lectura de los elementos del subítem #39			3-2-1, dependiendo del tiempo empleado 0-18
41	Lectura: verbalización básica total	Suma del resultado en lectura de números (#35), pseudopalabras (#37) y palabras (#39)	3		0-22
42	Lectura: verbalización básica total tiempo	Suma del tiempo en lectura de números (#36), 3 pseudopalabras (#38) y palabras (#40)	3		0-66
43	Mecánica de la escritura	Copiar una frase	1	Escala cualitativa de ejecución gráfica	0-5
44	Denominación escrita	Escribir el nombre de los objetos presentados en diferentes láminas	6	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-6
45	Denominación escrita tiempo	Tiempo dedicado a la ejecución de los elementos del subítem #44			3-2-1, dependiendo del tiempo empleado 0-18
46	Dictado de números	Por ejemplo: 8, 4, 5, 13...	10	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-10
47	Dictado de números tiempo	Tiempo dedicado a la ejecución de los elementos del subítem #46			3-2-1, dependiendo del tiempo empleado 0-30
48	Dictado de pseudopalabras	Por ejemplo: chifumel, compoles, condelos...	6	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-6
49	Dictado de pseudopalabras tiempo	Tiempo dedicado a la ejecución de los elementos del subítem #48			3-2-1, dependiendo del tiempo empleado 0-18
50	Dictado de palabras	Por ejemplo: muelle, trigo, zapato...	6	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-6
51	Dictado de palabras tiempo	Tiempo dedicado a la ejecución de los elementos del subítem #50			3-2-1, dependiendo del tiempo empleado 0-18
52	Escritura total	Suma del resultado en escritura de números (#46), pseudopalabras (#48) y palabras (#50)	3		0-22
53	Escritura total tiempo	Suma del tiempo en escritura de números (#47), pseudopalabras (#49) y palabras (#51)	3		0-66
54	Planificación y organización: entrando en la casa	Establecer y dibujar un recorrido para buscar una llaves en una casa con diferentes habitaciones	1	1-0 puntos dependiendo del lugar de entrada, de salida, de habitación y de planificación del recorrido.	0-9
55	Aprendizaje verbal	Elaboración de una curva de aprendizaje mediante la repetición de una lista de 10 palabras durante cinco ensayos (E1-E5)	5	1 punto por palabra recordada	0-50
56	Ejecución motora	Ejecución de una secuencia arbitraria de posturas unilaterales (puño-palma-lado) después de observación	1	3-2-1-0 puntos, dependiendo de las series ejecutadas correctamente solo o con el examinador	0-3
57	Praxia premotora	Ejecución de una tarea de coordinación recíproca bimanual (puño-mano)	1	3-2-1-0 puntos, dependiendo de las series ejecutadas correctamente solo o con el examinador	0-3
58	Alternancia gráfica	Copiar el modelo dibujado de una línea quebrada, alternando picos y mesetas	1	3-2-1-0 puntos según el número de errores de la secuencia	0-3
59	Bucles	Reproducir el modelo dibujado de cuatro bucles	1	3-2-1-0 puntos, según las inversiones y perseveraciones	0-3
60	Ejecución motora total	Suma de los resultados de los subítems #57, #58, #59 y #60	4		0-12
61	Resistencia a la interferencia	Verbalizar "mano" o "dedo" según los estímulos presentados	48	1 punto por estímulo correcto 0 puntos por estímulo incorrecto	0-48

62	Memoria prospectiva	Presentación de dos situaciones (A y B) que es examinado deberá recordar con posterioridad después de consigna verbal y motora			
63	Gestos simbólicos transitivos	Mímica del uso de objetos (mano dominante: p.ej., ¿cómo hace el gesto de... usar un cepillo de dientes, un cuchillo, etc.)	5	3 puntos: normal 2 puntos: regular 1 punto: fallo moderado 0 puntos fallo grave	0-15
64	Gestos simbólicos comunicativos (imitación): mano dominante y no dominante	Imitación de gestos tradicionales de comunicación con ambas manos: p. ej., saludo militar, silencio, etc.	5	Cada mano por separado 3 puntos: normal 2 puntos: regular 1 punto: fallo moderado 0 puntos fallo grave	0-15
65	Pseudogestos bilateral	Imitación de posturas bimanuales. P.ej., formar un anillo, mariposa, etc.	5	3 puntos: normal 2 puntos: regular 1 punto: fallo moderado 0 puntos fallo grave	0-15
66	Imitación de posturas (pseudogestos) total	Imitación de posturas unilateral e imitación de posturas bilateral	2	Suma del resultado del subítem 0-30 #64 y #65	
67	Praxis orofonatoria	Imitación de diferentes movimientos bucales: soplar, silbar...	10	Correcto: 2 puntos Parcialmente correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-20
68	Praxis constructiva gráfica 2D	Copia de cuatro elementos bidimensionales: círculo, cuadrado, triángulo y cruz	4	Correcto: 2 puntos Leve error: 1 punto Incorrecto: 0 punto	0-8
69	Praxis constructiva gráfica 2D tiempo	Tiempo empleado en el subítem #68	4	Bonus: 1-2-3 dependiendo del tiempo	0-12
70	Praxis constructiva gráfica 2D total	Suma del resultado del subítem #68 y #69	2		0-20
71	Praxis constructiva gráfica 3D	Copia de dos elementos en tres dimensiones: cubo y casa	2	Correcto: 3 puntos Leve error: 2 punto Moderada distorsión: 1 punto Incorrecto: 0 punto	0-6
72	Praxis constructiva gráfica 3D tiempo	Tiempo empleado en el subítem #71		Bonus: 1-2-3 dependiendo del tiempo	0-6
73	Praxis constructiva gráfica 3D total	Suma del resultado del subítem #71 y #72	2		0-12
74	Praxis constructiva gráfica total	Suma del resultado del subítem #70 y #73	2		0-32
75	Recuerdo diferido de palabras	Evocación libre de las palabras de la lista de palabras del subítem #55	12	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-12
76	Reconocimiento diferido de palabras	Reconocimiento de estímulos pertenecientes a la lista del subítem #55, entre palabras distractoras (falsos positivos)	12	Falsos positivos, falsos negativos y estímulos: Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-12
77	Cálculo mental	Resolución mental de operaciones aritméticas simples	10	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-10
78	Cálculo mental tiempo	Tiempo empleado en los elementos del subítem #77	10	Bonos: 3-2-1-0, dependiendo del tiempo	0-30
79	Cálculo mental total	Suma del subítem #77 y el #78	2		0-40
80	Cálculo escrito	Resolución escrita de operaciones aritméticas simples		Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-10
81	Cálculo escrito tiempo	Tiempo empleado en los elementos del subítem #80		Bonos: 3-2-1-0, dependiendo del tiempo	0-30
82	Cálculo escrito total	Suma del subítem #80 y el #81			0-40
83	Problemas aritméticos	Resolución mental o con ayuda de papel y lápiz de problemas matemáticos	7	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-7
84	Problemas aritméticos tiempo	Tiempo empleado en los elementos del subítem #83	7	Bonos: 2-1-0, dependiendo del tiempo	0-14
85	Problemas aritméticos total	Suma del subítem #83 y el #84	2		0-21
86	Discriminación visual	Identificar los cuatro dibujos componentes de cinco imágenes superpuestas	5	1 punto por cada objeto identificado correctamente	0-20
87	Discriminación visual tiempo	Tiempo empleado en los elementos del subítem #86		Bonos: 3-2-1 puntos, dependiendo del tiempo	0-15
88	Praxis constructiva orden	Dibujar un reloj grande, con las manecillas y marcando las dos menos diez		Correctos: 2-1 punto, dependiendo del elemento Incorrecto: 0 puntos	0-15
89	Praxis constructiva copia	Copiar el modelo de un reloj propuesto con las características del subítem #88			0-15

90	Memoria visual	Presentación de doce imágenes para memorizar			
91	Fluencia semántica	Evocar el máximo de palabras pertenecientes a la categoría animales y de comida y bebida durante un minuto	1	1 punto por elemento correcto	
92	Fluencia formal	Evocar el máximo de palabras iniciadas con la letra p durante un minuto	1	1 punto por elemento correcto	
93	Evocación categorial total	Suma de los cuatro intervalos de 15 segundos de los subítems #91 y #92	3		
94	Semejanzas	Responder en qué se parecen dos objetos o conceptos (ej., naranja-plátano...)	4	Correcto: 2 puntos (similitud abstracta) Pobre: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-8
95	Comprensión-abstracción de situaciones	Responder a cinco preguntas relacionadas con situaciones cotidianas (ej., qué hacer si se enciende una sartén)	5	Correcto: 2 puntos (similitud abstracta) Pobre: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-10
96	Ejecución verbal-abstracción total			Suma de los resultados de los subítems #95 y #96	0-18
97	Auto y heterotopognosia	Señalar las partes del propio cuerpo y del cuerpo del otro indicadas por orden verbal	10	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-10
98	Memoria prospectiva situación A	Ejecución después de consigna de la situación A, planteada en el subítem #62	1	Correcto: 2 puntos Correcto con ayuda: 1 punto Resto: 0 puntos	0-2
99	Memoria prospectiva situación B	Ejecución después de consigna de la situación B, planteada en el subítem #62	2	2-1 puntos dependiendo si recuerda el objeto y el lugar sólo o con ayuda. Resto: 0 puntos	0-4
100	Memoria prospectiva total	Suma de los resultados del subítem #98 y #99.			0-6
101	Memoria visual: recuerdo diferido de imágenes	Evocación de las doce imágenes presentadas en el subítem #90	12	Correcto: 1 punto	0-12
102	Memoria visual: reconocimiento	Reconocimiento de estímulos visuales pertenecientes al subítem #90, entre imágenes distractoras (falsos positivos)	23	Falsos positivos, falsos negativos y estímulos: correcto: 1 punto incorrecto: 0 puntos	0-23
103	Copia D	Copia de una D formado por letras y	1	Correcto: 5 puntos Leve distorsión: 2 puntos Incorrecto: 0 puntos	0-5
104	Construcción de cubos	Reproducción de figuras formadas por el examinador sin que el examinado observe	10	Correcto: 1 punto Incorrecto: 0 puntos	0-10

NI: Número de Ítems.

La fiabilidad test-retest fue de  $r = 0.91$  y los coeficientes de correlación intraclase mostraron un acuerdo interexaminador de  $\rho = 0.95$ . Cada uno de los dominios cognitivos presentaba una consistencia interna satisfactoria calculada a través del alpha de Cronbach (lenguaje:  $\alpha = 0.96$ ; memoria de trabajo:  $\alpha = 0.91$ ; orientación:  $\alpha = 0.87$ ; praxis:  $\alpha = 0.87$ ; atención:  $\alpha = 0.85$ ; ejecutivas:  $\alpha = 0.85$ ; visuo-constructivas:  $\alpha = 0.83$ ; y memoria:  $\alpha = 0.73$ ). Todas las correlaciones, excepto la denominación visual después de dar pista con clave semántica o con clave fonológica, presentaron unos valores item-test mayores que 0.3 (con valores que iban de  $r = 0.31$  a  $r = 0.95$ ). Aún siendo conscientes que las variables de pistas semánticas y fonológicas en denominación no mostraban unos valores estadísticamente significativos, no se puede olvidar la importancia que tiene desde un punto de vista neuropsicológico como semiología cognitiva.



Es importante saber si la persona a la que se está valorando, mejora su denominación tras clave semántica o bien tras clave fonológica. Por ese motivo, se decidió mantener en el test las dos variables (Tabla 3.1.5).

**Tabla 3.1.5.** Correlación ítem-test, correlación ítem-rest, correlación inter-ítem y valores Alpha de Cronbach.

Dominios	Ítem	ítem-test correlación (r)	Ítem-rest correlación (r)	Media inter-ítem correlación	Alpha
<b>Orientación</b>	Orientación personal	0.883	0.735	0.721	0.838
	Orientación espacial	0.892	0.753	0.697	0.821
	Orientación temporal	0.903	0.777	0.666	0.800
	<b>Test dominio</b>			<b>0.695</b>	<b>0.872</b>
<b>Atención</b>	Span de Dígitos directo	0.868	0.752	0.553	0.788
	Span de Dígitos eficiencia	0.849	0.721	0.570	0.799
	Series automatizadas directas	0.808	0.648	0.618	0.829
	Series automatizadas directas tiempo	0.816	0.663	0.606	0.822
	<b>Test dominio</b>			<b>0.587</b>	<b>0.850</b>
<b>Memoria trabajo</b>	Span de Dígitos inverso	0.922	0.854	0.664	0.855
	Span de Dígitos inversa tiempo	0.874	0.773	0.719	0.885
	Series inversas control mental	0.876	0.774	0.718	0.884
	Series inversas control mental tiempo	0.869	0.762	0.726	0.888
	<b>Test dominio</b>			<b>0.707</b>	<b>0.906</b>
<b>Lenguaje</b>	Fluencia y contenido informativo	0.584	0.519	0.413	0.937
	Órdenes verbales	0.624	0.555	0.412	0.937
	Órdenes escritas	0.690	0.627	0.407	0.935
	Denominación	0.717	0.662	0.405	0.935
	Denominación tiempo	0.672	0.611	0.409	0.936
	Repetición de logatomos	0.713	0.655	0.406	0.935
	Repetición de palabras	0.696	0.634	0.409	0.936
	Lectura de números	0.816	0.777	0.395	0.932
	Lectura de números tiempo	0.801	0.763	0.397	0.933
	Lectura de logatomos	0.643	0.582	0.411	0.936
	Lectura de logatomos tiempo	0.677	0.623	0.408	0.935
	Lectura de palabras	0.725	0.673	0.405	0.935
	Lectura de palabras tiempo	0.732	0.683	0.404	0.934
	Escritura	0.422	0.331	0.426	0.940
	Denominación escrita	0.775	0.739	0.402	0.934
	Denominación escrita tiempo	0.760	0.723	0.402	0.934
	Dictado de números	0.784	0.750	0.399	0.933
	Dictado de números tiempo	0.725	0.686	0.404	0.934
	Dictado de logatomos	0.705	0.657	0.406	0.935
	Dictado de logatomos tiempo	0.709	0.663	0.406	0.935
Dictado de palabras	0.786	0.749	0.402	0.934	
Dictado de palabras tiempo	0.791	0.755	0.402	0.934	
<b>Test dominio</b>			<b>0.406</b>	<b>0.938</b>	

Dominios	Ítem	Ítem-test correlación (r)	Ítem-rest correlación (r)	Media inter-ítem correlación	Alpha
<b>Praxis</b>	Secuencias motoras alternantes	0.623	0.459	0.396	0.868
	Praxis premotora	0.624	0.479	0.393	0.866
	Gestos simbólicos transitivo	0.711	0.593	0.375	0.857
	Gestos simbólicos convencionales (imitación): ESD	0.759	0.657	0.359	0.848
	Gestos simbólicos convencionales (imitación): ESE	0.804	0.720	0.352	0.845
	Praxítomos	0.775	0.685	0.361	0.850
	Praxis orofonatoria	0.654	0.522	0.389	0.864
	Praxis constructiva (dibujo copia 2D)	0.542	0.402	0.406	0.872
	Praxis constructiva (dibujo copia 2D t)	0.507	0.371	0.406	0.872
	Praxis constructiva (dibujo copia 3D)	0.728	0.664	0.379	0.859
	Praxis constructiva (dibujo copia 3D t)	0.612	0.536	0.381	0.860
	<b>Test dominio</b>			<b>0.382</b>	<b>0.872</b>
	<b>Memoria</b>	Aprendizaje verbal (E5)	0.823	0.749	0.158
Aprendizaje verbal E1-E5		0.829	0.756	0.155	0.647
Evocación diferida de palabras (E6)		0.798	0.714	0.161	0.657
Reconocimiento diferido de palabras		0.588	0.441	0.193	0.705
Memoria verbal de textos inmediata		0.611	0.464	0.193	0.706
Memoria verbal de textos inmediata con claves		0.417	0.232	0.226	0.745
Memoria verbal de textos diferida		-0.402	-0.557	0.339	0.837
Memoria verbal de textos diferida con claves		0.493	0.304	0.216	0.734
Memoria prospectiva		0.589	0.440	0.199	0.713
Memoria visual diferida		0.563	0.399	0.202	0.717
Memoria visual diferida reconocimiento		0.814	0.751	0.200	0.714
<b>Test dominio</b>				<b>0.204</b>	<b>0.738</b>
<b>Ejecutivo</b>		Planificación y organización	0.559	0.398	0.455
	Resistencia a la interferencia	0.637	0.503	0.432	0.842
	Dibujo reloj (orden)	0.714	0.594	0.410	0.829
	Evocación categorial semántica (animales)*	0.794	0.709	0.389	0.817
	Evocación categorial semántica (cosas para tomar)*	0.721	0.613	0.409	0.829
	Fluencia formal	0.722	0.614	0.409	0.829
	Similitudes	0.777	0.674	0.393	0.819
	Comprensión-Abstracción	0.691	0.561	0.414	0.832
	<b>Test dominio</b>			<b>0.414</b>	<b>0.850</b>
<b>Visuo- constructivo</b>	Discriminación visual	0.858	0.746	0.450	0.766
	Discriminación visual tiempo	0.767	0.604	0.507	0.805
	Dibujo reloj (copia)	0.774	0.601	0.521	0.813
	Copia "D"	0.737	0.547	0.541	0.825
	Diseño de bloques	0.791	0.608	0.488	0.792
	<b>Test dominio</b>			<b>0.502</b>	<b>0.834</b>

Nota: r = Correlación de Pearson;  $\alpha$  = Coeficiente alpha de Cronbach. \*Número de respuestas ilimitadas.

Al crearse los modelos de regresión, tres de las variables independientes de tipo socio-demográficas mostraron una contribución estadísticamente significativa en la variabilidad de la mayoría de las puntuaciones de los subtests. Estas fueron:

1. la variable edad (dicotomizada en dos grupos: < 40 años vs. ≥ 40 años).
2. el nivel de DI (DI leve vs DI moderada).
3. el nivel de competencia curricular adquirida.

Cada uno de ellos mostrando un efecto significativo sobre las puntuaciones de 71.6%, 69.1% y 50.6%, respectivamente (Tabla 3.1.6).

**Tabla 3.1.6.** Modelos de regresión teniendo en cuenta la edad, nivel de DI y competencia curricular adquirida como variables dependientes y los subtests cognitivos como variable independiente.

Subtest	Edad <sup>a</sup> ,		DI <sup>a</sup>		Competencia curricular <sup>a</sup>		Constante		R <sup>2</sup> Ajustada
	β	p	β	p	β	P	β	p	
Orientación personal	-2.20	0.000	-2.709	0.000	1.80	0.000	23.65	0.000	0.10
Orientación especial	-2.90	0.006	-6.095	0.000	3.23	0.000	19.41	0.000	0.31
Orientación temporal	-10.86	0.001	-19.699	0.000	12.7	0.000	54.04	0.000	0.31
Span de Dígitos directo	-0.49	0.018	-0.570	0.003	0.84	0.000	3.50	0.000	0.35
Span de Dígitos eficiencia	-0.46	0.263	-1.242	0.002	1.51	0.000	4.43	0.000	0.21
Series automatizadas directas	-0.45	0.211	-1.454	0.000	1.53	0.000	7.20	0.000	0.17
Series automatizadas directas tiempo	-0.07	0.823	-1.417	0.000	1.77	0.000	3.55	0.000	0.26
Span de Dígitos inverso	-0.71	0.001	-0.887	0.000	1.17	0.000	1.81	0.000	0.35
Span de Dígitos inversa tiempo	-0.72	0.032	-1.187	0.000	1.36	0.000	1.99	0.000	0.37
Series inversas control mental	-1.93	0.001	-1.633	0.002	2.62	0.000	4.73	0.000	0.24
Series inversas control mental tiempo	-0.86	0.021	-1.577	0.000	1.31	0.000	2.44	0.000	0.27
Fluencia y contenido informativo	-0.33	0.194	-1.056	0.000	0.58	0.014	4.77	0.000	0.17
Órdenes verbales	-0.99	0.008	-1.823	0.000	0.94	0.004	10.31	0.000	0.24
Órdenes escritas	-0.71	0.046	-0.384	0.257	1.61	0.000	3.97	0.000	0.25
Denominación	-1.08	0.039	-1.646	0.001	1.70	0.000	17.08	0.000	0.16
Denominación tiempo	-1.44	0.430	-5.593	0.001	5.81	0.000	47.25	0.000	0.18
Repetición de logatomos	-0.59	0.064	-1.337	0.000	1.31	0.000	4.20	0.000	0.03
Repetición de palabras	-0.15	0.161	-0.326	0.001	0.42	0.000	5.58	0.000	0.26
Lectura de números	-0.95	0.015	-1.633	0.000	3.05	0.000	6.66	0.000	0.20
Lectura de números tiempo	-2.27	0.056	-4.823	0.000	9.15	0.000	18.62	0.000	0.46
Lectura de logatomos	0.11	0.801	-0.515	0.206	0.95	0.022	4.25	0.000	0.45
Lectura de logatomos tiempo	0.59	0.656	-1.075	0.378	3.92	0.002	10.34	0.000	0.04
Lectura de palabras	-0.02	0.946	-0.572	0.085	1.21	0.000	4.59	0.000	0.07
Lectura de palabras tiempo	0.09	0.934	-1.618	0.119	5.24	0.000	11.43	0.000	0.10

tiempo									
Escritura	-0.27	0.434	-0.318	0.333	0.81	0.012	3.91	0.000	0.18
Denominación escrita	-1.00	0.000	-0.123	0.639	2.83	0.000	3.13	0.000	0.04
Denominación escrita	-2.81	0.001	-0.079	0.925	9.42	0.000	7.34	0.000	0.45
tiempo									
Dictado de números	-0.62	0.087	-1.001	0.005	4.19	0.000	4.89	0.000	0.46
Dictado de números	-2.14	0.082	-3.220	0.008	11.6	0.000	14.14	0.000	0.55
tiempo					3				
Dictado de logatomos	-1.55	0.000	-0.541	0.207	2.62	0.000	2.13	0.000	0.46
Dictado de logatomos	-4.81	0.000	-2.045	0.094	7.66	0.000	5.46	0.001	0.27
tiempo									
Dictado de palabras	0.21	0.224	-0.304	0.088	4.51	0.000	1.16	0.000	0.30
Dictado de palabras	-0.39	0.589	-1.274	0.084	12.9	0.000	3.28	0.011	0.73
tiempo					0				
Secuencias motoras alternantes	-1.40	0.001	-0.944	0.018	1.13	0.003	3.67	0.000	0.63
Praxis premotora	-1.26	0.000	-2.066	0.000	1.67	0.000	4.11	0.000	0.16
Gestos simbólicos transitivo	-2.44	0.006	-2.708	0.002	2.24	0.012	7.40	0.000	0.43
Gestos simbólicos convencionales (imitación): ESD	-0.86	0.114	-0.798	0.118	0.57	0.242	12.69	0.000	0.19
Gestos simbólicos convencionales (imitación): ESE	-1.28	0.046	-1.206	0.046	0.91	0.111	12.23	0.000	0.03
Praxitomos	-2.55	0.000	-2.751	0.000	1.19	0.055	11.16	0.000	0.06
Praxis orofonatoria	-1.72	0.046	-3.135	0.000	0.36	0.638	14.88	0.000	0.20
Praxis constructiva (dibujo copia 2D)	0.34	0.237	-0.470	0.074	0.59	0.018	3.59	0.000	0.11
Praxis constructiva (dibujo copia 2D t)	0.78	0.192	-1.290	0.020	0.29	0.569	2.57	0.000	0.07
tiempo									
Praxis constructiva (dibujo copia 3D)	-3.23	0.036	-1.047	0.449	1.25	0.371	4.10	0.006	0.04
Praxis constructiva (dibujo copia 3D t)	-3.85	0.046	-0.635	0.715	1.84	0.308	3.60	0.034	0.36
Aprendizaje verbal (E5)	-1.62	0.000	-1.876	0.000	1.58	0.000	7.17	0.000	0.28
Aprendizaje verbal E1-E5	-5.78	0.000	-7.835	0.000	5.22	0.000	30.07	0.000	0.27
Evocación diferida de palabras (E6)	-1.93	0.001	-2.913	0.000	1.17	0.022	6.19	0.000	0.30
Reconocimiento diferido de palabras	-1.33	0.012	-1.530	0.002	0.80	0.090	10.43	0.000	0.26
Memoria verbal de textos inmediata	-2.37	0.000	-2.733	0.000	0.89	0.102	5.35	0.000	0.12
Memoria verbal de textos inmediata con claves	-0.28	0.661	-2.013	0.001	0.22	0.716	5.49	0.000	0.27
Memoria verbal de textos diferida	-0.93	0.024	-1.452	0.000	0.38	0.332	3.49	0.000	0.06
Memoria verbal de textos diferida con claves	-0.73	0.248	-1.967	0.002	0.56	0.353	5.39	0.000	0.14
Memoria prospectiva	-0.56	0.162	-1.909	0.000	0.34	0.393	4.27	0.000	0.06
Memoria visual diferida	-0.81	0.098	-0.961	0.042	1.25	0.008	4.52	0.000	0.19
Memoria visual diferida reconocimiento	1.83	0.056	2.759	0.027	0.76	0.432	12.55	0.000	0.11
Planificación y organización	-1.29	0.009	-0.923	0.048	0.55	0.211	4.77	0.000	0.68
Resistencia a la interferencia	-6.39	0.022	-9.805	0.000	9.24	0.000	27.25	0.000	0.07
Dibujo reloj (orden)	-2.99	0.000	-3.527	0.000	2.22	0.001	9.77	0.000	0.21
Evocación categorial	-1.05	0.144	-2.305	0.001	2.50	0.000	9.22	0.000	0.30

semántica (animales)*									
Evocación categorial semántica (cosas para tomar)*	-0.74	0.389	-3.007	0.000	1.84	0.023	10.02	0.000	0.19
Fluencia formal	-2.00	0.001	-1.778	0.003	1.98	0.001	4.79	0.000	0.14
Similitudes	-2.28	0.000	-2.568	0.000	1.65	0.000	5.94	0.000	0.21
Comprensión-Abstracción	-1.26	0.011	-2.537	0.000	1.40	0.001	6.03	0.000	0.35
Discriminación visual	-1.87	0.000	-1.903	0.000	0.87	0.012	19.05	0.000	0.27
Discriminación visual tiempo	-3.94	0.000	-4.955	0.000	0.68	0.405	12.74	0.000	0.36
Dibujo reloj (copia)	-1.86	0.003	-3.716	0.000	3.06	0.000	11.86	0.000	0.32
Copia "D"	-0.45	0.196	-2.051	0.000	0.64	0.042	3.32	0.000	0.41
Diseño de bloques	-0.93	0.021	-1.943	0.000	1.76	0.000	6.10	0.000	0.28
Autotopognosia y heterotopognosia	-1.27	0.018	-1.220	0.017	0.90	0.064	5.47	0.000	0.02

<sup>a</sup> La referencia de los valores de las variables son: menor de 40 años, DI leve e iletrados . \*Número de respuestas ilimitadas.

Un aspecto importante a tener en cuenta es que la muestra  $\geq 40$  años, eran en su mayoría personas iletradas, es decir sin competencia curricular adquirida. En este caso, aunque el modelo de regresión mostrara diferencias en función del nivel de competencia curricular, los autores no fueron capaces de establecer datos normativos de acuerdo a esta variable para el grupo  $\geq 40$  años por el hecho de no disponer de la suficiente muestra. Lo mismo ocurre para el subgrupo de personas con TDI de nivel moderado. En nuestro contexto cultural, las personas con TDI –especialmente las más comprometidas desde un punto de vista cognitivo- y que ahora son mayores, permanecían en sus casas bajo el cuidado de la figura materna en lugar de ir a la escuela.

Finalmente se establecieron 5 grupos normativos de acuerdo a la edad, nivel de TDI y competencia curricular adquirida. Estos grupos son:

- 1) DI leve, edad  $< 40$ , e iletrados
- 2) DI leve, edad  $< 40$ , y educación básica
- 3) DI leve, edad  $\geq 40$
- 4) DI moderada, edad  $< 40$
- 5) DI moderada, edad  $\geq 40$

Se presentan las tablas parar la creación de perfiles cognitivos en el Anexo 1 así como los porcentajes de respuestas techo y suelo para cada uno de los grupos creados en el Anexo 2.

### 3.1.5. Discusión

La aportación de este primer estudio es presentar una batería neuropsicológica, el TB-DI, adaptada y psicométricamente validada al español para adultos con TDI de niveles leves y moderados. Dicho instrumento, permite obtener perfiles cognitivos basándose en una población de referencia de personas con TDI. Por tanto no toma como controles ni a personas de la población general emparejados por edad cronológica ni a niños con los que se les va a emparejar por edad mental.

En los últimos años, las investigaciones sobre los procesos cognitivos de las personas con TDI han ido suscitando el interés de los investigadores. Como se ha visto en el apartado introductorio, el DSM V distingue distintos grados de DI en función de los perfiles cognitivos y de las características adaptativas, dejando de lado el concepto de CI como único dato para el diagnóstico de TDI. La caracterización de funciones neuropsicológicas de las personas con TDI es una tarea difícil, no sólo por las características inherentes de esta población (trastornos articulatorios, defectos de comprensión, nula escolaridad, déficits sensoriales graves que dificultan la exploración, alteraciones conductuales relacionadas con la baja tolerancia a la frustración por el mal rendimiento obtenido...) sino también por la ausencia de baterías creadas o adaptadas y validadas para esta población. La creación del TB-DI llena este hueco, particularmente en la personas con TDI de habla española. El resultado final es el TB-DI, una prueba que por sus características, no puede considerarse un test de cribado, sino que por el resultado final se considera una batería neuropsicológica amplia, compuesta por 69 subtests correspondientes 8 dominios cognitivos.

Para el proceso de creación los autores eliminaron aquellos subtests con efecto suelo por ser demasiado exigentes desde el punto de vista cognitivo para personas con TDI. Estos subtests eliminados, incluían un componente de abstracción alto (por ejemplo en refranes: "*¿qué significa tener un corazón de piedra?*") o bien eran subtest con estructuras representacionales demasiado complejas para poder ser manipuladas mentalmente para personas con TDI (por ejemplo la praxis constructiva similar a la Figura de Rey) así como aquellos que requerían algún tipo de conocimiento geométrico o matemático (tarea de inhibición círculo/cuadrado). Por otra parte, se formularon nuevas tareas correspondientes a distintos dominios cognoscitivos, poniendo especial énfasis a los que evaluaban funciones ejecutivas ya que la relación entre disfunción ejecutiva y alteraciones conductuales es muy frecuente en este campo. Es bien conocido que las tareas de control inhibitorio se encuentran alteradas en personas con TDI y

correlaciona con la presencia de alteraciones conductuales (Roelofs et al., 2013). Para estudiar la capacidad de inhibición se diseñó una tarea simple, conocida bajo el nombre de subtest mano-dedo. Para evaluar la capacidad de organización, planificación y monitorización se creó el subtest de las habitaciones. Se realizaron otros cambios a nivel de subtest ejecutivos en las tareas de evocación categorial semántica y fonológica. Dado que los autores consideraban importante establecer el estatus cognitivo de la memoria ecológica, se introdujeron dos tareas para evaluar la capacidad de memoria prospectiva. Además, un nuevo subtest de memoria visual (diferido y reconocimiento) se creó a partir de una lámina con fotos de objetos cotidianos y de alta frecuencia. La evaluación de la memoria visual es muy importante ya que la mayoría de los planes de intervención basados en la planificación centrada en la persona (y no en la planificación centrada en la cognición) se basan en soportes visuales o *plaphoons*, al presuponer que la memoria visual se encuentra más preservada que la memoria verbal. Para el estudio de las capacidades visuo-constructivas se crearon unos cubos naranjas de material metacrilato, de tamaño suficiente para un buen control de la pieza por parte de las personas con TDI. Para clarificar el tipo de procesamiento cognitivo de los sujetos (procesamiento más de tipo global o bien focal) se incluyó el subtest de la "D". Este es también útil para evaluar la presencia de problemas perceptivos (que se complementa con el subtest de las imágenes superpuestas Popelrouter). Además, se ampliaron y variaron todos los tiempos de reacción ya que el TB original castigaba demasiado el resultado final. Para controlar variables del propio sujeto, sexo y edad a parte se cambió la variable "*años de escolaridad*" por la variable "*competencia curricular adquirida*". El test permite además, estudiar de manera más precisa los tipos de lateralidad asumida por la persona con TDI. Los subtests del TB-DI fueron agrupados de acuerdo a distintas áreas funcionales y los resultados organizados en percentiles.

Finalmente, se crearon cinco perfiles normativos en función de la edad, el nivel de DI y la competencia curricular adquirida. Los perfiles cognitivos son una herramienta muy útil para obtener una representación visual del desempeño del sujeto en el test, facilitando la interpretación y permitiendo comparar los resultados con su población normativa (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Las comparaciones de personas con TDI con sujetos de la población general tiene muchas limitaciones como se ha ido comentando a lo largo de este trabajo. El que una persona con TDI se encuentre una o dos desviaciones por debajo de las puntuaciones medias de los "*no discapacitados*" no aporta ninguna información desde el punto de vista neuropsicológico.

Si la muestra inicial es una muestra normativa, se podrá observar una mayor dispersión de las puntuaciones en los distintos subtests, y eso va a permitir observar los cambios longitudinales, aspecto que no sería posible ni apreciable en un perfil basado en la normalidad. También es posible un estudio detallado de las capacidades deficitarias y preservadas y establecer una línea de base que permita orientar el tratamiento y valorar la evolución del cuadro. Además, dentro de cada sujeto, los perfiles ayudan a diferenciar aquellas áreas que presentan mayor compromiso de aquellas que se encuentran más afectadas. Esto útil para establecer fortalezas y debilidades cognitivas. Estos perfiles permiten al mismo tiempo, visualizar el seguimiento longitudinal para observar posibles cambios cognitivos. Así, a modo de ejemplo, son útiles cuando se sospecha que una persona con TDI está empezando un cuadro de demencia (por ejemplo la EA en el SD o la demencia vascular en casos de esclerosis tuberosa). Los perfiles cognitivos también son útiles para documentar los cambios a nivel cognitivo que pueden aparecer después de intervenciones (sean o no farmacológicas).

Con la intención de afrontar la enorme variabilidad que caracteriza a la población con TDI y poder arrojar un poco de luz sobre las complejas relaciones existentes entre genes, desarrollo cerebral y procesos cognitivos, se tomó en consideración la presencia de fenotipos cognitivos. Es conocido que en estos casos se produce una pérdida selectiva de poblaciones neuronales que afectan a estructuras que están anatómicamente relacionadas con sistemas funcionales y que las poblaciones particulares de neuronas afectadas en cada trastorno determinan la presentación clínica. Este enfoque plantea que las personas con una determinada etiología tienen una elevada probabilidad de exhibir ciertos rasgos en comparación con personas con un nivel cognitivo similar pero con otras etiologías diferentes, lo cual no implica que todas las personas con ese síndrome muestren todos los rasgos que han sido asociados con ese fenotipo (Hodapp y Dykens, 2004). En líneas generales, estos estudios han demostrado que tanto el nivel intelectual como la etiología subyacente condicionan el perfil neuropsicológico mostrado por la persona con TDI. Esta fue la razón por la cual en la muestra de la que se han obtenido los resultados normativos, se excluyeron en su momento todos los sujetos con resultados positivos en el estudio genético. El excluir de la muestra normativa personas con causas conocidas de TDI, permite continuar el trabajo como clínicos estableciendo a partir de ahora, los perfiles cognitivos sindrómicos de causa genética.

Referente al proceso de validación para la muestra final, el porcentaje de efecto suelo en los distintos subtests fue bajo, obteniéndose valores moderados en los subtests de span de dígitos inversos, el tiempo de reacción en series mentales inversas y la construcción de la "D". Por otra



parte, el efecto techo mostró una amplia variabilidad (0.0% a 91.8%). Las propiedades psicométricas en general son buenas (fiabilidad test-retest  $r = 0.9$ ; fiabilidad inter-examinador  $r = 0.95$ ), las correlaciones ítem-test halladas en cada dimensión eran altas (sólo dos de los 81 subtests se hallaban cerca de un  $\alpha = 0.30$  (pistas semánticas y fonológicas). En la mayor parte de los ítems la validez interna fue correcta. Por último y de acuerdo a George & Mallery (1994), se obtuvieron unos coeficientes alpha de Cronbach's muy buenos, indicando una buena consistencia interna de los ítems.

En resumen, los resultados muestran que el TB-DI es un instrumento válido y fiable, capaz de dar al neuropsicólogo/a los datos necesarios para comprender el funcionamiento cognitivo de personas con DI de niveles leves y moderados y actuar de forma consecuente, especialmente a lo que en planes de intervención se refiere. Aunque es evidente que el uso de esta batería va a suponer un avance en el mundo de la neuropsicología del TDI, se quiere hacer especial énfasis en que la experiencia clínica en el manejo de personas con TDI es clave para realizar una buena evaluación neuropsicológica.

*A new instrument in establishing neuropsychological profiles within the Spanish-speaking population with ID: the Barcelona Test for Intellectual Disability (BT-ID).*

*Esteba-Castillo, S., Peña-Casanova, J., Garcia-Alba, J., Dalmau-Bueno, A., Rodríguez, E., Torrens-Rodas, D., San, J., Deus, J., Caixàs, A. and Novell, R.*

*Research in Developmental Disease (in press)*

*Publisher: Elsevier Inc.*

*5-Year IF: 2.399*

*Q1 in the Clinical Psychology*

*Q2 in the Developmental Educational Psychiatry*

*Este trabajo ha sido financiado por las becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social FIS PI-080778, FIS PI-10/00940 y por las de la Fundació Parc Taulí CIR 2010/006 y CIR 2011/004.*



## **3.2. ESTUDIO 2: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS ENVEJECIDAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL POR SÍNDROME DE DOWN. EVOLUCIÓN DEL PERFIL NEUROPSICOLÓGICO AL AÑO.**

### **3.2.1. Introducción**

Para hablar del abanico diverso de aspectos cognitivos y conductuales en el SD se debe introducir el término de “*fenotipo conductual y cognitivo*”, como aquella transición que va desde la dotación genética de la persona con SD (genotipo) a la expresión observable de la conducta (fenotipo). El fenotipo conductual (*behavioural phenotype*) es un concepto amplio que viene definido como un patrón característico de anormalidades motoras, pero también cognitivas, lingüísticas y sociales que de forma consistente se asocian a un trastorno biológico (Flint & Yale, 1994). Así pues, las personas que tienen un determinado síndrome muestran una mayor posibilidad de presentar y compartir unas mismas características. Es importante que se considere el concepto de fenotipo cognitivo como una variable evolutiva.

Es bien sabido que el TDI es la característica más sobresaliente del SD, con un CI puede oscilar entre valores de 30-70 en la mayoría de adultos con trisomía 21 (Vicari, 2004; Vicari, Bellucci, & Carlesimo, 2000; Vicari, Bellucci, & Carlesimo, 2005). Los factores que van a influir en la amplitud de este intervalo, factores neurobiológicos a parte, serán la edad y la epigenética ambiental (la gran influencia que ejerce el entorno en su desarrollo, los distintos programas de intervención -sobretudo tempranos- en los que haya participado y participe, así como las condiciones de vida en las que está inmerso). Distintos estudios han observado cómo el perfil evolutivo del fenotipo SD va variando a lo largo del ciclo vital, mostrando un perfil adaptativo que está por encima del cognitivo. En la literatura se ha descrito que los niveles de aprendizaje mejoran con la edad hasta el inicio de la adolescencia (Di Nuovo & Buono, 2011). En la etapa adulta, el rendimiento cognitivo se va a mostrar más comprometido, aunque algunos autores postulan que determinadas funciones cognitivas, como el lenguaje, se continúan desarrollando durante esta etapa (Fernandez-Olaria, 2013). En general el nivel intelectual evaluado a través de un CI va a disminuir con la edad (Pennington, Moon, Edgin, Stedron, & Nadel, 2003).

Son numerosas las revisiones acerca del perfil neurocognitivo de niños y jóvenes con SD pero en cambio son pocos los estudios centrados en establecer el perfil cognitivo de dicho fenotipo en la etapa del envejecimiento. Todavía es más reducido el número de estudios que abordan la problemática del DCL en el SD. La mayoría de los estudios existentes son investigaciones retrospectivas y con muestras pequeñas. En ellas se refleja cómo pequeños

cambios en el rendimiento neuropsicológico expresado en forma de alteraciones de la memoria episódica al reconocimiento dos años antes del diagnóstico de EA, podían ser interpretados como DCL (Devenny & Krinsky-McHale, 2009). Otros estudios longitudinales muestran como la utilización de determinados tests de memoria en el SD son sensibles a la aparición del deterioro amnésico propio del DCL (Devenny, Zimmerli, Kittler, & Krinsky-McHale, 2002; Silverman et al., 1998; Silverman, Zigman, Kim, Krinsky-McHale, & Wisniewski, 1998). Otros autores postulan que las personas con SD y DCL presentan un pobre rendimiento en tests que evalúan la agenda visuo-espacial de la memoria de trabajo (Krinsky-McHale, Devenny, & Silverman, 2002).

Si la manifestación de la EA en el SD es similar a la población general, es uno de los grandes retos que existe en la actualidad. Las personas con SD puede presentar un tipo de demencia con manifestaciones semiológicamente distintas a las típicas observadas en la EA. Existe una cierta tendencia a pensar, tal y como indican las investigaciones de los principales representantes en este campo (Ball, Holland, Hon, Huppert, Treppner, & Watson, 2006; Ball, Holland, Treppner, Watson, & Huppert, 2008) que las señales de alarma para la presencia de EA van a ser cambios tempranos en la personalidad y en la conducta más que en la memoria. En el último estudio referido, compararon un grupo de adultos con SD y EA (media de edad 55 años) con un grupo SD sin EA (media de edad 47 años) a los que administraron una batería cognitiva que comprendía funciones ejecutivas y mnésicas. Hallaron un patrón de déficit en funciones ejecutivas y en memoria en el grupo de SD y EA. En un principio, se pensó que este hecho se debía a la presencia de una distribución distinta de placas seniles (alteración neuropatológica de la EA) entre la población normal y la población con SD. Sin embargo, al igual que en la población general, las áreas cerebrales más afectadas en personas con SD y EA son la amígdala, el hipocampo y las áreas de asociación del lóbulo frontal, temporal y parietal (Mann & Esiri, 1989). Sí es cierto que esta población presenta un lóbulo frontal menos desarrollado por lo que es plausible pensar que la capacidad de reserva en esta área en concreto es menor y, en consecuencia, la primera en presentar déficits ante la pérdida neuronal típica de una enfermedad neurodegenerativa. Por este motivo se habla de la manifestación conductual de la EA en los adultos con SD como una primera señal de alarma. Estos cambios conductuales y de personalidad que suelen confundirse con trastornos de conducta y atribuirse a muy diversas causas, especialmente funcionalidad conductual. Lo que queda ahora en el aire es si esa disfunción cognitiva se acentúa con la edad como fenotipo evolutivo o si se desarrolla manifestándose como una primera señal de alarma en la EA.

### 3.2.2. Objetivos e Hipótesis

#### **Objetivo 1. Estudiar el perfil cognitivo de personas con SD envejecidas.**

- *Hipótesis 1.1. Las personas con SD envejecidas presentan un perfil cognitivo homogéneo, excepto un mayor compromiso en el área ejecutiva, cuando se comparan con su grupo control (emparejado por edad, nivel de DI y competencia curricular adquirida).*

#### **Objetivo 2. Observar las diferencias a nivel cognitivo entre el grupo SD envejecido y el grupo DCL.**

- *Hipótesis 1.2. El grupo de personas con SD y DCL se diferenciará del grupo con SD envejecido por un cambio en su patrón cognitivo con caída en memoria episódica como área más significativa.*

#### **Objetivo 3. Estudiar las diferencias a nivel cognitivo entre el grupo SD y DCL y el grupo con EA.**

- *Hipótesis 1.3. El grupo de personas con SD y EA se diferenciará del grupo con SD y DCL por un incremento de sus dificultades en memoria declarativa de evocación espontánea y de reconocimiento y por una caída en funciones ejecutivas.*

#### **Objetivo 4. Establecer el porcentaje de casos con DCL en una muestra voluntaria de personas con SD a priori sanas.**

- *Hipótesis 1.4. Aunque la muestra de participantes son personas con SD voluntarios y sin quejas reportadas de disfunción cognitiva añadida al propio TDI, se espera que la prevalencia de DCL sea de un 15% aproximadamente del total de la muestra.*

#### **Objetivo 5. Establecer el porcentaje de EA en una muestra voluntaria a priori sana con personas con SD.**

- *Hipótesis 5.1. Igualmente se espera hallar un porcentaje alrededor de un 5% de casos de EA en la muestra.*

#### **Objetivo 6: Estudiar la conversión anual de tasas de envejecimiento a DCL y de DCL a EA.**

- *Hipótesis 6.1. Se esperan hallar patrones de conversión de envejecimiento a DCL y de DCL a EA en el seguimiento evolutivo anual.*

### **3.2.3. Método**

#### **3.2.3.1. Diseño del estudio**

Estudio clínico, longitudinal, de medidas repetidas y multicéntrico para la evaluación de los parámetros neuropsicológicos de una muestra de personas envejecidas con SD por trisomía 21 de tipo regular.

#### **3.2.3.2. Participantes**

Un total de 94 personas con SD fueron reclutadas a través del Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SESM-DI) del Parc Hospitalari Martí i Julià (Girona), de distintos talleres ocupacionales y laborales de la provincia de Girona y Barcelona y de la Unidad de Adultos del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: personas adultas con edad  $\geq 39$  años de ambos sexos con un diagnóstico genético de SD por cariotipo mostrando un trisomía regular del 21. Los participantes debían presentar un nivel de soportes equivalentes a los niveles de DI leve o moderado según criterios DSM V. Era necesaria la obtención del consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores legales en el caso que estuvieran legalmente incapacitados. Al mismo tiempo todos los participantes debían firmar la hoja de asentimiento (con pictogramas o lectura simplificada, según el caso). Los criterios de exclusión establecidos incluían: presentar un diagnóstico genético de SD por cariotipo mostrando un trisomía o parcial o por mosaico del 21. Presentar unas necesidades de apoyos extensas o generalizadas (equivalentes a DI severa o profunda); presencia de defectos sensoriales moderados o graves que dificultaran la evaluación; alteraciones previas del sistema nervioso central no relacionadas con los déficit cognitivos actuales (por ejemplo, accidente vascular cerebral, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple), abuso de sustancias, tratamiento farmacológico psicotrópico con repercusión cognitiva evidente; presencia de hipotiroidismo/hipertiroidismo clínico mantenido a pesar del tratamiento; hipovitaminosis B<sub>9</sub> /o B<sub>12</sub> presente a pesar del tratamiento. No firmar el consentimiento y/o el asentimiento para la colaboración en el estudio.

Por otra parte una muestra formada por un total de 170 participantes formaron el grupo control con TDI para la comparación de los resultados del TB-DI. El reclutamiento fue realizado en los distintos talleres ocupacionales y centros especiales de empleo de las provincias de Girona y Barcelona, así como del Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SESM-DI, del Parc Hospitalari Martí Julià, Girona). Los criterios de inclusión para

estos participantes fueron: personas adultas con edad  $\geq 18$  años, de ambos sexos y con un nivel de DI leve o moderado según valores obtenidos en el CI con la escala K-BIT. Era necesaria la obtención del consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores legales en el caso que estuvieran legalmente incapacitados. Al mismo tiempo todos los participantes debían firmar la hoja de asentimiento (con pictogramas o lectura simplificada, según el caso). A todos los participantes se les realizó un estudio genético de ADN en el Departamento de Genética de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell). Las pruebas genéticas aplicadas fueron distintas (incluían array comparative genomic hybridization –aCGH-) en función de la sospecha clínica del genetista, bien sea por fenotipo físico o por historia clínica. Con la finalidad de excluir patrones cognitivos que se pudieran asociar a bases genéticas determinadas (por ejemplo, SD, SPW, Síndrome de Frágil X, etc.) todos aquellos participantes del grupo control con estudio genético positivo, fueron excluidos del estudio. Los otros criterios de exclusión fueron: presentar una DI severa o profunda; presencia de defectos sensoriales moderados o graves que dificultaran la evaluación; alteraciones previas del sistema nervioso central no relacionadas con los déficit cognitivos actuales (por ejemplo, accidente vascular cerebral, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple), abuso de sustancias, tratamiento farmacológico psicotrópico con repercusión cognitiva evidente, enfermedades no tratadas que cursan con déficits cognitivos asociados (por ejemplo, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o diabetes mellitus). No firmar el consentimiento y/o el asentimiento para la colaboración en el estudio

El estudio se llevó a cabo la través de los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y su protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Parc Hospitalari Martí i Julià y por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de La Princesa.

### 3.2.3.3. Material

A todos los participantes de les administró una batería neuropsicológica formada por las siguientes pruebas:

1. Exploración cognitiva:

- *Kaufman Brief Intelligence Test, Second Edition (KBIT-2)* (Kaufman & Kaufman, 2004). Se trata de un test de medida de la inteligencia cristalizada y fluida que da lugar a un CI compuesto. Se trata de un instrumento muy utilizado en estudios de investigación ya que proporciona una puntuación suelo estándar de 40, una de las más bajas en las evaluaciones breves de CI. Cabe señalar que el KBIT-2 no ha sido adaptado al castellano,

pero se utiliza sólo la parte no verbal, es decir la prueba de matrices. Este aspecto era importante en el estudio ya que en la aproximación al CI se debían descartar caídas por el componente articulatorio. El test viene diseñado, así lo indican los autores, para poder extraer el CI con la parte de matrices.

- *Weigl Color-Form Sorting Test* (Goldstein & Scheerer, 1953). Se trata de un test que evalúa la capacidad para categorizar a lo largo de dos dimensiones (color-forma). Está formado por triángulos, redondas y cuadrados de colores rojos, azules, verdes y amarillos. El sujeto debe inhibir una categoría preponderante (considerada generalmente el color) para organizar según una segunda categoría menos preponderante (la forma). Permite graduar la ayuda que se le da al participante. La puntuación se castiga en función del número de pistas que se le va otorgando al participante. Se puntúa en función del número de ayudas dadas en una puntuación que oscila entre 0 y 5.
- *Tower of London-Drexel versión (TOL<sup>DX</sup>: 2ª Edition)* (Culbertson & Zillmer, 2005). Se trata de la conocida Torres de Londres, prueba que valora la capacidad de planificación y de resolución de problemas. Existen diferentes versiones de la TOL<sup>DX</sup> en función de la edad. La primera que va de los 7:0 a los 15:0 años y la segunda versión que es para >16:0 (ambas para población sin TDI). Sin embargo, existe una versión para TDI (Culbertson & Zillmer, 1998; 2001) que es la que se ha utilizado en este estudio. Consta de diez movimientos (con un nivel de dificultad mínima de 3 movimientos y máxima de 4). En este caso, se realizó una adaptación física de la prueba, aumentando de forma proporcional al original el tamaño de los palos y de las bolas para una mejor ejecución práctica. Las puntuaciones de esta versión no varían respecto al original. Se han respetado los 120" como medida para la finalización de la prueba. Esta versión ha sido validada para personas con DI de niveles leves y moderados (García-Alba et al., en prensa). Se observa que presenta gran capacidad discriminativa entre niveles leves y moderados.
- *Color Trails Test (CTT)* (D'Elia, Satz, Uchiyama y White, 1996). El CTT fue creado como alternativa al Trail Making Test (TMT) para personas con baja competencia curricular y que no tuvieran conocimiento del abecedario. Al igual que la mayoría de este tipo de tests, está formada por dos partes. El CTT A evalúa atención sostenida y secuenciación, mientras que el CTT B evalúa atención alternante. El test permite utilizar instrucciones de tipo no verbal (por ejemplo a través del lenguaje de signos), por lo que también es



aplicable a población con déficit auditivos y TDI. No existen baremos para la población con TDI.

- *Behavioural Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)* (Gioia, Isquith, Guy y Kenworthy, 2000). Es un instrumento de valoración de funciones ejecutivas que permite crear un Índice de disfunción ejecutiva global, un índice disejecutivo cognitivo y otro conductual. Existen diversas formas según la edad: BRIEF-P (de 3:0 a 5:0); BRIEF-SR (de 13:0 a 18:0 años) y la versión de adultos BRIEF-A (18:0 a 90:0 años). En función de la edad existirán versiones para padres, maestros y/o monitores y self-reporting. El BRIEF como indicador de función ejecutiva valora en total ocho dominios de la esfera ejecutiva: inhibición, flexibilidad mental, control emocional, iniciativa y memoria de trabajo. Estas variables se agrupan y dan lugar a un “índice disejecutivo cognitivo”. Existe un segundo índice, que es el “índice conductual”. Las variables que lo forman son: capacidad de organización, organización de los materiales y monitorización. Los dos índices disejecutivos permiten crear un índice de disfunción ejecutiva global. Test muy utilizado en población con DI, no sólo para valorar la semiología prefrontal basal vs la dorsolateral, sino también para comparar la opinión entre padres, profesores y la propia personas con DI. Permite la evaluación de la capacidad de *insight*, información a tener en cuenta de cara al proceso de intervención cognitiva o conductual. No existe baremación española ni tampoco datos normativos para personas con TDI.
  - *Cambridge Cognition for Down Síndrome (CAMCOG-DS)* (Esteba-Castillo, Dalmau-Bueno, Ribas-Vidal, Vilà-Alsina, Novell-Alsina, & García-Alba, 2013). Es la segunda parte de la batería CAMDEX-DS, conocida con el nombre de CAMCOG-DS. Constituye un examen cognitivo que permite realizar una exploración de la orientación, lenguaje, memoria, atención, praxis, gnosis y abstracción (véase marco teórico para más información).
2. Exploración de las habilidades adaptativas:
- *Adaptive Behavior Scale-Residencial and community –Second edition (ABS-RC:2)* (Nihira, Leland, & Lambert, 1993) (véase marco teórico para más información).
  - *CAMDEX-DS* (Esteba-Castillo, Dalmau-Bueno, Ribas-Vidal, Vilà-Alsina, Novell-Alsina, & García-Alba, 2013). Resulta la primera parte de la batería CAMDEX-DS centrada en la entrevista (véase marco teórico para más información).

### 3. Criterios diagnósticos para DCL o EA:

El Diagnóstico de DCL o EA se realizó de acuerdo a los criterios descritos en los manuales diagnósticos específicos para personas con TDI. Esto es, el *“Diagnostic Manual of Intellectual Dissabilities”* (DM-ID), el *“International Classification Disorders for Mental Retardation”* (ICD-10 for Mental Retardation), así como los criterios clínicos basados en el CAMDEX-DS. Estudios previos ya mostraron la alta correlación entre los tres criterios diagnósticos (Esteba-Castillo et al., 2014).

#### **3.2.3.4. Procedimiento**

En primer lugar los tutores firmaban el consentimiento y las personas con SD el asentimiento informado en sendas instituciones sanitarias. Posteriormente se les citaba para la exploración neuropsicológica. Todas las sesiones fueron llevadas a cabo por los dos mismos examinadores neuropsicólogos expertos en TDI (uno perteneciente al equipo del SESM-DI y el otro del equipo del Hospital de la Princesa). Las exploraciones cognitivas se llevaron a cabo en las dependencias del SESM-DI del Centro de Especialidades Médicas Hnos. García Noblejas perteneciente al Hospital Universitario La Princesa de la comunidad de Madrid y en los despachos del SESM-DI del Parc Hospitalari Martí i Julià de Girona. La exploración se dividió en 4 días y en sesiones de una hora de duración aproximadamente. Los dos examinadores acordaron que ante cualquier signo de agotamiento, poca motivación o frustración por parte del participante se intentaría redirigir la conducta. Si no era posible continuar con un estado de alerta y participación necesario, se detenía la exploración.

El protocolo de evaluación seguía el siguiente orden: el K-BIT, WEILG y TOL en la primera sesión; primera parte del TB-DI en la segunda sesión; segunda parte del TB-DI en la tercera sesión; CAMCOG-DS en la cuarta sesión. Paralelamente se realizaban entrevistas con los cuidadores para administrarles los siguientes cuestionarios: BRIEF-P, CAMDEX-DS y ABS-RC2. Una vez administradas las pruebas cognitivas y los cuestionarios de los padres, se pasaba a su corrección. Todos los resultados de la exploración eran introducidos en la hoja del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) y entrados una base de datos con el código CRD para cada participante.

El diagnóstico de DCL o EA se realizaba de acuerdo a la información referida por los familiares según los tres criterios diagnósticos utilizados y a los resultados de la exploración cognitiva. Ello permitió generar tres grupos dentro de la totalidad de la muestra: grupo SD envejecido (grupo SD\_Sin deterioro) ; grupo DCL (grupo SD\_DCL); grupo EA (grupo SD\_EA).

Se quería estudiar el efecto del grupo (SD vs. control, SD vs. DCL y SD vs. EA) sobre las puntuaciones de los subtests TB-DI con independencia del efecto del nivel de DI. Por este motivo, y dado que no se esperaba un efecto interactivo entre las variables grupo y nivel de DI, esta última variable no se incluyó en los análisis. Aun así, se comprobó previamente que los niveles de discapacidad se distribuían de forma similar en los distintos grupos que se comparaban.

### **3.2.3.5. Análisis estadístico**

Los análisis descriptivos de las variables categóricas se realizaron mediante tablas de contingencia, indicando frecuencias y porcentajes para cada grupo (SD versus grupo control). Pruebas de Shapiro-Wilk y exámenes visuales mostraron que las distribuciones de la mayor parte de variables continuas no seguían la ley normal. En este caso, se calcularon medianas ( $Md$ ) y cuartiles 1 y 3 ( $C_1$  y  $C_3$ ) en función de los grupos de interés. Cuando las variables continuas presentaban distribuciones normales, se calcularon medias ( $M$ ) y desviaciones estándar ( $DE$ ). La asociación entre la variable grupo y las variables categóricas se analizó mediante pruebas  $\chi^2$ . Cuando las frecuencias esperadas en una o más celdas de las tablas de contingencia eran inferiores a 5, los valores  $p$  de significación estadística se determinaron mediante pruebas exactas de Fisher. Para las variables continuas, se utilizaron pruebas  $t$  de Student, o pruebas de Mann-Whitney cuando no se cumplía el supuesto de normalidad. Se tomó un criterio de significación estadística de  $p \leq ,05$ . Para aquellas diferencias estadísticamente significativas, el tamaño del efecto se calculó mediante la  $d$  de Cohen.

## **3.2.4. Resultados**

### **3.2.4.1. Resultados para la totalidad de la muestra**

Un total de 94 personas (38 hombres, 56 mujeres) con trisomía regular del 21 y con una media de edad de 48 años formaron la muestra final. De la totalidad de la muestra, 65 personas presentaron un perfil cognitivo de acuerdo a un envejecimiento asociado a la edad (grupo SD\_Sin deterioro); un total de 22 participantes obtuvieron el diagnóstico de DCL (grupo SD\_DCL) y 7 recibieron el diagnóstico de EA probable (SD\_EA). Del total de participantes un 89.7% eran diestros, un 3.7% zurdos y un 2.6% sin lateralidad definida. Un 73.7% de las personas presentaban déficits visuales y de éstos, un 85.2% presentaba una buena corrección del déficit visual. Para el 14.8% restante, se realizó una ampliación de todas aquellas tareas visuales que se debían aplicar. Sólo un 5.3% de la muestra presentaba algún tipo de déficit auditivo, aunque en

el 100% de los casos estaba resuelto con la presencia de audífonos. Respecto a los análisis de las características básicas de los participantes en función de la procedencia (SESM-DI versus Hospital La Princesa) se obtuvo una sola diferencia estadísticamente significativa y era referente a la competencia curricular adquirida. Un 86,5% de los participantes de Girona eran analfabetos frente al 48,0% de Madrid. Se presentan a continuación las características básicas de la muestra total del estudio en función de la variable grupo surgida en función del diagnóstico (Tabla 3.2. 1).

Se observan diferencias significativas en la variable edad, en el sentido que la edad de los participantes aumenta a lo largo de los grupos. El grupo envejecido presenta una edad media de 44, el grupo con DCL una media de 47.50 años y el grupo de EA una media de 51 años ( $p < ,01$ ).

**Tabla 3.2.1.** Características básicas de los participantes del estudio en función de la variable grupo (Sin deterioro, DCL y EA). Se indican Md y  $C_1$  y  $C_3$  para la variable edad, y frecuencias y porcentajes para el resto de variables.

	Sin deterioro (n = 65)	DCL (n = 22)	EA (n = 7)	Prueba estadística	Valor p
Edad (años)	44,00 (40,50, 46,50)	47,50 (42,75, 50,00)	51,00 (45,00, 53,00)	$H(2) = 9,08$	,01 <sup>a</sup>
Sexo					
Hombre	25 (38,5%)	12 (54,5%)	1 (14,3%)	$\chi^2 (2) = 3,70$	,16 <sup>b</sup>
Mujer	40 (61,5%)	10 (45,5%)	6 (85,7%)		
Nivel de DI					
Leve	40 (61,5%)	12 (54,5%)	3 (42,9%)	$\chi^2 (2) = 1,18$	,51 <sup>b</sup>
Moderado	25 (38,5%)	10 (45,5%)	4 (57,1%)		
Competencia curricular adquirida					
Analfabeto	44 (71,0%)	13 (59,1%)	5 (71,4%)	$\chi^2 (2) = 1,18$	,58 <sup>b</sup>
Nivel básico	18 (29,0%)	9 (40,9%)	2 (28,6%)		

<sup>a</sup> El efecto global de la variable grupo se analizó mediante la prueba de Kruskal-Wallis. La media de edad del grupo sin deterioro era significativamente inferior a la media del grupo DCL,  $U = 479,50$ ,  $p = ,02$ , y EA,  $U = 109,50$ ,  $p = ,02$ .

<sup>b</sup> Prueba exacta de Fisher.

Con la finalidad de estudiar los objetivos y explorar las hipótesis planteadas, se presentan los resultados en 4 apartados:

- Resultados cognitivos del grupo SD envejecidos y emparejados a su grupo control.
- Resultados cognitivos obtenidos por el grupo DCL en relación al grupo SD envejecidos.
- Resultados cognitivos del grupo DCL comparados con el grupo EA.
- Resultados evolutivos del diagnóstico en el total del grupo después de un año.

### 3.2.4.2. Resultados cognitivos del grupo SD envejecidos y emparejados a su grupo control.

Respecto a las características de la muestra del grupo SD\_envejecidos vs el grupo control con TDI, se realizó en primer lugar un emparejamiento de los dos grupos por sexo, edad, nivel de DI y años de competencia curricular adquirida. La muestra total de personas con SD envejecidas fue de 65 personas (61.5% mujeres) con una media de 44 años. Un 61.5% presentaban un nivel de DI leve mientras que el 38.5% presentaban una DI moderada. El 71% de la muestra era iletrada. En la tabla 3.2.2 se presenta el resumen de las características socio-demográficas de la muestra en comparación con el grupo control con TDI (Tabla 3.2.2)

Tabla 3.2.2. Características básicas de los participantes del estudio en función de la variable grupo (SD versus TDI control). Se indican  $Md$  y  $C_1$  y  $C_3$  para la variable edad, y frecuencias y porcentajes para el resto de variables.

	SD (n = 65)	TDI Control (n = 48)	Prueba estadística	Valor p
Edad (años)	44,00 (40,50, 46,50)	43,00 (40,00, 49,75)	$U = 1530,00$	86
Sexo				
Hombre	25 (38,5%)	22 (45,8%)	$\chi^2 (1) = 0,62$	,43
Mujer	40 (61,5%)	26 (54,2%)		
Nivel de DI				
Leve	40 (61,5%)	27 (56,3%)	$\chi^2 (1) = 0,32$	,57
Moderado	25 (38,5%)	21 (43,8%)		
Competencia curricular adquirida				
Analfabeto	44 (71,0%)	28 (58,3%)	$\chi^2 (1) = 1,91$	< ,17
Nivel básico	18 (29,0%)	20 (41,7%)		

A continuación se agrupan las variables que forman cada uno de los dominios cognitivos del TB-DI y se compara la ejecución del grupo SD\_envejecido con el grupo control normativo con TDI.

De los resultados adjuntos destacan un primer grupo de variables desfavorecidas y un segundo grupo de variables neuropsicológicas favorecidas cuando se compara al grupo con SD respecto a su grupo normativo (Tabla 3.2.3).

**Tabla 3.2.3.** Puntuaciones de los subtests TB-DI en función de la variable grupo (SD vs control) y organizadas por dominios cognitivos.

<i>Dominios cognitivos y subtests</i>	<i>SD</i>		<i>Control</i>		<i>Mann-Whitney</i>	<i>Valor p</i>	<i>dC</i>
	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>			
<i>Orientación</i>							
Orientación personal	63	24,00 (18,00, 25,00)	4	25,00 (18,25, 25,00)	1368,50	,37	-
Orientación espacial	63	12,00 (6,00, 21,00)	4	20,00 (7,75, 23,00)	1154,00	,03	0,42
Orientación temporal	63	52,00 (13,00, 67,00)	4	37,00 (19,00, 67,00)	1494,50	,92	-
<i>Atención</i>							
Retención de dígitos hacia adelante <sup>a</sup>	65	2,65 (0,99)	4	3,25 (1,19)	2,93	<,0	0,78
Retención de dígitos hacia adelante (eficiencia)	65	3,00 (2,00, 4,00)	4	4,00 (2,00, 6,00)	1033,00	<,0	0,61
Secuencias automatizadas	64	6,50 (4,00, 9,00)	4	6,00 (6,00, 9,00)	1279,00	,31	-
Secuencias automatizadas (t)	64	2,00 (1,00, 4,00)	4	4,00 (2,00, 6,00)	915,00	<,0	0,66
<i>Memoria de trabajo</i>							
Retención de dígitos inv.	65	0,00 (0,00, 2,00)	4	2,00 (0,00, 2,00)	997,00	,01	0,53
Retención de dígitos inv. (eficiencia)	65	0,00 (0,00, 2,00)	4	2,00 (0,00, 2,00)	1061,50	,03	0,43
Control mental inv.	64	0,00 (0,00, 5,00)	4	3,00 (0,00, 6,00)	1107,50	,15	-
Control mental inv. (t)	64	0,00 (0,00, 1,00)	4	0,00 (0,00, 3,00)	997,50	,02	0,48
<i>Lenguaje</i>							
Fluencia y contenido informativo	64	4,00 (2,00, 5,00)	4	1,50 (0,00, 2,00)	544,00	<,0	1,24
Órdenes verbales	62	9,00 (7,00, 11,00)	4	10,00 (8,00, 11,00)	1369,00	,59	-
Órdenes escritas	65	0,00 (0,00, 4,00)	4	0,00 (0,00, 5,00)	1359,00	,17	-
Denominación	63	17,00 (15,00, 18,00)	4	17,00 (14,00, 19,00)	1337,00	,38	-
Denominación (t)	62	46,00 (41,00, 50,00)	4	48,00 (36,00, 57,00)	1288,00	,30	-
Repetición de pseudopalabras	63	3,00 (1,00, 5,00)	4	4,00 (2,00, 6,00)	1054,50	,01	0,52
Repetición de palabras	63	5,00 (4,00, 6,00)	4	6,00 (5,00, 6,00)	1074,00	,01	0,49
Lectura de números	65	4,00 (1,50, 8,00)	4	5,00 (1,25, 9,00)	1440,50	,48	-
Lectura de números (t)	65	12,00 (0,50, 22,50)	4	15,00 (3,75, 25,50)	1405,00	,36	-
Lectura de pseudopalabras	65	0,00 (0,00, 5,00)	4	0,00 (0,00, 6,00)	1421,50	,37	-
Lectura de pseudopalabras (t)	65	0,00 (0,00, 12,00)	4	0,00 (0,00, 17,75)	1419,50	,36	-
Lectura de palabras	65	0,00 (0,00, 6,00)	4	0,00 (0,00, 6,00)	1490,00	,65	-
Lectura de palabras (t)	65	0,00 (0,00, 15,00)	4	0,00 (0,00, 18,00)	1436,50	,43	-
Grafismo	65	1,00 (0,00, 5,00)	4	1,50 (0,00, 5,00)	1514,00	,78	-

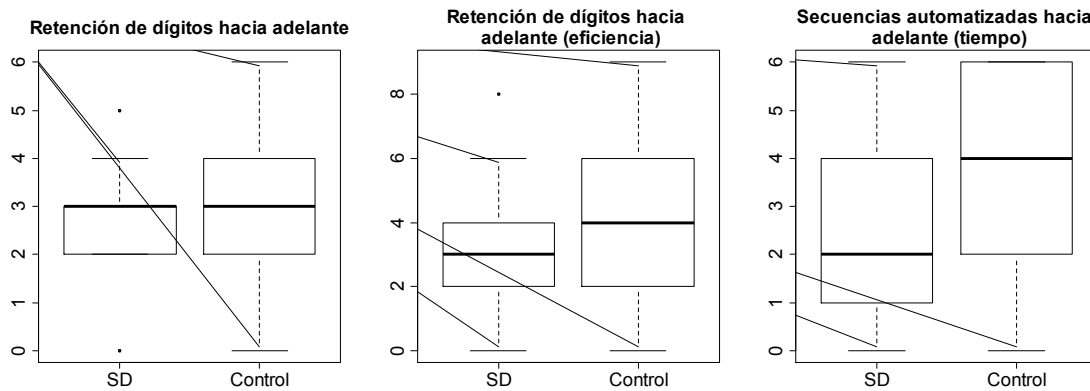
Denominación escrita de imágenes	65	0,00 (0,00, 4,00)	4	0,00 (0,00, 5,00)	1502,50	,70	-
Denominación escrita de imágenes (t)	65	0,00 (0,00, 7,00)	4	0,00 (0,00, 14,50)	1425,50	,38	-
Números dictados	65	3,00 (0,00, 5,50)	4	4,00 (0,00, 7,75)	1370,50	,25	-
Números dictados (t)	65	9,00 (0,00, 16,00)	4	12,00 (0,00, 19,75)	1394,00	,32	-
Pesudopalabras dictadas	65	0,00 (0,00, 1,00)	4	0,00 (0,00, 2,00)	1457,00	,46	-
Pesudopalabras dictadas (t)	65	0,00 (0,00, 2,50)	4	0,00 (0,00, 5,50)	1428,50	,35	-
Palabras dictadas	65	0,00 (0,00, 2,50)	4	0,00 (0,00, 6,00)	1405,50	,31	-
Palabras dictadas (t)	65	0,00 (0,00, 6,00)	4	0,00 (0,00, 12,00)	1377,00	,23	-
<i>Praxis</i>							
Alternancia de secuencias motoras	63	1,00 (1,00, 2,00)	4	1,00 (0,00, 3,00)	1122,50	,08	-
Praxis premotora	63	2,00 (0,00, 3,00)	4	1,00 (0,00, 3,00)	1044,00	,02	0,46
Gestos simbólicos transitivos	62	11,00 (8,00, 13,00)	3	4,00 (2,00, 7,50)	347,50	<,0	1,47
Imitación de gestos simbólicos convencionales (derecha)	63	14,00 (12,00, 15,00)	4	12,00 (9,00, 15,00)	1131,00	,03	0,42
Imitación de gestos simbólicos convencionales (izquierda)	62	13,00 (11,00, 14,25)	4	11,00 (8,00, 14,00)	1118,00	,04	0,41
Imitación de pseudogestos	62	12,00 (10,00, 14,00)	4	9,00 (6,00, 11,00)	643,50	<,0	1,04
Praxis orofonatoria <sup>a</sup>	62	12,73 (3,92)	4	11,98 (4,39)	0,90	,37	-
Praxis construccional 2D	61	7,00 (5,00, 8,00)	3	4,00 (3,00, 4,00)	421,00	<,0	1,12
Praxis construccional 2D (t)	61	9,00 (6,00, 12,00)	3	2,00 (0,00, 4,00)	300,00	<,0	1,44
<i>Memoria</i>							
Aprendizaje verbal (E1 - E5) <sup>a</sup>	62	23,95 (8,78)	4	23,69 (8,26)	0,16	,87	-
Aprendizaje verbal (E5) <sup>a</sup>	62	6,39 (2,60)	4	5,42 (2,35)	2,02	,05	0,55
Recuerdo diferido de palabras	62	5,00 (1,00, 6,25)	4	4,00 (1,00, 6,00)	1297,00	,32	-
Reconocimiento diferido de palabras	62	12,00 (10,00, 12,00)	4	10,00 (7,00, 12,00)	958,50	<,0	0,59
Recuerdo inmediato de una historia	64	3,00 (1,00, 4,00)	4	2,00 (0,00, 4,00)	1162,50	,23	-
Recuerdo inmediato de una historia mediante pistas	64	6,00 (3,00, 10,00)	4	3,50 (2,00, 6,00)	891,00	<,0	0,60
Recuerdo diferido de una historia	64	2,00 (0,00, 5,00)	4	2,50 (0,75, 4,25)	1343,00	,99	-
Recuerdo diferido de una historia mediante pistas	64	6,00 (3,00, 9,00)	4	3,00 (0,00, 5,00)	877,00	<,0	0,62
Memoria prospectiva	58	3,00 (0,00, 4,00)	3	3,00 (2,00, 5,00)	820,00	,08	-

Recuerdo diferido en memoria visual	61	3,00 (2,00, 5,00)	3	4,00 (2,00, 5,00)	1036,00	,27	-
<i>Funciones ejecutivas</i>							
Planificación y organización	63	4,00 (2,00, 7,00)	4	3,00 (2,00, 4,00)	1178,50	,13	-
Resistencia a la interferencia	63	12,00 (5,00, 26,00)	4	18,00 (7,25, 35,75)	1003,00	,02	0,48
Praxis construcciona (dibujo de un reloj)	62	6,00 (2,00, 11,00)	4	5,00 (4,00, 10,00)	1274,50	,70	-
Fluencia semántica (animales)	63	9,00 (6,00, 11,00)	4	7,50 (6,00, 10,00)	1280,00	,50	-
Fluencia semántica (comida y bebidas) <sup>a</sup>	61	9,49 (3,61)	4	8,98 (3,52)	0,72	,47	-
Fluencia formal	62	2,00 (0,00, 5,00)	4	2,00 (1,00, 5,00)	1115,00	,29	-
Similitudes	63	3,00 (1,00, 6,00)	4	3,00 (0,00, 6,75)	1347,50	,80	-
Comprensión y abstracción	63	3,00 (1,00, 6,00)	4	4,00 (2,00, 8,00)	1087,50	,08	-
<i>Visuo-construcción</i>							
Discriminación visual	61	18,00 (15,00, 19,50)	3	17,00 (15,00, 20,00)	1144,50	,75	-
Discriminación visual (t)	61	5,00 (2,00, 8,00)	3	6,00 (3,00, 14,00)	928,50	,06	-
Praxis construcciona (copia de un reloj)	53	12,00 (6,50, 15,00)	4	11,00 (7,00, 14,00)	1010,00	,34	-
Copia de una D	62	0,00 (0,00, 2,00)	4	2,00 (0,00, 5,00)	964,50	,01	0,52
Diseño con cubos	62	5,00 (4,00, 8,00)	3	4,00 (3,00, 7,00)	1015,50	,24	-
<i>Autotopognosia y heterotopognosia</i>							
	62	4,00 (3,00, 5,00)	4	4,00 (3,00, 5,75)	1077,50	,26	-

dC: Valor d de Cohen

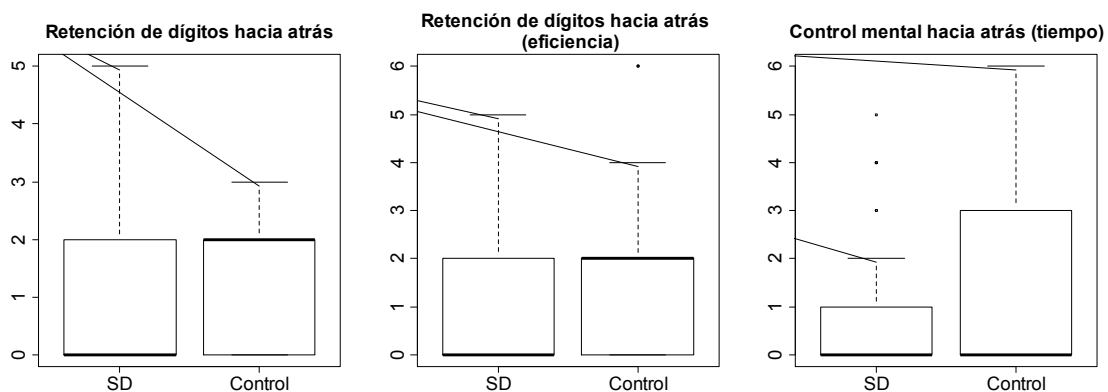
Las áreas cognitivas desfavorecidas, es decir áreas en las que las personas envejecidas con SD presentan mayor compromiso son la atención, la memoria de trabajo, el lenguaje (fluencia y repetición) y la flexibilidad mental. Para el resto de funciones ejecutivas, las personas con SD envejecidas no muestran ni más compromiso que el resto de personas con TDI ni tampoco un cuadro disejutivo característico. Respecto a la primera de ellas, la variable atención, se observa que las personas con SD presentan un mayor compromiso tanto en la repetición de dígitos ( $Md = 2.65$  ;  $p < .01$ ) como en la eficiencia en su repetición ( $Md = 3$  ;  $p < .01$ ). Además presentan un incremento del tiempo de reacción asociado al componente atencional (por tanto se muestran más bradipsíquicos que el grupo control) ( $Md = 0$  ;  $p = .02$ ) (figura 3.2.1) .





**Figura 3.2.1.** Diagrama de cajas de los subtests de atención para el grupo con SD y para el grupo control.

Respecto a la memoria de trabajo, los resultados muestran un importante compromiso con efecto suelo en la repetición de dígitos a la inversa ( $Md = 0$  ;  $p < .01$ ). Mejora la ejecución cuando la memoria de trabajo se valora con tareas de control mental (es decir, series inversas) pero con una mayor latencia en su tiempo de reacción si se compara con el grupo control de personas con TDI ( $Md = 0$  ;  $p = .02$ ) (figura 3.2.2).



**Figura 3.2.2.** Diagrama de cajas de los subtests de memoria de trabajo para el grupo con SD y para el grupo control (figura 3.2.3).

De todas las áreas de la esfera lingüística es importante señalar que es la fluencia del lenguaje el área que se presenta más afectada en las personas con SD ( $Md = 4.00$  ;  $p < .01$ ). Por otra parte tanto la repetición de palabras ( $Md = 5.00$  ;  $p = .02$ ) como pseudopalabras (logatomos) ( $Md = 3.00$  ;  $p < .01$ ) se encuentra también comprometida, especialmente esta última (figura 3.2.3).

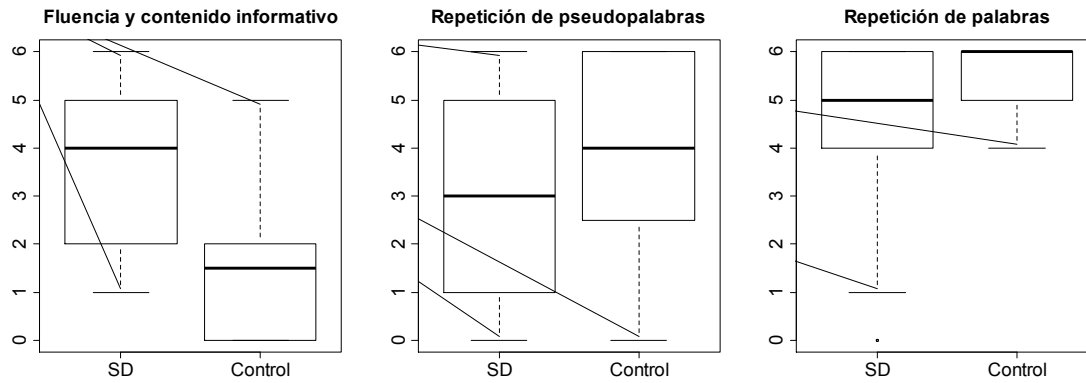


Figura 3.2.3. Diagrama de cajas de los subtests de lenguaje para el grupo con SD y para el grupo control.

Respecto al estilo de procesamiento (global vs focal) valorada a través del estímulo de Navon “D”, se obtiene una media de puntuación de 0 en todos los participantes ( $Md = 0$  ;  $p < .01$ ). Una puntuación de 0 indica que el colectivo de personas con SD presenta un procesamiento cognitivo de tipo global (figura 3.2.4).

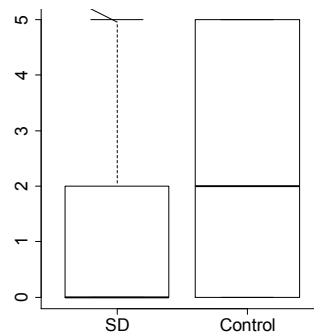
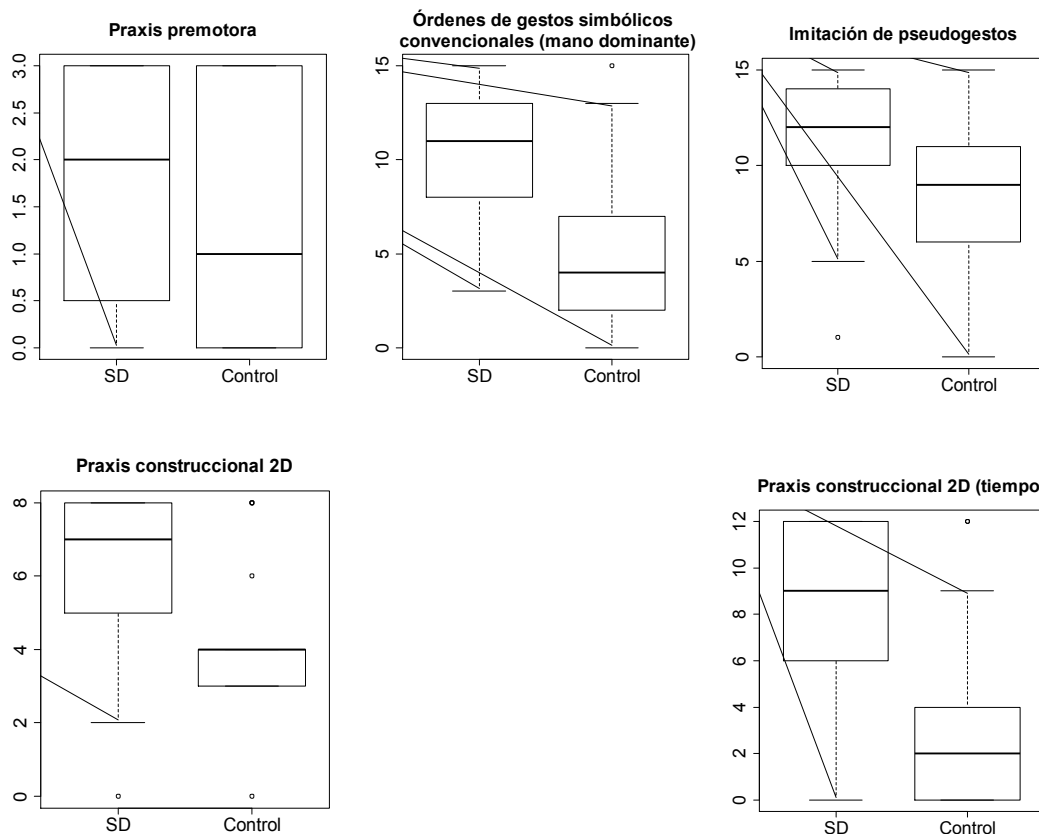


Figura 3.2.4. Diagrama de cajas del subtest correspondiente a la copia de una “D” para el grupo SD y para el grupo control.

Por último, la resistencia a la interferencia valorada a través de la capacidad de flexibilidad mental en la tarea tipo Stroop de mano/dedo, muestra que el grupo con SD obtiene peores resultados con respecto a su grupo normativo con TDI ( $Md = 12.00$  vs  $Md = 18.00$  ;  $p < .01$ ). Durante los 45” que dura la prueba, el grupo con SD puede inhibir correctamente una media de 12 elementos frente a los 18 del grupo control. Estos resultados deben tener en cuenta el factor de bradipsíquia que se ha ido observando en el resto de áreas cognitivas. Por ese motivo es probable que las personas con SD muestren unos menores resultados en el número de elementos inhibidos, pero es necesario poner en duda estos resultados ya que podría ser que la

caída se muestre no sólo por un problema relacionado con la flexibilidad mental sino por el enlentecimiento cognitivo de base que presentan.

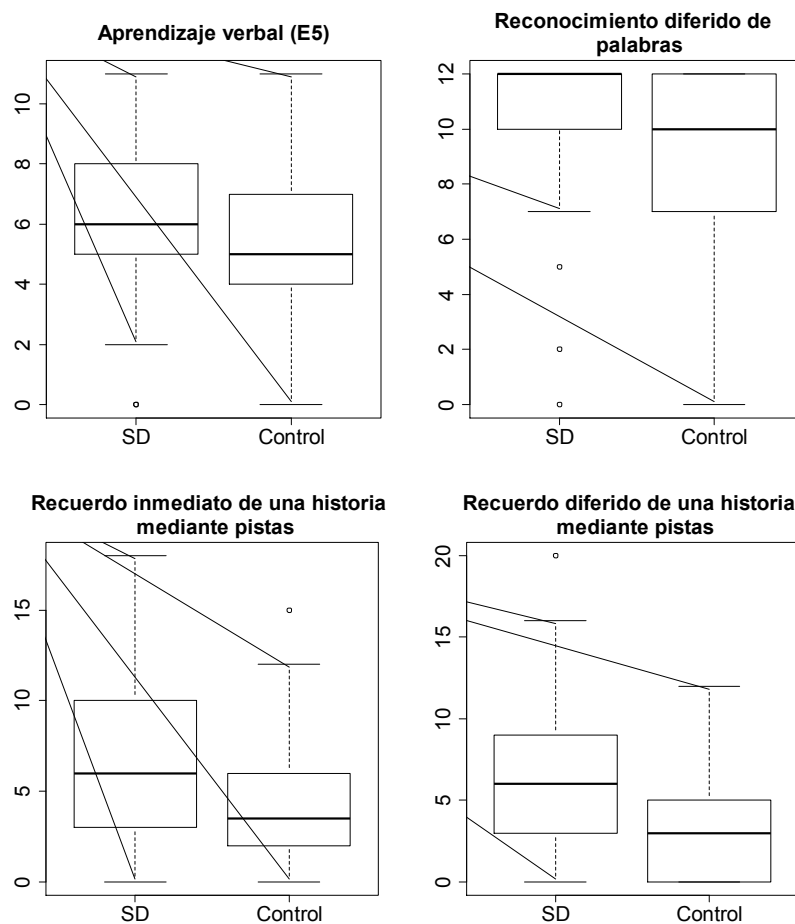
Las áreas cognitivas favorecidas, es decir las áreas en las que las personas con SD muestran mejor puntuación y por tanto mayor rendimiento respecto del grupo normativo son únicamente praxis y memoria. Respecto a la praxis, destacar que las personas con SD envejecidas presentan unos buenos resultados en la mayoría de áreas prácticas (a excepción de la orofonatoria y de la alternancia de secuencias motoras). Tanto la praxis ideomotriz (extremidad dominante con una  $p = .03$ ; extremidad no dominante con una  $p = .04$ ), como los praxítomos ( $p < .01$ ) y la praxis constructiva ( $p < .01$ ) muestran mejores resultados que el resto de personas con TDI (figura 3.2.5).



**Figura 3.2.5.** Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a praxis para el grupo SD y para el grupo control.

Es importante señalar qué ocurre con la memoria en la población con SD envejecida para establecer una línea de base con unos puntos de corte lo suficientemente sensibles y específicos para diferenciar el rendimiento cognitivo en memoria propio del SD mayor, del diagnóstico de

DCL o de EA. La capacidad de aprendizaje de personas envejecidas con SD en una curva a lo largo de 5 ensayos, es mayor que el resto de personas envejecidas con TDI de origen desconocido ( $p < .05$ ). El grupo de personas con SD envejecidas alcanzan una media de 6 palabras en el último ensayo. Después de 20' de interferencia tanto el grupo con SD como el grupo con TDI presentan un mismo patrón. En cambio, cuando se les ofrece la posibilidad de reconocimiento, las personas con SD tienen más facilidad de acceso al material previamente presentado, pudiendo beneficiarse de la ayuda externa ( $Md = 12.00$  vs  $Md = 10.00$  ;  $p < .01$ ). Lo mismo ocurre en memoria verbal de textos tanto en su forma inmediata como diferida (ambas con una  $p < .01$ ) en la que el grupo con SD presenta unos resultados mejores y que son estadísticamente significativos (figura 3.2.6).



**Figura 3.2.6.** Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a memoria para el grupo SD y para el grupo control.

### 3.2.4.3. Resultados cognitivos del grupo SD envejecidos vs el grupo con SD y deterioro cognitivo leve.

Cuando se comparan los resultados obtenidos en la muestra de participantes envejecidos con SD y los que presentan un DCL, se observan diferencias estadísticamente significativas en diversos bloques cognitivos. En todos ellos los resultados son claramente inferiores para el grupo con DCL. Por tanto no se observan áreas cognitivas favorecidas (Tabla 3.2.4).

**Tabla 3.2.4.** Puntuaciones de los subtests TB-DI en función de los grupo sin deterioro y DCL organizadas por dominios cognitivos.

<i>Dominios cognitivos y subtests</i>	<i>Sin deterioro</i>		<i>DCL</i>		<i>PMW</i>	<i>Valor p</i>	<i>dC</i>
	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>			
<i>Orientación</i>							
Orientación personal	63	24,00 (18,00, 25,00)	22	24,00 (17,75, 25,00)	685,50	,94	-
Orientación espacial	63	12,00 (6,00, 21,00)	22	14,00 (5,75, 21,25)	660,50	,75	-
Orientación temporal	63	52,00 (13,00, 67,00)	22	48,00 (8,50, 67,00)	643,50	,62	-
<i>Atención</i>							
Retención de dígitos hacia adelante	65	3,00 (2,00, 3,00)	22	2,50 (2,00, 3,25)	714,00	,99	-
Retención de dígitos hacia adelante (eficiencia)	65	3,00 (2,00, 4,00)	22	3,00 (2,00, 4,00)	656,00	,56	-
Secuencias automatizadas hacia adelante	64	6,50 (4,00, 9,00)	22	8,00 (5,00, 9,00)	635,00	,49	-
Secuencias automatizadas hacia adelante (t)	64	2,00 (1,00, 4,00)	22	2,50 (0,00, 4,00)	685,50	,86	-
<i>Memoria de trabajo</i>							
Retención de dígitos inv.	65	0,00 (0,00, 2,00)	22	0,00 (0,00, 2,00)	675,00	,67	-
Retención de dígitos inv. (eficiencia)	65	0,00 (0,00, 2,00)	22	0,00 (0,00, 2,00)	698,00	,83	-
Control mental inv.	64	0,00 (0,00, 5,00)	22	0,50 (0,00, 5,25)	685,00	,84	-
Control mental inv. (t)	64	0,00 (0,00, 1,00)	22	0,00 (0,00, 1,50)	700,50	,97	-
<i>Lenguaje</i>							
Fluencia y contenido informativo	64	4,00 (2,00, 5,00)	21	3,00 (2,00, 4,00)	579,50	,34	-
Órdenes verbales	62	9,00 (7,00, 11,00)	22	10,00 (8,00, 11,00)	660,00	,82	-
Órdenes escritas	65	0,00 (0,00, 4,00)	22	0,00 (0,00, 5,25)	639,50	,38	-
Denominación	63	17,00 (15,00, 18,00)	22	15,50 (14,00, 17,50)	572,00	,22	-
Denominación (t)	62	46,00 (41,00, 50,00)	22	46,50 (36,50, 51,75)	641,50	,68	-
Repetición de pseudopalabras	63	3,00 (1,00, 5,00)	22	4,00 (1,75, 5,00)	546,00	,14	-
Repetición de palabras	63	5,00 (4,00, 6,00)	22	6,00 (5,75, 6,00)	377,50	<,01	0,80
Lectura de números	65	4,00 (1,50, 8,00)	22	5,00 (2,25, 8,00)	657,00	,57	-
Lectura de números (t)	65	12,00 (0,50, 22,50)	22	15,00 (6,00, 24,00)	642,00	48	-

Lectura de pseudopalabras	65	0,00 (0,00, 5,00)	22	0,50 (0,00, 6,00)	633,50	,38	-
Lectura de pseudopalabras (t)	65	0,00 (0,00, 12,00)	22	1,50 (0,00, 13,00)	639,00	,41	-
Lectura de palabras	65	0,00 (0,00, 6,00)	22	1,50 (0,00, 6,00)	650,50	,50	-
Lectura de palabras (t)	65	0,00 (0,00, 15,00)	22	3,50 (0,00, 18,00)	644,50	,46	-
Grafismo	65	1,00 (0,00, 5,00)	22	2,00 (0,00, 5,00)	706,50	,93	-
Denominación escrita de imágenes	65	0,00 (0,00, 4,00)	22	0,00 (0,00, 4,25)	673,00	,65	-
Denominación escrita de imágenes (t)	65	0,00 (0,00, 7,00)	22	0,00 (0,00, 8,50)	696,50	,84	-
Números dictados	65	3,00 (0,00, 5,50)	22	4,50 (0,00, 7,25)	582,00	,18	-
Números dictados (t)	65	9,00 (0,00, 16,00)	22	14,00 (0,00, 20,25)	581,50	,18	-
Pseudopalabras dictadas	65	0,00 (0,00, 1,00)	22	0,00 (0,00, 1,25)	692,50	,79	-
Pseudopalabras dictadas (t)	65	0,00 (0,00, 2,50)	22	0,00 (0,00, 1,75)	704,00	,90	-
Palabras dictadas	65	0,00 (0,00, 2,50)	22	0,00 (0,00, 5,25)	635,50	,38	-
Palabras dictadas (t)	65	0,00 (0,00, 6,00)	22	0,00 (0,00, 10,75)	638,00	,40	-
<i>Praxis</i>							
Alternancia de secuencias motoras	63	1,00 (1,00, 2,00)	21	1,00 (0,00, 2,00)	539,00	,19	-
Praxis premotora	63	2,00 (0,00, 3,00)	21	3,00 (0,00, 3,00)	650,50	,93	-
Gestos simbólicos transitivos	62	11,00 (8,00, 13,00)	21	8,00 (5,00, 12,00)	440,00	,03	0,50
Imitación de gestos simbólicos convencionales (derecha)	63	14,00 (12,00, 15,00)	21	13,00 (10,50, 14,00)	537,00	,19	-
Imitación de gestos simbólicos convencionales (izquierda)	62	13,00 (11,00, 14,25)	21	13,00 (10,00, 14,00)	639,00	,90	-
Imitación de pseudogestos	62	12,00 (10,00, 14,00)	21	10,00 (7,50, 14,00)	510,00	,14	-
Praxis orofonatoria <sup>a</sup>	62	12,73 (3,92)	21	12,00 (4,31)	0,72	,48	-
Praxis construccional 2D	61	7,00 (5,00, 8,00)	22	7,00 (5,00, 8,00)	665,50	,96	-
Praxis construccional 2D (t)	61	9,00 (6,00, 12,00)	22	9,00 (6,00, 12,00)	641,50	,76	-
<i>Memoria</i>							
Aprendizaje verbal (E1 - E5) <sup>a</sup>	62	23,95 (8,78)	22	17,32 (6,97)	3,20	<,01	1,18
Aprendizaje verbal (E5)	62	6,00 (5,00, 8,00)	22	4,50 (4,00, 6,25)	386,50	<,01	0,70
Recuerdo diferido de palabras	62	5,00 (1,00, 6,25)	22	3,50 (1,00, 5,00)	543,50	,16	-
Reconocimiento diferido de palabras	62	17,00 (13,00, 22,25)	21	14,00 (12,00, 22,00)	548,50	,28	-
Recuerdo inmediato de una historia	64	3,00 (1,00, 4,00)	22	1,50 (0,00, 3,00)	523,50	,07	-
Recuerdo inmediato de una historia mediante pistas	64	6,00 (3,00, 10,00)	22	4,50 (1,00, 6,00)	496,00	,04	0,46
Recuerdo diferido de una historia	64	2,00 (0,00, 5,00)	22	1,00 (0,00, 2,50)	591,00	,25	-
Recuerdo diferido de una historia mediante pistas	64	6,00 (3,00, 9,00)	22	3,00 (1,00, 6,00)	468,00	,02	0,52
Memoria prospectiva	58	3,00 (0,00, 4,00)	19	0,00 (0,00, 3,00)	383,50	,04	0,48
Recuerdo diferido en memoria visual	61	3,00 (2,00, 5,00)	21	2,00 (0,00, 4,00)	414,50	,01	0,56
<i>Funciones ejecutivas</i>							

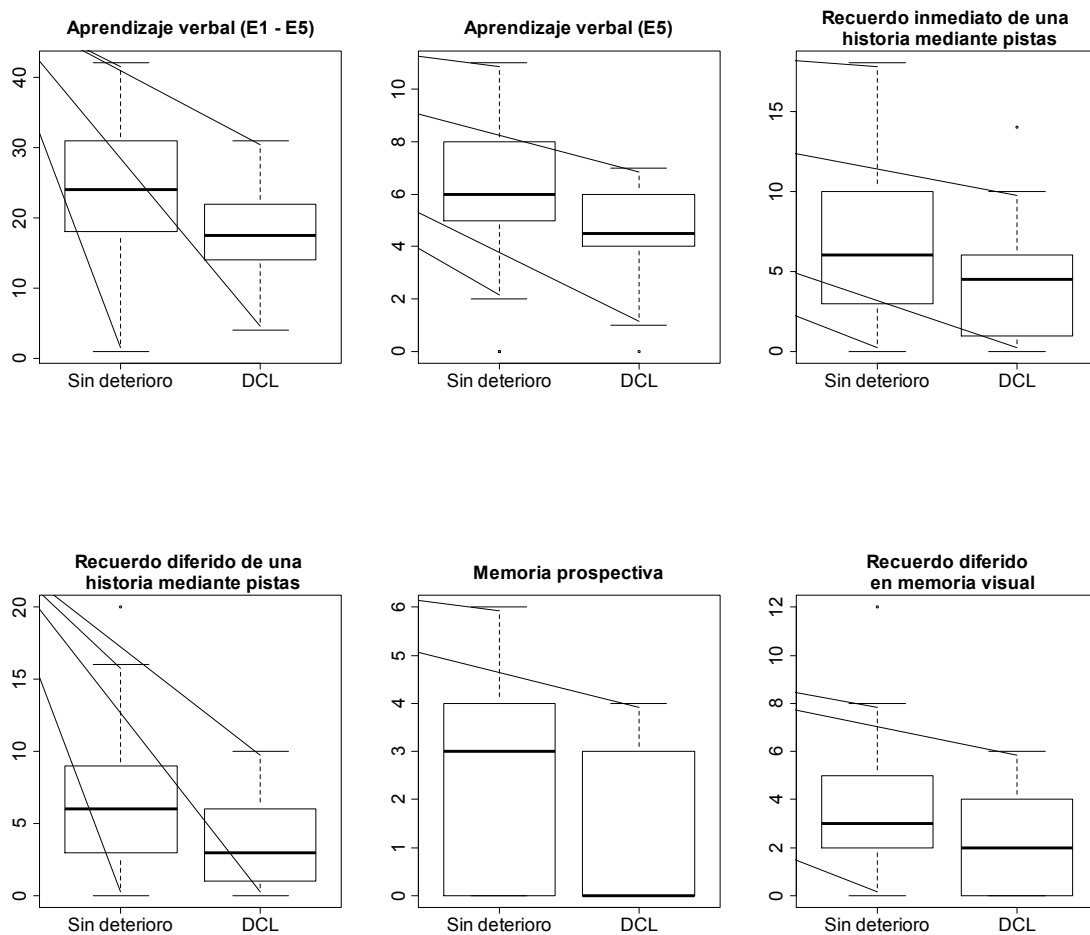
Planificación y organización	63	4,00 (2,00, 7,00)	20	2,50 (2,00, 4,75)	527,00	,27	-
Resistencia a la interferencia	63	12,00 (5,00, 26,00)	20	2,00 (0,00, 19,75)	445,00	,05	0,44
Praxis construccional (dibujo de un reloj)	62	6,00 (2,00, 11,00)	21	5,00 (2,50, 11,50)	629,50	,82	-
Fluencia semántica (animales) <sup>a</sup>	63	8,68 (3,70)	22	7,59 (3,54)	1,20	,23	-
Fluencia semántica (comida y bebidas) <sup>a</sup>	61	9,49 (3,61)	21	7,95 (3,80)	1,66	,10	-
Fluencia formal	62	2,00 (0,00, 5,00)	21	1,00 (0,00, 2,00)	445,00	,03	0,50
Similitudes	63	3,00 (1,00, 6,00)	21	3,00 (0,00, 5,00)	559,50	,29	-
Comprensión y abstracción	63	3,00 (1,00, 6,00)	21	0,00 (0,00, 3,00)	458,50	03	0,48
<i>Visuo-construcción</i>							
Discriminación visual	61	18,00 (15,00, 19,50)	21	17,00 (15,50, 19,00)	548,00	,32	-
Discriminación visual (t)	61	5,00 (2,00, 8,00)	21	3,00 (2,00, 8,00)	582,00	,54	-
Praxis construccional (copia de un reloj)	53	12,00 (6,50, 15,00)	17	11,00 (4,00, 15,00)	441,00	,90	-
Copia de una D	62	0,00 (0,00, 2,00)	22	0,00 (0,00, 2,00)	675,00	1,00	-
Diseño con cubos	62	5,00 (4,00, 8,00)	22	4,50 (3,00, 9,25)	635,00	,63	-
<i>Autotopognosia y heterotopognosia</i>							
	62	4,00 (3,00, 5,00)	21	4,00 (0,50, 4,00)	550,00	,28	-

PMW: Prueba de Mann-Whitney

dC: Valor d de Cohen

Las áreas que presentan mayor compromiso en el grupo de SD\_DCL son la memoria, las funciones ejecutivas y la praxis. El área cognitiva que presenta más compromiso, y por tanto mayor número de subtests alterados, es la memoria. En primer lugar debe destacarse el cambio observado en el patrón de memoria de las personas con SD y DCL de aquellas que sólo presentan envejecimiento. El primer cambio se observa en la curva de aprendizaje verbal. Así las personas con SD envejecidas presentan una media de 24 palabras totales desde el ensayo E1 hasta el E5, mientras que el grupo de DCL este total es más bajo y se ubica en 14 palabras ( $p < 0.01$ ). Además la cifra de palabras conseguidas en el último ensayo también es estadísticamente significativa con una  $p < 0.01$ . Se da también un cambio en la variable de memoria verbal de textos tanto en su forma inmediata como en diferida con claves dadas por el examinador. Los resultados muestran como el grupo envejecido puede utilizar la ayuda dada por el examinador y mejoran con ayuda externa. El grupo con DCL, en cambio, tiene más dificultad en el acceso al material aunque se les de ayuda externa (con una diferencia significativa de  $p = .04$  en la inmediata y de  $p = .02$  para la diferida). Por otra parte se evidencia también una pérdida del material visual en el recuerdo diferido, con un peor rendimiento para el grupo DCL ( $p < .01$ ), lo que se traduce en una dificultad para reconocer los ítems visuales presentados previamente, entre otros ítems intrusos. La capacidad de memoria prospectiva pasa de una puntuación media

de 3 puntos a obtener un efecto suelo para el grupo de DCL, lo que evidencia un compromiso en la capacidad que tienen para acordarse de realizar aspectos previamente solicitados (citas, lugares donde han dejado cosas, etc.) (figura 3.2.7).



**Figura 3.2.7.** Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a memoria para el grupo SD sin deterioro y DCL.

La segunda área cognitiva que presenta compromiso es el área ejecutiva, pero sólo con tres variables con significación estadística en el TB-DI: fluencia formal (palabras iniciadas con la letra "p") ( $p = .03$ ), la abstracción en situaciones sociales ( $p = .03$ ) y la resistencia a la interferencia (flexibilidad mental). En este caso se pasa de una media de 12 elementos para el grupo de personas con SD envejecidas a sólo 2 elementos inhibidos correctamente para el grupo con DCL ( $p = .05$ ) (figura 3.2.8).



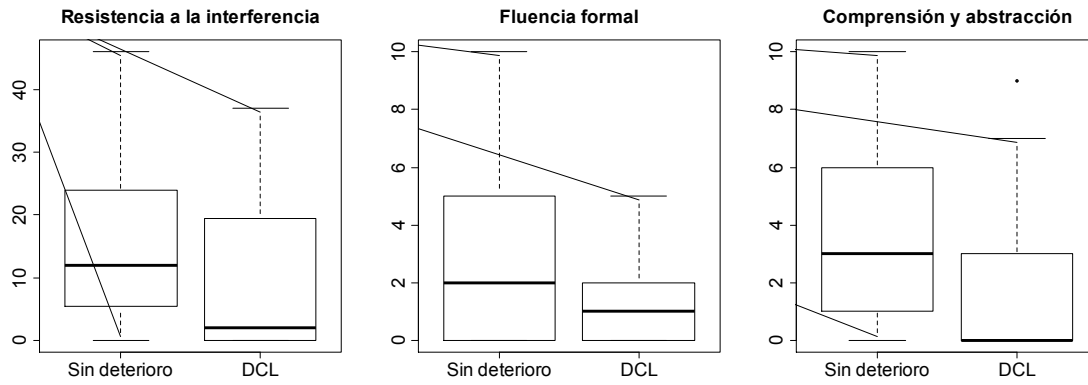


Figura 3.2.8: Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a funciones ejecutivas para el grupo SD sin deterioro y DCL.

En el resto de pruebas administradas de evaluación de funciones ejecutivas como la TOL, no se observan diferencias estadísticamente significativas en los dos grupos en ninguno de los parámetros de puntuación (Tabla 3.2.5).

Tabla 3.2.5. Puntuaciones de la Torres de Londres en función de los grupo sin deterioro y DCL.

<b>Torres de Londres</b>	<b>Sin deterioro</b>		<b>DCL</b>		<b>Valor p</b>
	<b>n</b>	<b>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</b>	<b>n</b>	<b>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</b>	
TOL puntuación total	63	4,00 (2,00, 6,00)	22	4.50 (2,5, 7,00)	ns
TOL puntuación total movimientos	63	31,00 (12.50, 69,50)	22	42,50 (17,00, 106,75)	ns
TOL tiempo de resolución total	63	410,00 (250.50, 667.50)	22	416.50 (235.25, 742.50)	ns

Por último un subtest que arroja resultados interesantes es la aparición de apraxia ideatoria en el grupo con DCL ( p = .03).

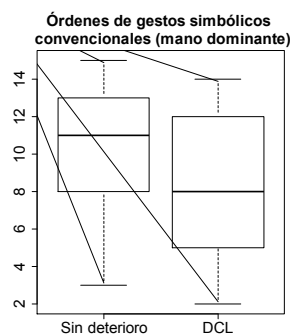


Figura 3.2.9. Diagrama de cajas del subtest de gestos simbólicos para el grupo SD sin deterioro y el grupo DCL.

### 3.2.4.4. Resultados cognitivos del grupo SD y deterioro cognitivo leve vs SD y Enfermedad de Alzheimer.

De la totalidad de voluntarios de la muestra, en el momento de evaluación inicial, 7 personas fueron diagnosticados de EA probable. Aunque el tamaño de la muestra para realizar las comparaciones es y debe considerarse pequeño, de igual manera se debe tener en cuenta que casi un 7% de una muestra supuestamente sana recibe un diagnóstico de trastorno neurocognitivo mayor. Cuando se comparan los resultados del grupo de personas con SD y DCL con el grupo de personas con SD y EA, se obtienen unos rendimientos inferiores para el grupo con EA. En otros casos, aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas, se dan caídas en las puntuaciones totales de los subtests (Tabla 3.2.6).

**Tabla 3.2.6.** Puntuaciones de los subtests TB-DI en función de los grupos DCL y EA y organizadas en dominios cognitivos.

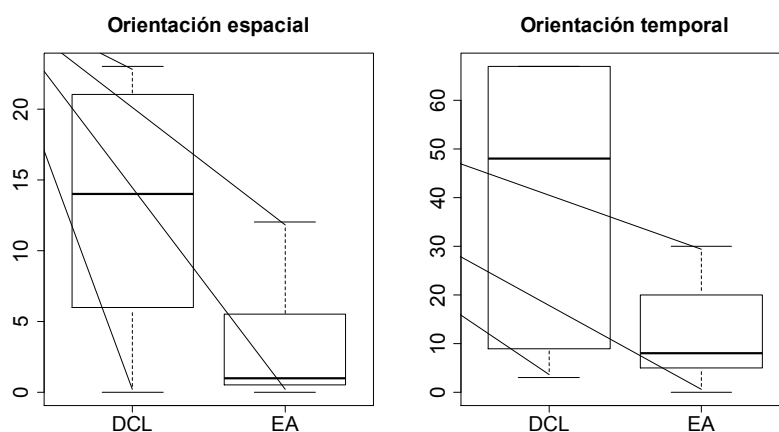
<i>Dominios cognitivos y subtests</i>	<i>DLC</i>		<i>EA</i>		<i>PMW</i>	<i>p</i>	<i>d C</i>
	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>			
<i>Orientación</i>							
Orientación personal	22	24,00 (17,75, 25,00)	7	19,00 (12,00, 24,00)	52,00	,20	-
Orientación espacial	22	14,00 (5,75, 21,25)	7	1,00 (0,00, 6,00)	30,50	,02	0,99
Orientación temporal	22	48,00 (8,50, 67,00)	7	8,00 (5,00, 27,00)	33,00	,02	0,92
<i>Atención</i>							
Retención de dígitos hacia adelante	22	2,50 (2,00, 3,25)	7	2,00 (2,00, 3,00)	71,00	,77	-
Retención de dígitos hacia adelante (eficiencia)	22	3,00 (2,00, 4,00)	7	2,00 (2,00, 4,00)	70,50	,77	-
Secuencias automatizadas hacia adelante	22	8,00 (5,00, 9,00)	7	6,00 (1,00, 9,00)	59,50	,37	-
Secuencias automatizadas hacia adelante (t)	22	2,50 (0,00, 4,00)	7	1,00 (0,00, 2,00)	54,50	,26	-
<i>Memoria de trabajo</i>							
Retención de dígitos inv.	22	0,00 (0,00, 2,00)	7	0,00 (0,00, 0,00)	45,50	,07	-
Retención de dígitos inv. (eficiencia)	22	0,00 (0,00, 2,00)	7	0,00 (0,00, 0,00)	45,50	,08	-
Control mental hacia atrás	22	0,50 (0,00, 5,25)	7	0,00 (0,00, 0,00)	53,00	,18	-
Control mental hacia atrás (t)	22	0,00 (0,00, 1,50)	7	0,00 (0,00, 0,00)	64,50	,41	-
<i>Lenguaje</i>							
Fluencia y contenido informativo	21	3,00 (2,00, 4,00)	7	2,00 (1,00, 4,00)	49,00	,18	-
Órdenes verbales	22	10,00 (8,00, 11,00)	7	7,00 (5,00, 10,00)	39,50	,06	-
Órdenes escritas	22	0,00 (0,00, 5,25)	7	0,00 (0,00, 3,00)	68,50	,67	-
Denominación	22	15,50 (14,00, 17,50)	7	13,00 (9,00, 17,00)	47,00	,13	-
Denominación (t)	22	46,50 (36,50, 51,75)	7	41,00 (29,00, 67,00)	76,50	,99	-

Repetición de pseudopalabras	22	4,00 (1,75, 5,00)	7	3,00 (1,00, 4,00)	68,00	,66	-
Repetición de palabras	22	6,00 (5,75, 6,00)	7	5,00 (5,00, 6,00)	49,00	,14	-
Lectura de números	22	5,00 (2,25, 8,00)	7	5,00 (0,00, 7,00)	61,50	,44	-
Lectura de números (t)	22	15,00 (6,00, 24,00)	7	15,00 (0,00, 17,00)	60,00	,40	-
Lectura de pseudopalabras	22	0,50 (0,00, 6,00)	7	0,00 (0,00, 5,00)	64,00	,49	-
Lectura de pseudopalabras (t)	22	1,50 (0,00, 13,00)	7	0,00 (0,00, 12,00)	64,00	,51	-
Lectura de palabras	22	1,50 (0,00, 6,00)	7	0,00 (0,00, 5,00)	58,00	,31	-
Lectura de palabras (t)	22	3,50 (0,00, 18,00)	7	0,00 (0,00, 11,00)	59,00	,32	-
Grafismo	22	2,00 (0,00, 5,00)	7	0,00 (0,00, 5,00)	67,00	,63	-
Denominación escrita de imágenes	22	0,00 (0,00, 4,25)	7	0,00 (0,00, 5,00)	74,00	,88	-
Denominación escrita de imágenes (t)	22	0,00 (0,00, 8,50)	7	0,00 (0,00, 5,00)	74,00	,88	-
Números dictados	22	4,50 (0,00, 7,25)	7	3,00 (0,00, 6,00)	58,00	,34	-
Números dictados (t)	22	14,00 (0,00, 20,25)	7	9,00 (0,00, 13,00)	58,00	,34	-
Pseudopalabras dictadas	22	0,00 (0,00, 1,25)	7	0,00 (0,00, 1,00)	73,00	,80	-
Pseudopalabras dictadas (t)	22	0,00 (0,00, 1,75)	7	0,00 (0,00, 1,00)	76,50	1,00	-
Palabras dictadas	22	0,00 (0,00, 5,25)	7	0,00 (0,00, 5,00)	73,50	,89	-
Palabras dictadas (t)	22	0,00 (0,00, 10,75)	7	0,00 (0,00, 7,00)	67,50	,61	-
<i>Praxis</i>							
Alternancia de secuencias motoras	21	1,00 (0,00, 2,00)	7	1,00 (0,00, 1,00)	61,50	,57	-
Praxis premotora	21	3,00 (0,00, 3,00)	7	0,00 (0,00, 2,00)	42,50	,10	-
Gestos simbólicos transitivos	21	8,00 (5,00, 12,00)	7	5,00 (4,00, 13,00)	62,00	,55	-
Imitación de gestos simbólicos convencionales (d.)	21	13,00 (10,50, 14,00)	7	13,00 (10,00, 13,00)	65,50	,68	-
Imitación de gestos simbólicos convencionales (i.)	21	13,00 (10,00, 14,00)	7	13,00 (10,00, 13,00)	61,00	,52	-
Imitación de pseudogestos	21	10,00 (7,50, 14,00)	7	10,00 (2,00, 14,00)	66,00	,70	-
Praxis orofonatoria	21	12,00 (9,00, 15,50)	7	14,00 (10,00, 18,00)	57,00	,40	-
Praxis constructiva 2D	22	7,00 (5,00, 8,00)	6	6,50 (5,00, 8,00)	61,50	,81	-
Praxis constructiva 2D (t)	22	9,00 (6,00, 12,00)	6	7,00 (3,00, 12,00)	55,00	,53	-
<i>Memoria</i>							
Aprendizaje verbal (E1 - E5) <sup>a</sup>	22	17,32 (6,97)	7	9,71 (6,37)	2,56	,02	1,61
Aprendizaje verbal (E5)	22	4,50 (4,00, 6,25)	7	2,00 (1,00, 3,00)	34,00	,03	0,91
Recuerdo diferido de palabras	22	3,50 (1,00, 5,00)	7	0,00 (0,00, 2,00)	41,00	,06	-
Reconocimiento diferido de palabras	21	14,00 (12,00, 22,00)	7	15,00 (12,00, 17,00)	64,50	,64	-
Recuerdo inmediato de una historia	22	1,50 (0,00, 3,00)	7	0,00 (0,00, 0,00)	24,50	< ,01	1,25
Recuerdo inmediato de una historia mediante pistas	22	4,50 (1,00, 6,00)	7	1,00 (0,00, 3,00)	34,00	,03	0,90
Recuerdo diferido de una historia	22	1,00 (0,00, 2,50)	7	0,00 (0,00, 0,00)	35,00	,02	1,00
Recuerdo diferido de una historia mediante pistas	22	3,00 (1,00, 6,00)	7	0,00 (0,00, 2,00)	35,00	,03	0,88
Memoria prospectiva	19	0,00 (0,00, 3,00)	6	0,00 (0,00, 0,25)	35,50	,12	-
Recuerdo diferido en memoria visual	21	2,00 (0,00, 4,00)	7	2,00 (0,00, 2,00)	66,50	,71	-
<i>Funciones ejecutivas</i>							
Planificación y organización	20	2,50 (2,00, 4,75)	6	3,00 (1,00, 4,50)	58,00	,91	-
Resistencia a la interferencia	20	2,00 (0,00, 19,75)	7	5,00 (0,00, 8,00)	59,50	,57	-

Praxis construccional (dibujo de un reloj)	21	5,00 (2,50, 11,50)	5	3,00 (1,50, 7,00)	34,50	,25	-
Fluencia semántica (animales) <sup>a</sup>	22	7,59 (3,54)	7	5,29 (2,93)	1,56	,13	-
Fluencia semántica (comida y bebidas)	21	8,00 (5,00, 10,50)	7	6,00 (4,00, 7,00)	49,50	,21	-
Fluencia formal	21	1,00 (0,00, 2,00)	7	0,00 (0,00, 4,00)	62,50	,54	-
Similitudes	21	3,00 (0,00, 5,00)	7	1,00 (0,00, 2,00)	45,00	,13	-
Comprensión y abstracción	21	0,00 (0,00, 3,00)	7	0,00 (0,00, 1,00)	52,00	,22	-
<i>Visuo-construcción</i>							
Discriminación visual	21	17,00 (15,50, 19,00)	7	16,00 (12,00, 18,00)	51,00	,24	-
Discriminación visual (t)	21	3,00 (2,00, 8,00)	7	1,00 (0,00, 5,00)	36,50	,05	0,81
Praxis construccional (copia de un reloj)	17	11,00 (4,00, 15,00)	3	6,00 (0,00, .)	19,50	,57	-
Copia de una D	22	0,00 (0,00, 2,00)	7	0,00 (0,00, 0,00)	55,50	,29	-
Diseño con cubos	22	4,50 (3,00, 9,25)	7	4,00 (1,00, 4,00)	52,50	,21	-
<i>Autotopognosia y heterotopognosia</i>							
	21	4,00 (0,50, 4,00)	7	2,00 (1,00, 3,00)	54,50	,30	-

PMW: Prueba de Mann-Whitney; dC: Valor *d* de Cohen; <sup>a</sup> Subtests que mostraron distribuciones normales y, por tanto, se calcularon *M* y *DE*, junto con pruebas *t* de Student.

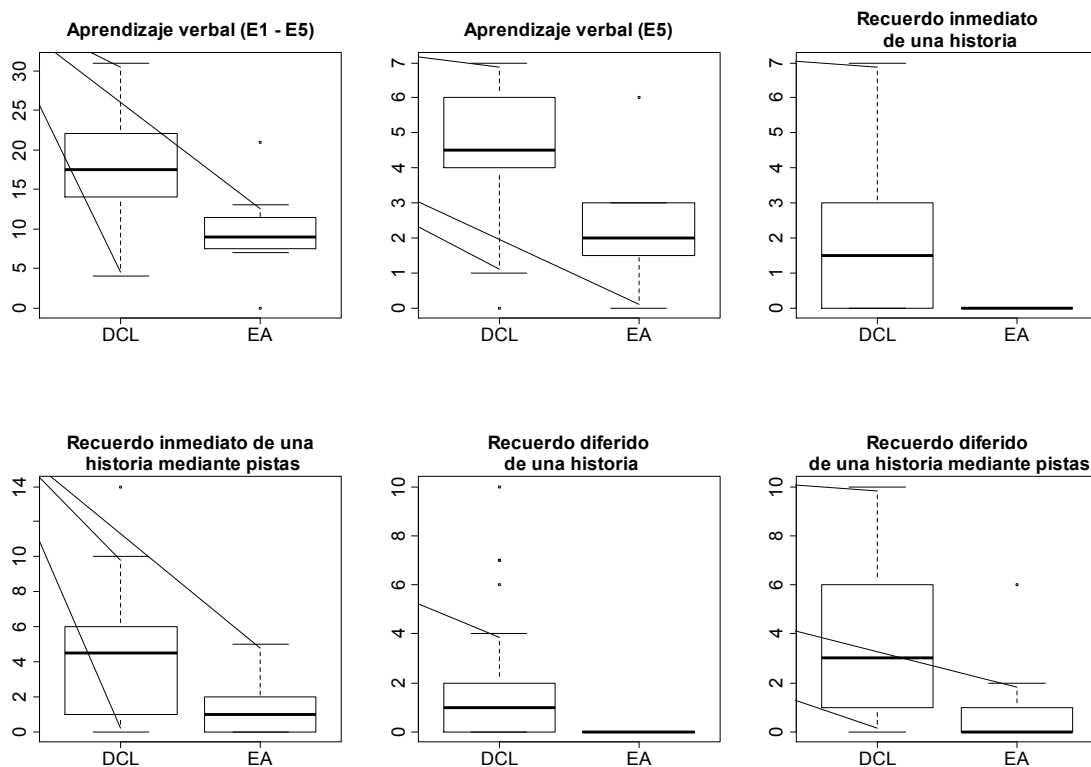
Las áreas que presentan mayor compromiso entre los grupos son orientación, memoria y funciones ejecutivas. En primer lugar la orientación espacial y personal presentan caídas significativas e importantes. Así por ejemplo la orientación espacial pasa de una media de 14 puntos para el grupo DCL a 1 punto para el grupo EA (  $p = 0.02$ ), mientras que la temporal baja de 48 puntos a 8 para el grupo EA (  $p = 0.02$ ) (figura 3.2.10).



**Figura 3.2.10.** Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a la orientación alopsíquica para el grupo DCL y EA.

Repitiendo el patrón de resultados anteriores, el área que presenta mayor compromiso es el área de memoria. Se observa un nuevo cambio en la curva de aprendizaje verbal. El grupo con DCL presenta una media de 14 palabras a lo largo de los 5 ensayos, mientras que el grupo con EA baja a 9.71 palabras (  $p = 0.02$ ). El número de palabras conseguidas en el último ensayo

vuelve a disminuir, pasando de 4.50 palabras recordadas para el grupo DCL a 2 palabras en el grupo EA ( $p = 0.03$ ). El recuerdo diferido de palabras se ve comprometido en el grupo con EA (con una media de 0 palabras evocadas;  $p = .04$ ). No se observan dificultades en el reconocimiento diferido de palabras (por el compromiso que presentan ya los dos grupos). Las historias verbales de textos en todas sus formas muestran mayor compromiso con caídas importantes con una significación estadística que varía entre  $p < 0.01$  y  $p = 0.03$  (figura 3.2.11).



**Figura 3.2.11.** Diagrama de cajas de los subtests correspondientes a memoria para el grupo DCL y EA.

A nivel ejecutivo empieza a denotarse un compromiso en aquellas áreas relacionadas con funciones ejecutivas de resolución de problemas. Así en el TOL, se observa como los tres parámetros (puntuación total, número total de movimientos y tiempo total de resolución) muestran diferencias significativas entre los grupos DCL y EA (Tabla 3.2.7). Sorprende la ausencia de diferencias significativas en el resto de subtests ejecutivos en el TB-DI y que permita diferenciar entre los dos grupos.

**Tabla 3.2.7.** Puntuaciones de la Torres de Londres en función de los grupo DCL y EA.

<i>Torres de Londres</i>	<i>DCL</i>		<i>EA</i>		<i>Valor p</i>
	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>	
TOL puntuación total	22	4,50 (2,5, 7,00)	7	1.00 (0,00, 2,00)	0.2
TOL puntuación total movimientos	22	42,50 (17,00, 106,75)	7	119,00 (76,00, 151,00)	0.4
TOL tiempo de resolución total	22	416,50 (232.25, 742.50)	7	738.00 (629.50, 957.00)	0.5

Se presenta en forma de esquema las principales áreas cognitivas que se han encontrado comprometidas y su evolución en función del diagnóstico (figura 3.2.12).

<b>Área cognitiva</b>	<b><i>SD envejecido</i></b>	<b><i>SD y DCL</i></b>	<b><i>SD y EA</i></b>
<b>Orientación</b>	↑	↑	↓ <i>orientación espacial</i> ↓ <i>orientación temporal</i>
<b>Memoria</b>	↑	↓ <i>cambio en la curva de aprendizaje</i> ↓ <i>MM verbal de textos</i> ↓ <i>MM visual diferida</i> ↓ <i>MM prospectiva</i>	↓ <i>nuevo cambio en la curva de aprendizaje</i> ↓ <i>se acentúa el déficit de MM verbal de textos</i> = =
<b>Memoria de trabajo</b>	↓ <i>efecto suelo</i>	=	=
<b>Atención</b>	↓	=	=
<b>Tiempo de reacción</b>	↓ <i>en tareas de componente atencional</i>	=	=
<b>Ejecutivas</b>	↓ <i>en flexibilidad mental</i>	↓ <i>abstracción</i> ↓ <i>inhibición</i> ↓ <i>fluencia formal ("P")</i>	↓ <i>resolución de problemas (TOL)</i>
<b>Praxis</b>	↑	↓ <i>Aparición de apraxia ideatoria</i>	=
<b>Lenguaje</b>	↓ <i>fluencia</i> ↓ <i>repetición de palabras</i> ↓ <i>repetición de logatomos</i>	=	=

**Figura 3.2.12.** Principales áreas cognitivas que experimentan cambios de acuerdo al diagnóstico (SD envejecido; SD y DCL; SD y EA); ↑: preservación del área cognitiva; ↓: afectación del área cognitiva

### Resultados evolutivos del diagnóstico en el total del grupo después de un año

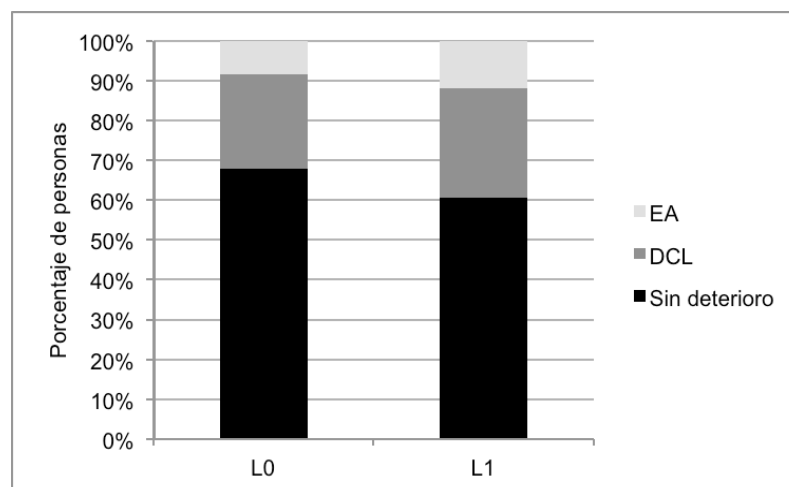
La muestra total está formada por 84 participantes. En realidad en el trabajo original se mantiene la muestra original de 94 personas, sin obtener ni tan siquiera un solo valor *missing*. No obstante a la hora de cerrar esta tesis, faltaban 10 casos para finalizar L<sub>1</sub>, por lo que no se han incluido en los resultados finales.

En primer lugar destacar que no se aprecian cambios relevantes en las variables socio-demográficas en comparación con la línea basal (L<sub>0</sub>). Cuando se comparan los diagnósticos al año, se observan como en L<sub>0</sub>, 57 personas presentaban un perfil cognitivo de envejecimiento sano asociado a SD. De estos, en la L<sub>1</sub> el total del grupo baja a 49 personas sanas envejecidas. La diferencia en el cambio de diagnóstico se ha dado en 8 participantes; todos ellos han sido diagnosticados de DCL pero ninguno de EA.

Respecto al grupo de DCL, 20 sujetos lo formaban en el momento L<sub>0</sub>. En el momento L<sub>1</sub> el grupo ha aumentado a 23. De los 20 originarios, 2 participantes han revertido del cuadro de DCL a envejecimiento relacionado con la edad; 15 se mantienen en diagnóstico de DCL y 3 agravan su cuadro presentado un EA probable. Por último, el grupo de EA aumenta de 7 a 10 usuarios (Tabla 3.2.8) (figura 3.2.13).

**Tabla 3.2.8.** Distribución de los participantes entre los grupos de deterioro cognitivo en L<sub>0</sub> y L<sub>1</sub> (n = 84).

L1	Sin deterioro (n = 57)	L0 DCL (n = 20)	EA (n = 7)
Sin deterioro (n = 51)	49	2	0
DCL (n = 23)	8	15	0
EA (n = 10)	0	3	7



**Figura 3.2.13.** Distribución de las porcentajes de sujetos con Síndrome de Down sin deterioro cognitivo, los que presentan DCL y los que presentan EA probable en el momento basal (L<sub>0</sub>) y al año (L<sub>1</sub>).

### 3.2.5. Discusión

El envejecimiento en las personas con SD se caracteriza a grandes rasgos y desde un punto de vista neurobiológico, por la afectación de los mecanismos de plasticidad cerebral y por la acumulación de productos tóxicos en las neuronas de determinadas regiones del cerebro (Martínez, 2011). Frecuentemente, aunque infradiagnosticado, existe un estadio pre-clínico (sin síntomas) y prodrómico para la manifestación de la EA en las personas con SD que es el DCL. Además es bien conocido el elevado riesgo de padecer EA por la presencia de la neuropatología precoz explicable por factores de tipo génico (Mullins & Sheu, 2013). En la clínica diaria se observa que cada uno de estos estados presenta un perfil cognitivo distinto. Por tanto en esta tesis se hipotetiza que el colectivo envejecido con SD puede presentar, como mínimo tres perfiles cognitivos distintos: el primero, no patológico y asociado al propio envejecimiento; el segundo todavía desconocido y relacionado con un DCL; un tercer perfil asociado a unas características precoces de EA.

Respecto a variables generales estudiadas para todo el grupo, los resultados muestran los efectos del envejecimiento precoz de las personas con SD con elevada presencia de déficits visuales y auditivos asociados a este envejecimiento precoz. Además, destaca la presencia (no esperable a priori) de una lateralización bien definida en un 93.4% de los casos (89.7% diestros, 3.7% zurdos). Sólo un 2.6% de los participantes presentaban una dominancia manual no definida. Estos resultados presentan unos porcentajes mucho menores de los reportados en otros estudios con muestras de personas con SD donde los hallazgos obtenidos sobre dominancia motora alcanzan porcentajes mucho más destacables, llegando al 30.3% (Fernández, 2013).

Los resultados han permitido dividir a los sujetos de la muestra en tres grupos claramente diferenciados según su perfil cognitivo: envejecimiento sano, DCL y EA. A la largo de estos tres grupos se observan diferencias significativas en la variable edad en el sentido que la edad de los participantes aumenta a lo largo de los grupos. Las personas envejecidas sanas presentan una media de 44 años mientras que el grupo con EA alcanza una edad de 51 años. En este caso no se realizó un análisis de covarianza (ANCOVA) ya que los tres grupos que se pretendían comparar diferían en una variable (edad) que se asocia de forma inherente a la variable grupo. Está claro que la aparición de DCL y EA está asociada a la variable edad, con distintos estudios señalando la edad como factor relacionado con la mayor prevalencia de DCL y EA en el SD (Hewitt, Carter, & Jancar, 1985; Holland, Hon, Hupper, Stevens, & Watson, 1998; Lai & Williams, 1989; Wisniewski, Wisniewski, & Wen, 1985). Siguiendo las indicaciones del estudio de Miller & Chapman (2001)



utilizar un ANCOVA no pareció apropiado en este caso dado que no es posible diferenciar el efecto del estatus cognitivo del efecto de la edad. Para solventarlo se pensó en seleccionar un subgrupo dentro de los grupos de envejecimiento sano y DCL que no difirieran del grupo EA respecto a la edad. El problema en ese caso, es que la "n" perdía poder estadístico.

Respecto a las hipótesis planteadas, la primera postulaba que las personas con SD envejecidas presentan un perfil cognitivo homogéneo en todas las áreas excepto en el área ejecutiva cuando se comparan con grupo control con TDI. La hipótesis planteada no se cumple, ya que en comparación con su grupo normativo con TDI, las personas con SD envejecidas presentan fortalezas y debilidades cognitivas que forman parte de un perfil específico heterogéneo. Este perfil se caracteriza por un incremento del tiempo de reacción sólo en determinadas áreas cognitivas mostrando un aumento general de los procesos de reacción cuando se encuentran asociados al componente atencional y a las tareas relacionadas con la memoria de trabajo. Como puntos débiles de su perfil cognitivo, destaca en primer lugar la menor capacidad de atención y que ya ha sido reportado en estudios recientes (Carducci et al., 2013). En segundo lugar y como característica también conocida y que se considera distintiva en este fenotipo, es la presencia de efecto suelo en las tareas de memoria de trabajo. Diferentes investigaciones ya apuntaban que el colectivo SD obtiene mayor compromiso en tareas repetición inversa de dígitos en comparación con otras etiologías de TDI (Jarrold, Baddeley, & Phillips, 2002; Numminen, Service, Ahonen, & Ruoppila, 2001). En este sentido, la evaluación de la memoria de trabajo a través de dígitos, incide directamente sobre el registro fonoarticulatorio, área que a su vez se encuentra relacionada con los problemas de articulación que presenta este colectivo. Se sugiere la utilización de otro tipo de pruebas (i.e., señalar cubos de forma inversa) que permitan evaluar más la agenda visuo-espacial y liberar el contenido de la prueba de factor verbal. En tercer y último lugar, como área débil de su perfil cognitivo y ya extensamente reportada en la bibliografía al respecto, destaca una alteración en la fluencia de su lenguaje (por presencia, entre otros, del trastorno articulatorio) así como la repetición de palabras y logatomo por probable afectación de estructuras relacionadas con el fascículo arqueado. La repetición de pseudopalabras será un aspecto a tener en cuenta ya que es una de las señales de alarma para la caída hacia un DCL.

Con respecto a los puntos fuertes de su perfil cognitivo, los resultados muestran dos aspectos sorprendentes. El primero son los resultados obtenidos en la variable memoria. Estudios en los que se comparan personas con SD con otras etiologías de TDI desconocido han observado mayores dificultades en la memoria episódica para el grupo con SD (Jarrold, Baddeley,

& Phillips, 2002; Willner, Baiely, Parry, & Dymond, 2010). Los resultados del trabajo actual son contradictorios con las citadas publicaciones. En comparación con su grupo normativo con TDI, la capacidad de aprendizaje en una curva a lo largo de cinco ensayos y en la memoria verbal de textos, es más satisfactoria para el grupo con SD. De igual manera la tarea de reconocimiento les otorga mejores resultados y por tanto parece ser que las personas con SD tienden a aprovechar de forma más significativa las ayudas externas dadas por el examinador. Por otra parte se observa como punto fuerte de su perfil cognitivo el área práxica casi en la totalidad de sus componentes (ideomotriz, praxiótomos y constructiva). Esta área cognitiva ha sido muy poco estudiada en la población con SD. Para el resto de funciones cognitivas valoradas, las personas con SD envejecidas no muestran ni mayor ni menor compromiso en su ejecución que el resto de personas con TDI.

A partir de la descripción de este perfil cognitivo asociado a un envejecimiento sano y siguiendo con el segundo de los objetivos propuestos en este trabajo, se observa un perfil de caídas específicas en función de si se trata de personas con DCL o con EA. A la hora de definir los perfiles cognitivos del DCL en el SD, las investigaciones han arrojado resultados muy heterogéneos, postulando caídas en las puntuaciones cognitivas en tests que valoran función visuo-espacial (Silverman, Zigman, Kim, Krinsky-McHale, & Wisniewski, 1998; Devenny, Krinsky-McHale, Sersen, & Silverman, 2000) en memoria de trabajo (Krinsky-McHale, Devenny, & Silverman, 2002; Krinsky-McHale, Kittler, Silverman, & Devenny, 2007) en funciones ejecutivas (Ball, Holland, Treppner, Watson, & Huppert, 2008) y en memoria episódica (Devenny, Zimmerli, Kittler, & Krinsky-McHale, 2002). Cuando en esta tesis se comparan los resultados obtenidos en la muestra de participantes envejecidos con SD y los que presentan un DCL, se observan diferencias estadísticamente significativas en diversos bloques cognitivos y que pueden ser interpretables en forma de señales de alarma en una evaluación cognitiva para la sospecha clínica de deterioro cognitivo. En primer lugar, se da un cambio en su patrón de memoria. Se empieza a comprometer la curva de aprendizaje verbal, con peores rendimientos para la codificación de palabras a lo largo de los ensayos. Sorprendentemente no hay diferencias ni en el recuerdo diferido de palabras ni al reconocimiento. Es decir, el grupo con DCL tiene mayor dificultad para la codificación de los ítems, pero una vez codificado el acceso se realiza sin diferencias significativas respecto al SD envejecido. Es probable que este hecho sea explicable por la repetición continua insidiosa de cada uno de los ítems a lo largo de cinco ensayos. En cambio, en memoria verbal de textos donde la información se presenta de forma menos concisa y con un solo ensayo, las dificultades que les supone la codificación hará que el grupo con DCL no mejore al reconocimiento (ni en su forma inmediata ni diferida). Se trata por tanto de

dificultades en el proceso de codificación. El mismo patrón se obtiene para la memoria visual. A nivel diario estos déficits repercuten en una afectación de la memoria de tipo prospectiva, con diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de SD envejecido y el DCL. Este cambio en el patrón semiológico de la memoria se acompaña en una caída en sólo tres subtests ejecutivos, pero que son conocidos dentro del mundo de la neuropsicología y del trastorno neurocognitivo como sensibles a la presencia de deterioro cognitivo. Estas subáreas son la fluencia formal, la abstracción en situaciones sociales y la flexibilidad mental en forma de tareas tipo Stroop. Aspectos más relacionados con componentes de organización, planificación o resolución de problemas no se ve afectado cuando se compara con el grupo con SD envejecido (de ahí resultados no significativos entre grupos en el TOL). Por último un subtest que arroja resultados interesantes es la aparición de apraxia ideatoria en el grupo con DCL y que conviene tener en cuenta en la observación diaria de la persona con SD.

Dadas las dificultades en el diagnóstico del DCL para el SD, esta tesis propone unos criterios que pueden ser útiles al clínico ante la sospecha de DCL, conocidos como criterios diagnósticos DCL-SD (Tabla 3.2.9).

Tabla 3.2.9. Propuesta de criterios diagnósticos DCL-SD.

<b>1.</b> <i>Disminución de la capacidad cognitiva de acuerdo a los datos normativos de la población SD &gt; 40 años a través de pruebas neuropsicológicas.</i>
<b>2.</b> <i>La alteración cognitiva se centra especialmente en:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Alteración de memoria (DCL amnésico monodominio)</i></li> <li>- <i>Alteración de memoria y/o apraxia ideatoria y/o afectación ejecutiva (DCL amnésico multidominio)</i></li> </ul>
<b>3.</b> <i>Este decremento debe tener una duración mínima de 6 meses, por lo que el diagnóstico de DCL se corrobora en la segunda exploración.</i>
<b>4.</b> <i>Teniendo en cuenta el efecto de aquiescencia, la persona no tiene que presentar quejas subjetivas de pérdida de memoria.</i>
<b>5.</b> <i>El cuidador principal refiere algún cambio en una o varias áreas cognitivas en forma de deterioro de acuerdo a los criterios establecidos en el CAMDEX-DS:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Memoria y orientación</i></li> <li>- <i>Otras habilidades cognitivas</i></li> <li>- <i>Personalidad, conducta y autocuidado</i></li> </ul>
<b>6.</b> <i>Los cambios referidos por el informante deben correlacionar con los déficits observados en la exploración neuropsicológica.</i>
<b>8.</b> <i>No hay cambios en la ejecución de sus habilidades adaptativas.</i>

Respecto al tercero de los objetivos planteados y cuando se compara el rendimiento cognitivo del grupo DCL con el grupo EA (teniendo en cuenta que una de las limitaciones de este

estudio es la comparación con sólo 7 personas con diagnóstico de EA), se obtiene un perfil claramente más deficitario. Los subtests que no presentan empeoramiento son en su mayoría, subtests que ya presentaban efecto suelo en el estadio DCL. Se observa un nuevo cambio en su perfil: presentan un incremento de la desorientación espacial y personal junto a un cambio en el patrón mnésico. Continúan perdiendo capacidad de consolidación de la información a partir de la curva de aprendizaje, pero ahora también se observan dificultades no sólo en la codificación sino también en el acceso al material. Las ayudas externas no le son ya beneficiosas. Las historias verbales de textos caen tanto en inmediato como en diferido, con y sin ayudas externas. A nivel ejecutivo empieza a denotarse un compromiso en aquellas áreas relacionadas con funciones ejecutivas de resolución de problemas, con unas puntuaciones del TOL que permiten diferenciar entre DCL y EA. Los resultados de este trabajo no se muestran en la línea de aquellas investigaciones en las que las señales de alarma para el diagnóstico de EA son la presencia de alteraciones conductuales (Ball S. , Holland, Treppner, Watson, & Huppert, 2008; Ball, Holland, Hon, Huppert, Treppner, & Watson, 2006 ).

La línea de estos resultados permiten proseguir con las hipótesis 4 y 5, según las cuales se espera hallar un porcentaje elevado de perfiles cognitivos que van más allá de lo que sería esperable por su asociación con un envejecimiento sano propio del SD. Todos los participantes de la muestra eran sujetos voluntarios y sin sospecha de deterioro cognitivo, por tanto, a priori se trataba de una muestra “sana” en su totalidad. No obstante, el 30.9% presentan un patrón cognitivo que corresponde a un DCL o a una EA en estadio inicial. Estos resultados arrojan a la luz la presencia del infradiagnóstico del deterioro cognitivo añadido al propio TDI para la población general adulta con SD en etapas iniciales. Se cumplen así las hipótesis de este trabajo referentes a la presencia de un porcentaje de DCL y EA en el total de la muestra.

Como se ha comentado en la introducción, la relación del DCL como estadio previo a la aparición de EA es alta, por lo que se recomienda la identificación de DCL por el alto riesgo de evolución hacia demencia. El porcentaje de conversiones de DCL a EA varía enormemente, con datos que oscilan entre el 1%-60% según los estudios. Los datos de conversiones obtenidas en este estudio son altas. En tan solo un año ha habido un incremento de un 10% de diagnósticos (indistintamente de DCL y/o EA). Semiológicamente es importante señalar que sólo aquellos casos que ya fueron diagnosticados en la línea base de EA y que ahora incrementan los déficits cognitivos, son los únicos que presentan resultados positivos referentes a las quejas de pérdida de habilidades adaptativas referidas por sus familiares. A tenor de los resultados y del infradiagnóstico de DCL como señal prodrómica a la aparición de EA y de la misma EA en estadios

iniciales, se considera que los cambios en la personalidad y en la conducta se dan cuando ya existe una disfunción mnésica previa, no referenciada ni por el propio sujeto ni por los cuidadores/monitores/familiares. El problema radica probablemente en que la posibilidad de generar nuevas situaciones fuera de un entorno tremendamente rutinario es casi nulo, lo que hará que no se perciba el deterioro cognitivo hasta que la evolución de la enfermedad incrementa los problemas de memoria y genera dificultades ejecutivas evidentes iniciándose las alteraciones conductuales.

La creación de programas específicos para la evaluación cognitiva de personas con SD debe empezar a aplicarse de forma urgente y sistemática a toda persona con SD con edad  $\geq 39$  años en los casos de DI leve o moderada. Sólo así el efecto de las terapias podrá generar el efecto deseado.

*Neuropsychology of older individuals with Down syndrome.*

*Esteba-Castillo, S., Torrens-Rodas, D., García-Alba, J., Rodríguez, E., Deus, J., Caixàs, A., Moldenhauer, F., and Novell, R.  
Under construction.*

*Este trabajo ha sido financiado por las becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social FIS PI-120219.*



### **3.3. ESTUDIO 3: PERFIL NEUROPSICOLÓGICO DE PERSONAS ADULTAS CON TRASTORNO DEL DESARROLLO INTELECTUAL POR SÍNDROME DE PRADER WILLI.**

#### **3.3.1. Introducción**

El desarrollo intelectual en el SPW ha sido el foco de atención de diversas investigaciones en los últimos años, pero los resultados observados no siempre son concordantes. En primer lugar ya existen discordancias acerca del nivel de DI que presenta este colectivo, desde autores que postulan niveles de inteligencia normal (Gross-Tsur, Maclean, Butler, Zarcone, & Shalev, 2001; Milner, Craig, & Thomptson, 2005; Semenza, Pignatti, & Bertella, 2008), hasta otros que refieren una media alrededor de un CI de 60 (Whittington, Holland, Webb, Butlerm Clarke, & Boer, 2003).

Respecto al perfil cognitivo y según los datos aportados hasta ahora, la literatura es heterogénea sin una clara aproximación a un perfil cognitivo definido en personas adultas con SPW. La única área en la que todos los autores presentan unanimidad es en la afectación de la memoria de trabajo (Gabel, 1986; Hunt 1981; Geary, 1990; Geary, 1993). En cambio las funciones ejecutivas y las visuo-constructivas y visuo-espaciales son las que se prestan a mayor discusión (Gabel, Tarter, Gavaler, Golden, Hegedus, & Maier, 1986; Dykens, 2002; Holm, et al., 1993; Walley & Donaldson, 2005; Jáuregui et al., 2007; Chevalère, Postal, Jauregui, Copet, Laurier, & Thuilleaux, 2013). El interés sobre la apraxia en personas con SPW ha sido poco, tal y como lo demuestran las pocas investigaciones publicadas.

Se han descrito también diferencias en referencia a las características cognitivas en función del genotipo. En el estudio de Copet (2010) se compararon los resultados obtenidos en la WAIS-III en función del subtipo genético (Del vs mUPD), sin apreciarse diferencias en el CIT. En cambio el grupo Del presentaba mejores puntuaciones en el CIM, mientras que el grupo mUPD lo hacía en el CIV. Otras investigaciones (Roof, Stone, MacLaeen, Feurer, Thompson, & Butler, 2000) corroboran el mejor rendimiento en el CIV verbal para el grupo mUPD. Diversos autores sugieren una mayor prevalencia de niveles de CI próximos a la normalidad para los individuos con el subtipo genético mUPD (Cassidy & King, 1999; Torrado, Araoz, & Baialardo, 2007).

Las investigaciones sobre el funcionamiento cognitivo de las personas adultas con SPW han presentado dos limitaciones. La primera está relacionada con los instrumentos de evaluación, ya que cuando se trata de evaluar el funcionamiento cognitivo en los sujetos con TDI, una práctica muy extendida es utilizar una única prueba para determinar el nivel CI. En los estudios citados no se ha utilizado la misma prueba de inteligencia, sino que han sido diversas las escalas

utilizadas (WAIS, K-BIT, R-BANS o el WISC). Por otro lado, la mayor parte de los investigadores tienden a utilizar sujetos de la población general emparejados por edad cronológica para formar los grupos control, mientras que otros utilizan los controles emparejados por edad mental (es decir, muestras de niños con la misma edad mental pero sin TDI). Pocos estudios, como el de Bertella y colaboradores (2005) con una  $n = 10$ , o el de Whittington (2004) con una  $n = 47$ , han utilizado población con TDI como grupo control para establecer perfiles cognitivos. Por tanto, parece determinante utilizar como grupos control sujetos con TDI para poder obtener resultados no sesgados.

### 3.3.2. Objetivo e hipótesis

**Objetivo 1. Establecer la caracterización y el perfil cognitivo de personas con SPW en comparación con población con TDI:**

- *Hipótesis 1.1. Las personas con SPW muestran un perfil cognitivo que cualitativamente difiere de las personas con TDI de etiología desconocida.*
- *Hipótesis 1.2. Es esperable que los perfiles cognitivos muestren diferencias positivas, es decir, mejor rendimiento para el grupo con SPW respecto a su grupo normativo TDI.*
- *Hipótesis 1.3. Las funciones ejecutivas serán el dominio cognitivo con mayor afectación.*
- *Hipótesis 1.4. Las personas con SPW presentarán un patrón apráxico no referenciado en la literatura.*
- *Hipótesis 1.5. El grupo con SPW presentará unas habilidades visuo-constructivas claramente superiores a la población con TDI control.*

**Objetivo 2. Realizar una estimación de las puntuaciones normativas en una muestra de personas con SPW.**

**Objetivo 3. Estudiar si existen diferencias significativas a nivel cognitivo entre las distintas etiologías genéticas del SPW:**

- *Hipótesis 3.1. El perfil cognitivo del grupo con Deleción presentará una mayor afectación cognitiva que el grupo con No Deleción.*

### 3.3.3. Método

#### 3.3.3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico, observacional y transversal para la evaluación de los parámetros neuropsicológicos de una muestra de personas adultas con SPW. El estudio se llevó



a cabo según los principios enunciados en la Declaración de Helsinki y su protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de la Corporació Sanitària Parc Taulí. No se incluyeron datos personales en el cuaderno de recogida de datos. Se utilizaron códigos personales para la identificación de cada sujeto; éstos estaban formados por las tres iniciales del nombre y apellidos de la persona así como su número de inclusión en el estudio.

### **3.3.3.2. Participantes**

Un total de 31 personas con SPW fueron reclutadas a través del Laboratorio de Genética y de los Servicios de Pediatría y de Endocrinología y Nutrición de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell), de la Associació Catalana del Síndrome de Prader Willi (Barcelona), de la Fundación Síndrome de Prader Willi (Madrid) y del Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (Girona). Los criterios de inclusión para estos participantes fueron: personas adultas (edad  $\geq 18$  años) de ambos sexos que presentaban TDI de acuerdo a los criterios DSM V. Fue necesaria la obtención del consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores legales en el caso que estuvieran legalmente incapacitados. Al mismo tiempo todos los participantes debían firmar la hoja de asentimiento (con pictogramas o lectura simplificada, según el caso). A todos los participantes se les realizó un estudio genético de ADN. Entre los participantes con SPW, el diagnóstico se confirmó mediante una prueba PCR de metilación específica (MS-PCR) con la ausencia del alelo paterno en 15q11-q13. El estado de la deleción fue realizado por hibridación in situ fluorescente (FISH). Para aquellos con deleción, la designación subtipo (I o II) se identificó utilizando la amplificación sensible a la metilación dependiente de la ligadura de múltiplex sonda (MS-MLPA; MRC-Holland). Además, se identificó la microdeleción del Centro de impresión de datos (IC). En ausencia de una deleción, se realizó un análisis de múltiples marcadores de microsatélites distribuidos dentro de la región 15q11-q13 y a lo largo del cromosoma 15 tanto en el afectado como en el de los padres se realizaron para distinguir la presencia de mUPD. En el caso de hallarse herencia biparental, se excluyó el diagnóstico de mUPD y el diagnóstico genético fue por defecto genético esporádico. En cuanto a los criterios de exclusión destacaban la presencia de defectos sensoriales moderados o graves que dificultaran la evaluación; alteraciones previas del sistema nervioso central no relacionadas con los déficit cognitivos actuales (por ejemplo, accidente vascular cerebral, traumatismo craneo-encefálico, esclerosis múltiple), abuso de sustancias, tratamiento farmacológico psicotrópico con repercusión cognitiva evidente, enfermedades no tratadas que cursan con déficits cognitivos asociados (por ejemplo, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o diabetes mellitus). No firmar el consentimiento y/o el asentimiento para la colaboración en el estudio.

Por otra parte una muestra formada por un total de 132 participantes formaron el grupo control con TDI para la comparación de los resultados del TB-DI. El reclutamiento fue realizado en los distintos talleres ocupacionales y centros especiales de empleo de las provincias de Girona y Barcelona, así como del Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual (SESM-DI, del Parc Hospitalari Martí Julià, Girona). Los criterios de inclusión para estos participantes fueron: personas adultas con edad  $\geq 18$  años, de ambos sexos y con un nivel de DI leve o moderado según valores obtenidos en el CI con la escala K-BIT. Fue necesaria la obtención del consentimiento informado por parte de los padres y/o tutores legales en el caso que estuvieran legalmente incapacitados. Al mismo tiempo todos los participantes debían firmar la hoja de asentimiento (con pictogramas o lectura simplificada, según el caso). A todos los participantes se les realizó un estudio genético de ADN en el Departamento de Genética de la Corporació Sanitària Parc Taulí (Sabadell). Las pruebas genéticas aplicadas fueron distintas (incluían array comparative genomic hybridization –aCGH-) en función de la sospecha clínica del genetista, bien sea por fenotipo físico o por historia clínica. Con la finalidad de excluir patrones cognitivos que se pudieran asociar a bases genéticas determinadas (por ejemplo, SD, SPW, Síndrome de Frágil X, etc....) todos aquellos participantes del grupo control con estudio genético positivo, fueron excluidos del estudio. Los otros criterios de exclusión fueron: presentar una DI severa o profunda; presencia de defectos sensoriales moderados o graves que dificultaran la evaluación; alteraciones previas del sistema nervioso central no relacionadas con los déficit cognitivos actuales (por ejemplo, accidente vascular cerebral, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple), abuso de sustancias, tratamiento farmacológico psicotrópico con repercusión cognitiva evidente, enfermedades no tratadas que cursan con déficits cognitivos asociados (por ejemplo, hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o diabetes mellitus). No firmar el consentimiento y/o el asentimiento para la colaboración en el estudio.

### **3.3.3.3. Material**

A todos los participantes se les administró un protocolo neuropsicológico constituido por diferentes pruebas.

- *Test Breve de Inteligencia de Kaufman (K-BIT)* (Kaufman & Kaufman, 1990). (Ver introducción para descripción, apartado 1.2.3).
- *ABS-RC2* (Nihira, 1999). (Ver introducción para descripción, apartado 1.1.1).

- *Figura Compleja de Rey-Osterrieth (FCRO)* (Osterrieth, 1994). La figura fue diseñada por Rey en 1941 y sistematizada por Osterrieth en 1944. Instrumento generalmente incluido como paradigma para la valoración de las funciones visuo-constructivas y espaciales pero que valora además la capacidad de planificación, organización perceptiva, ejecución motora y memoria. No queda claro el efecto de la escolaridad en la ejecución final del test; algunos autores abogan por un claro efecto del nivel de escolaridad (Berry, Allen, & Schmitt, 1991; Miatton, Wolters, Lannoo, & Vingerhoets, 2004) mientras que otros apuntan lo contrario (Meyers & Meyers, 1995). En este estudio se ha presentado la lámina para la copia de la figura impresa y el ensayo de recuerdo a los 30 minutos después de su presentación. Se siguió el procedimiento de corrección propuesto por Meyers & Meyers (1995).
- *Behavioural Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)* (Gioia, Isquith, Guy & Kenworthy, 2000). Es un instrumento de valoración de funciones ejecutivas que permite crear un *Índice de disfunción ejecutiva global*, un *índice disejecutivo cognitivo* y otro *índice disejecutivo conductual*. Existen diversas formas según la edad y en función de ésta, existirán versiones para padres, maestros y/o monitores y *self-reporting*. El BRIEF como indicador de función ejecutiva valora en total ocho dominios de la esfera ejecutiva: inhibición, flexibilidad mental, control emocional, iniciativa y memoria de trabajo. Estas variables se agrupan y dan lugar a un *“índice disejecutivo cognitivo”*. Existe un segundo índice, que es el *“índice disejecutivo conductual”*. Las variables que lo forman son: capacidad de organización, organización de los materiales y monitorización. Los dos índices disejecutivos permiten crear un índice de disfunción ejecutiva global. Se trata de un test muy utilizado en población con TDI, no sólo para valorar la semiología prefrontal basal vs la dorsolateral, sino también para comparar la opinión entre padres, profesores y la propia personas con TDI. Permite la evaluación de la capacidad de *insight*, información a tener en cuenta de cara al proceso de intervención cognitiva o conductual. No existe baremación española ni tampoco datos normativos para personas con TDI.
- *Conners' Continuous Performance Test-II (CPT-II)* (Conners, 2004). El CPT-II es un test informatizado muy utilizado para valorar la capacidad de atención selectiva y sostenida, así como los niveles de vigilancia e impulsividad. El programa informatizado realiza de forma automática los cálculos, gráficas con el grupo normativo cronológico o con un grupo específico de niños con Trastorno de Déficit Atencional e Hiperactividad así como un informe clínico. No existe baremación española para personas con TDI.

- *The Balloon Analogue Risk Task (BART)* (Lejuez et al., 2002). El BART es un test computerizado que valora la impulsividad, la capacidad de inhibición y la conducta de riesgo. En la tarea se le presenta al participante un globo. Cada vez que el sujeto infla el globo con la barra espaciadora, aumenta la posibilidad de ganar dinero. A cada presión de la barra espaciadora el globo se infla y a medida que aumenta de volumen, aumenta la cantidad de dinero que puede ganar el examinado. En la versión original, en cada presión que ejerce el sujeto para inflar el globo gana \$.05. El número de globos es 30. Si el sujeto continua inflando, el globo puede explotar en cualquier momento y por tanto, perder el dinero que estaba ganando sólo con ese globo (no se pierde la totalidad). Mientras infla el globo, el sujeto puede parar en cualquier momento, recoger su dinero y seguir con un nuevo globo. En ningún momento se le informa de cuando va a explotar el globo. Esto permite observar cómo el sujeto va inhibiendo y monitorizando en función de los aprendizajes en las contingencias anteriores. Estudios de neuroimagen han reportado un incremento de las regiones mesolímbicas y frontales durante la administración del BART. En una adaptación del BART como paradigma experimental para la RM funcional, los autores observan también una activación en el estriado, córtex cingular anterior/medial y córtex dorsolateral (Rao, Korkczykowski, Pluta, Hoang, & Detre, 2008). Respecto a las puntuaciones, para este estudio se tiene en cuenta la media de pulsación de los globos que no han explotado (a mayor puntuación, mayor riesgo ha asumido la persona). No existe baremación española ni tampoco datos normativos para personas con TDI.
- *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)* (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 2003). Se trata de una batería para el estudio de las dificultades ejecutivas desde una perspectiva ecológica. Está formado por un cuestionario de disfunción ejecutiva y 6 subtests. Estos son: test del cambio de reglas en las cartas, test del programa de acción, test de la búsqueda de la llave, test del juicio temporal, test del plano del zoo (en sus versiones I y II) y test de los seis elementos modificados. De todos estos subtests, por las características de la muestra y la finalidad del estudio, se administraron tres de ellos:
- *Test del programa de acción*: también conocido como *Action Program Test (APT)* o *test del agua*. La tarea evalúa la capacidad de planificar una actividad con un determinado objetivo pero respetando una serie de normas. Consiste pues en resolver un problema que para el sujeto, es totalmente novedoso. Es una actividad manipulativa que consiste en sacar de una pipeta un pequeño tapón de corcho. Para ello sólo puede utilizar una serie de materiales que se disponen de un orden determinado fuera de la bandeja principal. Para solucionar el

problema, el participante requiere de cinco pasos sucesivos. El examinador puede ir ofreciendo su ayuda en forma de pistas externas que el sujeto debe aprovechar. A peor rendimiento, más pistas ofrecerá el examinador. Para conseguir el objetivo, el sujeto debe inhibir la respuesta impulsiva o las alteraciones conductuales asociadas a la frustración al no poder resolver la tarea. Es una tarea que no tiene límite de tiempo. La puntuación es simple, en función del número de fases completadas independientemente por el usuario. Castigan en la puntuación final el número de pistas dadas así como también las perseveraciones realizadas. No existe baremación española ni tampoco datos normativos para personas con TDI.

- *Test del mapa del Zoo.* Se trata de un test que evalúa la habilidad que tiene el sujeto para planificar una determinada ruta con una serie de normas establecidas. Permite observar también la monitorización y la retroalimentación del propio sujeto cuando rompe alguna de la regla. De las dos versiones existentes A y B, para este estudio se ha utilizado la versión B. Se trata de la versión con menos demanda cognitiva, ya que se la da al participante una estrategia más concreta de los sitios que debe visitar en el zoo y el orden en el que debe hacerlo. Por tanto, menor nivel de planificación y organización. Debido a que en el test del mapa del zoo es necesaria la lecto-escritura para poder completar el test, se ha realizado una adaptación del test para este estudio, sustituyendo la parte que implica lectura y comprensión lectora por los pictogramas adecuados. Para la puntuación se tiene en cuenta la formulación de la secuencia, el tiempo de planificación y el total de errores cometidos. No existe baremación española ni tampoco datos normativos para personas con TDI.
- *Test de la búsqueda de la llave.* Es un test que evalúa la capacidad de organización y planificación necesarias para llevar a cabo un objetivo en concreto. Se presenta al sujeto una lámina con un rectángulo en su centro y se le explica que es un campo de fútbol en el que se han perdido unas llaves. El cometido es el de crear un camino (búsqueda organizada) para encontrar la llave. Para la puntuación final se tiene en cuenta el tipo planificación según modelos establecidos en el manual. No existe baremación española ni tampoco datos normativos para personas con TDI.
- *Test Barcelona para personas con DI* (Esteba-Castillo et al., 2015). (Ver descripción completa en Estudio 1 y Anexos 1 y 2).

### **3.3.3.4. Procedimiento**

En primer lugar, los tutores firmaban el consentimiento informado. Debido a las características de las personas con SPW, algo tan relativamente sencillo como la firma del asentimiento informado, se convirtió en alguna ocasión en ardua tarea. El pensamiento perseverativo, la necesidad de tener un conocimiento estricto de lo que se les va a preguntar y para qué, acabó formando parte en la mayoría de los casos de una primera sesión. La explicación de la participación en el estudio se ajustó al nivel cognitivo de cada participante. Además se individualizó el material de soporte necesario como medida de apoyo, a algunos con fotos y otros con pictogramas de tipos ARASAAC (Portal Aragonés de la Comunicación Aumentativa y Alternativa). El objetivo inicial era conseguir su motivación y un buen vínculo con la examinadora. Posteriormente se les citaba para la exploración neuropsicológica. Todas las sesiones fueron llevadas a cabo por la misma profesional. El lugar de la administración de los tests variaba en función del lugar de residencia de cada uno de los participantes. Las asociaciones y los hospitales que participaron en el estudio ofrecían despachos acordes a las necesidades del estudio.

La exploración se dividió en 4 sesiones de aproximadamente una hora y media de duración y con un intermedio (en casos de alteraciones conductuales o pensamiento muy perseverativo, se necesitaron más sesiones). Ante cualquier signo de agotamiento o frustración se intentaba redirigir y se aplicaba cambio de estímulos. Si el participante continuaba sin estar muy motivado o bien había entrado en bucle cognitivo, la evaluación se detenía. El protocolo de exploración siempre seguía el mismo orden: el K-BIT y la primera parte del TB-DI en la primera sesión; segunda parte del TB-DI y FCRO en la segunda sesión; CPT-II y APT en la tercera sesión; BRIEF, test del zoo y BART en la cuarta sesión. De forma paralela, se realizaban entrevistas con los cuidadores para administrarles el cuestionario BRIEF-P así como aquellos tests conductuales y psiquiátricos que también formaban parte del estudio y en los que este trabajo no hará referencia.

### **3.3.3.5. Análisis estadísticos**

Con el objetivo de establecer la caracterización cognitiva de personas con SPW en comparación con población con TDI a través del TB-DI se realizaron los análisis descriptivos de las variables categóricas mediante tablas de contingencia, indicando frecuencias y porcentajes para los subtests del TB-DI. Respecto al análisis estadístico del TB-DI las pruebas de Shapiro-Wilk y los exámenes visuales mostraron que las distribuciones de la mayor parte de variables

continuas del test no seguían una distribución normal. En este caso, se calcularon medianas ( $Md$ ) y cuartiles 1 y 3 ( $C_1$  y  $C_3$ ) en función de los grupos de interés. Cuando las variables continuas presentaban distribuciones normales, se calcularon medias ( $M$ ) y desviaciones estándar ( $DE$ ). La asociación entre la variable grupo (o causa genética) y las variables categóricas se analizó mediante pruebas  $\chi^2$ . Cuando las frecuencias esperadas en una o más celdas de las tablas de contingencia eran inferiores a 5, los valores  $p$  de significación estadística se determinaron mediante pruebas exactas de Fisher. Para las variables continuas, se utilizaron pruebas  $t$  de Student, o pruebas  $U$  de *Mann-Whitney* cuando no se cumplía el supuesto de normalidad. Se tomó un criterio de significación estadística de  $p \leq ,05$ . Para aquellas diferencias estadísticamente significativas, el tamaño del efecto se calculó mediante la  $d$  de Cohen.

Por otra parte se realizó el estudio del resto de pruebas cognitivas aplicadas. Con el objetivo de realizar un análisis comparativo entre las puntuaciones obtenidas de cada uno de los participantes en función de si las puntuaciones eran corregidas por edad mental o por edad cronológica, se buscaron de cada una de las pruebas los baremos correspondientes. La única prueba del protocolo administrado que presenta datos normativos para población española y que cubre el amplio rango desde la edad infantil hasta edad adulta, es la FCRO. Se utilizaron los datos normativos de la FCRO correspondientes al manual de TEA Editorial que alcanza hasta la edad de 15 años. Dado que a partir de esa edad el manual de TEA no distingue por edades, se utilizaron para la obtención de las puntuaciones por edad cronológica los datos del NEURONORMA jóvenes (Palomo et al., 2013). Era preciso disponer de un amplio rango de edad normativa ya que por un lado, se debía obtener la puntuación por edad mental, y por otro, la puntuación por edad cronológica. Destacar que no existen baremos del tiempo en memoria diferida en ninguna de las dos correcciones. Finalmente pues, se calculó para cada participante la edad mental (K-BIT); las puntuaciones conseguidas por cada sujeto en la FCRO fueron calculadas por edad mental con los baremos de TEA y las puntuaciones por edad cronológica se extrajeron de los datos NEURONORMA. Se convirtieron las puntuaciones a percentiles tanto para edad cronológica como para edad mental y se realizaron los contrastes correspondientes. Dicha comparativa informó de valores significativamente más bajos en los percentiles de los baremos por edad cronológica. Esta asimetría en los percentiles fue tan significativa que no se pudo utilizar ningún criterio a la hora de decantarse y escoger alguno de los percentiles como puntuación más representativa. Por este motivo se optó finalmente por proporcionar las puntuaciones brutas. Para el resto de pruebas cognitivas que no disponen datos normativos, se presentan los resultados (media y cuartil 1 y 3) de todas ellas.

### 3.3.4. Resultados

Se comentan los resultados obtenidos en tres bloques:

- Resultados comparativos del grupo SPW vs grupo control en el TB-DI.
- Resultados del grupo de SPW en el resto de pruebas cognitivas.
- Resultados comparativos de los grupos de SPW según su etiología (Del vs No Del).

#### 3.3.4.1. Resultados comparativos del grupo SPW vs grupo control en el TB-DI

El grupo con SPW fue emparejado con un grupo control por nivel de DI, edad, sexo y nivel de competencia curricular adquirida. En la tabla adjunta se presenta el resumen de estas variables (Tabla 3.3.1).

Tabla 3.3.1. Datos sociodemográficos de los participantes en función de la variable grupo (SPW versus control). Se indican Md y  $C_1$  y  $C_3$  para la variable edad, y frecuencias y porcentajes para el resto de variables.

	SPW (n = 31)	Control (n = 132)	Prueba estadística	Valor p
Edad (años)	26,00 (20,00, 34,00)	27,00 (20,00, 38,75)	$U = 1842,00$	,39
Sexo				
Hombre	15 (48.4%)	67 (50.8%)	$\chi^2 (1) = 0,56$	,81
Mujer	16 (51.6%)	65 (49.2%)		
Nivel de DI				
Leve	24 (77.4%)	92 (69.7%)	$\chi^2 (1) = 0,73$	,39
Moderado	7 (22.6%)	40 (30.3%)		
Competencia curricular adquirida				
Analfabeto	6 (19.4%)	39 (29.5%)	$\chi^2 (1) = 1,30$	,25
Educación Básica	25 (80.6%)	93 (70.5%)		

Por otra parte se agruparon las variables que forman cada uno de los dominios cognitivos del TB-DI y se comparó la ejecución del grupo SPW con el grupo control de personas con TDI (Tabla 3.3. 2).



Tabla 3.3.2. Puntuaciones de los subtests TB-DI en función de la variable grupo (SPW vs control) y organizadas en dominios cognitivos.

<i>Dominios cognitivos y subtests</i>	<i>SPW</i>		<i>Control</i>		<i>Prueba Mann- Whitney</i>	<i>Valor p</i>	<i>Dc</i>
	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>	<i>n</i>	<i>Md (C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub>)</i>			
<i>Orientación</i>							
Orientación personal	31	25,00 (25,00, 25,00)	131	25,00 (24,00, 25,00)	1852,50	,34	-
Orientación espacial	31	23,00 (23,00, 23,00)	131	23,00 (17,00, 23,00)	1563,00	,03*	0,35
Orientación temporal	31	67,00 (47,00, 67,00)	131	67,00 (43,00, 67,00)	2020,00	,96	-
<i>Atención</i>							
Retención de dígitos hacia adelante	31	4,00 (3,00, 5,00)	130	4,00 (3,00, 4,00)	1907,00	,63	-
Retención de dígitos hacia adelante (eficiencia) <sup>a</sup>	31	4,84 (2,31)	130	2,30 (4,94)	0,22	,83	-
Secuencias automatizadas	31	9,00 (7,00, 9,00)	128	9,00 (6,00, 9,00)	1907,00	,71	-
Secuencias autom. (t)	31	5,00 (2,00, 6,00)	129	5,00 (3,00, 6,00)	1818,50	,42	-
<i>Memoria de trabajo</i>							
Retención de dígitos inv.	31	3,00 (2,00, 4,00)	126	2,00 (2,00, 3,00)	1558,00	,07	-
Retención de dígitos inv. (eficiencia)	31	3,00 (2,00, 5,00)	126	2,00 (0,00, 4,00)	1585,00	,10	-
Control mental inv.	31	6,00 (3,00, 8,00)	126	6,00 (3,00, 9,00)	1757,50	,38	-
Control mental inv. (t)	30	1,00 (0,00, 4,00)	126	3,00 (0,00, 4,00)	1513,00	,08	-
<i>Lenguaje</i>							
Fluencia	30	1,00 (0,00, 2,00)	123	1,00 (0,00, 2,00)	1685,50	,44	-
Órdenes verbales	31	11,00 (10,00, 12,00)	129	11,00 (9,00, 12,00)	1679,50	,15	-
Órdenes escritas	31	5,00 (0,00, 6,00)	131	5,00 (0,00, 6,00)	1998,00	,89	-
Denominación	31	18,00 (17,00, 19,00)	130	18,00 (16,00, 19,25)	1890,50	,59	-
Denominación (t)	31	53,00 (46,00, 57,00)	130	52,00 (42,75, 57,00)	1927,00	,71	-

Repetición de pseudopalabras	31	5,00 (3,00, 6,00)	128	5,00 (4,00, 6,00)	1770,00	,33	-
Repetición de palabras	31	6,00 (5,00, 6,00)	128	6,00 (6,00, 6,00)	1839,00	,38	-
Lectura de números	31	10,00 (8,00, 10,00)	132	9,00 (5,00, 10,00)	1809,00	,29	-
Lectura de números (t)	31	25,00 (18,00, 28,00)	132	24,00 (14,25, 30,00)	1945,50	,67	-
Lectura de pseudopalabras	31	6,00 (5,00, 6,00)	132	6,00 (0,00, 6,00)	1680,50	,09	-
Lectura de pseudopalabras (t)	31	13,00 (10,00, 18,00)	132	12,00 (0,00, 18,00)	1944,50	,66	-
Lectura de palabras	31	6,00 (6,00, 6,00)	132	6,00 (0,00, 6,00)	1717,00	,09	-
Lectura de palabras (t)	31	18,00 (12,00, 18,00)	132	18,00 (0,75, 18,00)	1955,00	,67	-
Grafismo	31	5,00 (3,00, 5,00)	131	5,00 (1,00, 5,00)	1775,50	,23	-
Denominación escrita de imágenes	31	6,00 (0,00, 6,00)	131	6,00 (0,00, 6,00)	1669,50	,08	-
Denominación escrita de imágenes (t)	31	15,00 (0,00, 18,00)	132	15,00 (0,00, 18,00)	1877,00	,46	-
Números dictados	31	10,00 (6,00, 10,00)	132	8,00 (4,00, 10,00)	1662,50	,09	-
Números dictados (t)	31	26,00 (16,00, 28,00)	132	21,00 (11,25, 29,00)	1840,00	,38	-
Pseudopalabras dictadas	31	5,00 (1,00, 6,00)	132	3,00 (0,00, 5,00)	1694,00	,13	-
Pseudopalabras dictadas (t)	31	8,00 (1,00, 13,00)	132	8,00 (0,00, 15,00)	1927,00	,61	-
Palabras dictadas	31	6,00 (5,00, 6,00)	132	5,00 (0,00, 6,00)	1654,50	,07	-
Palabras dictadas (t)	31	15,00 (8,00, 18,00)	132	12,00 (0,00, 18,00)	1725,00	,16	-
<i>Praxis</i>							
Alternancia de secuencias motoras	31	1,00 (0,00, 3,00)	126	3,00 (0,00, 3,00)	1539,50	,05*	0,33
Praxis premotora	31	2,00 (0,00, 3,00)	127	3,00 (0,00, 3,00)	1619,50	,09	-
Gestos simbólicos transitivos	30	8,00 (4,00, 9,25)	113	8,00 (3,00, 11,00)	1564,00	,52	-
Imitación gestos simbólicos conv (d)	29	10,00 (8,00, 12,50)	125	14,00 (11,00, 15,00)	841,00	<,00*	0,79
Imitación de gestos simbólicos conv (izq)	30	9,00 (7,00, 10,00)	124	14,00 (10,25, 15,00)	777,50	<,00*	0,89
Imitación de pseudogestos	30	6,00 (5,00, 10,00)	124	11,00 (7,25, 15,00)	1006,50	<,00*	0,67

Praxis orofonatoria	31	11,00 (9,00, 14,00)	120	13,00 (10,00, 18,00)	1410,00	,04*	0,34
Praxis construccional 2D	31	8,00 (7,00, 8,00)	96	4,00 (3,00, 4,00)	252,50	<,00*	1,81
Praxis construccional 2D (t)	31	8,00 (6,00, 12,00)	96	2,00 (1,00, 4,00)	320,00	<,00*	1,45
<i>Memoria</i>							
Aprendizaje verbal (E1 - E5)	31	8,00 (6,00, 11,00)	128	7,50 (5,25, 9,00)	1551,00	,06	-
Aprendizaje verbal (E5) <sup>a</sup>	31	33,03 (8,52)	128	9,63 (30,20)	1,50	,14	-
Recuerdo diferido de palabras	31	7,00 (5,00, 9,00)	127	6,00 (3,00, 8,00)	1643,50	,15	-
Reconocimiento diferido de palabras	31	12,00 (11,00, 12,00)	124	11,00 (9,25, 12,00)	1631,00	,17	-
Recuerdo inmediato de una historia	31	5,00 (2,00, 8,00)	115	4,00 (2,00, 7,00)	1545,50	,26	-
Recuerdo inmediato de una historia mediante pistas	31	5,00 (3,00, 7,00)	115	4,00 (2,00, 7,00)	1443,50	,10	-
Recuerdo diferido de una historia	31	6,00 (4,00, 9,00)	117	4,00 (2,00, 7,00)	1324,00	,02*	0,19
Recuerdo diferido de una historia mediante pistas	31	4,00 (2,00, 8,00)	117	4,00 (2,00, 7,00)	1662,00	,48	-
Memoria prospectiva	28	6,00 (4,25, 6,00)	104	4,00 (2,00, 6,00)	975,00	,00*	0,50
Recuerdo diferido en memoria visual <sup>a</sup>	29	3,79 (2,53)	114	2,50 (5,03)	2,37	,02*	0,46
<i>Funciones ejecutivas</i>							
Planificación y organización	31	3,00 (2,00, 8,00)	127	3,00 (2,00, 7,00)	1871,00	,67	-
Resistencia a la interferencia	28	30,00 (9,00, 36,00)	113	26,00 (14,50, 40,50)	1451,50	,50	-
Praxis construccional (dibujo de un reloj)	31	11,00 (6,00, 15,00)	125	10,00 (6,00, 13,00)	1805,50	,56	-
Fluencia semántica (animales)	31	11,00 (7,00, 13,00)	125	9,00 (7,00, 12,00)	1681,00	,25	-
Fluencia semántica (comida y bebidas)	31	9,00 (7,00, 14,00)	120	10,00 (7,00, 13,00)	1846,50	,95	-
Fluencia formal	31	5,00 (3,00, 8,00)	120	5,00 (2,00, 7,75)	1697,50	,45	-

Similitudes	31	8,00 (6,00, 8,00)	123	8,00 (3,00, 8,00)	1483,00	,04*	0,34
Comprensión y abstracción	31	7,00 (4,00, 9,00)	126	6,00 (3,75, 8,00)	1837,00	,61	-
<i>Visuo-construcción</i>							
Discriminación visual	30	20,00 (20,00, 20,00)	114	20,00 (18,00, 20,00)	1106,50	<,0*	0,59
Discriminación visual (t)	30	14,50 (12,00, 15,00)	113	12,00 (7,00, 15,00)	1200,00	,01*	0,43
Praxis construccional (copia de un reloj)	31	15,00 (11,00, 15,00)	123	14,00 (11,00, 15,00)	1744,00	,44	-
Copia de una D	30	5,00 (0,00, 5,00)	118	3,50 (2,00, 5,00)	1600,00	,38	-
Diseño con cubos	27	9,00 (7,00, 10,00)	106	7,00 (5,00, 9,00)	786,50	<,0*	0,67
<i>Autotopognosia y heterotopognosia</i>	31	6,00 (4,00, 8,00)	118	5,00 (4,00, 7,00)	1750,00	,71	-

dC: Valor d de Cohen

<sup>a</sup> Subtests que mostraron distribuciones normales y, por tanto, se calcularon M y DE, junto con pruebas t de Student.

De acuerdo a los resultados obtenidos, aparecen una serie de áreas cognitivas que cuantitativamente no difieren en comparación con el grupo control, otras áreas que claramente se encuentran por debajo y otras que sobresalen en comparación al grupo normativo con TDI. Respecto a las áreas cognitivas más preservadas, los autores diferencian entre aquellas áreas denominadas “*likely favorecidas*” y las “*favorecidas*”, en función del número de subtests alterados en cada factor. Las áreas *likely favorecidas* son aquellas en las que se obtienen entre 1 y 2 subtests por encima de la media del resto de personas con TDI. Por tanto, deben ser áreas a tener en cuenta, pero no cabe considerarlas como punto fuerte del grupo de personas con SPW.

Los resultados indican diferencias significativas en la *orientación temporal*, es decir, que las personas con SPW están más y mejor orientadas en tiempo que las personas con TDI de etiología desconocida. El otro subtest que muestra diferencias es la variable *similitudes en pares de palabras* (Ej. *en qué se parecen un perro y un león*), perteneciente al dominio cognitivo de la abstracción (figura 3.3.1 y 3.3.2).

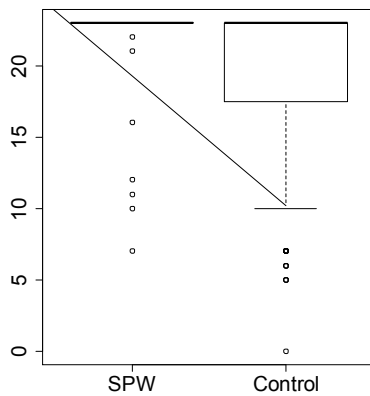


Figura 3.3.1. Diagrama de cajas del subtest de orientación temporal para el grupo con SPW y para el grupo control TDI.

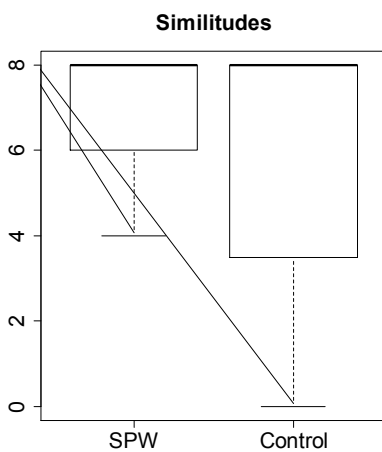


Figura 3.3.2. Diagrama de cajas del subtest de similitudes de pares de palabras para el grupo con SPW y para el grupo control TDI.

Aquellas áreas en las que  $\geq 3$  de los subtests que conforman el factor cognitivo encuentran una significación estadística en comparación al grupo control, se consideran áreas favorecidas. Las áreas donde se aprecian más diferencias en los dos grupos son memoria y funciones visuo-constructivas. Los resultados obtenidos en el área de memoria muestran cómo las personas con SPW presentan una mejor capacidad de evocación mnésica diferida. Esta superioridad se da tanto en memoria verbal ( $p = ,02$ ) como en visual ( $p = ,02$ ). Los resultados son también claramente satisfactorios en las pruebas que valoran memoria prospectiva, una actividad relacionada con una memoria más de tipo ecológico, con una  $p < ,00$  (figura 3.3.3).

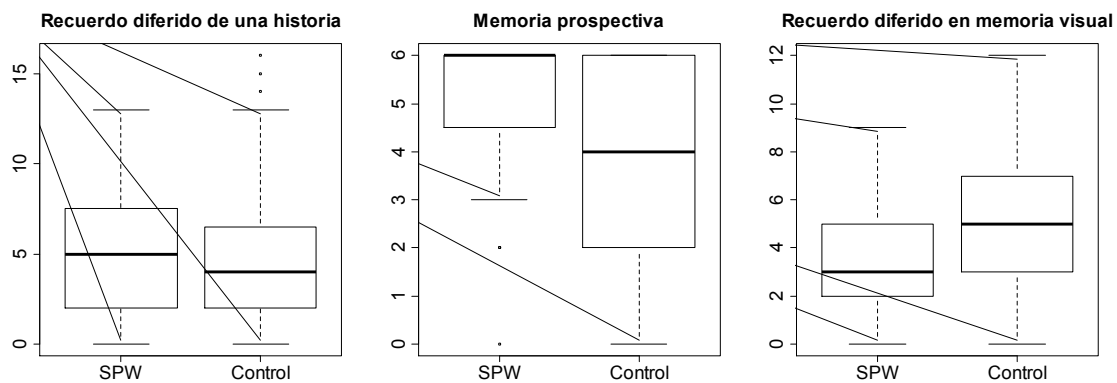


Figura 3.3.3. Diagrama de cajas de los subtests pertenecientes a memoria para el grupo con SPW y para el grupo control TDI.

Respecto a los resultados de las variables visuo-perceptivas y visuo-constructivas, los datos obtenidos son muy interesantes. La discriminación visual de imágenes superpuestas (figuras Poppelreuter) es excelente en el grupo de personas con SPW ( $p < ,00$ ) obteniendo un efecto techo. Además, el tiempo de reacción para la ejecución de esta prueba es claramente inferior al grupo normativo ( $p < ,01$ ), por lo que la tarea se realiza de forma muy rápida.

Por otra parte, la construcción de cubos de metacrilato ha sido muy buena en el grupo de SPW, siendo capaces la mayoría de ellos de realizar 9 de los 10 cubos para su ensamblaje, con una significación estadística de  $p < ,00$  (figura 3.3.4).

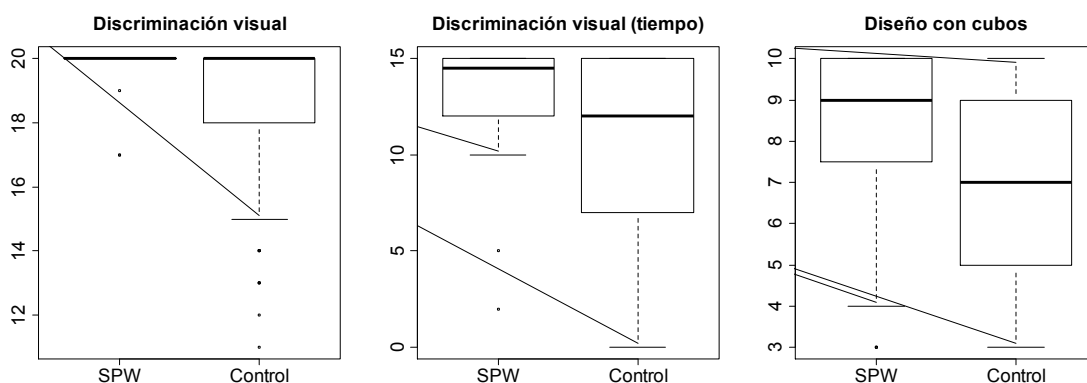


Figura 3.3.4. Diagrama de cajas de los subtests pertenecientes a funciones visuo-perceptivas y visuo-constructivas.

El área cognitiva que presenta peor rendimiento con unos resultados estadísticamente significativos cuando se compara con la población control, es el área práxica. La alternancia de secuencias motoras ( $p = ,05$ ), la praxis ideomotriz a la imitación tanto en extremidad dominante como no dominante (ambas con una  $p < ,00$ ), los praxítomos ( $p < ,00$ ) y la praxis orofonatoria ( $p = ,04$ ) se ven claramente afectadas en el grupo de SPW. En cambio la praxis constructiva 2D (tarea valorada como práxica pero relacionada también con un componente visuo-constructivo importante) se encuentra más preservada en el grupo SPW ( $p < ,00$ ) (figura 3.3.5).

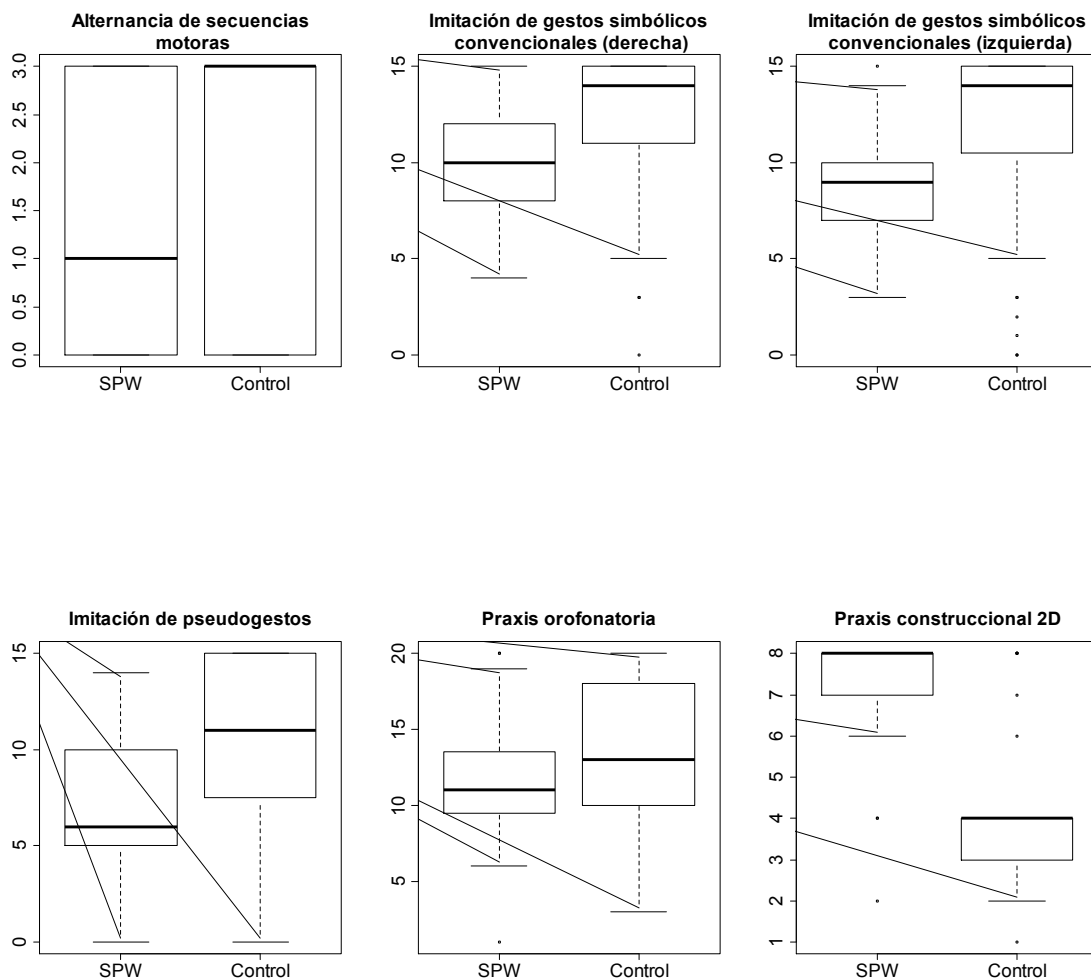


Figura 3.3.5. Diagrama de cajas de los subtests pertenecientes al componente práxico que muestra una peor ejecución para el grupo con SPW. En el último diagrama (praxis constructiva 2D) se constata un mejor rendimiento para el grupo SPW.

### 3.3.4.2. Resultados del grupo de SPW en el resto de pruebas cognitivas

Se presentan a continuación los resultados obtenidos por el grupo de participantes con SPW en el resto de pruebas que conformaban la exploración cognitiva. En primer lugar y de acuerdo a lo descrito en el apartado de procedimiento, se muestran las puntuaciones de la FCRO para el grupo SPW una vez calculados los percentiles según edad mental y edad cronológica. Los percentiles calculados mediante baremos de individuos de la población general con la misma edad cronológica fueron significativamente menores que los percentiles calculados mediante baremos de niños con quien compartían la misma edad mental (los valores  $p$  de las comparaciones de la mayoría de puntuaciones fueron inferiores a ,001) (Tabla 3.3.3).

Tabla 3.3.3. Puntuaciones de la FCRO para los participantes del grupo SPW. Se indican Md y  $C_1$  y  $C_3$ . Las pruebas estadísticas comparan los percentiles calculados mediante los baremos por edad cronológica con los percentiles calculados mediante los baremos por edad mental.

	<i>Puntuación directa</i>	<i>Percentiles por edad mental</i>	<i>Percentiles por edad cronológica</i>	<i>Prueba de Wilcoxon</i>	<i>Valor p</i>	<i>d de Cohen</i>
<b>Copia</b>						
Tipo copia (n = 30)	4,00 (2,00, 5,00)	50,00 (25,00, 99,00)	10,00 (10,00, 50,00)	T = 0	< ,001	
Exactitud (n = 30)	26,00 (14,00, 31,25)	82,50 (17,50, 99,00)	20,00 (1,00, 62,50)	T = 0	< ,001	
Tiempo (n = 28)	275,50 (187,25, 396,75)	75,00 (31,25, 99,00)	10,00 (10,00, 43,75)	T = 0	< ,001	
<b>Memoria</b>						
Tipo copia (n = 30)	6,00 (5,00, 6,00)	10,00 (10,00, 10,00)	10,00 (10,00, 10,00)	T = 0	,06	-
Exactitud (n = 30)	4,50 (2,38 10,63)	20,00 (1,00, 50,00)	1,00 (1,00, 3,25)	T = 1	< ,001	
Tiempo (n = 28)	184,50 (150,00, 280,00)	-	-	-	-	

Tras realizar el estudio comparativo de los percentiles en la FCRO y no poder determinar qué percentiles utilizar (edad mental/edad cronológica) se decidió calcular los descriptivos de los restantes tests específicos que conformaban la evaluación. Se resumen dichos estadísticos en forma de mediana y cuartiles del resto de tests neuropsicológicos administrados: BRIEF-SR, BRIEF-padres, CPT-II, APT y Test del Zoo (Tabla 3.3.4).

De todas las puntuaciones destacan los resultados obtenidos en el BRIEF cuando se compara la opinión de la persona con SPW con la opinión de los padres. Sorprendentemente las personas con SPW se perciben con mayores dificultades conductuales pero no cognitivas. Contrariamente,



los padres perciben que sus hijos presentan más dificultades cognitivas y no tantas dificultades conductuales.

Otro dato relevante ha sido la cantidad de valores *missings* obtenidos en el CPT-II. En este caso el número de valores perdidos obedece a una tarea demasiado compleja para el perfil cognitivo del grupos de personas con SPW, con presencia de numerosas puntuaciones con efecto suelo. Era constante el cansancio, la poca motivación por la tarea a los pocos minutos o los intentos constantes de entablar conversación con la examinadora.

Tabla 3.3.4. Puntuaciones del BRIEF-SR, BRIEF-padres, CPT-II, APT y test del zoo. Se indican Md y  $C_1$  y  $C_3$ .

<b>Escalas administradas</b>	<b>n</b>	<b>Md (<math>C_1</math>, <math>C_3</math>)</b>
BRIEF autoinformado		
Inhibición	25	18,00 (14,00, 24,50)
Flexibilidad	25	17,00 (11,50, 22,50)
Control emocional	25	18,00 (12,00, 22,00)
Monitorización	25	8,00 (5,00, 11,50)
BRI	25	66,00 (43,00, 78,00)
Memoria de trabajo	25	14,00 (12,00, 18,50)
Capacidad de organización	25	15,00 (13,00, 18,00)
Organización de materiales	25	9,00 (7,00, 12,50)
Finalización de tareas	25	11,00 (10,00, 17,50)
MI	25	52,00 (42,50, 65,00)
GEC	25	119,00 (85,00, 136,00)
BRIEF padres		
Inhibición	27	20,00 (14,00, 23,00)
Flexibilidad	27	17,00 (15,00, 22,00)
Control emocional	27	23,00 (16,00, 27,00)
BRI	27	58,00 (41,00, 73,00)
Iniciativa	27	15,00 (13,00, 17,00)
Memoria de trabajo	27	17,00 (14,00, 21,00)
Capacidad de organización	27	20,00 (19,00, 26,00)
Organización de materiales	27	10,00 (7,00, 11,00)
Monitorización	27	16,00 (14,00, 19,00)
MI	27	79,00 (70,00, 91,00)
GEC	27	137,00 (114,00, 158,00)
CPT-II		
CPT_SUMM_OMIS_PCTIL	4 (87,1% valores perdidos)	60,32 (30,38, 91,97)
CPT_SUMM_COMIS_PCTIL	21 (32,3% valores perdidos)	84,50 (68,64, 94,31)
CPT_SUMM_HITRT_PCTIL	14 (54,8% valores perdidos)	86,80 (62,62, 93,19)
CPT_SUMM_VAR_PCTIL	7 (77,4% valores perdidos)	91,66 (48,87, 92,78)
CPT_SUMM_DET_PCTIL	23 (25,8% valores perdidos)	82,31 (58,60, 93,90)
CPT_SUMM_RESP_PCTIL	22 (29,0% valores perdidos)	57,33 (50,83, 70,99)
CPT_SUMM_PER_PCTIL	10 (32,3% valores perdidos)	65,04 (32,79, 80,71)
CPT_SUMM_HITRT_BL_CH_PCTIL	22 (29,0% valores perdidos)	15,26 (7,67, 73,32)
CPT_SUMM_HITRT_ISI_CH_PCTIL	18 (41,9% valores perdidos)	32,82 (9,97, 80,73)
APT	24	1,00 (0,00, 2,75)
Test del mapa del Zoo	29	7,00 (5,00, 8,00)

### 3.3.4.3. Resultados comparativos de los grupos de SPW según su etiología (Del vs No Del)

Para estudiar si existían diferencias significativas entre los grupos SPW según etiología se crearon dos grupos en función de la etiología genética: el grupo Delección (que incluía la Del de tipo I y la Del de tipo II) y el grupo No Delección (mUPD/defecto de impronta). La mUPD y el defecto de impronta se unificaron en un mismo grupo molecular debido a que comparten un problema de metilación y no hay pérdida de material genético. En relación a las variables sociodemográficas del grupo con Del ( $n = 20$ ) y el grupo No Del ( $n = 10$ ), los datos no muestran diferencias significativas en cuanto a nivel de DI, edad, sexo, ni competencia curricular adquirida (Tabla 3.3.5).

Tabla 3.3.5. Datos sociodemográficos de los participantes del grupo SPW en función de la causa genética (Delección versus No Delección). Se indican Md y  $C_1$  y  $C_3$  para la variable edad, y frecuencias y porcentajes para el resto de variables.

	Delección ( $n = 20$ )	No Delección ( $n = 10$ )	Prueba estadística	Valor $p$
Edad (años)	27,50 (20,50, 35,75)	23,00 (19,50, 27,75)	$U = 64,00$	,12
Sexo				
Hombre	10 (50.0%)	4 (40.0%)	$\chi^2 (1) = 0,27$	,71 <sup>a</sup>
Mujer	10 (50.0%)	6 (60.0%)		
Nivel de DI				
Leve	16 (80.0%)	8 (80.0%)	$\chi^2 (1) = 0,00$	1,00 <sup>a</sup>
Moderado	4 (20.0%)	2 (20.0%)		
Competencia curricular adquirida				
Analfabeto	3 (15.0%)	2 (20.0%)	$\chi^2 (1) = 0,12$	1,00 <sup>a</sup>
Educación Básica	17 (85.0%)	8 (80.0%)		

<sup>a</sup> Determinado mediante la prueba exacta de Fisher

A continuación se calculan los resultados obtenidos en el TB-DI para cada grupo y se compara la ejecución por dominios cognitivos en función de la etiología del grupo genético con la finalidad de comprobar, de acuerdo a la hipótesis planteada, que el perfil cognitivo del grupo Del presenta una mayor afectación cognitiva. Teniendo en cuenta el emparejamiento por nivel de DI, el grupo genético por Del muestra en general, unos valores más bajos en la mayoría de áreas neuropsicológicas, por tanto peor rendimiento en la mayor parte de tareas cognitivas. Aunque es evidente la presencia de esta tendencia, sólo cinco de los subtests estudiados muestran una significación estadísticamente significativa. Estas diferencias se encuentran en subtests incluidos en las áreas cognitivas de atención, lenguaje y funciones ejecutivas. Respecto al dominio cognitivo de atención, se hallan diferencias significativas en la variable repetición de dígitos (con

una media de spam de 4 dígitos para el grupo Del y una media de 6 para el grupo No Del) ( $p = 0,03$ ) y en las series de control mental inverso ( $p = 0,02$ ) (figura 3.3.6).

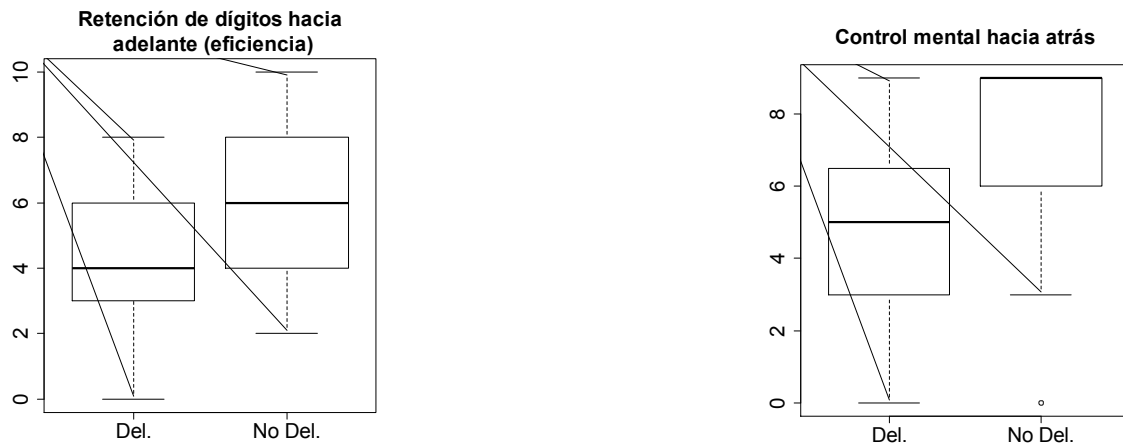


Figura 3.3.6. Diagrama de cajas de los subtests pertenecientes a las tareas atencionales para cada uno de los grupos (Del vs No Del).

En cuanto al lenguaje, el grupo No Del muestra una mejor ejecución en la tarea de repetición de logatomos, donde se observa una media de seis pseudopalabras correctamente repetidas frente a las tres del grupo Del ( $p = 0,01$ ) (figura 3.3.7).

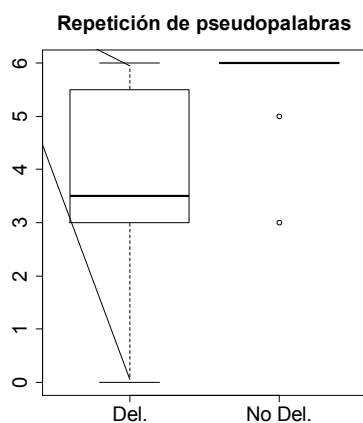


Figura 3.3.7. Diagrama de cajas de los subtests pertenecientes a la tarea de repetición de pseudopalabras (logatomos) para cada uno de los grupos (Del vs No Del).

Por último es interesante destacar cómo una tarea tan sensible y específica como es la evocación categorial semántica, en sus dos variantes de *“animales”* y *“cosas que comer y beber”*, muestra divergencias significativas en función del grupo, con un mayor rendimiento para el grupo

No Del con una  $p = 0,01$  y  $p = 0,03$  respectivamente (figura 3.2.8).

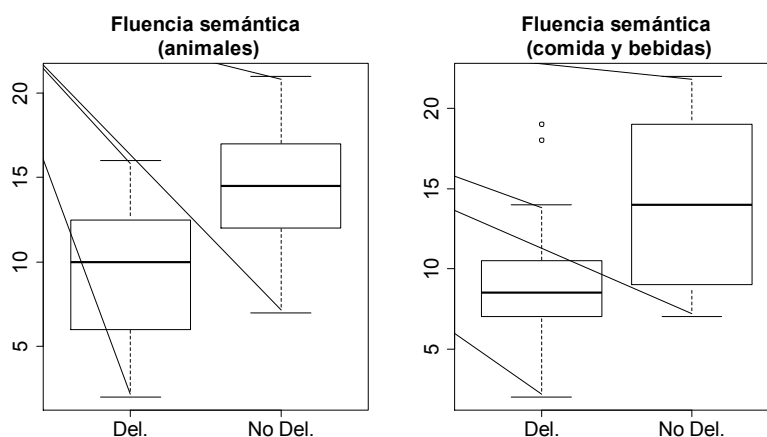


Figura 3.2.8. Diagrama de cajas de los subtests de evocación categorial semántica (animales y cosas que tomar).

En la siguiente tabla se muestran todas las puntuaciones de los subtests del TB-DI por áreas cognitivas para los distintos grupos genéticos (Tabla 3.3.6).

Tabla 3.3.6. Puntuaciones de los subtests TB-DI en función de la variable causa genética (Del vs No Del) y organizadas en dominios cognitivos.

Dominios cognitivos y subtests	Delección		No Delección		Prueba de Mann-Whitney	Valor p	dC
	n	Md (C <sub>1</sub> , C <sub>3</sub> )	n	Md (C <sub>1</sub> , C <sub>3</sub> )			
<i>Orientación</i>							
Orientación personal	20	25,00 (25,00, 25,00)	10	25,00 (23,75, 25,00)	83,00	0,30	-
Orientación espacial	20	23,00 (23,00, 23,00)	10	23,00 (20,50, 23,00)	89,50	0,63	-
Orientación temporal	20	67,00 (55,25, 67,00)	10	66,00 (43,25, 67,00)	87,50	0,53	-
<i>Atención</i>							
Retención de dígitos hacia adelante	20	3,00 (3,00, 4,75)	10	4,00 (3,00, 5,25)	69,00	0,16	-
Retención de dígitos hacia adelante (eficiencia) <sup>a</sup>	20	4,30 (1,98)	10	6,20 (2,44)	2,30	0,03	1,21
Secuencias automatizadas hacia adelante	20	9,00 (7,25, 9,00)	10	9,00 (7,50, 9,00)	93,00	0,74	-
Secuencias automatizadas hacia adelante (t)	20	4,00 (2,25, 5,75)	10	5,50 (4,25, 6,00)	67,50	0,15	-
<i>Memoria de</i>							

<i>trabajo</i>							
Retención de dígitos inv.	20	3,00 (2,00, 3,00)	10	3,00 (2,00, 4,00)	74,50	0,25	-
Retención de dígitos inv. (eficiencia)	20	3,00 (2,00, 4,00)	10	3,50 (1,75, 5,00)	80,00	0,39	-
Control mental inv.	20	5,00 (3,00, 6,75)	10	9,00 (5,25, 9,00)	50,00	0,02	0,90
Control mental inv. (t)	19	1,00 (0,00, 4,00)	10	2,00 (0,00, 6,00)	70,00	0,24	-
<i>Lenguaje</i>							
Fluencia y contenido informativo	20	1,00 (1,00, 2,00)	10	0,50 (0,00, 1,25)	65,50	0,12	-
Órdenes verbales	20	11,00 (10,00, 12,00)	10	12,00 (10,00, 12,00)	85,00	0,50	-
Órdenes escritas	20	5,00 (0,00, 6,00)	10	6,00 (2,25, 6,00)	78,00	0,32	-
Denominación	20	18,50 (17,00, 19,75)	10	18,50 (18,00, 19,00)	96,00	0,86	-
Denominación (t)	20	51,00 (45,25, 56,75)	10	55,50 (51,25, 57,00)	72,00	0,22	-
Repetición de pseudopalabras	20	3,50 (3,00, 5,75)	10	6,00 (5,75, 6,00)	40,00	0,01	1,18
Repetición de palabras	20	6,00 (5,00, 6,00)	10	6,00 (5,75, 6,00)	91,50	0,64	-
Lectura de números	20	9,00 (8,00, 10,00)	10	10,00 (7,75, 10,00)	81,00	0,37	-
Lectura de números (t)	20	22,50 (18,25, 27,75)	10	28,00 (15,00, 30,00)	72,50	0,23	-
Lectura de pseudopalabras	20	6,00 (5,00, 6,00)	10	6,00 (3,75, 6,00)	98,00	0,89	-
Lectura de pseudopalabras (t)	20	13,00 (10,25, 17,50)	10	15,00 (7,50, 18,00)	93,00	0,77	-
Lectura de palabras	20	6,00 (6,00, 6,00)	10	6,00 (5,25, 6,00)	95,00	0,86	-
Lectura de palabras (t)	20	18,00 (12,00, 18,00)	10	17,50 (9,75, 18,00)	96,00	0,86	-
Grafismo	20	5,00 (3,25, 5,00)	10	4,50 (2,50, 5,00)	86,00	0,53	-
Denominación escrita de imágenes	20	6,00 (6,00, 6,00)	10	6,00 (0,00, 6,00)	90,00	0,66	-
Denominación escrita de imágenes (t)	20	18,00 (12,25, 18,00)	10	12,00 (0,00, 18,00)	69,50	0,16	-
Números dictados	20	9,00 (6,00, 10,00)	10	10,00 (8,50, 10,00)	71,50	0,18	-
Números dictados (t)	20	24,00 (16,50, 27,00)	10	28,50 (20,50, 30,00)	57,50	0,06	-
Pseudopalabras dictadas	20	3,50 (1,00, 5,75)	10	5,50 (3,75, 6,00)	68,00	0,16	-
Pseudopalabras dictadas (t)	20	9,00 (1,25, 14,50)	10	7,00 (3,75, 13,00)	95,50	0,85	-
Palabras dictadas	20	6,00 (5,00, 6,00)	10	6,00 (3,75, 6,00)	93,50	0,74	-
Palabras dictadas (t)	20	15,50 (12,50, 18,00)	10	12,00 (3,75, 18,00)	83,00	0,45	-
<i>Praxis</i>							
Alternancia de secuencias motoras	20	1,00 (0,00, 2,75)	10	2,50 (0,00, 3,00)	76,00	0,29	-
Praxis premotora	20	2,00 (0,00, 3,00)	10	2,00 (0,00, 3,00)	94,50	0,84	-
Gestos simbólicos transitivos	19	6,47 (3,85)	10	8,20 (3,71)	1,16	0,26	-
Imitación de gestos simbólicos con (d)	19	12,00 (8,00, 13,00)	10	9,00 (6,00, 10,25)	55,50	0,07	-
Imitación de gestos simbólicos con (izq)	19	9,00 (8,00, 12,00)	10	9,00 (6,75, 9,25)	69,50	0,25	-
Imitación de pseudogestos	20	6,00 (5,00, 9,75)	9	6,00 (6,00, 11,00)	72,50	0,42	-
Praxis orofonatoria	20	12,50 (10,00, 14,00)	10	10,50 (7,75, 13,50)	68,50	0,17	-
Praxis construccional 2D	20	8,00 (7,00, 8,00)	10	8,00 (7,00, 8,00)	99,50	1,00	-
Praxis construccional 2D (t)	20	9,00 (6,25, 12,00)	10	7,00 (6,00, 9,00)	68,00	0,15	-
Praxis construccional 3D	20	4,00 (3,00, 5,00)	10	3,50 (2,00, 4,00)	72,50	0,22	-
Praxis construccional	20	4,00 (2,00, 6,00)	10	2,50 (0,00, 4,00)	69,00	0,17	-

3D (t)								
<i>Memoria</i>								
Aprendizaje verbal (E1 - E5)	20	8,50 (5,25, 11,00)	10	9,00 (7,00, 10,50)	86,50	0,56	-	
Aprendizaje verbal (E5)	20	33,50 (24,25, 39,50)	10	33,50 (28,75, 42,25)	83,50	0,48	-	
Recuerdo diferido de palabras <sup>a</sup>	20	7,05 (3,00)	10	6,40 (3,27)	0,54	0,59	-	
Reconocimiento diferido de palabras	20	12,00 (11,00, 12,00)	10	11,00 (10,00, 12,00)	77,50	0,28	-	
Recuerdo inmediato de una historia	20	6,00 (2,25, 7,00)	10	5,00 (2,00, 11,00)	92,50	0,75	-	
Recuerdo inmediato de una historia mediante pistas	20	4,50 (3,00, 7,00)	10	5,00 (3,00, 8,25)	90,50	0,69	-	
Recuerdo diferido de una historia	20	6,00 (4,00, 8,00)	10	8,50 (2,75, 9,50)	85,00	0,52	-	
Recuerdo diferido de una historia mediante pistas	20	3,50 (1,00, 6,50)	10	5,00 (3,75, 13,50)	61,00	0,09	-	
Memoria prospectiva	18	6,00 (4,00, 6,00)	9	6,00 (5,00, 6,00)	73,50	0,71	-	
Recuerdo diferido en memoria visual	18	3,50 (2,00, 7,00)	10	3,50 (1,50, 5,00)	75,00	0,48	-	
Reconocimiento en memoria visual	18	11,50 (7,00, 12,00)	10	12,00 (7,00, 12,00)	77,00	0,51	-	
<i>Funciones ejecutivas</i>								
Planificación y organización	20	3,00 (2,00, 8,00)	10	3,50 (2,75, 8,25)	80,00	0,38	-	
Resistencia a la interferencia	18	23,50 (8,50, 37,75)	9	33,00 (21,50, 40,50)	60,00	0,29	-	
Praxis construccional (dibujo de un reloj)	20	11,00 (6,25, 15,00)	10	10,50 (5,50, 15,00)	99,00	0,97	-	
Fluencia semántica (animales)	20	10,00 (6,00, 12,75)	10	14,50 (11,00, 18,00)	41,00	0,01	1,08	
Fluencia semántica (comida y bebidas)	20	8,50 (7,00, 10,75)	10	14,00 (8,75, 19,00)	51,00	0,03	0,86	
Fluencia formal	20	4,50 (3,00, 7,00)	10	7,00 (4,00, 10,50)	64,50	0,12	-	
Similitudes	20	8,00 (6,25, 8,00)	10	8,00 (6,00, 8,00)	94,00	0,76	-	
Comprensión y abstracción	20	7,00 (4,00, 9,75)	10	7,00 (4,75, 8,50)	93,00	0,77	-	
<i>Visuo-construcción</i>								
Discriminación visual	20	20,00 (20,00, 20,00)	10	20,00 (20,00, 20,00)	99,00	0,69	-	
Discriminación visual (t)	20	14,50 (10,50, 15,00)	10	14,50 (13,00, 15,00)	84,50	0,49	-	
Praxis construccional (copia de un reloj)	20	15,00 (12,50, 15,00)	10	14,00 (10,00, 15,00)	79,00	0,31	-	
Copia de una D	19	5,00 (0,00, 5,00)	10	5,00 (3,75, 5,00)	79,00	0,43	-	
Diseño con cubos	18	10,00 (7,75, 10,00)	8	9,00 (7,50, 10,00)	65,50	0,71	-	
<i>Autotopognosia y heterotopognosia</i>								
Autotopognosia y heterotopognosia	20	6,50 (4,00, 7,00)	10	6,00 (3,50, 9,00)	87,50	0,59	-	

dC: Valor d de Cohen; <sup>a</sup> Subtests que mostraron distribuciones normales y, por tanto, se calcularon M y DE junto con pruebas t de Student.

### 3.3.5. Discusión

A lo largo de la revisión bibliográfica se ha podido comprobar que son escasos los estudios como el de Bertella y colaboradores (2005) o el de Whittington (2004), que comparan el rendimiento cognitivo de las personas con SPW utilizando como grupo control personas con TDI del mismo nivel cognitivo y emparejados por edad. El presente trabajo se suma a las pocas investigaciones que tienen por objetivo comparar el rendimiento cognitivo de personas con SPW en las que el grupo control está formado por sujetos con TDI con quien comparten el mismo nivel de afectación cognitiva, la misma edad y el mismo nivel de competencia curricular adquirida. En este sentido se considera determinante que los investigadores se planteen qué grupos deben ser utilizados como grupos de comparación, ya que los resultados en algunos casos son contradictorios en función del tipo de grupo utilizado.

De acuerdo a lo publicado en algunas investigaciones previas, en este estudio la dispersión de CI de las personas con SPW que han participado en el proyecto también es amplia, con unos valores que oscilan entre 40 y 101. Es importante recordar que el DSM V tiene en cuenta, para la definición de DI, la relación entre las limitaciones en el funcionamiento intelectual y el comportamiento adaptativo. En el nuevo DSM V el constructo de TDI se gesta de la relación entre un déficit en el espectro cognitivo (incluyendo razonamiento, resolución de problemas, planificación, abstracción, etc.) y la afectación que ésta produce en los estándares de desarrollo normalizado y sociocultural, de tal manera que no permite a la persona llevar a cabo una autonomía normalizada. Para conseguir esta autonomía la persona necesita una serie de apoyos o soportes. Es pues importante señalar que, aunque algunos de los usuarios de la muestra ( $n = 5$ ) obtuvieron un CI que en términos puramente numéricos equivaldría a un nivel de inteligencia límite, son personas que necesitan los soportes típicos y necesarios de personas con DI leve. Por tanto, este grupo se ha incluido dentro del grupo de personas con DI leve. Así pues, en la muestra de este trabajo todos los participantes presentan unos niveles de DI que se moverán en términos de leves (77.4%) a moderados (22%). A diferencia de otros estudios, no ha habido casos de niveles DI grave. En cuanto al grado de escolaridad, la mayoría de las personas de la muestra presentan una competencia curricular equivalente a primer ciclo de primaria, con lo que se han podido administrar pruebas relacionadas con la lecto-escritura.

El perfil neuropsicológico de personas con SPW continúa siendo complejo, con datos heterogéneos sobre fortalezas y debilidades cognitivas. Se define una fortaleza cognitiva cuando existen diferencias en sentido positivo en forma de puntuaciones estadísticamente significativas

respecto al grupo control. Por otra parte, la debilidad cognitiva viene definida cuando existen diferencias en sentido negativo en forma de puntuaciones estadísticamente significativas respecto al grupo control.

De acuerdo a los resultados obtenidos en la muestra global de personas con SPW y según la primera de las hipótesis formuladas, se cumple que las personas con SPW muestran perfiles cognitivos que difieren significativamente del grupo comparación (personas con TDI de etiología desconocida). Estos niveles de significación se alcanzan sólo en determinadas áreas cognitivas. La primera área cognitiva que no presenta ninguna diferencia desde un punto de vista puramente cuantitativo respecto al grupo control (por tanto ni como fortaleza ni como debilidad cognitiva) es el lenguaje. Es decir, el rendimiento encontrado en el lenguaje del grupo SPW no difiere del encontrado en las personas con TDI que no presentan SPW. En la literatura se ha descrito un déficit lingüístico en el fenotipo SPW, observándose una dificultad en la adquisición de las primeras palabras, una producción verbal significativa escasa antes de los cuatro años y una peor expresión en relación a la recepción, probablemente debido a dificultades para realizar los movimientos fono-articulatorios (/l, /m/, /n/, /ñ/), a un tono de voz inadecuado y a una hipernasalidad, resultado en parte de la hipotonía. En términos generales se acepta que las personas con SPW presentan un lenguaje fluente (pero levemente enlentecido por la hipotonía, la saliva espesa y la malposición dentaria), con defectos en la repetición compleja pero con una buena capacidad de comprensión. La escritura se muestra afectada de forma importante, siendo capaces de escribir solo con letra de palo y con defectos grafomotores importantes. Es evidente que esta semiología es propia del SPW y que no se asemeja a la de otros fenotipos como por ejemplo el SD, con las típicas dificultades articulatorias, o bien al Síndrome de Frágil X, con su habla de tipo "*cluttered*". No obstante, estas diferencias, para tener valor, deberían ser interpretadas desde un punto de vista cualitativo y no cuantitativo. El hecho de que una persona con SD repita mal los logatomos por trastorno articulatorio y otra con SPW por una mayor dificultad práctica orofonatoria, no deja de ser una diferencia cualitativa. Los dos pueden obtener una misma puntuación negativa mostrando así su afectación, pero con distinta semiología. Por tanto el rendimiento estará comprometido en los dos pacientes pero las diferencias serán exclusivamente cualitativas y pueden no detectarse en los tests utilizados para comparar cuantitativamente. Este podría ser el motivo de la ausencia de diferencias significativas en el área del lenguaje entre los pacientes con SPW y el grupo de comparación en el presente estudio. Según los resultados encontrados, otras áreas que tampoco difieren en la ejecución de las tareas, en comparación al grupo control, son las que valoran atención y memoria de trabajo. Este último



dato hay que tenerlo en cuenta, ya que en muchas de las investigaciones se considera aceptado que la memoria de trabajo está claramente afectada en el grupo de personas con SPW, siendo una de las áreas cognitivas que presenta mayor compromiso (Gabel et al., 1986; Warren & Hunt, 1981). Los resultados obtenidos en este trabajo difieren de estos estudios. En este sentido la afectación encontrada en la memoria de trabajo en otros estudios podría ser debida precisamente a la utilización de muestra de la población general como grupo control. Es evidente que en las personas con SPW hay una afectación de dicha modalidad de memoria en cuanto se compara con la población general; en cambio, cuando se coteja con personas de sus mismas características en términos de TDI, no aparecen esas diferencias. Otro de los resultados relevantes y que contradice una de las hipótesis planteadas son las puntuaciones y las comparaciones obtenidas en los subtests que valoran la función ejecutiva. De todas las funciones valoradas (planificación y organización, resistencia a la interferencia, inhibición, comprensión y abstracción de situaciones sociales, las fluencias, y las similitudes) sólo se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en la variable *Similitudes de pares de palabras* (“en qué se parecen un perro y un león; qué tienen en común un piano y una trompeta”, etc.) con un mejor rendimiento para las personas con SPW. No obstante, cabe considerar que éste es un subtest muy relacionado con los aspectos de aprendizajes abstractos que forman parte de las competencias curriculares del primer ciclo de primaria. El resto de funciones ejecutivas no muestran ninguna variación respecto del grupo control, lo que iría en consonancia con algunos estudios previos (Walley & Donaldson, 2005). Por tanto no se corrobora la hipótesis planteada referente a que el componente disejecutivo sea el área que presente mayor compromiso en el grupo con SPW. A la pregunta si las personas con SPW presentan un síndrome disejecutivo característico, la respuesta es que no más que el resto de personas con TDI. Es lógico que los estudios en los que se han administrado pruebas estándares para población general a personas con SPW y las han comparado con población general según edad cronológica, hayan obtenido mayor nivel de disfunción ejecutiva en el grupo de personas con SPW (Jauregi et al., 2007). De nuevo se puede observar cómo las características del grupo comparación pueden sesgar notablemente los resultados. En relación a las funciones ejecutivas, cabe recordar que la mielinización de las redes neuronales implicadas en dichas funciones no termina hasta la adolescencia (Liston, Watts, Tottenham, Davidson, Niogi, Ulug & Casey, 2006). Como ya se comentó, la maduración de dichas vías en las personas con SPW no sigue el mismo proceso ni el mismo *tempo* que en la población general. En este sentido, el rango de edad mental de la muestra de este estudio oscila entre los 5 y 11 años, por lo que se presupone que la maduración no haya llegado a su final y la comparativa con personas de la población general es, en cierta manera,

arriesgado.

Centrados ahora en las áreas cognitivas en las que el grupo con SPW presentan mejores resultados, se halla la variable orientación temporal, es decir que las personas con SPW están mejor orientadas temporalmente que el resto de personas con TDI; en cambio no hay diferencias en orientación alopsíquica espacial o en autopsíquica. Es importante tener en cuenta este factor ya que es una ventaja a la hora de diseñar los procesos de intervención o de resituarlos en el contexto de una alteración conductual. Otras áreas en la que personas con SPW presentan resultados estadísticamente significativos y positivos respecto a los grupos controles son la memoria y las funciones visuo-constructivas. Hasta ahora se ha postulado el hecho que la mayor afectación en la memoria de trabajo (estudiada en este trabajo fuera del grupo de memorias puramente hipocampales), era la responsable que las personas con SPW presentaran peor rendimiento en las tareas de memoria verbal, hallándose ésta por debajo de los resultados obtenidos en memoria visual (Roof et al., 2000; Holm, 1981; Cassidy, 1997). Además, la memoria visual, ha sido considerada durante mucho tiempo como uno de los puntos fuertes del grupo de SPW. Hasta ahora los planes de intervención (sean más conductuales para la creación de nuevos repertorios de conducta o bien más de intervención cognitiva) se basaban en modelos de intervención con entradas cognitivas centrados en input visuales. Los resultados de este estudio no corroboran estos postulados y muestran que las personas con SPW tienen igual capacidad de evocación de memoria diferida, tanto en su forma visual ( $p = ,02$ ) como verbal ( $p = ,02$ ). Por tanto, se trata de personas que no sólo presentan un buen funcionamiento en su memoria visual (Whittington et al., 2004; Holland, Webb, Butler, Clarke, & Boer, 2004; Dykens et al., 2002) sino que además son buenos en las tareas de memoria verbal, cuyos resultados están por encima de la media de personas con TDI. Se le suma el hecho que los resultados son también claramente satisfactorios en las pruebas que valoran memoria prospectiva muy relacionada con memoria diaria de tipo ecológico.

Si las variables visuo-perceptivas y visuo-constructivas son o no una fortaleza cognitiva en el grupo de personas con SPW es una de las cuestiones más debatidas en los últimos años. Mientras algunos autores lo subrayan como una fortaleza cognitiva (Dykens et al., 2002; Holm et al., 1993; Gabel et al., 1986) otros los valoran como la fascinación por el ensamblaje que a lo largo de la historia han presentado algunos y sólo algunos de los afectos (Rosner et al., 2004). Los resultados del presente estudio muestran por un parte que la capacidad visuo-perceptiva de discriminación visual de imágenes superpuestas (figuras Poppelreuter) es excelente, obteniendo el grupo de personas con SPW un efecto techo. Además, es sorprendente el resultado obtenido en la variable

“tiempo de reacción” que acompaña a esta tarea, siendo un tiempo reacción claramente inferior al grupo normativo. Esto significa un menor tiempo en la ejecución global de la prueba. En tareas más de tipo visuo-constructivo como es la tarea de construcción de cubos de metacrilato, los resultados han sido también excelentes en el grupo de SPW, obteniendo la mayoría de la muestra un efecto techo (la mayoría han conseguido realizar 9 de los 10 cubos para su ensamblaje). Por tanto, comparativamente con personas con TDI, parece que tanto la capacidad visuo-perceptiva como la visuo-constructiva a través de los subtests valorados en el TB-DI formarían parte de una fortaleza cognitiva del grupo de personas con SPW, tal y como se plantea en la hipótesis original de este trabajo.

Por el contrario, el área que muestra mayor compromiso es el área práxica. No existen prácticamente estudios sobre la presencia de alteraciones práxicas en personas con SPW. Tampoco suele ser una queja que presenten las propias personas con SPW, aunque sí es cierto que los padres los refieren como personas “poco habilidosas” o “muy torpes”. Las apraxias son difíciles de detectar en una exploración general y debe recurrirse a pruebas específicas con escalas estandarizadas. Los resultados de este estudio muestran como la praxis es un área que se ve gravemente comprometida en el grupo de personas con SPW, mostrando ser una debilidad cognitiva. De la exhaustiva valoración del cuadro práxico, las personas con SPW presentan un compromiso en tareas de tipo pre-motor (alternancia de secuencias motoras), praxis ideomotriz en ambas extremidades, praxítomos y orofonaria. Por el contrario las diferencias no son estadísticamente significativas en la praxis ideatoria. Referente a la praxis ideomotriz (gesto simbólico), el subtest del TB-DI supone una simplificación del acto respecto al original ya que se ha eliminado el componente de la aferencia verbal, es decir la comprensión, y también el componente activo de evocación gestual introduciendo el componente visual. Por tanto en realidad se trata simplemente de una tarea de imitación gestual. No obstante no es una actividad desprovista de significado, ya que el examinador mientras realiza la tarea, va verbalizando su significado y creando un acceso a la semántica. Aunque es evidente la caída a nivel cuantitativo ya presentado en el apartado de resultados, en la semiología cualitativa se hallan gestos toscos, poco refinados con dificultades de iniciación e indecisión en el propio movimiento. La presencia de parapraxias para el grupo de SPW suele ser baja. En los praxítomos a la imitación, sí que la finalidad es la propia imitación sin semántica. La semiología se asemeja mucho a la anterior pero con más carga dubitativa previa a la realización del gesto. El sistema cerebral funcional práxico se basa en una compleja organización en la que intervienen diferentes componentes neurofuncionales. De acuerdo a la hipótesis de Roy & Square (Roy & Square, 1985) los

componentes de la realización de la praxis son dos: el *sistema conceptual* y el *sistema de producción*. El sistema conceptual incluye el conocimiento del propio concepto, es decir, de la utilización de utensilios y herramientas, de la organización de las acciones dentro de la secuencia, etc. El componente conceptual estaría relacionado a nivel de estructuras neuroanatómicas con el lóbulo parietal izquierdo. En cambio, el sistema de producción sería el que tiene que ver con la realización del programa motor que se encarga de almacenar y realizar la representación sensorio-motora. A nivel neuroanatómico implica una producción relacionada con el lóbulo frontal. Ya en su momento Luria (Luria, 1973) señaló que la principal diferencia entre la praxis ideomotriz y la ideatoria residía en el nivel de exigencia de estructuras parietales. De esta manera la praxis de tipo ideomotriz y pre-motora exigirían un mayor componente de la corteza pre-motora, mientras que la ideatoria dependería más de la corteza parietal. Esta hipótesis concuerda con los resultados obtenidos en el grupo con SPW en el sentido que las praxis ideatorias se encuentran preservadas (y por tanto se presupone mayor preservación de estructuras parietales), mientras que se observa un daño en el sistema de producción (ideomotriz y promotora) probablemente relacionadas con afectación de estructuras frontales. Este hecho iría también en consonancia con la presencia de una apraxia orofonatoria importante. Los ítems de la praxis bucofacial permiten estudiar la capacidad en la realización de actos voluntarios y diferenciados (bilabiales, linguales entre otros) de la musculatura orofonatoria. La hipotonía que presenta este colectivo no es suficiente para explicar la incapacidad para imitar alguna de las posiciones de la musculatura orofonatoria. Se ha citado en la literatura que en la EA y de acuerdo a un proceso retrogenético, cuando los actos de imitación postural están globalmente afectados comienza a presentarse posteriormente alteración en los gestos simbólicos (Peña-Casanova, Juncadella, & Sabidó, 1983). Si se toma el concepto retrogenético y la teoría de la mielinización en los TDI, se podría pensar que una tardía mielinización de estructuras pre-frontales puede dar lugar a la semiología apráxica frontal pero no parietal. Los autores de este trabajo consideran este hallazgo muy importante desde el punto de vista de la intervención en personas adultas con SPW. Las habilidades adaptativas implican movimientos voluntarios constantes. Las acciones a realizar diariamente son muchas y son necesarias ejecuciones práxicas precisas. Se debe pensar además, que personas con el SPW son “entrenados” básicamente para llevar a cabo tareas de tipo práxico-manipulativas en centros de empleo o en centros ocupacionales. En todos ellos las tareas básicas son tareas que implican la utilización constante de los componentes práxicos, afectados en esta población. Las personas con apraxia encuentran gran dificultad para desenvolverse en actividades cotidianas, no siendo conscientes de su problema en la mayoría de ocasiones. Se corrobora la hipótesis planteada al inicio de este estudio que las personas con SPW presentan un patrón

apráxico, no publicado ni referenciado en la literatura.

Tomemos ahora en consideración el grupo con SPW en función de la etiología genética (Del vs No Del). Respecto a las posibles diferencias en los perfiles cognitivos en función del subtipo genético, en este estudio y teniendo en cuenta y considerando el tamaño de las dos muestras, se ha observado como en general el grupo Del presenta un mayor compromiso cognitivo, con peores resultados globales. Las diferencias alcanzan la significación estadística en tres subtests: repetición de dígitos, en el control mental inverso y en la repetición de logatomos. Dentro de las funciones ejecutivas y en relación a la comparativa Del vs No Del, es importante destacar que las personas del grupo de No Del presentan unos valores más elevados en cuanto a resistencia a la interferencia (33 elementos inhibidos durante 45") frente a los 23 elementos que consiguen inhibir las personas del grupo Del. Aunque la diferencia de puntuación es de 10 elementos, esta diferencia no tiene un alcance de significación estadística. Los autores consideran que sería interesante insistir más sobre la evaluación de este tipo de tareas ya que estos datos podrían ser relevantes y van en consonancia con las últimas investigaciones en cuanto a subgrupos genéticos. Éstas, postulan que las personas con Del (menores resultados en la tarea de resistencia a la interferencia) presentan una disminución en el comportamiento de inhibición para la comida, mientras las personas con No Del (mayor número de elementos inhibidos) son en general más capaces de mantener el control cognitivo sobre los impulsos de la comida (Butler, Bittel, Kibiryeve, Talebizadeh, & Thompson, 2004; Dykens & Roof, 2008; Woodcock, Oliver, & Humphreys, 2009).

Como limitación del estudio se señala el tamaño de la muestra. Cabe tener en cuenta que, aunque el SPW es considerada una *Enfermedad Minoritaria* los autores continúan el proceso de reclutamiento de personas con SPW en toda España.

*Este trabajo ha sido financiado por las becas del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social FIS PI-10-00940 y por las de la Fundació Parc Taulí CIR 2010/006 y CIR 2010/004.*



## **Discusión general**





## 4. DISCUSIÓN

### 4.1. Discusión general

Son numerosas las limitaciones con las que se encuentra el profesional del ámbito clínico en la atención a personas con TDI y a sus familias. Parte de estas limitaciones son las que de alguna manera han marcado los capítulos de esta tesis, con sus respectivas hipótesis y objetivos. Esta tesis está formada por tres estudios, cuyo objetivo final común es el de establecer los perfiles cognitivos de personas con TDI según etiología genética comparándolos con un grupo de personas con TDI sin causa genética. La voluntad final de este trabajo es facilitar y mejorar la atención en los diagnósticos y especialmente en los procesos de intervención de las personas con TDI, basándonos en el paradigma de la *“planificación centrada en la cognición”*.

En los últimos años, la neuropsicología del TDI poco a poco va experimentando un notable progreso, constatando la necesidad de dejar de entender el propio TDI como una simple cuestión de valoración de CI. La nueva definición de TDI según el DSM V, sin duda va a ayudar todavía más a ello, ya que en su propuesta refiere que *“el primer criterio diagnóstico hace referencia a las funciones intelectuales en las que incluye el razonamiento, la resolución de problemas, la planificación, el pensamiento abstracto, el juicio, el aprendizaje académico y el aprendizaje obtenido a través de la experiencia”*. Por tanto, esta nueva definición abre ahora la puerta a la necesidad de una exploración cognitiva por áreas. Sin embargo todavía hoy en día y en algunos entornos la medida del CI continua siendo algo rutinario en el diagnóstico, la valoración e incluso en las decisiones que se toman acerca de los recursos de las personas con TDI. Que el DSM V reconozca la necesidad de una evaluación cognitiva es reconocer que el propio TDI no constituye una mera *“DI”* entendida en términos de *“retraso mental”* sino que es el resultado de una trayectoria de un desarrollo cualitativamente diferente (Simon, 2010) y que da lugar a unos perfiles neuropsicológicos idiosincráticos donde las fortalezas conviven con las dificultades cognitivas (Kogan et al., 2009; Vicari et al., 2005). Esta nueva definición apuesta pues por la exploración neuropsicológica, que no deja de ser una metodología que permite estudiar las relaciones entre las estructuras cerebrales, las capacidades mentales y la conducta de la persona. La neuropsicología aporta una metodología de trabajo que va más allá de las limitaciones de las aproximaciones psicométricas generales clásicas.

No obstante, esta misma definición especifica que *“... el funcionamiento intelectual debe ser evaluado y confirmado por medio de evaluaciones clínicas y pruebas psicométricas estandarizadas”*

*e individualizadas*”. El escenario con el que topan los clínicos en este sentido es especialmente complicado. El mayor problema a la hora de la elección de la prueba es la ausencia de herramientas creadas y/o validadas y/o normalizadas para población adulta con TDI, lo que va a limitar las impresiones cognitivas así como los datos acerca de la planificación terapéutica que se puedan extraer de la evaluación neuropsicológica. Tal y como se ha referido de forma constante en este trabajo, las pruebas diseñadas para adultos de la población general no son útiles para la población con TDI ya que asumen las mismas posibilidades y el mismo potencial de aprendizaje cognitivo para ambos colectivos. Ello implica que el porcentaje de efectos *suelo* va a ser muy elevado y no permite apreciar las diferencias entre personas con TDI. La pregunta es simple: ¿qué información aporta al clínico, bien sea para el diagnóstico o para la intervención, el que una persona con TDI obtenga puntuación cero en las pruebas? Otros profesionales se ven con la necesidad de continuar aplicando a la población adulta con TDI pruebas desarrolladas para niños. Dichas pruebas tienen como objetivo poder estudiar la cognición de un desarrollo neuroanatómico que se lleva a cabo por ciclos y que conforma el proceso del desarrollo cerebral normal. La mayoría de personas con TDI de niveles leves y moderados son adultos que no atrapan la edad mental de 11 años. Por tanto se trata ya de adultos con un desarrollo cerebral con unos periodos críticos y sensibles poco conocidos y con unas conexiones neurales (sean o no aberrantes), establecidas a *su tempo*. Pregúntense: ¿se evaluaría a una persona con enfermedad de Alzheimer en fase moderada-grave con pruebas cognitivas de niños de primaria? Y ¿se compararía el rendimiento de esa persona con la de niños de 6-7 años de edad?

Afortunadamente cada vez hay mayor número de profesionales que trabajan en el campo del TDI que consideran que toda intervención, bien sea cognitiva o conductual, debe pasar por una exploración cognitiva sistemática con instrumentos adecuados y normalizados. No obstante, continúan siendo pocos los estudios que permiten determinar los posibles patrones de afectación-conservación de capacidades específicas. Desde el punto de vista de la intervención cognitiva basada en un enfoque neuropsicológico, es especialmente importante identificar el conjunto de funciones preservadas para potenciarlas al máximo (Puedo & Vendrell, 2002). Es de importancia capital el conocimiento de cómo están unas funciones en relación a las otras, cuáles están menos afectadas y cuáles van a estar más deterioradas o más preservadas con el paso del tiempo. Por otro lado, los estudios sobre neuropsicología y cognición en personas con TDI suelen abordar de forma independiente dos variables, que, según la opinión de los autores de este trabajo, se encuentran íntimamente relacionados: el nivel de DI y su etiología, especialmente cuando ésta es de base genética.

La cognición, las emociones o la conducta no dejan de ser expresiones de la relación entre función cerebral y el entorno y los soportes. La primera, creada sobre la base genética. La segunda sobre la epigenética. Sin olvidar la influencia importantísima de esta epigenética, la investigación sobre fenotipos genéticos acumula evidencias de la existencia de un substrato biológico para estos síndromes. El estudio de los trastornos genéticos que causan alteraciones cognitivas representa una oportunidad única para incrementar el conocimiento alrededor de la asociación entre determinados factores específicos, el desarrollo, la función cognitiva y las respuestas conductuales. Los genes no dejan de ser el primer nivel organizativo que descifran los componentes moleculares proteicos de las distintas regiones. De hecho, la organización de la sinapsis se alcanza a través de la acción de los productos de múltiples genes. Los estudios neuropsicológicos deben barajar tanto la etiología del TDI como su nivel de DI, ya que el uno sin el otro, puede dar lugar a interpretaciones erróneas del perfil cognitivo (por ejemplo, valorar como trastorno articulatorio a una persona con SD y achacarlo a su nivel de DI moderada en lugar de al propio fenotipo).

La casuística diaria en un entorno de consultas externas hospitalarias es muy extensa. Sin embargo, cuando se habla de fenotipos y haciendo referencia a esta tesis, el trabajo se ha forjado en base a dos orígenes genéticos que causan TDI: el SD y el SPW. El motivo de haber escogido el SD es, en primer lugar, por ser la primera causa de prevalencia de TDI de origen genético no hereditario. En segundo lugar porque se trata de una población que, por la propia carga genética de la trisomía 21, va a presentar un envejecimiento precoz y una alta prevalencia de aparición de DCL y/o EA, pero con claras tasas de infradiagnóstico en relación a estas dos últimas entidades nosológicas. Establecer el perfil cognitivo "normal" de las personas con SD envejecidas y poderlo diferenciar de aquellos que se encuentran en una fase de DCL o que cursan ya con una EA debería ser una tarea primordial. La presencia de perfiles y el establecimiento de las señales de alarma debe abrir un debate potente centrado en dos aspectos. El primero relacionado con aspectos de criterios diagnósticos: *¿son válidos los criterios actuales del deterioro cognitivo leve para la población con TDI? ¿Se pueden establecer unos criterios DCL para el SD? ¿Cuáles son las señales de alarma para la sospecha de Enfermedad de Alzheimer? ¿Es comparable la evolución de la EA según la escala Global Deterioration Scale (GDS) (Reisberg, Ferris, de Leon & Crook, 1982)? ¿o bien se debe crear una nueva escala de estadios evolutivos?* El segundo centrado en la necesidad ya real, de crear nuevos modelos de servicios que atiendan a estas personas con discapacidad y deterioro. En la actualidad no existen modelos de atención integral que tengan en cuenta las necesidades de las personas con SD y EA. La experiencia demuestra que los intentos de integrar a

estas personas en contextos residenciales o socio-sanitarios para la población general son un fracaso y que aumentan de forma importante las alteraciones conductuales. La planificación de iniciativas en el campo del envejecimiento, el DCL y la EA en el campo del TDI es sin duda, la asignatura pendiente.

El segundo de los síndromes, el SPW, se contrapone en realidad al SD al formar parte del grupo de enfermedades conocidas como raras o minoritarias. No obstante desde el punto de vista clínico, la semiología cognitiva y conductual que presentan es muy interesante. Siendo de los grupos con menores niveles de disfunción cognitiva, presentan unas alteraciones conductuales que, en principio, no son explicables por el propio nivel de discapacidad. Si en este momento fuera posible establecer los perfiles cognitivos, en trabajos venideros se podría comparar si la semiología obtenida se correlaciona con conductas reto y si este perfil puede o no explicar las alteraciones conductuales. Al mismo tiempo el objetivo es observar las fortalezas cognitivas que permitirán realizar planes de intervención más precisos basados en una planificación centrada en la cognición, y por tanto menos basada en ensayo/error, pudiendo variar los protocolos de actuación al uso y disminuyendo el porcentaje y la frecuencia de restricciones físicas a las que se somete este colectivo.

## **4.2. Relevancia e implicaciones**

### **4.2.1. Test Barcelona para Discapacidad Intelectual, TB-DI**

El primero de los objetivos planteados fue la creación del TB-DI para personas con DI de grado leve y moderado, hipotetizando que era posible crear una nueva versión del TB original para personas con TDI pero sujeto a cambios y a modificaciones respecto del original. La creación del TB-DI contempló la eliminación de subtests, la reformulación de otros, la creación de nuevo material y cambios en el tipo de puntuación. Se estudiaron las propiedades psicométricas del TB-DI que en general fueron buenas, tanto la fiabilidad test-retest como la fiabilidad inter-examinador. Las correlaciones ítem-test halladas en cada dimensión fueron altas y en la mayor parte de los ítems la validez interna fue correcta. Se obtuvieron unos coeficientes alpha de Cronbach's muy buenos, indicando una buena consistencia interna de los ítems. El último de los objetivos fue el de aportar datos normativos para la población con DI leve y moderada de etiología desconocida. La necesidad de establecer datos normativos que sean adecuados, ha sido referida en diversos estudios (Lezak et al. 2004, Mitrushina et al., 2005; Peña-Casanova, 2009a).

Destacar que para conseguir los objetivos propuestos de creación y validación del TB-DI se

utilizaron diversas muestras, tres en total. Una primera muestra previa formada por 65 personas adultas con edad  $\geq 18$  años de ambos sexos con un nivel de DI leve o moderado a quien se les administró el TB original. La principal razón para utilizar como paso previo una muestra piloto, fue establecer cuáles de los subtests del TB original podían ser útiles para determinar las fortalezas y debilidades de los perfiles cognitivos en personas con TDI. Según los resultados obtenidos en la muestra piloto, se empezó a trabajar en cada uno de los subtests del TB original. Una segunda muestra formada por personas adultas sin TDI a la que se le administró el TB-DI con el objetivo de asegurar la presencia de puntuaciones elevadas y efecto techo del TB-DI en la población sin discapacidad. La tercera muestra, es decir la muestra final para la obtención de los datos normativos, la conformaron un total de 170 personas con DI leve o moderada. A estos participantes se les realizó un estudio genético de ADN con la aplicación de diversas pruebas genéticas. Todos aquellos participantes con estudio genético positivo, fueron excluidos del estudio. El principal motivo de esta decisión fue la de excluir patrones cognitivos que se pudieran asociar a bases genéticas determinadas (por ejemplo, SD, SPW, Síndrome de Frágil X, Cornelia de Lange, etc.). Tal y como se ha argumentado en la introducción, para poder definir perfiles cognitivos específicos, es importante que la muestra control no esté formada por personas pertenecientes al mismo colectivo con una carga genética determinada. Pongamos por ejemplo que la muestra de controles está formada en su mayoría por personas con Síndrome de Frágil X. Si se desea crear el perfil cognitivo bien sea de una persona o de un colectivo en base a este grupo normativo, estos datos van a estar sesgados, ya que se están comparando con una causa genética determinada. Una de las características del Síndrome de Frágil X, es la falta de la proteína FMRP. Dicha proteína juega un papel determinante durante el periodo de hodogénesis. El hecho que el colectivo con este síndrome no realice la poda neuronal hará que el perfil cognitivo tenga una serie de características de determinadas (habla *cluttered*, pensamiento global, buena lectura, déficit severo de atención, etc.). Si se trabaja con este grupo como control, el riesgo de obtener sesgos en la definición de fortalezas y debilidades cognitivas del resto de individuos va a ser constante. Los autores consideran importante resaltar y recordar ante estas muestras, las dificultades de la realización de la exploración cognitiva en personas con TDI.

En el ámbito general de la neuropsicología se conoce que las variables más influyentes en la interpretación de datos neuropsicológicos son las variables sociodemográficas, básicamente la edad, el sexo y la escolaridad (O'Bryant, O'Jile & McCaffrey, 2004). En los modelos de regresión estudiados para el TB-DI, las tres variables que tienen influencia en los resultados cognitivos son el nivel de DI, la edad y la competencia curricular adquirida, por lo que fue necesario ajustar

dichas variables estratificando la muestra según éstas. Este método ya se había utilizado en anteriores normalizaciones del TB (Peña-Casanova, 1991, 2005; Peña-Casanova et al., 1997a). Finalmente el TB-DI permitió crear cinco perfiles cognitivos estratificados por nivel de DI (leve/moderado), edad (< 40 vs > 40 años) y competencia curricular adquirida (iletrados vs primaria). Estos perfiles se han basado en rangos de percentiles. Si bien es cierto que algunos autores (Bowman, 2002; Lezak et al., 2004; Strauss et al., 2006) recomiendan el uso de puntuaciones estandarizadas en lugar de percentiles a la hora de interpretar los resultados, otros consideran necesaria su utilización debido a la simplicidad de su interpretación, entre otros aspectos (Crawford & Garthwaite, 2009). El interés constante en poder obtener datos de normalización para llevar a cabo perfiles cognitivos es porque se consideran una herramienta tremendamente útil para obtener una representación visual del desempeño del sujeto en el test, facilitando la interpretación y permitiendo comparar los resultados con su población normativa (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006).

Una vez creado el test, habiendo obtenido unos buenos resultados psicométricos y unos datos de normalización, se empieza a estudiar el perfil cognitivo en una muestra de personas con SD envejecidas con el fin de identificar posibles perfiles. No se conocen en profundidad los síntomas que pueden predecir la EA, las alteraciones implicadas y cómo evoluciona la enfermedad. Todo ello dificulta no sólo un diagnóstico adecuado, sino también limita el beneficio que una intervención temprana adecuada podría significar para una población cuya esperanza de vida es cada vez mayor.

#### **4.2.2. ¿Existe un perfil cognitivo único en el SD envejecido?**

El envejecimiento en las personas con SD, se caracteriza a grandes rasgos y desde un punto de vista neurobiológico por la afectación de los mecanismos de plasticidad cerebral y por la acumulación de productos tóxicos en las neuronas de determinadas regiones del cerebro (Martínez, 2011). Frecuentemente, aunque infradiagnosticado, existe un estadio pre-clínico (sin síntomas) y prodrómico para la manifestación de la EA en las personas con SD que es el DCL. Además es bien conocido el elevado riesgo de padecer EA por la presencia de la neuropatología precoz explicable por factores de tipo génico (Mullins & Sheu, 2013). En la población sin TDI, cada uno de estos estados, presenta una caracterización cognitiva distinta. Se hipotetiza que, al igual que en el resto de población, el colectivo envejecido con SD puede presentar, como mínimo tres perfiles cognitivos distintos: el primero, no patológico, asociado al propio envejecimiento; el segundo, todavía desconocido y relacionado con la presencia de un deterioro cognitivo leve y un

tercer perfil asociado a unas características precoces de EA.

Los resultados del presente estudio muestran como las personas con SD presentan un perfil cognitivo diferente para cada grupo diagnóstico. Estos perfiles cognitivos diferenciados (envejecimiento, DCL y EA) se caracterizan tanto por un mayor incremento en el número de funciones cognitivas alteradas como en su magnitud. A la largo de los tres grupos se observan, en consonancia con investigaciones previas, diferencias significativas en la variable edad, en el sentido que la edad de los participantes aumenta a lo largo de los grupos.

#### **4.2.2.1. Perfil cognitivo de la persona con Síndrome de Down envejecida**

El primer objetivo consistía en estudiar el perfil de personas con SD envejecidas, hipotetizando un perfil cognitivo homogéneo. Los resultados del estudio muestran que la hipótesis planteada no se cumple, ya que en comparación con su grupo control, las personas con SD envejecidas presentan fortalezas y debilidades cognitivas que forman parte de un perfil heterogéneo específico asociado a la edad. Como puntos débiles de su perfil cognitivo, destaca en primer lugar la menor capacidad de atención y que ya ha sido reportado en estudios recientes (Carducci et al., 2013), el efecto suelo en las tareas de memoria de trabajo en dígitos inversos (Jarrold, Baddeley, & Phillips, 2002) y una alteración en la fluencia de su lenguaje así como la repetición de palabras y logatomos. Con respecto a los puntos fuertes de su perfil cognitivo, y comparándolos con su grupo normativo con TDI, el grupo de personas con SD presenta una mejor capacidad de aprendizaje verbal (capacidad de aprendizaje en una curva a lo largo de cinco ensayos) y en la memoria verbal de textos (con y sin ayudas externas). Estos resultados muestran un aspecto sorprendente y contradictorio con la literatura actual (Jarrold, Baddeley, & Phillips, 2002; Willner, Baiely, Parry, & Dymond, 2010). Por otra parte se observa como punto fuerte de su perfil cognitivo el área práxica, función cognitiva poco estudiada en la población con SD.

#### **4.2.2.2. Perfil cognitivo de la persona con Síndrome de Down y Deterioro Cognitivo Leve**

Por otro lado, en cuanto al objetivo de establecer el perfil cognitivo del DCL utilizando como medida las funciones cognitivas del TB-DI, se observa un perfil de caídas cognitivas específicas. En primer lugar, se da un cambio en su patrón de memoria. Se empieza a comprometer la curva de aprendizaje verbal, con peores rendimientos para la codificación de palabras a lo largo de los ensayos y en la memoria verbal de textos, entre otras. Este cambio en el patrón semiológico significativo de la memoria se acompaña en una caída en sólo tres subtests ejecutivos. Hay que señalar, sin embargo, que dentro del ámbito de detección del deterioro cognitivo en personas sin

TDI, las pruebas de evocación categorial, las de flexibilidad mental y la abstracción son pruebas sensibles a la presencia de deterioro cognitivo. Por último, un subtest que arroja resultados interesantes es la aparición de apraxia ideatoria en el grupo con DCL y que conviene tener en cuenta en la observación diaria de la persona con SD. Son todo ello, funciones cognitivas que pueden ser interpretables en forma de señales de alarma en una evaluación cognitiva para la sospecha clínica de deterioro cognitivo.

Los resultados obtenidos muestran que el término de DCL y la aplicación de los criterios diagnósticos creados por la Clínica Mayo (Petersen et al., 1999) no son aplicables para la población con SD. Si se toma como ejemplo el primer criterio de Petersen para el diagnóstico de DCL es que *“la persona va a presentar un trastorno subjetivo de memoria, preferentemente corroborados por un informador”*. Una de las características constante de la muestra con SD y DCL es que los participantes muestran una anosognosia de su estado. La anosognosia se define como un déficit de conciencia de los déficits, de su magnitud y de sus consecuencias. En la población general la negación de la enfermedad es habitual en personas que han sufrido hemiplejía por ictus (Bisiach, Vallar, Perani, Papagno, & Berti, 1986), pacientes con esquizofrenia (O’Keeffe, Murray, Coen, Dockree, Bellgrove, & Garavan, 2007) y especialmente con EA (López, Becker, Somsak, Dew, & DeKosky, 1994). Las consecuencias derivadas de la falta de insight dificultan el proceso de intervención, disminuyen el cumplimiento terapéutico e incrementan la sobrecarga familiar. Por tanto, no cumpliría de entrada el primero de los criterios diagnósticos. Respecto a los criterios de la IPA-OMS (Levy, 1994) y a los criterios de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico del deterioro cognitivo leve (Robles et al., 2002), se evidencia la dificultad de comparar los resultados con el grupo normativo. Así, por ejemplo, los criterios IPA-OMS refieren *“cualquiera de los siguientes ámbitos puede estar alterado: memoria y aprendizaje, atención y concentración, pensamiento, lenguaje, función visuo-espacial”*. Personas con TDI presentarán déficit en estas funciones cognitivas sin aproximarse ni tan siquiera al diagnóstico de DCL. Por este motivo y por las dificultades en el diagnóstico del DCL para el SD, esta tesis propone unos criterios que pueden ser útiles al clínico ante la sospecha de DCL.

#### **4.2.2.3. Perfil cognitivo de la persona con SD y EA**

En el caso de los participantes con SD y EA, los resultados muestran un rendimiento significativamente menor que las personas con SD y DCL obteniendo un perfil claramente más deficitario. Los subtests que no presentan empeoramiento son en su mayoría, subtests que ya presentaban efecto suelo en el estadio DCL. En el ámbito de la población sin discapacidad y



durante el curso de la EA, se produce en primer lugar una afectación de la orientación alopsíquica (primero temporal y posteriormente espacial) y en último lugar en la autopsíquica (Reisberg et al., 1982). El perfil cognitivo del grupo de SD y EA presenta una importante caída en la orientación temporal (cae 40 puntos entre el perfil de DCL y el de EA), con un incremento importante de desorientación espacial y personal. Es interesante señalar como la pérdida sigue el mismo patrón evolutivo que la población general. Junto a esta desorientación se produce una acentuación del déficit de memoria, pero al mismo tiempo un cambio en el patrón mnésico. Continúan perdiendo capacidad de consolidación de la información a partir de la curva de aprendizaje, pero ahora también se observan dificultades no sólo en la codificación sino también en el acceso al material. Las ayudas externas no les son ya beneficiosas. Las historias verbales de textos caen tanto en inmediato como en diferido, con y sin ayudas externas. En la población general la mayoría de los casos esta misma pérdida de memoria es uno de los signos de mayor relevancia para el diagnóstico. Según los resultados obtenidos el TB-DI no dispone de ningún subtest de tipo ejecutivo que permita diferenciar entre DCL y EA. Sin embargo, otras pruebas administradas (Torre de Londres) permiten observar discrepancias en el patrón ejecutivo.

A tenor de los resultados observados y llegados a este nivel, la pregunta a formularse es: obteniendo estos perfiles cognitivos claramente afectados y un porcentaje del 30.9% con patrones cognitivos que pertenecen a DCL o EA, ¿porqué no hay ninguna petición de evaluación cognitiva solicitada por los familiares/cuidadores/monitores/psicólogos en la muestra? ¿Porque de todos los participantes, ningún responsable hubiera solicitado una prueba cognitiva por sospecha de deterioro cognitivo? Después de estudiar con detenimiento los resultados y en la práctica clínica diaria, la hipótesis más factible es que la mayoría de personas con SD tienen una vida muy rutinaria, con hábitos muy establecidos. La posibilidad de cambios en su día a día a esas edades es baja. La estructura horaria suele ser la misma, las actividades manipulativas del taller suelen repetirse de la misma manera una y otra vez o con algún cambio puntual, las actividades ocupacionales del tiempo libre suelen mantener el mismo formato con los mismos monitores, etc. Además se debe tener en cuenta que este aspecto puede acentuarse por la presencia de componente rígido y por la presencia de compulsiones y rituales. Las personas con SD necesitan orden, rutina y hábitos por lo que una vez creado, es difícil en toda esta amalgama de orden, encontrar momentos en los que se requiera el uso de habilidades cognitivas distintas a las que hasta ahora vienen utilizando. Por tanto, se van a observar cambios cuando la neurodegeneración se acentúe y la esfera cognitiva ya esté muy afectada con clara repercusión conductual. Los resultados de esta tesis no se muestran en la línea de aquellas investigaciones en las que las

señales de alarma para el diagnóstico de EA son la presencia de alteraciones conductuales (Ball, Holland, Treppner, Watson, & Huppert, 2008; Ball S. , Holland, Hon, Huppert, Treppner, & Watson, 2006 ). Es probable que se interprete el trastorno de conducta como señal de alarma, en un momento de neurodegeneración ya avanzado y donde, debido a la gran estructura que rige sus vidas, no se han observado cambios mnésicos. Así pues y a tenor de los resultados, se considera que los cambios en la personalidad y en la conducta se dan cuando ya existe una disfunción mnésica previa, no referenciada ni por el propio sujeto ni por los cuidadores/monitores/familiares.

Este proyecto arroja a la luz la presencia del infradiagnóstico tanto del DCL añadido al propio TDI como a la EA para la población general adulta con SD en etapas iniciales. Además los índices de conversión son altos y rápidos. Debido a ello se recomienda la identificación de DCL por el alto riesgo de evolución hacia demencia. La creación de programas específicos para la evaluación cognitiva de personas con SD debe empezar a aplicarse de forma urgente y sistemática a toda persona con SD con edad  $\geq 35$  años en los casos de DI leve o moderada, ya que cabe pensar en un periodo de cambios silentes. No se recomienda esperar que los responsables observen que “*algo no funciona*”. Sólo así el efecto de las terapias podrá generar el efecto deseado.

#### **4.2.3. La cognición de personas adultas con SPW**

En este estudio se han reflejado los resultados obtenidos en la mayor parte de las pruebas administradas para demostrar como, en función del grupo control utilizado, los perfiles cognitivos con fortalezas y debilidades cognitivas pueden variar enormemente. Se ha constatado cómo las características del grupo comparación sesgan notablemente los resultados. De todas las hipótesis planteadas al inicio, no todas se cumplen. Se desestima la hipótesis planteada referente a que el componente disejecutivo es el área que presenta mayor compromiso en el grupo con SPW. A la pregunta si las personas con SPW presentan un síndrome disejecutivo característico, la respuesta es que no; no presentan un perfil disejecutivo claramente patológico cuando se compara con población normativa con TDI. Por tanto, es de suponer que no va a ser esta área cognitiva la que pueda explicar la elevada frecuencia de alteraciones conductuales. Por otra parte los resultados de este estudio muestran que las personas con SPW tienen igual capacidad de evocación de memoria verbal que visual y que ambas funciones cognitivas están por encima de la media de personas con TDI. Esto se complementa con una excelencia en las actividades visuo-constructivas y espaciales pero en cambio con un cuadro apráxico de características motoras más que parietales. Este perfil cognitivo es de máxima importancia a la hora de crear las intervenciones.

Toda intervención no deja de ser un nuevo aprendizaje de habilidades. Así, por ejemplo, el objetivo de una intervención a nivel conductual cuando existen trastornos de conducta no es eliminar la alteración conductual, sino enseñar un nuevo repertorio de habilidades conductuales que disminuya la presencia de las conductas reto. El aprendizaje desde un punto de vista cerebral va a permitir la generación de nuevas neuronas y de conexiones dendríticas que van a crear una red neuronal más amplia y más compleja. No se debe olvidar que el potencial de aprendizaje a través de la plasticidad sináptica también se da en las personas con TDI. La estimulación también provoca en ellos la liberación de neurotransmisores generando una expansión que va a dar lugar a nuevas terminales y a cambios sinápticos creando nuevos impulsos nerviosos y promoviendo la plasticidad sináptica. Cuanta mayor estimulación exterior, más cambios morfológicos. Lo importante es destacar que en el SPW existen unas áreas cognitivas que relacionadas con su origen genético se van a ver comprometidas. Por tanto, es importante que el tipo de aprendizaje que se siga tenga en cuenta estas dificultades pero también las fortalezas cognitivas para facilitar el mejor aprendizaje posible. Y en eso precisamente se sustenta la planificación centrada en la cognición.

Existen diversos tipos de intervención: aquellas basadas en el aprendizaje por modelos (sustentados en una mayor actividad en el hemisferio izquierdo), los que apuestan por aprendizaje por repetición (proceso que activará principalmente la corteza promotora y la corteza frontal inferior izquierdas con una implicación del lenguaje), los modelos de aprendizaje por visualización (con mayor implicación de la corteza parietal y el procesamiento de estímulos espaciales), los basados en el aprendizaje por imitación (entrando en juego las neuronas espejo ubicadas principalmente en la corteza premotora y responsables del aprendizaje motor) (Rizzolatti & Fabbri-Destro, 2008; Rizzolatti, Fadiga, Gallese, Fogassi, 1996) o el aprendizaje por acción (tipo de aprendizaje que permite una gran participación del cerebelo y de los ganglios de la base), entre otros modelos como el condicionamiento clásico o el operante. Diseñar métodos de intervención es crear modelos de aprendizaje basados en el funcionamiento cognitivo de ese cerebro creando estrategias basadas en las redes neuronales más preservadas. Un buen modelo parte de las áreas favorecidas permitiendo desarrollar poco a poco más conexiones entre diferentes áreas cerebrales, facilitando la integración de dichas conexiones dentro de una nueva red neuronal. Además se debe tener en cuenta que la plasticidad neuronal es más prevalente en circuitos de aprendizaje y memoria al tratarse de circuitos más profundos. El conectoma básico de cada persona puede llegar a ser variado con una intervención adecuada. Si se toma el perfil obtenido en el SPW, se deberían descartar todas aquellas intervenciones basadas en el

aprendizaje por repetición y por imitación ya que se basan en funciones cognitivas afectadas, promoviendo los modelos basados en inputs visuales y verbales. Así por ejemplo, se podría generar un modelo con aferencias en primer lugar visuales y una vez asentadas asociar posteriormente el contenido visual con el motor. Este aspecto ayudaría a cambiar los protocolos de actuación para personas con SPW, la mayoría de ellos basados en estrategias reactivas con contención física y farmacológica.

### **4.3. Limitaciones**

La primera limitación que se puede señalar es referente a los datos normativos presentados únicamente en dos grupos de edad con un punto de corte en 40 años. Se debe continuar el trabajo para conseguir normalizar franjas de edad menores.

Se deben crear subtests correspondientes al cálculo (mental y escrito) así como a praxis constructiva-gráfica 3D.

Por otra parte al considerarse el TB-DI como una batería neuropsicológica, el tiempo de administración de la prueba es a lo mejor excesivo en algunos entornos. Los investigadores se han planteado en versiones posteriores crear una versión abreviada.

Señalar también la cantidad de tablas que ha generado la construcción del TB-DI. El número total de subtests y el ajuste de las áreas cognitivas por las tres variables (nivel de DI, edad y competencia curricular) son las principales responsables.

### **4.4. Futuras líneas de investigación**

#### **4.4.1. Respecto al TB-DI**

Paralelamente a este trabajo y como línea actual y de futuro, el TB-DI ha sido y está siendo utilizado como instrumento cognitivo de base para trabajar sobre la plataforma de telerehabilitación cognitiva Neuropersonal Trainer (NPT) del Instituto Guttmann ([www.gnpt.es](http://www.gnpt.es)). Esta plataforma nació en el año 2004 con el objetivo de establecer tratamientos personalizados para recuperar determinadas funciones cognitivas en personas que presentaban, en un principio, daño cerebral adquirido. La Plataforma se fundamenta en la utilización de las Tecnologías de la Información y Comunicación (TIC's). Esta plataforma de intervención cognitiva permite introducir un nuevo modelo de gestión del conocimiento así como del tratamiento de la información obtenida derivada de los resultados, a la vez que establece perfiles en relación a la afectación

cognitiva, la afectación funcional y la evolución clínica. En el momento en que el Instituto Guttmann prevé la posibilidad de extrapolar la plataforma a personas con TDI, se empieza de forma conjunta un trabajo con la finalidad de validar la herramienta para este colectivo. Para realizar esta validación, y desde el año 2012 se ha llevado a cabo un trabajo de investigación con el objetivo de estudiar su viabilidad, realizar las adaptaciones pertinentes a los contenidos previos, desarrollar otros nuevos, adecuar los diseño gráfico de estos contenidos, evaluar la usabilidad y por último crear un planificador automático de acuerdo al nivel de DI, así como comprobar la nueva validación tecnológica. Para realizar la creación de la línea basal, los cambios pre-post/terapia y la generación de las tablas de idoneidad para cada una de las áreas y sub-áreas cognitivas se ha utilizado como protocolo sistemático el TB-DI. En estos momentos se inicia un estudio multicéntrico a nivel estatal que permitirá la realización de programas de estimulación cognitiva para personas con TDI en general, no sólo para personas con SD. Pero al mismo tiempo, se generará una muestra muy importante de datos referentes a personas con SD centralizados en la plataforma, lo que va a permitir disponer de mayor número de datos y diagnosticar en fases iniciales de la enfermedad si se aplican los protocolos pre-terapia de forma sistemática. Para los autores es importante ya no sólo disponer de alguna prueba creada y validada para población con TDI sino además de programas de estimulación basado en TIC's que permita a las personas con TDI la posibilidad de formar parte de estos programas, aspecto hasta hace pocos años impensable.

Por otra parte, el TB-DI ha empezado a formar parte de la Plataforma Neuro-Cog ([www.neuro-cog.com](http://www.neuro-cog.com)), plataforma que ayuda a sistematizar las evoluciones cognitivas realizadas por el profesional. Los neuropsicólogos que atienden a las personas en el ámbito del TDI dispondrán de mayores facilidades de acceso. No obstante, se considera importante que esto se acompañe de un módulo formativo dirigido a los profesionales que se dediquen a la evaluación y que tenga por objetivo entender las características de la valoración cognitiva de personas con TDI. La presencia de aquiescencia, la falta de abstracción (*¿Dónde naciste? (en el vientre de mi madre) ¿cómo duermes? (en una cama) (¿y dime, quién eres? (yo))*), la presencia de alteraciones conductuales durante la evaluación, la entrada en bucle cognitivo etc., son características intrínsecas a las personas con TDI. Si no se conocen, es probable que la semiología que va a aparecer no se interprete como parte real de la arquitectura funcional de esas personas.

El siguiente paso, debe ser también la creación de otros perfiles de etiología genética, entre ellos el síndrome de Frágil X por tratarse de la primera causa de TDI de origen genético.

Por último, la creación de los perfiles va a permitir empezar a crear instrumentos de cribado

más precisos.

#### 4.4.2. Respetto al colectivo de personas con SD

Los datos aquí presentados forman parte de un estudio longitudinal de tres años de evolución ( $L_0$ - $L_1$ - $L_2$ ). Será el perfil longitudinal el que va a permitir en un futuro continuar afinando sobre el perfil cognitivo de los usuarios. Es conveniente señalar que a todos los participantes de la tesis presentada se les ha realizado estudio de neuroimagen en los momentos  $L_0$  y  $L_2$  lo que va a permitir correlación con todos los parámetros de neuroimagen realizados también de forma evolutiva. Por un lado se les ha realizado RM estructural, RM funcional con paradigma experimental Hariri y n-back, DTI y espectroscopia (CRC, Hospital del Mar, Barcelona) y por otro lado Magnetoencefalografía en resting state y con paradigma go/no go (Laboratorio de Biotecnología, Madrid). Además, a todos los participantes se les ha solicitado en la última extracción una muestra del gen que codifica la apolipoproteína E (ApoE) y que tiene variantes alélicas conocidas como APOE $\epsilon$ 2, APOE $\epsilon$ 3 y APOE $\epsilon$ 4 y una variante en alélica rara de APOE $\epsilon$ 3 conocida como APOE $\epsilon$ 3r. Se conoce que las personas no SD que llevan una o dos copias del alelo APOE $\epsilon$ 4 desarrollan los síntomas de la enfermedad 10 a 20 años más temprano, comparados con los individuos que no llevan este alelo. El alelo APOE $\epsilon$ 2, menos común tanto en individuos con EA, como en la población general, parece actuar como un factor protector para la aparición de la enfermedad.

El correlacionar los resultados cognitivos con análisis del polimorfismo del gen APOE y con datos de neuroimagen nos ayudará en un futuro a confirmar con mayor probabilidad y acierto el DCL y la EA en estadios iniciales.

La realidad del envejecimiento y la demencia y del desarrollo de servicios no está contemplado en el documento de *“Necessitats en salut mental en les persones amb discapacitat intel.lectual”* (2002), documento que ha regido la creación de la red de salud para personas con discapacidad intelectual en Cataluña. En el artículo sobre envejecimiento saludable en personas con SD y demencia (Esteba-Castillo, Ribas, Baró & Novell, 2006) y siguiendo el esquema de Janicki y colaboradores (Janicki, Knoex & Jacobson, 1985) ya se orientaba sobre el procedimiento en fases a la hora de planificar iniciativas en el campo del envejecimiento en personas con TDI. Siguiendo, durante más de 10 años el esquema de dicho trabajo, los resultados de esta tesis cierran con el tercer paso y abren ya el camino para la propuesta de programas enfocados a:

- Mejorar la información y desarrollar programas de detección de DCL y EA en personas con

- SD > 35 años (periodo silente).
- Creación de un circuito asistencial que permita valorar con la máxima urgencia a personas con SD, facilitando el acceso en igualdad de condiciones que el resto de la población al tratamiento (farmacológico y no farmacológico).
  - Realizar inventarios con instrumentos de cribado para Servicios de Atención Primaria (Sanitarios y Sociales), entidades a atención a personas con TDI y Federaciones de asociaciones (FEAPS, DINCAT).
  - Elaborar indicadores de fragilidad relacionados con el envejecimiento y la EA en personas con SD y sus respectivos programas preventivos de salud.
  - Creación de recursos en forma de viviendas tuteladas/residenciales acordes a la rápida evolución de la enfermedad con los servicios ocupacionales y de salud necesarios.
  - Ayudar al cuidador principal promoviendo actitudes/valores y conductas de utilidad en el cuidado de la persona con SD, mejorando la capacidad de adaptación de ambos.

#### **4.4.3. Respecto al colectivo de personas con SPW**

De acuerdo a los resultados obtenidos, las personas con SPW no presentan un síndrome disejecutivo patológico. Por tanto se debe continuar estudiando e insistiendo en las causas por las cuales la aparición de conductas reto es tan frecuente y de tal magnitud.

En el momento actual se ha solicitado a la Generalitat de Catalunya el reconocimiento como “Unidad de Grupo de Expertos en la atención de personas con SPW” con repercusión en el ámbito estatal. Esto permitirá realizar una evaluación cognitiva a un mayor número de personas con este diagnóstico lo que va a permitir ir aumentando la muestra. Esto es especialmente importante a la hora de continuar estudiando las diferencias entre las diversas causas genéticas del SPW.

Desde hace ya algunos años y a través de la *Associació Catalana de SPW* se participa en dos Jornadas formativas anuales. La primera dirigida a profesionales y la segunda a familiares. En todas ellas se contempla una ponencia sobre neuropsicología y estrategias de intervención. Este acuerdo entre investigadores y el comité directivo de la asociación SPW sigue vigente con la idea de ir incorporando en las pautas de intervención los resultados obtenidos en las investigaciones más recientes.

Al igual que se hizo de forma general con la publicación del libro “25 preguntas y 25 respuestas entorno al SPW” se debería crear o bien una publicación o bien un protocolo dirigidos

especialmente a cómo deben actuar las personas que tienen contacto directo con personas con SPW. Otorgar estrategias para evitar la presencia de tantrums o cómo romper el bucle cognitivo son aspectos que dificultan el manejo del día a día de estas personas y que generan un impacto importantísimo en la sobrecarga de los cuidadores. Enseñar intervenciones basadas en una planificación centrada en la cognición, y por tanto menos ensayo/error, podrá variar los protocolos al uso y disminuir el porcentaje y la frecuencia de restricciones físicas a las que se somete este colectivo.

Estudiados los resultados del grupo con SPW y realizando un seguimiento longitudinal de cada uno de ellos a nivel de consulta hospitalaria, hay un aspecto que debe considerarse. La mayoría de adultos con SPW se han movido toda su vida en entornos normalizados. En estos entornos han estado sometidos a situaciones de abuso (físico y sexual en ocasiones) y situaciones de burla debida a su alta vulnerabilidad. La mayoría fracasan en tareas ocupacionales, laborales o incluso de ocio cuando éstas se dan en entornos normalizados. Los niveles de desadaptación social y los cuadros depresivos son frecuentes ya en la adolescencia. Cuando se intenta reubicarlos en edad adulta en entornos más protegidos, aparece un factor de estigma que hace que sea muy difícil insertarles en entornos más protegidos, y con ello, aumentan las alteraciones de conducta. Es muy importante por tanto, trabajar a este colectivo desde que son pequeños ayudando a las familias a tomar una serie de decisiones antes de llegar a la etapa adulta. En estos momentos, ya se están evaluando y siguiendo a personas con SPW desde que son niños para poder enfocar de forma más tranquila la transición hacia un periodo de vida que, en la mayoría de ocasiones, debe ser un entorno protegido.



## **Conclusiones**

---



## 5. CONCLUSIONES

### 5.1. Conclusiones generales

De acuerdo a los objetivos planteados en función de cada uno de los tres estudios realizados y a partir de los resultados obtenidos, se extraen las siguientes conclusiones.

- Se ha conseguido desarrollar un test neuropsicológico, el TB-DI, que permite la evaluación cognitiva de personas con TDI. Este hecho supone el primer paso para superar el vacío existente dentro del ámbito del TDI y la neuropsicología en nuestro entorno.
- Se ha demostrado que el TB-DI presenta unas buenas propiedades psicométricas.
- Se han establecido datos normativos para la población con TDI de niveles leves y moderados.
- El TB-DI tiene en cuenta el factor edad, el nivel de DI así como la competencia curricular que la persona ha adquirido para no castigar las puntuaciones obtenidas. Se han creado cinco perfiles en función de estas variables, lo que ayuda a visualizar el rendimiento de un individuo en referencia a su grupo normativo.
- Las personas con SD > 39 años presentan tres perfiles cognitivos distintos y claramente diferenciados en función de si la persona con SD se encuentra en proceso de envejecimiento sano, de un DCL o bien iniciando una EA.
- Los sujetos con SD que presentan un DCL muestran una importante afectación en el área de memoria.
- Existe un infradiagnóstico del diagnóstico DCL en la población con SD > 39 años.
- Los individuos con SD que presentan EA acentúan el compromiso amnésico, al mismo tiempo que aparece una apraxia ideatoria y caen en funciones ejecutivas más complejas como resolución de problemas.
- Existe un infradiagnóstico de la EA en estadios iniciales en las personas con SD > 39 años.
- En el SD, las señales de alarma en forma de trastornos de conducta aparecen cuando el diagnóstico va más allá de un DCL o de una EA inicial.
- Los resultados permiten crear unos nuevos criterios operacionales de DCL para la población con SD. Estos criterios pueden ayudar al clínico a afinar un posible diagnóstico de DCL y su importancia debido a la alta y rápida conversión hacia EA comprobada de forma longitudinal.

- Las personas con SPW no muestran un mayor compromiso ni en memoria de trabajo ni en funciones ejecutivas más allá de lo que sería esperable por su nivel de DI.
- En las personas con SPW, se detecta un componente apráxico, no explicable por la hipotonía y no referenciado en la literatura.
- En las personas con SPW, se corrobora la excelencia en habilidades visuo-constructivas.
- Se detectan pocos cambios a nivel cognitivo entre los diversos grupos en función de la causa genética que origina el SPW.

## **Bibliografía**

---



## 6. BIBLIOGRAFÍA

### 6.1. Bibliografía general

- Adams, D., & Oliver, C. (2012). The relationship between acquired impairments of executive function and behaviour change in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54 (5), 393–405.
- Ahn, K.J., Jeong, H.K., Choi, H.S., Ryoo, S.R., Kim, Y.J., Goo, S.Y., ... Song, W.J. (2006). DYRK1A BAC transgenic mice show altered synaptic plasticity with learning and memory defects. *Neurobiology of Disease*, 22 (3), 463 – 472.
- Akefeldt, A., Tornhage, C., & Gillberg, C. (1999). A woman with Prader-Willi syndrome gives birth to a healthy baby girl. *Developmental medicine and child neurology*, 41, 789-790.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association Press.
- Angulo, M., Castro-Magana, M., Lamerson, M., Arguello, R., Accacha, S., & Khan, A. (2007). Final adult height in children with Prader-Willi syndrome with and without human growth hormone treatment. *American Journal of Medical Genetics*, 143, 1456– 1461.
- Annaz, D., Karmiloff-Smith, A., & Thomas, M. (2008). The importance of tracing developmental trajectories for clinical child neuropsychology. En J. Reed & J. Warner-Rogers (Eds.), *Child neuropsychology: Concepts, theory and practice* (pp. 7-18). Oxford: Wiley-Blackwell.
- Antonarakis, S. E., Lyle, R., Dermitzakis, E. T., Reymond, A., & Deustsch, S. (2004). Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nature Reviews Genetics*, 5 (10), 725-38.
- Aughton, D., & Cassidy, S. (1990). The changing purpose of Prader-Willi syndrome clinical diagnostic criteria and proposed revised criteria. Physical features of Prader-Willi syndrome in neonates. *American Journal Disability Children*, 144, 1251-1254.
- Baddeley, A. (1999). *Memoria humana. Teoría y práctica*. Madrid: McGraw- Hill.
- Ball, S., Holland, A., Huppert, F., Treppner, P., & Dodd, K. (2006). The CAMDEX-DS: the Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities. Cambridge: Cambridge University Press.
- Ball, S., Holland, A., Treppner, P., Watson, P., & Huppert, F. (2008). Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes in the development of Alzheimer's

- disease in mild to moderately learning disabled adults with Down syndrome. *British Journal of Clinical Psychology*, *47*, 1-29.
- Ball, S., Holland, T., Hon, Huppert, F., Treppner, P., & Watson, P. (2006). Personality and behaviour changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down's Syndrome: findings from a prospective population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *21*, 661-673.
- Beacher, F., Daly, E., Simmon, A., Prasher, V., Morris, R., Robinson, C., ... Murphy, D. (2010). Brain anatomy and ageing in non-demented adults with Down's syndrome: an in vivo MRI study. *Psychological Medicine*, *40* (04), 611-619.
- Belichenko, N. P., Belichenko, P. V., Kleschevnikov, A. M., Salehi, A., Reeves, R.H., & Mobley, W. C. (2009). The "Down Syndrome Critical Region" is Sufficient in the mouse model to confer behavioral, neurophysiological, and synaptic phenotypes characteristic of Down Syndrome. *Journal of Neuroscience*, *29*, (18), 5938–5948 .
- Belichenko, P. V., Kleschevnikov, A. M, Salehi, A., Epstein, C. J., & Mobley, W. C (2007). Synaptic and cognitive abnormalities in mouse models of Down syndrome: exploring genotype-phenotype relationships. *Journal of Comparative Neurology*, *504* (4), 329–345.
- Bellugi, U., Lichtenberger, L., Jones, W., Lai, Z., & George, M. (2000). The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strenghts and weaknesses. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *12*, 7-29.
- Benavides-Piccione, R., Ballesteros-Yanez, M., de Lagran, M. M., Elston, G., Estivill, X., Fillat, C., ... Dierssen, M.(2004). On dendrites in Down syndrome and DS murine models: a spiny way to learn. *Progress in neurobiology*, *74* (2), 111-126.
- Benton, A. L., & Hamsher, K. (1976). *Multilingual aphasia examination*. (2nd Ed.). Iowa City: ASJA Associates, Inc.
- Berry, D., Allen, R., & Schmitt, F. (1991). Rey-Osterrieth figure: Psychometric characteristics in a geriatric sample. *The Clinical Neuropsychologist*, *7*, 143-153.
- Bertella, L., Girelli, L., Grugni, G., Marchi, S., Molinari, E., & Semenza, C. (2005). Mathematical skills in Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *49*, 159-169 .
- Bihrlle, A. B. (1989). Seeing either the forest or the trees: dissociation in visuoespacial processing. *Brain and Cognition*, *11*, 37-49.
- Bisiach, E., Vallar, G., Perani, D., Papagno, C., Berti, A. (1986). Unawareness of disease following



- lesions of the right hemisphere: anosognosia for hemiplegia and anosognosia for hemianopia. *Neuropsychologia*, 24, 471-482.
- Bittles, A., Bower, C., Hussain, R., & Glasson, E. (2006). The four ages of Down Syndrome. *The European Journal of Public Health*, 2, 221-225.
- Blank, M., Fuerst, P., Stevens, B., Nouri, N., Kirkby, L., Warriier, D., ... Garner, C.C. (2011). The Down Syndrome Critical Region Regulates Retinogeniculate Refinement. *The Journal of Neuroscience*, 31 (15), 5764 –5776.
- Boer, H., Holland, A., Whittington, J., Butler, J., Webb, T., & Clarke, D. (2002). Psychotic illness in people with Prader Willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *Lancet*, 359, 135-136 .
- Borod, J. C., Googglass, H., & Kaplan, E. (1980). Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 2, 209-215.
- Bowman, M.L., (2002). The perfidity of percentiles. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17, 295-303.
- Brown, L., Sherbenou, R., & Johnsen, S. (2000). *Test de Inteligencia no verbal (Toni- 2)*. Madrid : TEA Ediciones.
- Burman, P., Ritzén, E.M., & Lindgren, A.C. (2001). Endocrin dysfunction in Prader-Willi syndrome: a review with special reference to GH. *Endocrine Reviews*, 22 (6), 787-799.
- Burt, D. B., & Aylward, E. H. (1998). *Test battery for the diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability*. Washington, DC: American Association on Mental Retardation.
- Butler, M., & Meaney, F. (1991). Standards for selected anthropometric measurements in Prader-Willi syndrome. *Pediatrics*, 88, 853–860.
- Butler, M., Bittel, D., Kibiryeva, N., Talebizadeh, Z., & Thompson, T. (2004). Behavioral differences among subjects with Prader-Willi syndrome and type I or type II deletion and maternal disomy. *Pediatrics*, 113 (1), 565-573.
- Caixàs, A., & Giménez-Palop, O. (2008). Mecanismos de regulación del metabolismo energético. En *Actualizaciones en endocrinología pediátrica* (pp 1-18). Barcelona: J & C Ediciones Médicas S.L.
- Canzonetta, C., Mulligan, C., Deutsch, S., Ruf, S., O'Doherty, A., Lyle, R., ... Nizetic, D. (2008).

- DYRK1A-Dosage Imbalance Perturbs NRSF/REST Levels, Deregulating Pluripotency and Embryonic Stem Cell Fate in Down Syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 83 (3), 388–400.
- Capone, J. (2011). Down syndrome: advances in molecular biology and the neurosciences. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 22 (1), 40-59.
- Capone, M., Fabrizio, M., Castellani, C., & Tosatti, E. (2002). Strongly correlated superconductivity. *Science*, 296 (5577), 2364-2366.
- Carlesimo, G., Marotta, L., & Vicari, S. (1997). Long-term memory in mental retardation: evidence for a specific impairment in subjects with Down's syndrome. *Neuropsychologia*, 35, 71–79.
- Carlier, M., Gérard-Desplanches, A., Philip, N., Stefanini, S., Vicari, S., Volterra, V., ... Swillen, A. (2011). Laterality Preference and Cognition: Cross Syndrome comparison of patients with trisomy 21 (Down), del7q11.23 (Williams-Beuren) and del22q11.2 (DiGeorge or Velo-Cardio-Facial) Syndromes. *Behaviour Genetics*, 41, 413-422.
- Carney, D., Brown, J.H., & Henry, L.A. (2013). Executive function in Williams and Down syndromes. *Research in Developmental Disabilities*, 34 (1), 46-55.
- Carr, J., & Collins, S. (2014). Ageing and dementia in a longitudinal study of a cohort with Down syndrome. *Journal of Applied Research of Intellectual Disability*, 27 (6), 555-563.
- Carter, C. S., Botvinick, M., & Cohen, J. (1999). The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition. *Reviews in the neurosciences*, 10 (1), 49-57.
- Cassidy, S. (1997). Prader – Willi syndrome . *Journal of Medical Genetics*, 34, 917-923 .
- Cassidy, S., & Driscoll, J. (2009). Prader–Willi syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 17, 3-13.
- Cassidy, S., & King, B. (1999). Maladaptive behavior differences in Prader-Willi syndrome due to paternal deletion versus maternal uniparental disomy. *American Journal of Mental Retardation*, 104, 67-77.
- Chapman, R., Hesketh, L., & Kistler, D. (2002). Predicting longitudinal change in language production and comprehension in individuals with Down syndrome: hierarchical linear modeling. *Journal of Speech Language and Hearing Research*, 45, 902-915.
- Chevalère, J., Postal, V., Jauregui, J., Copet, P., Laurier, D., & Thuilleaux, D. (2013). Assessment of executive functions in Prader–Willi syndrome and relationship with intellectual level. *Journal*

- of Applied Research in Intellectual Disabilities* , 26, 309-318.
- Civardi, C., Vicentini, R., Grugni, G., & Cantello, R. (2004). Corticospinal physiology in patients with Prader-Willi syndrome: a transcranial magnetic stimulation study. *Archives of Neurology* 3, 1585-1589.
- Clark, D., & Wilson, G. (2003). Behavioral assessment of children with Down syndrome using the Reiss psychopathology scale. *American Journal of Medicine Genetics* , 118, 210-216.
- Clarke, D., & Boer, H. (1998). Problem behaviours associated with deletion Prader-Willi, Smith-Magenis and Cri du Chat syndromes. *American Journal of Mental Retardation* , 103, 264-271.
- Clarke, D., Boer, H., Whittington, J., Holland, A., Butler, J., & Webb, T. (2002). Prader-Willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours: the first population-based survey. *British Journal of Psychiatry* , 180, 358-362 .
- Collin, P. B., Vogels, A., & Curfs, L. (2005). Psychose bij kinderen met het Prader-Willi syndroom. *Tijdschr Psychiatr* , 47, 325-328.
- Conners, K.C. (2004). *Conners Continuous Performance Test (2nd. Ed.)*. Toronto, Canada: Multi Health Systems.
- Consell Assessor sobre assistència psiquiàtrica i salut mental (2002). *Necessitats de salut mental en les persones amb discapacitat intel.lectual (SM-DI)*. Quaderns de salut mental ; 5. Barcelona: CatSalut.
- Cooper, S., Smiley, E., Morrison, J., Williamson, A., & Allan. (2007). A Mental ill-health in adults with intelletual disabilities: prevalence and associated factors. *British Journal of Psychiatry* , 190, 27-35.
- Copet, P., Jauregi, V., & Laurier, V. (2010). Cognitive profile in a large french cohort of adults with Prader-Willi syndrome: differences between genotypes. *Journal of Intellectual Disability Research* , 54, 204-215.
- Crawford, J.R., Garthwaite P.H. (2009). Percentiles please: The case for expressing neuropsychological test scores and accompanying confidence limits as percentiles ranks. *The Clinical Neuropsychologist*, 23, 193-204.
- Crayton, L., Oliver, C., Holland, A., Bradbury, J., & Hall, S. (1998). The neuropsychological assessment of age related cognitive deficits in adults with Down's syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* , 11 (3), 255-272.

- Crino, A., Schiaffini, R., & Ciampalini, P. (2003). Hypogonadism and pubertal development in Prader-Willi syndrome. *European Journal Pediatrics*, *162*, 327–333.
- Culbertson, W., & Zillmer, E. (2005). *Tower of London Drexel University : 2nd Ed (TOLDX) Technical Manual* (2nd ed.). New York, NY: Multi-Health Systems Inc.
- Curfs, L., & Fryns, J. (1992). Prader Willi syndrome: a review with special attention to the cognitive and behavioral profile. *Birth Defects Original Article Series*, *28*, 99-104.
- Curfs, L., Hoondert, V., van Lieshout, C., & Fryns, C. (1995). Personality profiles of youngsters with Prader-Willi syndrome and youngsters attending regular schools. *Journal of Intellectual Disability Research*, *39*, 241-248.
- Das, J., Divis, B., Alexander, J., Parrila, R., & Naglieri, J. (1995). Cognitive decline due to aging among persons with Down syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, *6*, 461–78.
- Davidson, M., Amso, D., Anderson, L., & Diamond, A. (2006). Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, *44*, 2037-2078.
- de Lind van Wijngaarden, R. F., de Klerk, L. W., Festen, D. A., Joosten, K.F., de Jong F.H., Sweep, F.C., & Hokken-Kolega, A. (2008). Scoliosis in Prader Willi syndrome: prevalence, effects of age, gender, body mass index, lean body mass and genotype. *Archieve of disease in childhood*, *93*, 1012-1016.
- Deb, S., & Braganza, J. (1999). Comparison of rating scales for the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *43* (5), 400-7.
- D'Elia, L., Satz, P., Uchiyama, C., & White, T. (1996). *Color Trails Test: Professional Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Devenny, D. A., Zimmerli, E. J., Kittler, P., & Krinsky-McHale, S. J. (2002). Cued recall in early-stage dementia in adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *46*, 472-483.
- Devenny, D., & Krinsky-McHale, S. (2009). The Cued Recall Test: Detection of memory impairment. En Prasher, V.P. (Ed.), *Neuropsychological Assessments of Dementia in Down Syndrome and Intellectual Disabilities* (pp. 143-161). New York: Springer.
- Devenny, D., Krinsky-McHale, S., Sersen, G., & Silverman, W. (2000). Sequence of cognitive decline in dementia in adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *44*, 654-665.

- Devenny, D., Zimmerli, E., Kittler, P., & Krinsky-McHale, S. (2002). Cued recall in early stage dementia in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 46, 472–483.
- Di Nuovo, S., & Buono, S. (2011). Behavioural phenotypes of genetic syndromes with intellectual disability: comparison of adaptative profiles. *Psychiatry Research*, 189, 440-445.
- Di Nuovo, S., & Buono, S. (2009). Diagnosis of intellectual disability: comparison between clinical criteria and automatized procedures, 2 (2), 151–159.
- Dierssen, M., & Ramakers, G. (2006). Dendritic pathology in mental retardation: from molecular genetics to neurobiology. *Genes, Brain and Behavior*, 2 (s2), 48-60.
- Dimitropoulos, A., Blackford, J., Walden, T., & Thompson, T. (2006). Compulsive behavior in Prader-Willi syndrome: examining severity in early childhood. *Research of Developmental Disability*, 27, 190-202 .
- Dimitropoulos, A., Ho, A., & Feldman, B. (2013). Social responsiveness and competence in Prader Willi syndrome: direct comparison to autism spectrum disorder. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 103-113.
- Dimitropoulos, A., & Schultz, R. (2008). Food-related neural circuitry in Prader-Willi syndrome: response to high-versus low-calorie foods. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 38 (9), 1642-1653.
- Diputación General de Aragón (s.f.). ARASAAC: *Portal Aragonés de la Comunicación Aumentativa y alternativa*. (Creative Commons). Recuperado del 3 de Agosto del 2015, de ARASAAC (<http://arasaac.org>).
- Dudley, O., & Muscatelli, F. (2007). Clinical evidence of intrauterine disturbance in Prader-Willi syndrome, a genetically imprinted neurodevelopmental disorder. *Early human development*, 83, 471-478.
- Dunn, L., Dunn, L., & Arribas, D. (2006). *Peabody, test de vocabulario en imágenes*. Madrid: TEA Ediciones.
- Dykens, E. (2002). Are jigsaw puzzle skills "spared" in persons with Prader-Willi syndrome? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43, 343-352.
- Dykens, E., & Roof, E. (2008). Behavior in Prader-Willi syndrome: relationship to genetic subtypes and age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49 (9), 1001-1008.

- Dykens, E., Hodapp, R., Walsh, K., & Nash, L. (1992). Profiles, correlates, and trajectories of intelligence in Prader-Willi syndrome. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, and Allied Disciplines*, 37, 995-1002.
- Dykens, E., Leckman, J., & Cassidy, S. (1996). Obsessions and compulsions in Prader Willi syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 995-1002.
- Edgin, J.O., Mason, G.M., Allman, M., Capone, G.T., DeLeon, I., Maslen, C., ... Nadel, L. (2010). Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2, 149-164.
- Edgin, J.O., Pennington, B.F., & Mervis, C.B. (2010). Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54 (5), 406-417.
- Eiholzer, U., Bachmann, S., & Allemann, D. (2000). Is there growth hormone deficiency in Prader-Willi Syndrome? Six arguments to support the presence of hypothalamic growth hormone deficiency in Prader-Willi syndrome, 53, 44-52.
- Ellis, A. & Young, A. (1992). *Neuropsicología cognitiva humana*. Barcelona: Masson.
- Esteba-Castillo, S., Dalmau-Bueno, A., Ribas-Vidal, N., Vilà-Alsina, M., Novell-Alsina, R., & García-Alba, J. (2013). Adaptation and validation of CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of older people with Down's Syndrome and others with intellectual disabilities) in Spanish population with intellectual disabilities. *Revista de Neurología*, 57 (08), 337-346.
- Esteba-Castillo, S., & Garcia-Alba, J. (2015). *Neuropsicología de la Discapacidad Intelectual*. En Enseñat A., Garcia A., Roig T. (Ed.). *Neuropsicología pediátrica*. Madrid: Síntesis Editorial. (en prensa).
- Esteba-Castillo, S.; Ribas, N.; Baró, M.; Novell, R. (2006). Envejecimiento saludable en personas con Síndrome de Down y demencia: necesidad de promover programas de formación y soporte a los usuarios, familias y entidades. *Revista Médica internacional sobre el Síndrome de Down*, 2, 25-29.
- Evenhuis, H. (1992). Evaluation of a screening instrument for dementia in ageing mentally retarded persons. *Journal of Intellectual Disability Research*, 36, 337-47.
- Fazeli, P. (2010). How neuroplasticity and cognitive reserve protect cognitive functioning. *Journal of Psychosocial Nursing & Mental Health Services*, 48 (4), 23-30.
- Fernández, C. (2013). Estudio longitudinal del perfil neuropsicológico de adultos con discapacidad

- intelectual con y sin síndrome de Down. Tesis doctoral. Departamento de Psicología biológica y de la Salud, Madrid.
- Fernández-Olaria, R., & Gràcia, M. (2013). Lenguaje expresivo y memoria verbal a corto plazo u operativa (working memory) en las personas con síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*, 30, 122-132.
- Ferrer, I., & Guilotta, F. (1990). Down's syndrome and Alzheimer's disease: dendritic spine counts in the hippocampus. *Acta Neuropathologica*, 79, 680-685.
- Fishler, K., & Koch, R. (1991). Mental Development in Down Syndrome Mosaicism. *American Journal of Mental Retardation*, 96 (e), 345-351.
- Flint, J., & Yale, W. (1994). *Behavioural phenotypes* (3ª edición). Oxford: Blackwell Scientific.
- Folin, M., Baiguera, S., Conconi, M., Pati, T., Grandi, C., Parnigotto, P., Nussdorfer G.G. (2003). The impact of risk factors of Alzheimer's disease in the Down syndrome. *International Journal of molecular medicine*, 11 (2), 267-270
- Folstein, M., Folstein, S., & Mc Hugh, P. (1975). Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research*, 12, 189-98.
- Frenkel, S., & Bourdin, B. (2008). Verbal, visual and spatio-sequential short-term memory: assessment of the storage capacities of children and teenagers with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53 (2), 152-160.
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy S.C., & Kenworthy, L. (2000). Behaviour rating inventory of executive function. *Child Neuropsychology*, 6 (3), 235-238.
- Gabel, S., Tarter, R., Gavalier, J., Golden, W., Hegedus, A., & Maier, B. (1986). Neuropsychological capacity of Prader Willi children: General and Specific aspects of impairment. *Applied Resesarch of Mental Retardation*, 459-466 .
- García-Alba, J., Esteba-Castillo, S., Castellanos, J., Rodríguez, E., Moldenhauer, F., Novell, R., ... González, M. Validation of the Tower of London-Drexel University 2<sup>nd</sup> test for intellectual Disability in people with Down Syndrome, (en prensa).
- García-Alba., J. & Portellano J.A. (2012). Lateralidad en síndrome de Down en edad infantil y adulta. Estudio comparativo. *Revista de Psicología y Educación*, 6, 57,68.
- García, J., Portellano, J., & Díaz, F. (2011). *Down Syndrome: Neuropsychological aspects [Síndrome de Down: Aspectos neuropsicológicos]*. Madrid: Editorial Académica Española.

- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). On behalf of the participants of the International Psychogeriatric Association Expert Conference on Mild Cognitive Impairment. Mild cognitive impairment. *Lancet*, *367* (9518).
- Geary, D. (1990). A componential analysis of an early learning deficit in mathematics. *Journal of Experimental Child Psychology*, *49*, 363-383 .
- Geary, D. (1993). Mathematical disabilities: cognitive, neuropsychological, and genetic components. *Psychological Bulletin*, *114*, 345-362 .
- Gedye, A. (1995). *Dementia Scale for Down Syndrome. Manual*. Vancouver, BC: Gedye Research and Consulting.
- George, D., & Mallery, P. (1995). *SPSS/PC+. Step by step. A simple guide and reference*. Belmont: Wadsworth Publishing.
- Gerstadt, C. L., Hong, Y. J., & Diamond, A. (1994). The relationship between cognition and action: performance of children 2–7 years old on a Stroop-like day-night test. *Cognition*, *53*, 129–53.
- Giménez-Palop, O., Giménez-Pérez, G., Mauricio D., González-Clemente, J. M., Potau, N., Berlanga, E., ... Caixàs, A. (2007). A lesser postprandial suppression of plasma ghrelin in PWS is associated with low fasting and a blunted postprandial PYY response. *Clinical Endocrinology*, *66* (2), 198-204.
- Goodglass H, Kaplan, E. (1974). *The assessment of aphasia and related disorders*. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Goldstone A, H. (2012). Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with Prader-Willi syndrome. *International Journal of obesity*, *36* (12), 1564-1570.
- Goldstone, A. H., Brynes, A., Thomas, E. L., Bell, J. D., Frost, G., & Holland, A. (2002). Resting metabolic rate, plasma leptin concentrations, leptin receptor expression, and adipose tissue measured by whole-body magnetic resonance imaging in women with Prader-Willi syndrome. *American Journal in Clinical Nutrition*, (75), 468-75.
- Goldstone, A. H., Thomas, E. L., Brynes, A. E., Bell, J. D., Frost, G., Saeed, N., y ... Bloom, S. R. (2001). Visceral adipose tissue and metabolic complications of obesity are reduced in Prader-Willi syndrome female adults: Evidence for novel influences on body fat distribution. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86* (9), 4330-4338.
- Goldstone, A., Unmehopa, U., Bloom, S., & Swaab, D. (2002). Hypothalamic NPY and agouti-related protein are increased in human illness but not in Prader-Willi syndrome and other



- obese subjects. *Journal of Clinical Endocrinologic Metabolism*, 87, 927-37.
- Greaves, N., Prince, E., Evans, D., & Charman, T. (2006). Repetitive and ritualistic behaviour in children with Prader-Willi syndrome and children with autism. *Journal of Intellectual Disability Research*, 50, 92-100.
- Green, P. (2005). *Story Recall Test*. Edmonton, CA: Green's Publishing.
- Grossman, H. (1983). *Manual on Terminology and Classification in Mental Retardation*. Washington DC: American Association on Mental Deficiency.
- Gross-Tsur, V., Maclean, W., Butler, M., Zarcone, J., & Shalev, R. (2001). Cognition, attention, and behavior in Prader-Willi syndrome. *Journal of Child Neurology*, 16, 288-290
- Grouios, G., Sakadami, N., Poderi A., & Alevriadou, A. (1999). Excess of non-right handedness among individuals with intellectual disability: experimental evidence and possible explanations. *Journal of Intellectual Disability Research*, 43 (4), 306-313.
- Guardia, J., Peña-Casanova, J., Bertrán-Serra, I., Manero, R., Meza, M., Böhm, P., ... Martí, A. (1997). Programa integrado de exploración neuropsicológica versión abreviada (II). Normalización de una puntuación global. *Neurología*, 3, 112-116.
- Höybye, C. (2007). Five-years growth hormone (GH) treatment in adults with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatrica*, 96, 410-413.
- Hagerman, R., Jackson, C., Amiri, K., Silverman, A., O'Connor, R., & Sobesky, W. Girls with Fragil X síndrome: Physical and neurocognitive status and outcome. 89, 395-400 .
- Hartley, S., Handen, B., Devenny, D., Hardison, R., Mihaila, I., Price, J., ... Christian, B.T. (2014). Cognitive functioning in relation to brain amyloid- $\beta$  in healthy adults with Down syndrome. *Brain*, 2556-63.
- Haxby, J. (1989). Neuropsychological evaluation of adults with Down's syndrome: Patterns of selective impairment in non-demented developmentally disabled adults. *Journal of Mental Deficiency Research*, 33, 193-210.
- Heller, J., Spiridigliozzi, G., & Crissman, B. (2006). Clinical trials in children with Down syndrome: issues from a cognitive research perspective. Part C. *American Journal of Medicine Genetics* 142, 187-195.
- Heller, J., Spiridigliozzi, G., Doraiswamy, P., Sullivan, J., Crissman, B., & Kishnani, P. (2004). Donepezil effects on language in children with Down syndrome: results of the first 22-week

- pilot clinical trial. Part A. *American Journal of Medical Genetics*, 130, 325-326.
- Hewitt, K.E., Carter, G., & Jancar, J. (1985). Ageing in Down's Syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 147, 58-62.
- Hinton, E. (2006). Neural representations of hunger and satiety in PWS. *International Journal of Obesity*, 30 (2), 313-321.
- Hinton, E., & Salakhutdinov, R. (2006). Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *International Journal of Obesity*, 30 (2), 313-321.
- Hodapp, R. (1997). Direct and indirect behavioral effects of different genetic disorders of mental retardation. *American Journal of Mental Retardation*, 102, 67-79.
- Hodapp, R., & Dykens, E. (2005). Measuring behavior in genetic disorders of mental retardation. *Mental Retardation Developmental Disability Research Review*, 11, 340-46.
- Hodapp, R., & Dykens, E. (2001). Strengthening behavioral research on genetic mental retardation syndromes. *American Journal of Mental Retardation*, 106, 4-15.
- Hodapp, R., Dykens, E., & Masino, L. (1997). Families of children with Prader-Willi Syndrome: Stress support and relation to child characteristics. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 27, 11-24.
- Holland, A., Hon, J., Huppert, F., & Stevens, F. (2000). Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *Journal of Intellectual Disability Research*, 44 (2), 138-146.
- Holland, A., Hon, J., Hupper, F., Stevens, F. & Watson, P. (1998). Population-based study of the prevalence and presentations of dementia in adults with Down's Syndrome. *British Journal of Psychiatry*, 172, 493-498 .
- Holland, A., Treasure, J., Coskeran, P., & Dallow, J. (1995). Characteristics of the eating disorder in Prader-Willi syndrome: implications for treatment. *Journal of intellectual disability research*, 39 (5), 373-381.
- Holland, A., Webb, T., Butler, J., Clarke, D., & Boer, H. (2004). Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 172-187.
- Holland, A., Whittington, J., & Hinton, E. (2003). The paradox of Prader- Willi syndrome: a genetic model of starvation. *Lancet* , 362, 989-991.

- Holm, V.A. (1981). The diagnosis of Prader-Willi syndrome. En Holm, V. A., Sulzbacher, S. & Pipes, P. (Eds.), *Prader- Willi syndrome* (pp. 24-40). Baltimore: University Park Press.
- Holm, V.A., Cassidy, S.B., Butler, M.G., Hanchett, J.M., Greenswag, L.R., Whitman, B.Y., Greenberg, F. (1993). Prader – Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*, *91*, 398-402.
- Holsen, L., Zarcone, J., Brooks, W., Butler, M., Thompson, T., Ahluwalia, J., ... Savage, C. R. (2006). Neural mechanisms underlying hyperphagia in Prader-Willi syndrome. *Obesity (Silver Spring)*, *14* (6), 1028-37.
- Honea, R., Holsen, L., Lepping, R., Perea, R., Butler, M., Brooks, W., Savage, C. R. (2012). The neuroanatomy of genetic subtype differences in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *159*, 243-53.
- Iannello, R., Crack, P., de Haan, J., & Kola, I. (1999). Oxidative stress and neural dysfunction in Down syndrome. *Journal of Neural Transmission. Supplementum*, *57*, 257-267.
- Janicki M.P., Knoex L.A. & Jacobson J.W. (1985). *Planning for an older developmentally disabled population*. En: Janicki M.P. & Wisniweski H.M. (Eds.), *Aging and developmental disabilities Issues and approaches* (pp. 143-59). Baltimore: Paul H. Bookes.
- Jarrold, C., Baddeley, A.D., & Phillips, C. (2002). Verbal short-term memory in Down syndrome: a problem of memory, audition or speech? *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *45* (3), 531-544.
- Jarrold, C., Purser, H., & Brock, J. (2006). Short-term memory in Down syndrome. En Alloway, T., & Gathercole, S. (Eds.), *Working memory and neurodevelopmental disorders* (pp. 239-266). Hove: Psychology Press.
- Jauregi, J., Arias, C., Vegas, O., Alén, F., Martinez, S. P., Copet, P., & Thuilleaux, D. (2007). A neuropsychological assessment of frontal cognitive functions in Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, *51*, 350-365.
- Jiménez-Jiménez, F., De Bustos, F., Gasalla, T., & Ortí-Pareja, M. (1996). Estrés oxidativo y sistema nervioso central. *Neurología*, *11* (3), 13-22.
- Johansson, P. E., & Terenius, O. (2002). Development of an instrument for early detection of dementia in people with Down syndrome. *Journal of Intellectual and Developmental Disability*, *27* (4), 325–345.
- Joongkyu, P., & Kwang, C. (2013). New Perspectives of Dyrk1A Role in Neurogenesis and

- Neuropathologic Features of Down Syndrome: Ts65Dn, Ts1Cje y TsRhr. *Experimental Neurobiology*, 22 (4), 244–248.
- Jozsvai, E., Kartakis, P., & Collings, A. (2002). Neuropsychological test battery to detect dementia in Down syndrome. *Journal on Developmental Disabilities*, 9, 27–34.
- Karmiloff-Smith, A. (2003). Spatial representation and attention in toddlers with Williams syndrome and Down syndrome. *Neuropsychologia*, 41, 1037–46.
- Kaufman, A. S., & Kaufman, N. L. (1990). *Kaufman Brief Intelligence Test*. Circle Pines, Mn: American Guidance Service.
- Kaufman, A. S., & Kaufman, N. L. (2004). *Kaufman Brief Intelligence Test. Second edition*. Circle Pines, Mn: American Guidance Service.
- Kaufman, A.S, & Kaufman, N. L. (1983). *Kaufman Assessment Battery for Children. Interpretative Manual*. Circle Pines, Mn: American Guidance Service.
- Kaufmann, W., Capone, G., Clarke, M., & Budimirovic, D. (2008). Autism in genetic intellectual disability. *In Autism*, 81-108.
- Key, A.P., Jones, D., & Dykens, E. M. (2013). Social and emotional processing in Prader-Willi syndrome: genetic subtype differences. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 5 (1):7. doi:10.1186/1866-1955-5-7.
- Kim, S., Jin, D., Cho, S., Kim, J., Hong, S., Paik, K., ... Choe, Y.H. (2006). Regional cerebral glucose metabolic abnormality in Prader-Willi syndrome: A 18F-FDG PET study under sedation. *Journal of Nuclear Medicine*, 47 (7), 1088-92.
- Kirk, S., McCarthy, J., & Kirk, W. (1968). *Illinois Test os Psycholinguistic Abilities - ITPA*. Urbana: Board of Trustees of the University of Illinois Press.
- Koenig, K., Klin, A., & Shultz, R. (2004). Deficits in social attribution ability in Prader-Willi syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, 573-582 .
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S. (1998). *A developmental neuropsychological assessment*. Sant Antonio. Chicago: The Psychological corporation. Harcourt Brace & Company.
- Krikorian, R., Bartok, J., & Gay, N. (1994). Tower of London procedure: A standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 840-850.
- Krinsky-McHale, S., Devenny, D., & Kittler, P. (2008). Selective Attention Deficits Associated with Mild Cognitive Impairment and Early Stage Alzheimer's Disease in Adults With Down

- Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 113 (5), 369–386.
- Krinsky-McHale, S., Devenny, D., & Silverman, W. (2002). Changes in explicit memory associated with early dementia in adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 46 (3), 198-208.
- Krinsky-McHale, S., Kittler, P., Silverman, W., & Devenny, D. (2007). Visuo-spatial working memory decline associated with mild cognitive impairment and DAT. *40th annual Gatlinburg Conference on Research and Theory in Mental Retardation and Developmental Disabilities*. Annapolis.
- Kyu, D. (2011). Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader-Willi syndrome. *Korean Journal Pediatrics*, 54 (2), 55-63 .
- Lagran, M. D. (2008). El envejecimiento en el síndrome de Down: Dyrk1A como gen candidato para el declive cognitivo. *Revista Médica Internacional sobre Síndrome de Down*, 12, 34-40.
- Lai, W. (1989). A prospective study of Alzheimer disease in Down Syndrome. *Archives of Neurology*, 46 (8), 849-853.
- Lanfranchi, S., Cornoldi, C., & Vianello, R. (2004). Verbal and Visuospatial Working Memory Deficits in Children with Down Syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 109, 456–66.
- Lanfranchi, S., Jerman, O., Dai, E., Alberti, A., & Vianello, R. (2010). Executive function in Down Syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54 (4), 308-319.
- Leconte, P. & Fagard, J. (2006). Lateral Preference in Children with intellectual Deficiency of Idiopathic Origin. *Developmental Psychobiology*, 48 (6), 492-500.
- Lejuez, C., Read, J., Kahler, C., Richards, J., Ramsey, S., Stuart, G., y ... Brown, R.A. (2002). Evaluation of a behavioral measure of risk taking: the Balloon Analogue Risk Task (BART). *Journal of Experimental Psychology: Applied* , 8, 75-84.
- Levy, R. (1994). On behalf of the Aging-Associated Cognitive Decline Working Party. *International Psychogeriatrics* , 6, 63-68.
- Lezak, M. D., (1995). *Neuropsychological Assessment (3rd ed.)*. New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., (1983). *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment (4th ed.)*. New York: Oxford University Press.

- Lima, S., Sousa, C., Bender das-Chagas, R., Alchieri, J., Silva, R., & Albuquerque, F. (2009). Síndrome de Down; estudo exploratorio da memoria no contexto de escolaridade. *Ciências & Cognição, 14* (2), 35-46.
- Lindgren, A., Barkeling, B., Hägg, A., Ritzén, E., Marcus, C., & Rössner, S. (2000). Eating behaviour in Prader-Willi syndrome, normal weight and obese control groups. *Journal of Pediatric, 137*, 50-55.
- Liston, C., Watts, R., Tottenham, N., Davidson, M. C., Niogi, S., Ulug, A.M., & Casey, B. J. (2006). Frontostriatal microstructure modulates efficient recruitment of cognitive control. *Cerebral Cortex, 16*, 553-60.
- Lluent, R., Peña-Casanova, J., & Böhm, P. (2003). Versión catalana de los subtests verbales del Test Barcelona. *Neurologí, 17*, 124-131.
- Lo, S. T., Collin, P. J., & Hokken-Koelega, A. C. (2015). Psychiatric disorders in children with Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A, 167* (5):983-91.
- Lo, S., Siemensma, E., Collin, P., & Hokken-Koelega, A. (2013). Impaired theory of mind and symptoms of autism spectrum disorder in children with Prader-Willi syndrome. *Research Developmental Disability, 34*, 2764-2773.
- López O., Becker, J.T., Somsak, D., Dew, M.A., DeKosky, S.T. (1994). Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable Alzheimer's disease. *European Neurology, 34*, 277-282.
- Lowe, C., & Rabbitt, P. (1998). Test/re-test reliability of the CANTAB and ISPOCD neuropsychological batteries: theoretical and practical issues. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. International Study of Post-operative Cognitive Function. *Neuropsychologia, 36*, 915-923.
- Lucignani, G., Panzacchi, A., Bosio, L., Moresco, R., Ravasi, L., Coppa, I., ... Fazio, F. (2004). GABAA receptor abnormalities in Prader-Willi syndrome assessed with positron emission tomography and 11Cflumazenil. *Neuroimage, 22* (1), 22-28.
- Luckasson, R., Borthwick-Duffy, S., Buntinx, W., Coulter, D., Craig, E., Reeve, A., ... Tasse, M. J. (2002). *Mental retardation: Definition, classification, and systems of supports* (10th ed.). Washington DC: American Association on Mental Retardation.
- Lukoshe, A., Hokken-Koelega, A., van der Lugt, A., & White, T. (2014). Reduced Cortical Complexity in children with Prader-Willi syndrome and its association with cognitive impairment and developmental delay. *Online PLoS one, 9*(9).

- Lukoshe, A., White, T., Schmid, M. N., van der Lugt, A., & Hokken-Koelaga, A. C. (2013). Divergent structural brain abnormalities between different genetic subtypes of children with Prader-Willi syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 22, 5(1):31 doi: 10.1186/1866-1955-5-31.
- López-Higes, R., Rubio-Valdehita, S., Prados, J., & Galindo, M. (2013). Reserva cognitiva y habilidades lingüísticas en mayores sanos. *Revista de Neurología*, 57, 97-102.
- Lupi, M. (1987). Some considerations in the education and management of the child with Prader-Willi syndrome in the special education classroom. *Techniques* 3, 230-235 .
- Luria, A. (1973). *Osnovu neiropsijologii (Fundamentos de la Neuropsicología)*. Moscú: Ediciones de la Universidad de Moscú
- Mandal, M. K., Pandey, G., Das, C.T. & Bryden, M. P. (1998). Handedness in mental retardation. *Laterality*, 3 (3), 221-225.
- Mann, D. (1988). Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Histopathology* , 13 (2), 125-137.
- Mann, D., & Esiri, M. (1989). The pattern of acquisition of plaques and tangles in the brains of patients under 50 years of age with Down's síndrome. *Journal of the Neurological Sciences*, 2 (3), 169–179.
- Mann, D., Yates, P., & Marcyniuk, B. (1986). The nucleus basalis of Meynert in multi-infarct (vascular) dementia. *Acta neuropathologica* , 71 (3-4), 332-337.
- Mann, D., Yates, P., Marcyniuk, B., & Ravindra, C. (1987). Loss of neurones from cortical and subcortical areas in Down's syndrome patients at middle age. Quantitative comparisons with younger Down's patients and patients with Alzheimer's disease. *Journal of Neurlogical Science*, 80, 79-89 .
- Margallo-Lana, M., Ballard, C., Morris, C., Kay, D., & Tyrer, S. (2003). Cognitive decline in Down syndrome. *Archives of Neurology*, 60, 1024.
- Martin, N., & Saffran, E. (1997). Language and auditory-verbal short term memory impairments: Evidence for common underlying processes. *Cognitive Neuropsychology*, 14 (5), 641-682.
- Martin, R. (2005). Components of short-term memory and their relation to language processing: evidence from neuropsychology and neuroimaging. *Current Directions in Psychological Science*, 14, 204-208
- Martínez, J., Peña-Casanova, J., & Guardia, J. (1996). Validación de las subpruebas del Test

- Barcelona relacionadas con subtests de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos. *Neuropsychologia Latina*, 2, 10-14.
- Martínez, S. (2011). Bases neurobiológicas del desarrollo y maduración cerebral en personas con síndrome de Down. *X Jornadas Internacionales sobre el Síndrome de Down*.
- Martínez-Leal, R., Salvador-Carulla, L., & Linehan, C., Walsh, P., Weber, G., Van Hove G., ... Kerr, M. (2011). The impact of living arrangements and desinstitutionalisation in the health status of persons with intellectual disability in Europe. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55 (9), 858-872.
- Martínez-Cué, C., Rueda, N., & Beledo, J. (2007). Efectos de fármacos sobre la conducta y el aprendizaje del ratón Ts65Dn, un modelo de síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down: Revista española de investigación e información sobre el Síndrome de Down*, (95), 148-157.
- Masi, G., Favilla, L., & Mucci, M. (2000). Generalised anxiety disorder in adolescents and young adults with mental retardation. *Psychiatry*, 63, 56-64.
- Masson, J., Dagnan, D., & Evans, J. (2010). Adaptation and validation of the Tower of London test of planning and problem solving in people with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54, 457-467.
- Matson, J., Smirolfo, B., Hamilton, M., & Baglio, C. (1997). Do anxiety disorders exist in persons with severe and profound mental retardation? *Research in Developmental Disabilities*, 18, 39-44.
- McEvoy, R.E., Rogers, S.J., & Pennington, B.F. (1993). Executive function and social communication deficits in young autistic children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 34, 563-78.
- Menghini, D., Costanzo, F., & Vicari, S. (2011). Relationship between brain and cognitive processes in Down syndrome. *Behavior Genetics*, 41 (3), 381-393.
- Mervis, C., Kistler, D., John, A., & Morris, C. (2012). Longitudinal Assessment of Intellectual Abilities of Children with Williams Syndrome: Multilevel Modeling of Performance on the Kaufman Brief Intelligence Test-2. *American Journal of Intellectual Development Disability*, 117 (2), 134-155.
- Meyes, J.E., Meyers, K.R. (1992). Rey Complex Figure test under four different administration procedures. *The Clinical Neuropsychologist*, 9, 63-67.
- Miatton, M., Wolters, M., Lannoo, E., & Vingerhoets, G. (2004). Updated and extended Flemish



- normative data of commonly used neuropsychological tests. *Psychologica Belgica*, 44 (3), 189-216
- Miller, G.A., & Chapman J.P. (2001). Misunderstanding Analysis of Covariance. *Journal of Abnormal Psychology*, 110 (1), 40-48.
- Miller, J.F. (1987). Language and Communication Characteristics of Children with Down Syndrome. En Pueschel, S., Lingey, C. & Rynders, J. (Eds.), *New Perspectives in Down Syndrome*. Baltimore: Paul H. Brookes Publishing Company.
- Miller, J. F. (1988). The development asynchrony of language development in children of Down syndrome. En Nadel, L. (Ed.), *The psychobiology of Down syndrome* (pp 167-198). Cambridge: MIT Press.
- Miller, J. L., James, G. A., Goldstone, A. P., Couch, J. A., He, G., Driscoll, D. J., Liu, Y. (2007). Enhanced activation of reward mediating prefrontal regions in response to food stimuli in Prader-Willi syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78 (6), 615-619.
- Miller, J. L., Lynn, C. H., Driscoll, D. C., Goldstone, A. P., Gold, J-A., Kimonis, V., ... Driscoll, J.D. (2011). Nutritional phases in Prader-Willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 155 A, 1040-1049.
- Milner, K., Craig, E., & Thompston, R. E. (2005). Prader-Willi syndrome: intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 46, 1089-1096.
- Mitrushina, M., Boone K.B., Rasan, J., & D'Elia, L.F. (2005). *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment* (2nd ed.). New York: Oxford University Press.
- Mogul, H., Lee, P., & Whitman, B. (2008). Growth hormone treatment of adults with Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency improves lean body mass, fractional body fat, and serum triiodothyronine without glucose impairment: results from the US multi-center trial. *Journal of Clinical Endocrinologic Metabolism*, 93, 1238– 1245.
- Montero, D. (1993). Evaluación de la conducta adaptativa en personas con discapacidades. Adaptación y validación del ICAP (Inventario para la planificación de Servicios y Programación individual) (3ª ed.). Bilbao: Instituto de Ciencias de la Educación, Universidad de Deusto. Ediciones Mensajero.
- Moreira, M., El-Hani, C., & Gusmão, F. (2000). Down syndrome and its pathogenesis: considerations about genetic determinism. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 22 (2), 96-99.

- Mullins, D., Daly, E., Simmons, A., Beacher, F., Foy, CM., Lovestones, S., ... Murphy, D. (2003). Dementia in Down's syndrome: an MRI comparison with Alzheimer's disease in the general population. *Neurodevelopmental Disorders*, 5 (19), 354-360.
- Mullins, O., & Sheu, E. (2013). *Structures and dynamics of asphaltenes*. Springer Science & Business Media
- Nadel, L. (2010). Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2, 149-164.
- Nagai, T., Obata, K., Tonoki, H., Temma, S., Murakami, N., Katada, Y., ...Nilkawa, N. (2005). Cause of sudden, unexpected death of Prader-Willi syndrome patients with or without growth hormone treatment. *American Journal of Medical Genetics*, 36, 45-48.
- Navon, D. (1977). Forest before trees: The precedence of global features in visual perception. *Cognitive Psychology*, 9, 353-383.
- Nelson, H. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*, 12, 313-324.
- Nieuwenhuis, R. (2009). Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Reserach Development Disabilities*, 30, 827-38.
- Nihira, K. (1999). Adaptative Behavior Scale-Residential and Community (ABS-RC:2). Adaptive behavior an historical overview. En Schalock (Ed.), Quality of life (Vol. II). Application to persons with disabilities (pp. 15-42). Washington DC: American Association on Mental Retardation.
- Nihira, K., Leland, H., & Lambert, N. (1993). *Adaptative Behavior Scale-Residential and Community (ABS-RC:2)*. Texas: Pro-ed Austin.
- Numminen, H., Service, E., Ahonen, T., & Ruoppila, I. (2001). Working memory and everyday cognition in adult persons with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 45, 157-168
- O'Bryant, S.E., O'Jile, J.R., & McCaffrey, R. (2004). Reporting of demographic variables in Neuropsychological research: Trends in the current literature. *The Clinical Neuropsychology*, 18, 229-233.
- O'Keefe, F.M., Murray, B., Coen, R.F., Dockree D., M., Bellgrove M.A., Garavan H. (2007). Loss of insgiht in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain*, 130 , 753-764.

- Oliver, C., Crayton, L., Holland, A., Hall, S., & Bradbury, J. (1998). A four year prospective study of age-related cognitive change in adults with Down's syndrome. *Psychological Medicine*, *28*, 1365-77.
- Olson, L. E., Roper, R. J., Sengstaken, C. L., Peterson, E. A., Aquino, V., Galdzicki, Z., ... Reeves, R.H. (2007). Trisomy for the Down syndrome 'critical region' is necessary but not sufficient for brain phenotypes of trisomic mice. *Human Molecular Genetics*, *16*, 774-782.
- Osterrieth, P. (1994). Le test de copie d'une figure complexe. *Archives of Psychologie*, *30*, 206-356.
- Palomo, R., Casals-Coll, M., Sánchez-Benavides, G., Quintana, M., Manero, R.M., Rognoni, T., ... Peña-Casanova (2013). Estudios normativos españoles en población adulta joven ( proyecto NEURONORMA): normas para las pruebas Rey-Osterrieth Complex Figure (copia y memoria) y Free and Cued Selective Reminding Test. *Neurología*, *28* (4), 226-235.
- Palmer, K., Backman, L., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2003). Detection of Alzheimer's disease and dementia in the preclinical phase: Population based cohort study. *British Medical Journal*, *21*, 100 (34), 2606-2608.
- Paradís, M., Libben, G. (1987). *The assessment of Bilingual Aphasia*. Mahwah, NJ: LEA Aphasia bilingual test.
- Park, J., & Chung, K. (2013). New Perspectives of Dyrk1A Role in Neurogenesis and Neuropathologic Features of Down Syndrome. *Experimental Neurobiology*, *22* (4), 244-248.
- Park, J., Oh, Y., & Chung, K. (2009). Two key genes closely implicated with the neuropathological characteristics in Down syndrome: DYRK1A and RCAN1. *BMB Reports*, *42*, 6-15.
- Pennington, B. F. (1991). *Diagnosing learning disorders: A neurological framework*. New York: Guilford Press.
- Pennington, B. F., Moon, J., Edgin, J., Stedron, J., & Nadel, L. (2003). The neuropsychology of Down syndrome: evidence for hippocampal dysfunction. *Children Development*, *74*, 75-93.
- Peña-Casanova, J. (1986). *Programa integrado de exploración neuropsicológica computerizada. PIENC*. (Tesis Doctoral, Universidad de Navarra, Pamplona).
- Peña-Casanova, J. (1990). *Integrated program of neuropsychologic examination. Manual [Programa integrado en la exploración neuropsicológica. Manual]*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (2005). *Integrated program of neuropsychologic examination. Revised-Barcelona Test [Programa integrado de exploración neuropsicológica. Test Barcelona-*

- Revisado]. Manual. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (1991). Programa integrado de exploración neuropsicológica – Test Barcelona: bases teóricas, objetivos y contenidos. *Revista de Logopedia, Fonología y Audiología*, 2 (2), 66-79.
- Peña-Casanova, J., Blesa, R., Aguilar, M., Gramunt-Fombuena, N., Gómez-Ansón, B., Oliva, R., ... Sol, J.M. (2009a). Spanish multicenter normative studies (NEURONORMA project): Methods and sample characteristics. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24 (4), 307-319.
- Peña-Casanova, J., Guardia, J., Bertrán-Serra, I., Manero, R., & Jarne, A. (1997). Versión abreviada del test Barcelona (I): subtests y perfiles normales. *Neurología*, 3, 100-111.
- Peña-Casanova, J., Juncadella, M., & Sabidó, F. (1983). Introducción a los síndromes de deterioro neuropsicológico. En Peña, J., & Barraquer, L. *Neuropsicología*. Barcelona: Toray.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., ... Blesa, R. (2009 b). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24, 395-411.
- Peña-Casanova, J., Quiñones-Úbeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J., ... Blesa, R. (2009 c). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuospatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24 (4), 321-341.
- Petersen, R. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256 (3), 183-194.
- Petersen, R. C, Doody, R., Kurz, A., Mohs, R.C., Morris, J.C., Rabins P.V., ... Winblad, B. (2002). Current concepts in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology*, 58 (12), 1985-1992.
- Pinter, J., Brown, W., Eliez, S., Schmitt, J., Capone, G., & Reiss, A. (2001). Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: a high-resolution MRI study. *Neurology*, 56 (7), 972-974.
- Portellano, J., Mateos, R., & Martínez, R. (2000). *Cuestionario de Madurez Neuropsicológica Infantil (CUMANIN)*. Madrid: TEA Ediciones
- Puedo, R. & Vendrell, P. (2002). Neuropsicología de la parálisis cerebral. *Review of Neurology*, 34, 1080-1087.
- Quintana, M., Guàrdia, J., Sánchez-Benavides, G., Aguilar, M., Molinuevo, J., Robles, A., ... Peña-

- Casanova, J. (2011). Using artificial neural networks in clinical neuropsychology: High performance in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1, 14, 144-157.
- Quintana, M., Peña-Casanova, J., Sánchez-Benavides, G., Langohr, K., Manero, R., Aguilar, M., ... Blesa, R. (2011). Norms for the abbreviated Barcelona Test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 144-157.
- Raggio, D., Scattone, D., & May, W. (2010). Relationship of the Kaufman Brief Intelligence Test-Second Edition and the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence in children referred for ADHD. *Psychological Reports*, 106 (2), 513-518.
- Rao, H., Korczykowski, M., Pluta, J., Hoang, A., & Detre, J. (2008). An fMRI Study of the Balloon Analog Risk Task (BART). *Neuroimage*, 42, 902-910
- Reisberg, B., Ferris, S.H., de Leon, M.J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 139, 1136-1139.
- Reiss, S., & Szyzsko, J. (1983). Diagnostic overshadowing and professional experience with mentally retarded persons. *American Journal of Mental Deficiency*, 87, 396-402.
- Reissner, C., Klose, R., Fairless, M., & Missler, M. (2008). Mutational analysis of the neurexin/neuroligin complex reveals essential and regulatory components. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 15124-15129.
- Reitan, R. (1979). Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children. Tucson, AZ: Reitan Neuropsychological Laboratories.
- Reus, L., Zwarts, M., van Vlimmeren, L., Willemsen, M., Otten, B., & Nijhuis-van der Sanden, M. (2011). Motor problems in Prader-Willi syndrome: a systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35, 956-969.
- Rhodes, S. M., Riby, D. M., Matthews, K., & Coghill, D. R. (2011). Attention deficit/hyperactivity disorder and Williams syndrome: Shared behavioral and neuropsychological profiles. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33, 147-156
- Rizzolatti, G., Fabbri-destro, M. (2008). The mirror system and its role in social cognition. *Current Opinión Neurobiology*, 2, 179-184.
- Rizzolati, G., Fadiga, L., Gallese, V., Fogassi, L. (1996). Promotor cortex and the recognition of motor actions. *Cognition and Brain Research*, 2, 131-141.

- Robbins, T., & Sahakian, B. (1996). Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. Obtenido de Cambridge Cognition: <http://www.cambridgecognition.com/technology>.
- Robles, A., Del Ser, T., Alom, J., & Peña-Casanova, J. (2002). Grupo Asesor del Grupo de Neurología de la Conducta y Demencias de la Sociedad Española de Neurología. *Neurología*, 17, 17-32.
- Roces, C. (2008). Evaluación y diagnóstico. En Rocés, C., *Discapacidad intelectual* (pp. 51-67). Oviedo: Universidad de Oviedo.
- Rodríguez, M., & Sánchez, J. (2004). Reserva cognitiva y demencia. *Anales de psicología*, 20 (2), 175-186.
- Roelofs, R. L., Visser, E. M., Berger, H. J. C., Prins, J. B., Van Schrojenstein Lantman-De Valk, H. M. J., & Teunisse, J. P. (2015). Executive functioning in individuals with intellectual disabilities and autism spectrum disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*, 59, 125-137.
- Roid, G. (2003). *Stanford–Binet intelligence scales (5th ed.)*. Itasca, IL : Riverside Publishing.
- Roid, G., Pomplun, M., & Koch, C. (1999). *Leiter International Performance Scale (3rd ed. Leiter-3)*. Austin : Proedinc.
- Rondal, J. (1986). Le developpement du langage chez l'enfant trisomique 21. Bruxelles: Pierre Madarga.
- Rondal, J. (2006). Dificultades del lenguaje en el síndrome de Down: Perspectiva a lo largo de la vida y principios de intervención. *Revista Síndrome de Down*, 23, 120-128.
- Rondal, J. (1990). La interacción adulto-niño y la construcción del lenguaje. México: Trillas.
- Roof, E., Stone, W., MacLaeaan, W., Feurer, I., Thompson, T., & Butler, M. (2000). Intellectual characteristics of Prader-Willi syndrome; comparison of genetic subtype. *Journal of Intellectual Disability Research*, 10, 25-30 .
- Rosner, B., Hodapp, R., Fidler, D., Sagun, J., & Dykens, E. M. (2004). Social competence in persons with Prader–Willi, Williams and Down syndromes. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 17, 209-217.
- Roy, E., & Square, P. (1985). Common considerations in the study of limb, verbal and oral apraxia. En Roy, E., *Advances in Psychology (Vol.23)*. *Neuropsychological studies of apraxia and related disorders*. (pp. 111-161). Amsterdam: North Holland.
- Runte, M., Varon, R., Horn, D., Horsthemke, B., & Buiting, K. (2005). Exclusion of the C/D box snoRNA gene cluster HBII-52 from a major role in Prader-Willi syndrome. *Human Genetics*,

116, 228-30.

- Sago, H., Carlson, E. J., Smith, D. J., Kilbridge, J., Rubin, E. M, Mobley, W., .... Huang, T.T. (1998). Ts1Cje, a partial trisomy 16 mouse model for Down syndrome, exhibits learning and behavioral abnormalities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 6256–6261.
- Sahoo, T., del Gaudio, D., German, J., Shinawi, M., Peters, S., & Person, R. E. (2008). Prader-Willi phenotype caused by paternal deficiency for the HBII- 85 C/D box small nucleolar RNA cluster. *Nature of Genetics* , 40, 719-721.
- Saunders, N. L., & Summers, M. J. (2010). Attention and working memory deficits in mild cognitive impairment. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 32, 350–357.
- Schrander-Stumpel, C., Curfs, L., Sastrowijoto, P., Cassidy, S., Schrander, J., & Fryns, J. (2004). Prader-Willi syndrome: causes of death in an international series of 27 cases. *American Journal of Medical Genetics*, 124, 333-338 .
- Schulze, A., Mogensen, H., Hamborg-Petersen, B., Graem, N., Ostergaard, J., & Brondum-Nielsen, K. (2001 ). Fertility in Prader-Willi syndrome: a case report with Angelman syndrome in the offspring. *Acta Paediatrica*, 90, 455-459.
- Selkoe, D. (2001). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiological reviews*, 81 (2), 741-766.
- Sellinger, M., Dykens, E., & Hodapp, R. (2006). Leisure activities of individuals with Prader – Willi, Williams and Down syndromes. *Journal of Developmental and Phsysical disabilities*, 18, 59-71 .
- Semenza, C., Pignatti, R., & Bertella, L. (2008). Genetics and mathematics: evidence from Prader-Willi syndrome. *Neuropsychologia*, 46, 206-212
- Seung, H., & Chapman, R. (2000). Digit span in individuals with Down syndrome and in typically developing children: temporal aspects. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*, 43, 609-620.
- Shapira, N., Lessig, M., He, A., James, G., Driscoll, D., & Liu, Y. (2005). Satiety dysfunction in Prader-Willi syndrome demonstrated by fMRI. *Journal od Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76 (2), 260-262.
- Shu, S., Chien, S., Wu, Y., Tsai, P., & Yih, J. (2007). Anthropometric and intelectual evaluation of individuals with Prader-Willi syndrome. *Journal of Formosan Medical Association*, 106, 5109-5126 .

- Siarey, R., Villar, A., Epstein, C., & Galdzicki, Z. (2005). Abnormal synaptic plasticity in the Ts1Cje segmental trisomy 16 mouse model of Down syndrome. *Neuropharmacology*, *49*, 122–128.
- Siemensma, E., Tummers-deLind van Wijngaarden, R., Festen, D.A., Troeman, Z.C., van Alfen-van de Velden A. A., Otten, B.J., ... Hokken-Koelega A.C. (2012). Beneficial effects of growth hormone treatment on cognition in children with Prader-Willi syndrome; a randomized controlled trial and longitudinal study. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *97*, 2307-2314.
- Silverman, W., Zigman, W., Kim, H., Krinsky-McHale, S., & Wisniewski, H. (1998). Aging and dementia among adults with mental retardation and Down syndrome. *Topics in Geriatric Rehabilitation*, *13* (3), 49-64.
- Simon, T. (2010). Rewards and Challenges of Cognitive Neuroscience Studies of Persons With Intellectual and Developmental Disabilities. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, *115* (2), 79-82. .
- Sinnema, M., Boer, H., Collin, P., Maaskant, M., van Roozendaal, K., Schrande-Stumpel, C., ... Curfs, L.M. (2011). Psychiatric illness in a cohort of adults with Prader-Willi syndrome. *Research of Developmental Disability*, *32*, 1729-1735.
- Smith, A., Purmann, C., Walters, R., Ellis, R., Holder, S., & Van Haelst, M. (2009). A deletion of the HBII-85 class of small nucleolar RNAs (snoRNAs) is associated with hyperphagia, obesity and hypogonadism. *Human Molecular Genetics*, *18*, 3257-65.
- Śmigielska-Kuzia, J., Boćkowski, L., Sobaniec, W., Sendrowski, K., Olchowik, B., & Cholewa, M. (2011). A volumetric magnetic resonance imaging study of brain structures in children with Down syndrome. *Neurologia i neurochirurgia polska*, *45* (4), 363-369.
- Smith, L., Barker, E., Mailick, M., Abbeduto, L., & Greenberg, S. (2012). Behavioural Phenotype of Fragile X Syndrome in Adolescence and Adulthood. *American Journal on intellectual and developmental disability*, *117* (1), 1-17.
- Smith, P., Need, A., Cirulli, E., Chiba-Falek, O., & Attix, D. (2013). A comparison of the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) with “traditional” neuropsychological testing instruments. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *35* (3), 319-328.
- Soni, S., Whittington, J., Holland, A., Webb, T., Maina, E. N., Boer, H., Clarke, D. (2007). The course and outcome of psychiatric illness in people with Prader-Willi syndrome: implications for management and treatment. *Journal of Intellectual Disability Research*, *51*, 427-432.



- Soo-Jeong, K., Miller J.L., Kuipers, J.P., German, J.R., Beaudet, A.L., Sahoo, T., Driscoll, D.J. (2012). Unique and atypical deletions in Prader-Willi syndrome reveal distinct phenotypes. *European Journal of Human Genetics*, 20 (3), 283-290.
- Soto-Añari, M., Flores-Valdivia, G., & Fernández-Guinea, S. (2013). Nivel de lectura como medida de reserva cognitiva en adultos mayores. *Revista de Neurología*, 56, 79-85.
- Spinnler, H., & Tognoni, G. (1987). Standardizzazione e taratura italiana di test neuropsicologici. *The Italian Journal of Neurological Sciences. Supplementum* (8), 1-10.
- State, M., & Dykens, E. (2000). Genetics of childhood disorders. Prader-Willi syndrome: genes, brain, and behavior. *Journal of American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 797-800 .
- Stephenson, J. (1980). Prader-Willi syndrome: neonatal presentation and later development. *Developmental medicine and child neurology*, 22, 792-795.
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47, 2015-2028.
- Strauss, E., Sherman, E. M., & Spreen, O. (2006). *A compendium of Neuropsychological Test. Administration, norms, and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Strub, R., & Black, F. ( 1977). *The mental status examination in neurology*. Filadelfia: FA Davis Company .
- Swaab, D. F. , Purba, J., & Hofman, M. (1995). Alterations in the hypothalamic paraventricular nucleus and its oxytocin neurons (putative satiety cells) in Prader-Willi syndrome: a study of five cases. *Journal of Clinical Endocrinological Metabolsim*, 80 (2), 573-579.
- Tasset, I., Sánchez, F., & Túnez, I. (2009). Bases moleculares de la enfermedad de Huntington: papel del estrés oxidativo. *Revista de Neurología*, 49, 424-429.
- Teipel, S., & Hampel, H. (2006). Neuroanatomy of Down syndrome in vivo: a model of preclinical Alzheimer's disease. *Behavior genetics*, 36 (3), 405-415.
- Thompson, J. B. (2004). *Supports Intensity Scale user's manual*. Washington, DC: AAMR.
- Torrado, M., Araoz, V., & Baialardo, E. (2007). Clinical-etiological correlation in children with Prader-Willi syndrome: an interdisciplinary study. *American Journal of Medical Genetics*, 143, 460-468 .
- Tyson, P. J., Laws, K. R., Roberts, K. H., & Mortimer, A. M. (2005). A longitudinal analysis of memory in patients with schizophrenia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*,

- 27, 718–734.
- Urv, T., Krinsky-McHale, S., Zigman, W., & Silverman, W. (2007). Mild cognitive impairment and maladaptive behaviors in aging adults with Down syndrome. *40th annual Gatlinburg Conference on Research and Theory in Mental Retardation and Developmental Disabilities*. Annapolis.
- Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *17* (3), 179-187.
- Verdine, B., Troseth, G., Hodapp, R., & Dykens, E. (2008). Strategies and correlates of jigsaw puzzle and visuospatial performance by persons with Prader-Willi syndrome. *American Journal of Mental Retardation*, *113*, 343-355.
- Vicari, S. (2004). Memory development and intellectual disabilities. *Acta Paediatrica*, *93*, 60-63.
- Vicari, S., & Carlesimo, G. (2006). Short-term memory deficits are not uniform in Down and Williams syndromes. *Neuropsychological Review*, *16*, 87-94 .
- Vicari, S., Bellucci, S., & Carlesimo, G. (2005). Visual and spatial long-term memory: differential pattern of impairments in Williams and Down syndromes. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *47*, 305–311
- Villa, M. A., (1995). *Adaptaciones del Test Barcelona para su aplicación en México*. Tesis de Maestría. México: Universidad Nacional Autónoma de México.
- Vicari, S., Bellucci, S., & Carlesimo, G. (2000). Implicit and explicit memory: a functional dissociation in persons with Down syndrome. *Neuropsychologia*, *38*, 240–251.
- Viñas-Jornet, M., Esteba-Castillo, S., Gabau, E., Ribas-Vidal, N., Baena, N., San, J., ... Guitart, M. (2014). A common cognitive, psychiatric, and dysmorphic phenotype in carriers of NRXN1 deletion. *Molecular genetics and genomic medicine* *2*(6), 512-521.
- Visu-Petra, L., Benga, O., Tincas, I., & Miclea, M. (2007). Visual-spatial processing in children and adolescents with Down's syndrome: a computerized assessment of memory skills. *Journal of Intellectual Disability Research*, *51* (12), 942-952 .
- Vogels, A., Matthijs, G., Legius, E., Devriendt, K., & Fryns, J. (2003). Chromosome 15 maternal unipaternal disomy and psychosis in Prader-Willi syndrome. *Journal of Medical Genetics*, *40*, 72-79 .

- Vuksic, M., Petanjek, Z., Rasin, M., Kostovic, I. (2002). Perinatal Growth of Prefrontal Layer III Pyramids in Down Syndrome. *Pediatric Neurology*, 27 (1), 36–38.
- Walley, R., & Donaldson, M. (2005). An investigation of executive function abilities in adults with Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49, 613 – 629.
- Wang, P., & Bellugi, U. (1994). Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visuospatial short-term memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16, 317–22.
- Warren, J., & Hunt, E. (1981). Cognitive processing in children with Prader Willi syndrome. En Holm, V. A., Sulzbacher, S. & Pipes, P. (Eds.), *Prader- Willi syndrome* (pp. 161-178). Baltimore: University Park Press.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Memory Scale–III*. New York. NY: Psychological Corporation.
- Wechsler, D., & Naglieri, J.A. (2006). *Wechsler Nonverbal Scale of Ability*. Sant Antonio, TX: NCS Pearson, Inc.
- Wechsler, D., & Zhou, X. (2011). *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence, Second Edition Manual*. Bloomington, MN: Pearson.
- White, N., Alkire, M., & Haier, R. (2003). A voxel-based morphometric study of nondemented adults with Down Syndrome. *Neuroimage*, 20, 393-403.
- Whittington, J. B. & Holland, A. (2004). *Prader-Willi Syndrome: Development and Manifestations*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Whittington, J.B, Holland, A., Boer, H., Clarke, D., & Webb, T. (2002). Prevalence and risk factors for physical ill-health in people with Prader-Willi syndrome: a population-based study. *Developmental Medical Child Neurology*, 44, 248– 255.
- Whittington, J. B., Holland, A., Webb, T., Butler, J., Clarke, D., & Boer, H. (2004). Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader-Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48, 172-187.
- Whittington, J. B., Holland, A., Webb, T., Butler, J., Clarke, D., & Boer, H. (2001). Population prevalence and estimated birth incidence and mortality rate for people with Prader-Willi syndrome in one UK health. *Journal of Medical Genetics*, 38, 792-798.
- Wiig, E., Secord, W., & Semel, E. (2006). *Spanish Clinical Evaluation of Language Fundamentals-4, CELF-4*. Madrid: Pearson.

- Wild, K., Howieson, D., Webbe, F., Seelye, A., & Kaye, J. (2008). Status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimers and Dementia*, 4, 428-437.
- Willner, P., Baiely, R., Parry, R., & Dymond, S. (2010). Evaluation of executive functioning in people with intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54 (4), 366-379.
- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P., Emslie, H., & Evans, J. (2003). Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS). *Journal of Occupational Psychology, Employment and Disability*, 5(2), 33-37.
- Wilson, B., Cockburn, J., & Baddeley, A. (1985). *The Rivermead Behavioral Memory Test*. Flempton: Thames Valley Test Company.
- Wilson, B., Ivani-Chalian, R., & Aldrich, F. (1991). *The Rivermead Behavioural Memory Test for Children Aged 5–10 Years*. UK: Thames Valley Test Company, Bury St. Edmunds.
- Wishart, J. (1993). The development of learning difficulties in children with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 37, 389–403.
- Wisniewski, K. E., Laure-Kamionowska, M., & Wisniewski, H.M. (1984). Down syndrome: advances in molecular biology and the neurosciences. Evidence of arrest of neurogenesis and synaptogenesis in brains of patients with Down's syndrome. *New England Journal of Medicine*, 311, 1187-1188.
- Woodcock, K., Oliver, C., & Humphreys, G. (2009). A specific pathway can be identified between genetic characteristics and behaviour profiles in Prader-Willi syndrome via cognitive, environmental and physiological mechanisms. *Journal of Intellectual Disability Research*, 53 (6), 493-500.
- Yamada, K., Matsuzawa, H., Uchiyama, M., Kwee, I., & Nakada, T. (2006). Brain developmental abnormalities in Prader-Willi syndrome detected by diffusion tensor imaging. *Pediatrics*, 118 (2), 442-448.
- Zeilinger, E., Stiehl, K., & Weber, G. (2013). A systematic review on assessment instruments for dementia in persons with intellectual disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 34, 3962–3977.
- Zhang, Y., Zhou, Y., & Yu, C. (2010). Reduced cortical folding in mental retardation. *American Journal of Neuroradiology*, 31, 1063-1067.
- Zilles, K., Armstrong, E., Schleicher, A., & Kretschmann, H. (1988). The human pattern of gyrification in the cerebral cortex. *Anatomic Embryology*, 179, 173-179.

Zipf, W., & Berntson, G. (1987). Characteristics of abnormal food-intake patterns in children with Prader-Willi syndrome and study of effects of naloxone. *The American Journal of Clinical nutrition*, 46, 277-281.



## **Anexos**

---





## **ANEXO 1**

### **TABLAS SOBRE LOS PERFILES COGNITIVOS DEL TB-DI EN FUNCIÓN DE LAS VARIABLES EDAD, NIVEL DE DI Y COMPETENCIA CURRICULAR ADQUIRIDA**

Tabl A1. TB-DI: Perfil Cognitivo para personas con DI leve, menores de 40 años e iletradas.

Subtest	Lower				Medium					Upper					Maximum				
	5	1	1	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	7	7	8	8	9	9
Personal orientation	1	2	2																2
Spatial orientation	8	1	1	2	2														2
Temporal orientation	7	3	3	5	5	6	6		6		6	6	6			6	6		6
Digit span forward	0	2			3			4					5						6
Digit forward efficiency	0			2	3	4				5	6			7		8		9	1
Automatized sequences: forward series	4	6						7						8					9
Automatized sequences: forward series time	1	2						3	4				5						6
Digit span backward	0					1	2				3								4
Digit backward efficiency	0						1	2			3		4				5		6
Mental control: backward series	0		1	2	3			4	6				7			8			9
Mental control: backward series time	0					1			2		3	4				5			6
Fluency and informative content	1	2	3	4					5										6
Verbal commands	4	8	1		1														1
Reading commands	0	1	3					4	5										6
Confrontation naming	1	1	1		1		1		1										2
Confrontation naming time	2	2	3	3	4	4	4	4	5	5	5	5	5			5			6
Repetition of pseudowords	1		2	3	4			5											6
Repetition of words	5																		6
Numbers reading	4			5			6	7	8		9								1
Numbers reading time	1	1	1		1			1	1		2	2	2			2	2	3	3
Pseudoword reading	0	2		3	4	5													6
Pseudoword reading time	0	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1								1
Word reading	1		2	5															6
Word reading time	2	3	4	6	8	1	1	1	1	1			1			1		1	1
Mechanics of writing	1	2	3		4														5
Written picture naming	3				4	5													6
Written picture naming time	7				8	9	1	1	1	1		1	1						1
Dictated numbers	3			4															5
Dictated numbers time	9	1	1		1							1	1						1
Dictated pseudowords	1				2	3	4					5							6
Dictated pseudowords time	2		3		4	5	7	8	9	1	1								1
Dictated words	1																		1
Dictated words time	2																		2
Alternating motor sequences	0	1	2	3				4	5										6
Premotor praxis	0	2	3			4	5												6
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	0					1	3	5	7	9	1	1	1	1	1				1
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	3	9		1	1	1	1	1											1
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	0	6	8	1	1	1	1	1											1
Bimanual pseudo gesture imitation	2	5	6	8	9	1	1	1			1	1	1						1
Buccofacial praxis	4	6	1	1	1	1	1	1	1		1	1				1		2	2
Constructional praxis (drawing copy 2D)	2	3					4											5	8
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0	1	2						3			4	5			6	7	1	1

Constructional praxis (drawing copy 3D)	2				3	4	5						6	
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0				1	2	3	4	5				6	
Verbal learning E5	2	4	5	6	7		8		9		1	1	1	
											0	1	2	
Verbal learning E1 – E5	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	3	4	4	4
	4	6	1	4	6	9	0	1	3	4	5	6	7	0
Delayed word free recall (E6)	1	3		4	5	6	7	8			9		1	1
													0	1
Delayed word recognition	2	6	7	1	1									1
				0	1									2
Story (narrative fragment) free recall	0	2	3		4			5		6		7	8	9
														1
Immediate story cued recall	0	1	2		3	4	5		6	7	8		9	1
													0	1
Delayed story free recall	0	2	3			4	5		6	7	8		9	1
													2	4
Delayed story cued recall	1	2			3	4	5	6		7	8		9	1
													0	1
Prospective memory	0	1	3		4			5						6
Visual memory: delayed free recall	1	2			3	4				5	6	7	8	1
														0
Visual memory: recognition	1	4	5		6	7	8	9	1		1			1
											0			2
Planning and organization	2					3	4		5	8				9
Resistance to interference	4	7	8	1	1	1	1	2	2	3	3	3	4	4
				3	5	6	8	9	7	9	3	5	7	2
Constructional praxis (clock test command)	2	4	6	7	8	9	1	1	1	1		1		1
							0	1	2	3		4		5
Semantic fluency (animals)	6	7			8			9	1	1	1		1	1
									0	1	2		3	4
Semantic fluency (things to eat or drink)	2	4	6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1
							0	1		2	3		4	6
Formal fluency	0	1	2		3	4	5		6	7	8		1	1
													0	1
Similarities	0	1	5		6	7	8							9
Comprehension-abstractation	0	1	3		4	5	6	7	8		9			1
														0
Visual discrimination	1													2
	9													0
Visual discrimination time	1	1			1	1	1							1
	0	1			2	3	4							5
Constructional praxis (clock test copy)	2	9	1	1	1									1
			1	2	4									5
Constructional praxis (D copy)	0	1			3	4								5
Block design	0	2	3		4	5	6	7	8					9
Autotopognosia and heterotopognosia	0	1	2	4			5		6	7	9			1
														0

**Tabla A2.** TB-DI: Perfil Cognitivo para personas con DI leve, menores de 40 años y con educación básica.

Subtest	Lower	Medium	Upper	Maximum
	5 1 1 2 0 5 0	2 3 3 4 4 5 5 0 5 0 5 0	5 6 6 7 7 5 0 5 0 5	8 8 9 9 0 5 0 5
Personal orientation	2 2 3 4			2 5
Spatial orientation	1 1 2 2 3 9 1 2			2 3
Temporal orientation	3 4 5 6 0 8 9 3	6 4	6 5 6	6 7
Digit span forward	3	4	5	6
Digit forward efficiency	1 3 4	5 6	7	8 9 10
Automatized sequences: forward series	5 6 7 8			9
Automatized sequences: forward series time	2 3 4	5		6
Digit span backward	2		3	4
Digit backward efficiency	0 1 2	3	4	5 6
Mental control: backward series	3 4	6 7 8		9
Mental control: backward series time	0 1 2	3 4	5	6
Fluency and informative content	3 4 5			6
Verbal commands	7 9 1 1 0 1			2
Reading commands	3 4 5			6
Confrontation naming	1 1 1 5 6 7	1 1 1 8 9		2 0
Confrontation naming time	3 4 4 4 7 0 4 8	4 5 5 5 9 1 2 3	5 5 5 5 5 4 5 6 7 8	5 5 6 9 0
Repetition of pseudowords	3 4	5		6
Repetition of words	5			6
Numbers reading	6 8	9		10
Numbers reading time	1 1 2 2 7 9 1 3	2 2 2 2 2 4 5 6 7 9		3 0
Pseudoword reading	1 2 3 4	5		6
Pseudoword reading time	2 4 7 9	1 1 1 1 1 1 1 2 3 4 5 6	1 7	1 8
Word reading	2 5			6
Word reading time	4 1 1 2 4	1 1 6	1 7	1 8
Mechanics of writing	3	4		5
Written picture naming	4 5			6
Written picture naming time	1 1 1 1 0 2 3 4	1 1 1 5 6 7		1 8
Dictated numbers	5 7 8	9		10
Dictated numbers time	1 1 2 2 5 9 0 1	2 2 2 2 2 2 3 4 5 6 7 8	2 9	3 0
Dictated pseudowords	1 2 3	4 5		6
Dictated pseudowords time	2 4 6 9	1 1 1 1 1 1 1 2 3 4 5	1 1 6 7	1 8
Dictated words	4 5			6
Dictated words time	1 1 0 2	1 1 1 1 3 5 6 7		1 8
Alternating motor sequences	0 1 2	3 5		6
Premotor praxis	2 4 5			6
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	2 3 4 5	6 8 9 1 1 0 1	1 1 2 3	1 1 4 5
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	8 1 1 1 0 1 2	1 1 3 4		1 5
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	7 1 1 0 1	1 1 1 2 3 4		1 5
Bimanual pseudo gesture imitation	4 6 9 0	1 1 1 1 1 2 3	1 4	1 5
Buccofacial praxis	7 9 1 1 0 2	1 1 1 3 4 6	1 1 1 7 8 9	2 0
Constructional praxis (drawing copy 2D)	3 4		5 6	7
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0 1	2	3	4 7 9 1



**Tabla A3.** TB-DI: Perfil Cognitivo para personas con DI leve, de edad igual o mayor a 40 años .

Subtest	Lower	Medium	Upper	Maximum
	5 1 1 2 0 5 0	2 3 3 4 4 5 5 0 5 0 5 0	5 6 6 7 7 5 0 5 0 5	8 8 9 9 0 5 0 5
Personal orientation	1 1 1 2 5 8 9 1	2 3	2 4	2 5
Spatial orientation	1 1 1 7 9 0 1	1 1 2 2 4 7 0 2		2 3
Temporal orientation	1 1 1 3 2 6 7 2	3 4 5 5 5 6 8 5 5 7 9 1	6 3	6 7
Digit span forward	2 3 3		4 5	6
Digit forward efficiency	2 3 4	4 5	6 7	8 9
Automatized sequences: forward series	4 6	7 8		9
Automatized sequences: forward series time	2 3 4	5		6
Digit span backward	0 1 2	2		3
Digit backward efficiency	0 1 2	1 2	3	4 5 6
Mental control: backward series	0 1 2	2 4 5 6	7 8	9
Mental control: backward series time	0 1 2	1 2	3 4	5 6
Fluency and informative content	1 3 4	5		6
Verbal commands	6 7 8 9	1 1 0 1		1 2
Reading commands	1 2 4	5		6
Confrontation naming	1 1 1 3 2 4 5	1 1 1 1 6 7 8	1 1 9	2 0
Confrontation naming time	3 3 3 4 0 3 6 1	4 5 5 5 5 5 8 0 1 2 3 4	5 5 5 5 6 8	5 6 9 0
Repetition of pseudowords	0 2 3	4 5		6
Repetition of words	4 5			6
Numbers reading	3 4 5	6 7 8 9		1 0
Numbers reading time	1 1 1 9 1 3 5	1 1 2 2 2 2 6 8 2 4 7 8	2 2 9	3 0
Pseudoword reading	0 2 4	5		6
Pseudoword reading time	0 1 1 0 6 0	1 1 1 1 2 3 7		1 8
Word reading	0 4 5			6
Word reading time	1 1 1 0 2 6 7			1 8
Mechanics of writing	1 2 3		4	5
Written picture naming	0 1 2	3 5		6
Written picture naming time	0 1 2	1 1 1 1 8 2 4 5 6	1 1 7	1 8
Dictated numbers	3 4 5	6 7 8 9		1 0
Dictated numbers time	0 1 1 0 8 9 2	1 1 2 2 2 2 3 6 0 4 5 7	2 2 8	2 3 9 0
Dictated pseudowords	0 1 2	1 2	3 4 5	6
Dictated pseudowords time	0 1 2	1 3 4 6 7	1 1 1 1 1 9 0 1 2 3	1 1 1 1 4 5 7 8
Dictated words	0 2 4		5	6
Dictated words time	0 2 5 8	1 1 1 1 1 2 4 7		1 8
Alternating motor sequences	0 1 3	1 2 3	4 5	6
Premotor praxis	0 1 3	4 5		6
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	0 1 2	3 4 5 6	7 8 0 1	1 1 2 5
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	6 8 9	1 1 1 1 2 3	1 1 4	1 1 5
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	5 6 7	8 9 0 1 3	1 1 4	1 1 5
Bimanual pseudo gesture imitation	3 6	7 8 9 0 1	1 1 2 3	1 1 4 5
Buccofacial praxis	5 7 8 9	1 1 1 1 0 1 2	1 1 1 3 4 7	1 1 2 2 8 9 0 2
Constructional praxis (drawing copy 2D)	3 4			5 7 8
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0 1 2 3	1 2 3	4	5 9 1 2

Constructional praxis (drawing copy 3D)	0				1		2					3						4
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0								1	2		3			4		5	6
Verbal learning E5																		1
	3		4	5			6	7				8					9	0
Verbal learning E1 – E5	1	1	2	2	2	2	2	2			2	3			3	3	3	4
	2	6	0	3	4	6	7	8			9	1			2	3	7	0
Delayed word free recall (E6)	0	1		2	3	4		5			6	7					8	9
Delayed word recognition						1		1			1					1		1
	2	7	8		9	0		1			2					3		4
Story (narrative fragment) free recall	0		2								3	4		5		6	7	8
Immediate story cued recall																	1	1
	0	1	2		3		4	6			7				8	9	2	4
Delayed story free recall	0	1		2				3			4	5		6			7	8
Delayed story cued recall																1	1	1
	0				1	2	3	4	5	6	7				8	0	1	2
Prospective memory	0		1	2		3		4			5							6
Visual memory: delayed free recall	0	1	2	3				4				5			6	7		8
Visual memory: recognition	1						1	1										1
	2						3	4										5
Planning and organization	0	1		2		3					4		6		7	8		9
Resistance to interference					1	1	1	1	2	2	2	3	3	4	4	4	4	4
	1	5	6	9	4	6	7	9	1	4	7	5	9	1	2	3	7	8
Constructional praxis (clock test command)												1	1	1		1	1	1
	2	3	4			5	6	7	8	9	0	1	2		3	4	5	
Semantic fluency (animals)													1		1	1	1	1
	4	6		7			8	9	0				1		2	3	5	9
Semantic fluency (thinks to eat or drink)								1			1				1	1	1	1
	2	6	7		8		9	0			1				2	3	6	7
Formal fluency	0		1			2		3				4	5		6	8	9	3
Similarities	0			1	2		3	4	5	6		7						8
Comprehension-abstraction																1	1	1
	1	2	3			4		5	6	7	8				9	0	1	2
Visual discrimination	1	1	1	1	1				1	1								2
	2	4	5	6	7				8	9								0
Visual discrimination time											1	1	1					1
	2		3	4	5		6	7	8	0	1	2	4					5
Constructional praxis (clock test copy)					1			1			1	1						1
	5	7	9		1			2			3	4						5
Constructional praxis (D copy)	0	1		2							3							5
Block design																		1
	2	3	4			5		6	7		8		9					0
Autotopognosia and heterotopognosia																		1
	2	3		4				5			6		7				8	0

**Tabla A4.** TB-DI: Perfil Cognitivo para personas con DI moderada y menores de 40 años.

Subtest	Lower	Medium	Upper	Maximum
	5 1 1 2 0 5 0	2 3 3 4 4 5 5 0 5 0 5 0	5 6 6 7 7 5 0 5 0 5	8 8 9 9 0 5 0 5
Personal orientation	1 1 1 1 3 4 8 9	2 2 2 1 2 4		2 5
Spatial orientation	0 5 6	7 1 1 1 1 1 0 1 2 4 5	1 2 2 7 1 2	2 3
Temporal orientation	0 3 8 1 0	1 2 2 3 3 5 1 0 7 2 5 0	5 6 6 6 7 2 3 4	6 6 6 5 6 7
Digit span forward	2	3	4	5
Digit forward efficiency	0 1 2	3	4 5 6	7
Automatized sequences: forward series	0 1 3 4	6	7 8	9
Automatized sequences: forward series time	0	1 2 3	4	5 6
Digit span backward	0	1 2		3 4
Digit backward efficiency	0	1	2 3	4 5 6
Mental control: backward series	0	1 2 4 5 6	7	8 9
Mental control: backward series time	0		1 2 3	4 5 6
Fluency and informative content	2	3 4	5	6
Verbal commands	3 5 6 7	8 9 1 0	1 1	1 2
Reading commands	0 2 3 5			6
Confrontation naming	9 1 1 1 1 2 3	1 1 1 1 4 5 6 7	1 1 8 9	2 0
Confrontation naming time	1 2 3 3 7 6 4 5	3 4 4 4 4 4 7 0 2 5 6 8	4 5 5 5 5 9 0 1 2 4	5 5 5 6 7 8 9 0
Repetition of pseudowords	0	1 2 3 4	5	6
Repetition of words	3 4 5			6
Numbers reading	1 2 3 4	5 6 7	8 9	1 0
Numbers reading time	2 5 9 1 1	1 1 1 1 2 2 3 5 7 0	2 2 2 2 2 1 2 3 4 9	3 0
Pseudoword reading	0	1 3 4	5	6
Pseudoword reading time	0 1 2	8 9 1 1 1 1 2 4	1 1 5 7	1 8
Word reading	0 1 3	5		6
Word reading time	0 1 2 5	1 1 1 2 3 6		1 8
Mechanics of writing	0 2 3	4		5
Written picture naming	0 2 3 5			6
Written picture naming time	0 3 5 1 1	1 1 1 5 6 7		1 8
Dictated numbers	4	5 6 7	8	9 1 0
Dictated numbers time	9 1 1 1 2	1 1 1 1 3 4 5 6	2 2 2 2 0 2 4 5	2 2 3 8 9 0
Dictated pseudowords	0 1	2 3 4	5	6
Dictated pseudowords time	0	1 4 8 9 1 1 0 1	1 1 1 2 3 6	1 1 7 8
Dictated words	0 1 2 3	5		6
Dictated words time	0 3 6 9	1 1 1 3 5 6	1 7	1 8
Alternating motor sequences	0	1 2 3	4 5	6
Premotor praxis	0	1 2 3 4	5	6
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	0	1 2 3 4 5 6	7 8 9	1 1 1 1 0 2 3 4
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	7 9 1 0	1 1 1 2	1 1 3 4	1 5
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	6 7 8	9 1 1 1 0 1 2	1 1 3 4	1 5
Bimanual pseudo gesture imitation	1 3 5 6	7 8 9	1 1 1 1 0 1 2 3	1 1 1 4 5
Buccofacial praxis	4 5 7	8 9 1 1 1 0 1 2	1 1 1 3 4 5	1 1 1 6 8 9
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0 2 3		4 5	6
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0	1	2	3 4 6
Constructional praxis (drawing copy 3D)	0	1 2	3 4 5	6



Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0									1	2	3	4	5			6		
Verbal learning E5	1	2		3			4	5		6			7	8	9		1	1	1
Verbal learning E1 – E5	8	9	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	4	
Delayed word free recall (E6)	0							1	2		4	5	6		7	8	9	1	
Delayed word recognition	4	6		7	8	9	1				1							1	
Story (narrative fragment) free recall	0				1		2		3				4	5			6	9	
Immediate story cued recall	0	1		2					3		4		5		6	7	8	9	
Delayed story free recall	0				1	2				3			4	5			6	8	
Delayed story cued recall	0			1			2		3		4		5	6	7		8	9	
Prospective memory	0			1			2		3				4			5		6	
Visual memory: delayed free recall	0	1	2			3			4				5		6	7	9		
Visual memory: recognition	1							1										1	
Planning and organization	1	2			3				4		5		6	7		8		9	
Resistance to interference	0		4	6	8	9	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4	4
Constructional praxis (clock test command)	0	1	2			3	4	5	7	8		9	1	1	1			1	1
Semantic fluency (animals)	0	2	3		4	5	6	7	8			9	1	1	1	1	1	1	1
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	2	3			4		5		7		8		9	1	1	1	1	1	1
Formal fluency	0				1		2	3		4		5			6	8	1	1	1
Similarities	0				1		2		3	4	6			7					8
Comprehension-abstraction	0	1		2		3		4		5				6		7			8
Visual discrimination	1	1	1	1			1		1	1									2
Visual discrimination time	0	2		3	4	5		6	7	8	9	1	1	1	1	1	1	1	1
Constructional praxis (clock test copy)	1	2	3	4	5	6	7	8	1	1	1	1	1						1
Constructional praxis (D copy)	0										1	2		3			4	5	5
Block design	2	3				4			5			6	7	8			9	1	0
Autotopognosia and heterotopognosia	0	1	2	3	4						5		6		7	8	9	1	0

**Tabla A5.** TB-DI: Perfil Cognitivo para personas con DI moderada, de edad igual o mayor a 40 años..

Subtest	Lower	Medium	Upper	Maximum
	5 1 1 2 0 5 0	2 3 3 4 4 5 5 0 5 0 5 0	5 6 6 7 7 5 0 5 0 5	8 8 9 9 0 5 0 5
Personal orientation	1 1 1 1 2 3	1 1 1 1 1 4 6 7 8 9	2 2 0 4	2 5
Spatial orientation	0 1 2	5 6 7 8 9 1 1	1 1 1 2 3 6 7 0	2 2 2 1 2 3
Temporal orientation	0 2 4	6 7 1 1 2 2 0 6 1 5	2 2 3 3 3 7 8 0 6 7	4 6 6 6 9 0 4 7
Digit span forward	0 1 2	3		4
Digit forward efficiency	0 1 2	3	4 5	6
Automatized sequences: forward series	2 3	4 5 6	7 8	9
Automatized sequences: forward series time	0	1 2 3	4	5 6
Digit span backward	0		1	2
Digit backward efficiency	0		1	2
Mental control: backward series	0	1	2 3 4	5 6 7
Mental control: backward series time	0		1 2	3 4
Fluency and informative content	1 2	3 4		5 6
Verbal commands	4 5 6	7 8	9	10
Reading commands	0 1	2 3 4 5		6
Confrontation naming	6 1 1 1 3	1 1 1 4 5 6	1 1 7 8	1 2 9 0
Confrontation naming time	1 2 3 3 0 1 0 5	3 3 3 3 4 6 7 8 9 2	4 4 4 4 5 4 6 7 8 0	5 5 5 1 4 9
Repetition of pseudowords	0	1 2 3	4 5	6
Repetition of words	4	5		6
Numbers reading	2	3 4 5	6 7 8 9	10
Numbers reading time	6	7 9 1 1 1 1 3 5	1 1 1 1 2 6 7 8 9 3	2 2 2 3 5 6 9 0
Pseudoword reading	1 2 4		5	6
Pseudoword reading time	3 4 5 8	1 1 1 1 1 2 4 5 6 7		1 8
Word reading	2	3 4 7 1 1 1 0 2 5	1 1 2 7 8 0	2 2 1 2
Word reading time	6 7	8 1 2 3 4 3 6 5 2	4 4 5 5 5 4 7 0 1 4	5 6 6 6 8 3 5 6
Mechanics of writing	2 3	4		5
Written picture naming	3 4	5		6
Written picture naming time	8 9	1 1 1 0 3 5	1 1 6	1 1 7 8
Dictated numbers	2 3 4	5	6 7	8
Dictated numbers time	6 7 9 1 2	1 1 1 1 4 5 6	1 1 1 7 8 9	2 0
Dictated pseudowords	0 1	2 3 4		5
Dictated pseudowords time	0 1	2 3 4 5 6	7	8
Dictated words	4	5		6
Dictated words time	1 1 0	1 1 1 1 2	1 1 1 3 4 5	1 1 1 6 7
Alternating motor sequences	0	1 2	3	5 6
Premotor praxis	0		1	2 4 5 6
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	0	1 2 3 4	5 6	7 8 9
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	3 4 7 1 0	1 1 1 1 2 3	1 4	1 5
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	1 2 3 6	9 1 1 1 1 0 1 2	1 1 3	1 1 4 5
Bimanual pseudo gesture imitation	0 2 3	4 5 6	7	9 1 1 1 0 1 2
Buccofacial praxis	3 4 5 6	8 1 0	1 1 1 1 3 4	1 1 1 5 8 9
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0 1 2 3		4	5 7 8 9
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0	1 2	3 4	7 8 9
Constructional praxis (drawing copy 3D)	0		1 2	3 4
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0			1 2 3

Verbal learning E5	1	2	3		4			5			6		7	8	1
Verbal learning E1 – E5	5	9	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
Delayed word free recall (E6)	0				1			3	4				5	6	7
Delayed word recognition	0		1	2		3	7	8	9	1	1				1
Story (narrative fragment) free recall	0							1			2		3	4	5
Immediate story cued recall	0			1						3	4		5	6	7
Delayed story free recall	0							1	2			3		4	5
Delayed story cued recall	0						1	2	3		4			5	7
Prospective memory	0				1		2		3		4		5		6
Visual memory: delayed free recall	1		2				3	4	5	6			7	9	1
Visual memory: recognition	1														1
Planning and organization	0	1			2					3	4		5	6	8
Resistance to interference	0			1	6		7	1	1	1	2	2	3	3	3
Constructional praxis (clock test command)	0	1	2		3			4	5			6	8	1	1
Semantic fluency (animals)	4	5				6				7	8	9	1	1	1
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	4				5	6		7	8	9		1	1	1	1
Formal fluency	0	1						2			3	4	5	6	7
Similarities	0					1				2	3			5	6
Comprehension-abstraction	0				1		2				3			4	5
Visual discrimination	1	1	1		1		1			1	1	1			1
Visual discrimination time	0	1	3		4		5			6	7	8		1	2
Constructional praxis (clock test copy)	0	1	2		3	4		8	1				1	1	1
Constructional praxis (D copy)	0									1		2	3	4	5
Block design	3							4						5	6
Autotopognosia and heterotopognosia	0				1		2	3	4			5			6



## **ANEXO 2**

### **TABLAS CON LOS PORCENTAJES DE RESPUESTAS Y EFECTOS TECHO Y SUELO DEL TB-DI EN FUNCIÓN DE LAS VARIABLES EDAD, NIVEL DE DI Y COMPETENCIA CURRICULAR ADQUIRIDA**

**Tabla B1.** Porcentaje de repuestas y efectos techo y suelo en el TB-DI para los sujetos con DI leve, menores de 40 años e iletrados.

Subtest	<i>n</i> floor	<i>n</i> ceil	<i>n</i> missing	<i>n</i> non-missing	Total	% floor	% ceil	% missing
Personal orientation	0	27	0	32	32	0.0%	84.4%	0.0%
Spatial orientation	0	22	0	32	32	0.0%	68.8%	0.0%
Temporal orientation	0	23	0	32	32	0.0%	71.9%	0.0%
Digit span forward	2	0	1	31	32	6.3%	0.0%	3.1%
Digit forward efficiency	5	0	1	31	32	15.6%	0.0%	3.1%
Automatized sequences: forward series	0	17	2	30	32	0.0%	53.1%	6.3%
Automatized sequences: forward series time	0	8	2	30	32	0.0%	25.0%	6.3%
Digit span backward	9	0	2	30	32	28.1%	0.0%	6.3%
Digit backward efficiency	9	0	2	30	32	28.1%	0.0%	6.3%
Mental control: backward series	6	9	2	30	32	18.8%	28.1%	6.3%
Mental control: backward series time	8	5	2	30	32	25.0%	15.6%	6.3%
Fluency and informative content	0	0	9	23	32	0.0%	0.0%	28.1%
Verbal commands	0	14	3	29	32	0.0%	43.8%	9.4%
Reading commands	1	7	19	13	32	3.1%	21.9%	59.4%
Confrontation naming	0	10	1	31	32	0.0%	31.3%	3.1%
Confrontation naming time	0	5	1	31	32	0.0%	15.6%	3.1%
Repetition of pseudowords	1	13	2	30	32	3.1%	40.6%	6.3%
Repetition of words	0	23	2	30	32	0.0%	71.9%	6.3%
Numbers reading	0	10	5	27	32	0.0%	31.3%	15.6%
Numbers reading time	0	7	5	27	32	0.0%	21.9%	15.6%
Pseudoword reading	1	13	13	19	32	3.1%	40.6%	40.6%
Pseudoword reading time	1	8	13	19	32	3.1%	25.0%	40.6%
Word reading	0	14	13	19	32	0.0%	43.8%	40.6%
Word reading time	0	9	13	19	32	0.0%	28.1%	40.6%
Mechanics of writing	0	11	12	20	32	0.0%	34.4%	37.5%
Written picture naming	0	1	28	4	32	0.0%	3.1%	87.5%
Written picture naming time	0	0	28	4	32	0.0%	0.0%	87.5%
Dictated numbers	0	0	24	8	32	0.0%	0.0%	75.0%
Dictated numbers time	0	0	24	8	32	0.0%	0.0%	75.0%
Dictated pseudowords	0	1	28	4	32	0.0%	3.1%	87.5%
Dictated pseudowords time	0	0	28	4	32	0.0%	0.0%	87.5%
Dictated words	0	0	31	1	32	0.0%	0.0%	96.9%
Dictated words time	0	0	31	1	32	0.0%	0.0%	96.9%
Alternating motor sequences	4	11	7	25	32	12.5%	34.4%	21.9%
Premotor praxis	2	10	14	18	32	6.3%	31.3%	43.8%
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	3	1	20	12	32	9.4%	3.1%	62.5%
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	1	15	5	27	32	3.1%	46.9%	15.6%
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	2	13	5	27	32	6.3%	40.6%	15.6%
Bimanual pseudo gesture imitation	0	10	5	27	32	0.0%	31.3%	15.6%
Buccofacial praxis	0	3	8	24	32	0.0%	9.4%	25.0%
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0	1	7	25	32	0.0%	3.1%	21.9%
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	2	1	8	24	32	6.3%	3.1%	25.0%
Constructional praxis (drawing copy 3D)	0	3	9	22	31	0.0%	9.7%	29.0%
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	2	3	9	22	31	6.5%	9.7%	29.0%
Verbal learning E5	0	2	3	29	32	0.0%	6.3%	9.4%
Verbal learning E1 – E5	0	0	3	29	32	0.0%	0.0%	9.4%
Delayed word free recall (E6)	1	3	5	27	32	3.1%	9.4%	15.6%
Delayed word recognition	0	17	6	26	32	0.0%	53.1%	18.8%
Story (narrative fragment) free recall	1	0	14	18	32	3.1%	0.0%	43.8%
Immediate story cued recall	1	0	14	18	32	3.1%	0.0%	43.8%
Delayed story free recall	1	0	15	17	32	3.1%	0.0%	46.9%
Delayed story cued recall	0	0	15	17	32	0.0%	0.0%	46.9%
Prospective memory	1	6	19	13	32	3.1%	18.8%	59.4%
Visual memory: delayed free recall	0	1	16	16	32	0.0%	3.1%	50.0%
Visual memory: recognition	0	0	9	23	32	0.0%	0.0%	28.1%
Planning and organization	0	6	3	29	32	0.0%	18.8%	9.4%
Resistance to interference	0	5	6	26	32	0.0%	15.6%	18.8%
Constructional praxis (clock test command)	0	8	7	25	32	0.0%	25.0%	21.9%

Semantic fluency (animals)*	0	-	7	25	32	0.0%	-	21.9%
Semantic fluency (thinks to eat or drink)*	0	-	12	20	32	0.0%	-	37.5%
Formal fluency*	1	-	10	22	32	3.1%	-	31.3%
Similarities	4	19	2	30	32	12.5%	59.4%	6.3%
Comprehension-abstraction	2	5	2	30	32	6.3%	15.6%	6.3%
Visual discrimination	0	12	15	17	32	0.0%	37.5%	46.9%
Visual discrimination time	0	8	15	17	32	0.0%	25.0%	46.9%
Constructional praxis (clock test copy)	1	18	7	25	32	3.1%	56.3%	21.9%
Constructional praxis (D copy)	3	14	8	24	32	9.4%	43.8%	25.0%
Block design	1	0	17	15	32	3.1%	0.0%	53.1%
Autotopognosia and heterotopognosia	2	6	9	23	32	6.3%	18.8%	28.1%

\*Unlimited number of correct responses.

**Tabla B2.** Porcentaje de repuestas y efectos techo y suelo en el TB-DI para los sujetos con DI leve, menores de 40 años y con educación básica.

Subtest	n floor	n ceil	n missing	n non-missing	Total	% floor	% ceil	% missing
Personal orientation	0	49	0	55	55	0.0%	89.1%	0.0%
Spatial orientation	0	41	0	55	55	0.0%	74.5%	0.0%
Temporal orientation	0	43	0	55	55	0.0%	78.2%	0.0%
Digit span forward	0	0	1	54	55	0.0%	0.0%	1.8%
Digit forward efficiency	2	0	1	54	55	3.6%	0.0%	1.8%
Automatized sequences: forward series	0	42	0	55	55	0.0%	76.4%	0.0%
Automatized sequences: forward series time	1	36	0	55	55	1.8%	65.5%	0.0%
Digit span backward	0	0	1	54	55	0.0%	0.0%	1.8%
Digit backward efficiency	6	0	1	54	55	10.9%	0.0%	1.8%
Mental control: backward series	0	24	0	55	55	0.0%	43.6%	0.0%
Mental control: backward series time	5	14	0	55	55	9.1%	25.5%	0.0%
Fluency and informative content	1	0	3	52	55	1.8%	0.0%	5.5%
Verbal commands	0	25	0	55	55	0.0%	45.5%	0.0%
Reading commands	0	31	4	51	55	0.0%	56.4%	7.3%
Confrontation naming	0	15	0	55	55	0.0%	27.3%	0.0%
Confrontation naming time	0	9	0	55	55	0.0%	16.4%	0.0%
Repetition of pseudowords	0	35	1	54	55	0.0%	63.6%	1.8%
Repetition of words	0	49	1	54	55	0.0%	89.1%	1.8%
Numbers reading	0	37	1	54	55	0.0%	67.3%	1.8%
Numbers reading time	0	28	1	54	55	0.0%	50.9%	1.8%
Pseudoword reading	2	35	1	54	55	3.6%	63.6%	1.8%
Pseudoword reading time	2	25	1	54	55	3.6%	45.5%	1.8%
Word reading	2	48	1	54	55	3.6%	87.3%	1.8%
Word reading time	2	39	1	54	55	3.6%	70.9%	1.8%
Mechanics of writing	0	37	2	53	55	0.0%	67.3%	3.6%
Written picture naming	0	44	4	51	55	0.0%	80.0%	7.3%
Written picture naming time	0	33	4	51	55	0.0%	60.0%	7.3%
Dictated numbers	1	33	0	55	55	1.8%	60.0%	0.0%
Dictated numbers time	1	23	0	55	55	1.8%	41.8%	0.0%
Dictated pseudowords	2	22	4	51	55	3.6%	40.0%	7.3%
Dictated pseudowords time	2	12	4	51	55	3.6%	21.8%	7.3%
Dictated words	0	38	7	48	55	0.0%	69.1%	12.7%
Dictated words time	0	28	7	48	55	0.0%	50.9%	12.7%
Alternating motor sequences	7	34	0	55	55	12.7%	61.8%	0.0%
Premotor praxis	2	40	3	52	55	3.6%	72.7%	5.5%
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	1	8	3	52	55	1.8%	14.5%	5.5%
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	0	26	1	54	55	0.0%	47.3%	1.8%
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	0	25	2	53	55	0.0%	45.5%	3.6%
Bimanual pseudo gesture imitation	0	21	1	54	55	0.0%	38.2%	1.8%
Buccofacial praxis	0	11	1	54	55	0.0%	20.0%	1.8%
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0	2	13	42	55	0.0%	3.6%	23.6%
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	8	2	13	42	55	14.5%	3.6%	23.6%
Constructional praxis (drawing copy 3D)	0	2	15	40	55	0.0%	3.6%	27.3%
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	3	4	15	40	55	5.5%	7.3%	27.3%
Verbal learning E5	0	4	1	54	55	0.0%	7.3%	1.8%
Verbal learning E1 – E5	0	0	1	54	55	0.0%	0.0%	1.8%
Delayed word free recall (E6)	3	2	1	54	55	5.5%	3.6%	1.8%
Delayed word recognition	0	30	1	54	55	0.0%	54.5%	1.8%
Story (narrative fragment) free recall	1	0	4	51	55	1.8%	0.0%	7.3%
Immediate story cued recall	1	0	4	51	55	1.8%	0.0%	7.3%
Delayed story free recall	5	0	2	53	55	9.1%	0.0%	3.6%
Delayed story cued recall	5	0	2	53	55	9.1%	0.0%	3.6%
Prospective memory	4	27	8	47	55	7.3%	49.1%	14.5%
Visual memory: delayed free recall	0	1	3	52	55	0.0%	1.8%	5.5%
Visual memory: recognition	1	0	11	44	55	1.8%	0.0%	20.0%
Planning and organization	0	12	1	54	55	0.0%	21.8%	1.8%
Resistance to interference	0	6	3	52	55	0.0%	10.9%	5.5%
Constructional praxis (clock test command)	0	16	1	54	55	0.0%	29.1%	1.8%



Semantic fluency (animals)*	0	-	1	54	55	0.0%	-	1.8%
Semantic fluency (thinks to eat or drink)*	0	-	2	53	55	0.0%	-	3.6%
Formal fluency*	1	-	2	53	55	1.8%	-	3.6%
Similarities	1	39	0	55	55	1.8%	70.9%	0.0%
Comprehension-abstraction	2	9	0	55	55	3.6%	16.4%	0.0%
Visual discrimination	0	40	4	51	55	0.0%	72.7%	7.3%
Visual discrimination time	0	28	4	51	55	0.0%	50.9%	7.3%
Constructional praxis (clock test copy)	0	36	2	53	55	0.0%	65.5%	3.6%
Constructional praxis (D copy)	3	32	3	52	55	5.5%	58.2%	5.5%
Block design	0	8	7	48	55	0.0%	14.5%	12.7%
Autotopognosia and heterotopognosia	2	9	1	54	55	3.6%	16.4%	1.8%

\*Unlimited number of correct responses.

**Tabla B3.** Porcentaje de repuestas y efectos techo y suelo en el TB-DI para los sujetos con DI leve, de edad de edad igual o mayor a 40 años.

Subtest	n floor	n ceil	n missing	n non-missing	Total	% floor	% ceil	% missing
Personal orientation	0	17	0	24	24	0.0%	70.8%	0.0%
Spatial orientation	0	10	0	24	24	0.0%	41.7%	0.0%
Temporal orientation	0	15	0	24	24	0.0%	62.5%	0.0%
Digit span forward	0	0	0	24	24	0.0%	0.0%	0.0%
Digit forward efficiency	0	0	0	24	24	0.0%	0.0%	0.0%
Automatized sequences: forward series	0	14	1	23	24	0.0%	58.3%	4.2%
Automatized sequences: forward series time	0	12	1	23	24	0.0%	50.0%	4.2%
Digit span backward	4	0	2	22	24	16.7%	0.0%	8.3%
Digit backward efficiency	5	0	2	22	24	20.8%	0.0%	8.3%
Mental control: backward series	6	5	1	23	24	25.0%	20.8%	4.2%
Mental control: backward series time	8	3	1	23	24	33.3%	12.5%	4.2%
Fluency and informative content	0	0	1	23	24	0.0%	0.0%	4.2%
Verbal commands	0	5	1	23	24	0.0%	20.8%	4.2%
Reading commands	0	7	8	16	24	0.0%	29.2%	33.3%
Confrontation naming	0	8	1	23	24	0.0%	33.3%	4.2%
Confrontation naming time	0	7	1	23	24	0.0%	29.2%	4.2%
Repetition of pseudowords	1	11	0	24	24	4.2%	45.8%	0.0%
Repetition of words	0	17	1	23	24	0.0%	70.8%	4.2%
Numbers reading	0	11	3	21	24	0.0%	45.8%	12.5%
Numbers reading time	0	8	3	21	24	0.0%	33.3%	12.5%
Pseudoword reading	2	12	7	17	24	8.3%	50.0%	29.2%
Pseudoword reading time	2	9	7	17	24	8.3%	37.5%	29.2%
Word reading	1	14	7	17	24	4.2%	58.3%	29.2%
Word reading time	1	13	7	17	24	4.2%	54.2%	29.2%
Mechanics of writing	0	11	8	16	24	0.0%	45.8%	33.3%
Written picture naming	3	10	7	17	24	12.5%	41.7%	29.2%
Written picture naming time	3	6	7	17	24	12.5%	25.0%	29.2%
Dictated numbers	0	8	4	20	24	0.0%	33.3%	16.7%
Dictated numbers time	1	5	4	20	24	4.2%	20.8%	16.7%
Dictated pseudowords	5	4	7	17	24	20.8%	16.7%	29.2%
Dictated pseudowords time	5	3	7	17	24	20.8%	12.5%	29.2%
Dictated words	1	13	7	17	24	4.2%	54.2%	29.2%
Dictated words time	1	10	7	17	24	4.2%	41.7%	29.2%
Alternating motor sequences	7	7	1	23	24	29.2%	29.2%	4.2%
Premotor praxis	2	9	1	23	24	8.3%	37.5%	4.2%
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	1	1	2	22	24	4.2%	4.2%	8.3%
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	0	8	0	24	24	0.0%	33.3%	0.0%
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	0	9	0	24	24	0.0%	37.5%	0.0%
Bimanual pseudo gesture imitation	0	4	0	24	24	0.0%	16.7%	0.0%
Buccofacial praxis	0	1	1	23	24	0.0%	4.2%	4.2%
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0	2	7	17	24	0.0%	8.3%	29.2%
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	5	2	8	16	24	20.8%	8.3%	33.3%
Constructional praxis (drawing copy 3D)	7	0	7	17	24	29.2%	0.0%	29.2%
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	11	3	8	16	24	45.8%	12.5%	33.3%
Verbal learning E5	0	0	0	24	24	0.0%	0.0%	0.0%
Verbal learning E1 – E5	0	0	0	24	24	0.0%	0.0%	0.0%
Delayed word free recall (E6)	2	0	0	24	24	8.3%	0.0%	0.0%
Delayed word recognition	1	8	0	24	24	4.2%	33.3%	0.0%
Story (narrative fragment) free recall	2	0	1	23	24	8.3%	0.0%	4.2%
Immediate story cued recall	1	0	1	23	24	4.2%	0.0%	4.2%
Delayed story free recall	1	0	1	23	24	4.2%	0.0%	4.2%
Delayed story cued recall	5	0	1	23	24	20.8%	0.0%	4.2%
Prospective memory	3	6	2	22	24	12.5%	25.0%	8.3%
Visual memory: delayed free recall	2	0	2	22	24	8.3%	0.0%	8.3%
Visual memory: recognition	0	0	10	14	24	0.0%	0.0%	41.7%
Planning and organization	2	2	0	24	24	8.3%	8.3%	0.0%
Resistance to interference	1	2	2	22	24	4.2%	8.3%	8.3%
Constructional praxis (clock test command)	0	2	0	24	24	0.0%	8.3%	0.0%

Semantic fluency (animals)*	0	-	1	23	24	0.0%	-	4.2%
Semantic fluency (thinks to eat or drink)*	0	-	1	23	24	0.0%	-	4.2%
Formal fluency*	2	-	2	22	24	8.3%	-	8.3%
Similarities	4	8	1	23	24	16.7%	33.3%	4.2%
Comprehension-abstraction	0	3	1	23	24	0.0%	12.5%	4.2%
Visual discrimination	0	8	2	22	24	0.0%	33.3%	8.3%
Visual discrimination time	0	6	2	22	24	0.0%	25.0%	8.3%
Constructional praxis (clock test copy)	0	6	1	23	24	0.0%	25.0%	4.2%
Constructional praxis (D copy)	2	8	4	20	24	8.3%	33.3%	16.7%
Block design	0	3	2	22	24	0.0%	12.5%	8.3%
Autotopognosia and heterotopognosia	0	1	2	22	24	0.0%	4.2%	8.3%

\*Unlimited number of correct responses.

**Tabla B4.** Porcentaje de repuestas y efectos techo y suelo en el TB-DI para los sujetos con DI moderada, menores de 40 años.

Subtest	n floor	n ceil	n missing	n non-missing	Total	% floor	% ceil	% missing
Personal orientation	0	15	2	40	42	0.0%	35.7%	4.8%
Spatial orientation	2	9	2	40	42	4.8%	21.4%	4.8%
Temporal orientation	3	13	2	40	42	7.1%	31.0%	4.8%
Digit span forward	0	0	2	40	42	0.0%	0.0%	4.8%
Digit forward efficiency	3	0	2	40	42	7.1%	0.0%	4.8%
Automatized sequences: forward series	3	15	2	40	42	7.1%	35.7%	4.8%
Automatized sequences: forward series time	8	10	2	40	42	19.0%	23.8%	4.8%
Digit span backward	15	0	2	40	42	35.7%	0.0%	4.8%
Digit backward efficiency	17	0	2	40	42	40.5%	0.0%	4.8%
Mental control: backward series	11	10	2	40	42	26.2%	23.8%	4.8%
Mental control: backward series time	20	2	2	40	42	47.6%	4.8%	4.8%
Fluency and informative content	1	0	2	40	42	2.4%	0.0%	4.8%
Verbal commands	0	4	2	40	42	0.0%	9.5%	4.8%
Reading commands	2	10	2	40	42	4.8%	23.8%	4.8%
Confrontation naming	0	5	2	40	42	0.0%	11.9%	4.8%
Confrontation naming time	0	3	2	40	42	0.0%	7.1%	4.8%
Repetition of pseudowords	7	11	2	40	42	16.7%	26.2%	4.8%
Repetition of words	0	23	2	40	42	0.0%	54.8%	4.8%
Numbers reading	1	11	2	40	42	2.4%	26.2%	4.8%
Numbers reading time	1	8	2	40	42	2.4%	19.0%	4.8%
Pseudoword reading	4	13	2	40	42	9.5%	31.0%	4.8%
Pseudoword reading time	4	8	2	40	42	9.5%	19.0%	4.8%
Word reading	3	16	2	40	42	7.1%	38.1%	4.8%
Word reading time	3	14	2	40	42	7.1%	33.3%	4.8%
Mechanics of writing	1	12	2	40	42	2.4%	28.6%	4.8%
Written picture naming	1	12	2	40	42	2.4%	28.6%	4.8%
Written picture naming time	1	10	2	40	42	2.4%	23.8%	4.8%
Dictated numbers	0	7	2	40	42	0.0%	16.7%	4.8%
Dictated numbers time	0	3	2	40	42	0.0%	7.1%	4.8%
Dictated pseudowords	3	5	2	40	42	7.1%	11.9%	4.8%
Dictated pseudowords time	3	4	2	40	42	7.1%	9.5%	4.8%
Dictated words	1	7	2	40	42	2.4%	16.7%	4.8%
Dictated words time	1	6	2	40	42	2.4%	14.3%	4.8%
Alternating motor sequences	8	11	5	37	42	19.0%	26.2%	11.9%
Premotor praxis	12	9	7	35	42	28.6%	21.4%	16.7%
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	7	0	2	40	42	16.7%	0.0%	4.8%
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	0	11	2	40	42	0.0%	26.2%	4.8%
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	0	9	2	40	42	0.0%	21.4%	4.8%
Bimanual pseudo gesture imitation	1	6	2	40	42	2.4%	14.3%	4.8%
Buccofacial praxis	0	0	2	40	42	0.0%	0.0%	4.8%
Constructional praxis (drawing copy 2D)	1	1	13	29	42	2.4%	2.4%	31.0%
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	12	0	13	29	42	28.6%	0.0%	31.0%
Constructional praxis (drawing copy 3D)	1	0	25	17	42	2.4%	0.0%	59.5%
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	4	0	25	17	42	9.5%	0.0%	59.5%
Verbal learning E5	1	2	2	40	42	2.4%	4.8%	4.8%
Verbal learning E1 – E5	0	0	3	39	42	0.0%	0.0%	7.1%
Delayed word free recall (E6)	14	0	2	40	42	33.3%	0.0%	4.8%
Delayed word recognition	0	13	2	40	42	0.0%	31.0%	4.8%
Story (narrative fragment) free recall	8	0	2	40	42	19.0%	0.0%	4.8%
Immediate story cued recall	2	0	2	40	42	4.8%	0.0%	4.8%
Delayed story free recall	8	0	2	40	42	19.0%	0.0%	4.8%
Delayed story cued recall	6	0	2	40	42	14.3%	0.0%	4.8%
Prospective memory	10	3	3	39	42	23.8%	7.1%	7.1%
Visual memory: delayed free recall	4	0	3	39	42	9.5%	0.0%	7.1%
Visual memory: recognition	0	0	1	41	42	0.0%	0.0%	2.4%
Planning and organization	0	2	2	40	42	0.0%	4.8%	4.8%
Resistance to interference	4	1	2	40	42	9.5%	2.4%	4.8%
Constructional praxis (clock test command)	3	1	2	40	42	7.1%	2.4%	4.8%

Semantic fluency (animals)*	2	-	2	40	42	4.8%	-	4.8%
Semantic fluency (thinks to eat or drink)*	1	-	2	40	42	2.4%	-	4.8%
Formal fluency*	9	-	2	40	42	21.4%	-	4.8%
Similarities	11	9	2	40	42	26.2%	21.4%	4.8%
Comprehension-abstraction	2	1	2	40	42	4.8%	2.4%	4.8%
Visual discrimination	0	12	2	40	42	0.0%	28.6%	4.8%
Visual discrimination time	2	4	2	40	42	4.8%	9.5%	4.8%
Constructional praxis (clock test copy)	1	7	2	40	42	2.4%	16.7%	4.8%
Constructional praxis (D copy)	20	7	4	38	42	47.6%	16.7%	9.5%
Block design	0	1	4	38	42	0.0%	2.4%	9.5%
Autotopognosia and heterotopognosia	2	4	2	40	42	4.8%	9.5%	4.8%

\*Unlimited number of correct responses.

**Tabla B5.** Porcentaje de repuestas y efectos techo y suelo en el TB-DI para los sujetos con DI moderada, de edad de edad igual o mayor a 40 años.

Subtest	n floor	n ceil	n missing	n non-missing	Total	% floor	% ceil	% missing
Personal orientation	0	3	0	17	17	0.0%	17.6%	0.0%
Spatial orientation	3	2	0	17	17	17.6%	11.8%	0.0%
Temporal orientation	2	1	0	17	17	11.8%	5.9%	0.0%
Digit span forward	1	0	0	17	17	5.9%	0.0%	0.0%
Digit forward efficiency	2	0	0	17	17	11.8%	0.0%	0.0%
Automatized sequences: forward series	0	3	2	15	17	0.0%	17.6%	11.8%
Automatized sequences: forward series time	3	1	2	15	17	17.6%	5.9%	11.8%
Digit span backward	10	0	2	15	17	58.8%	0.0%	11.8%
Digit backward efficiency	10	0	2	15	17	58.8%	0.0%	11.8%
Mental control: backward series	7	0	4	13	17	41.2%	0.0%	23.5%
Mental control: backward series time	8	0	4	13	17	47.1%	0.0%	23.5%
Fluency and informative content	0	0	0	17	17	0.0%	0.0%	0.0%
Verbal commands	0	0	0	17	17	0.0%	0.0%	0.0%
Reading commands	1	4	8	9	17	5.9%	23.5%	47.1%
Confrontation naming	0	1	0	17	17	0.0%	5.9%	0.0%
Confrontation naming time	0	0	0	17	17	0.0%	0.0%	0.0%
Repetition of pseudowords	4	2	0	17	17	23.5%	11.8%	0.0%
Repetition of words	0	8	0	17	17	0.0%	47.1%	0.0%
Numbers reading	0	1	4	13	17	0.0%	5.9%	23.5%
Numbers reading time	0	1	4	13	17	0.0%	5.9%	23.5%
Pseudoword reading	0	6	9	8	17	0.0%	35.3%	52.9%
Pseudoword reading time	0	4	9	8	17	0.0%	23.5%	52.9%
Word reading	0	6	9	8	17	0.0%	35.3%	52.9%
Word reading time	0	4	8	9	17	0.0%	23.5%	47.1%
Mechanics of writing	0	5	8	9	17	0.0%	29.4%	47.1%
Written picture naming	0	3	9	8	17	0.0%	17.6%	52.9%
Written picture naming time	0	1	9	8	17	0.0%	5.9%	52.9%
Dictated numbers	0	0	7	10	17	0.0%	0.0%	41.2%
Dictated numbers time	0	0	7	10	17	0.0%	0.0%	41.2%
Dictated pseudowords	1	0	9	8	17	5.9%	0.0%	52.9%
Dictated pseudowords time	1	0	9	8	17	5.9%	0.0%	52.9%
Dictated words	0	4	10	7	17	0.0%	23.5%	58.8%
Dictated words time	0	0	10	7	17	0.0%	0.0%	58.8%
Alternating motor sequences	7	2	1	16	17	41.2%	11.8%	5.9%
Premotor praxis	11	1	1	16	17	64.7%	5.9%	5.9%
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	3	0	2	15	17	17.6%	0.0%	11.8%
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	0	3	1	16	17	0.0%	17.6%	5.9%
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	0	2	1	16	17	0.0%	11.8%	5.9%
Bimanual pseudo gesture imitation	1	0	2	15	17	5.9%	0.0%	11.8%
Buccofacial praxis	0	0	2	15	17	0.0%	0.0%	11.8%
Constructional praxis (drawing copy 2D)	1	0	5	12	17	5.9%	0.0%	29.4%
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	5	0	5	12	17	29.4%	0.0%	29.4%
Constructional praxis (drawing copy 3D)	1	0	14	3	17	5.9%	0.0%	82.4%
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	2	0	14	3	17	11.8%	0.0%	82.4%
Verbal learning E5	0	0	0	17	17	0.0%	0.0%	0.0%
Verbal learning E1 – E5	0	0	0	17	17	0.0%	0.0%	0.0%
Delayed word free recall (E6)	5	0	1	16	17	29.4%	0.0%	5.9%
Delayed word recognition	2	5	2	15	17	11.8%	29.4%	11.8%
Story (narrative fragment) free recall	8	0	1	16	17	47.1%	0.0%	5.9%
Immediate story cued recall	3	0	1	16	17	17.6%	0.0%	5.9%
Delayed story free recall	7	0	1	16	17	41.2%	0.0%	5.9%
Delayed story cued recall	6	0	1	16	17	35.3%	0.0%	5.9%
Prospective memory	4	2	4	13	17	23.5%	11.8%	23.5%
Visual memory: delayed free recall	0	0	3	14	17	0.0%	0.0%	17.6%
Visual memory: recognition	0	0	4	13	17	0.0%	0.0%	23.5%
Planning and organization	1	0	1	16	17	5.9%	0.0%	5.9%
Resistance to interference	3	0	1	16	17	17.6%	0.0%	5.9%
Constructional praxis (clock test command)	1	0	3	14	17	5.9%	0.0%	17.6%

Semantic fluency (animals)*	0	-	1	16	17	0.0%	-	5.9%
Semantic fluency (thinks to eat or drink)*	0	-	1	16	17	0.0%	-	5.9%
Formal fluency*	1	-	1	16	17	5.9%	-	5.9%
Similarities	8	0	1	16	17	47.1%	0.0%	5.9%
Comprehension-abstraction	3	0	1	16	17	17.6%	0.0%	5.9%
Visual discrimination	0	2	3	14	17	0.0%	11.8%	17.6%
Visual discrimination time	3	2	3	14	17	17.6%	11.8%	17.6%
Constructional praxis (clock test copy)	1	1	3	14	17	5.9%	5.9%	17.6%
Constructional praxis (D copy)	9	3	0	17	17	52.9%	17.6%	0.0%
Block design	0	0	2	15	17	0.0%	0.0%	11.8%
Autotopognosia and heterotopognosia	4	0	2	15	17	23.5%	0.0%	11.8%

\*Unlimited number of correct responses.





## **ANEXO 3**

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE DETERIORO COGNITIVO LEVE EN LA POBLACIÓN GENERAL**

<b>Criterios de la Clínica Mayo de DCL-Amnésico (Petersen, 1999)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trastorno subjetivo de memoria, preferentemente corroborado por un informador</li> <li>2. Cognición global esencialmente normal</li> <li>3. Actividades de la vida diaria prácticamente normales</li> <li>4. Deterioro de la memoria objetivo para la edad y el nivel educativo</li> <li>5. Ausencia de demencia</li> </ol>
<b>Criterios de la IPA-OMS (Levy, 1994)</b>
<p>No restricción de edades  Decremento de la capacidad cognitivo afirmada por el paciente y/o informante  Decremento gradual y de duración mínima de 6 meses  Cualquiera de los siguientes ámbitos puede estar afectado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Memoria y aprendizaje</li> <li>• Atención y concentración</li> <li>• Pensamiento</li> <li>• Lenguaje</li> <li>• Función visuo-espacial</li> </ul> <p>Disminución de las puntuaciones del estado mental o de los tests neuropsicológicos una desviación estándar por debajo del valor del grupo control  No existen procesos cerebrales, sistémicos o psiquiátricos que puedan explicar el cuadro</p>
<b>Criterios de la Sociedad Española de Neurología para el diagnóstico de deterioro cognitivo leve (Robles et al., 2002)</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteración de una o más de las siguientes áreas cognitivas <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atención y concentración</li> <li>• Lenguaje</li> <li>• Gnosias</li> <li>• Memoria</li> <li>• Praxias</li> <li>• Función visuo-espacial</li> <li>• Funciones ejecutivas</li> </ul> </li> <li>2. Esta alteración debe ser: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adquirida: señala un deterioro respecto a las capacidades previas del individuo</li> <li>• Referidas por el paciente o por un informador</li> <li>• Objetivable en la exploración neuropsicológica</li> <li>• De meses de duración y constatada en el paciente con un nivel de conciencia normal</li> </ul> </li> <li>3. La alteración cognitiva sólo interfiere mínimamente en las actividades cotidianas instrumentales o avanzadas</li> <li>4. La alteración cognitiva no se asocia a trastornos del nivel de conciencia</li> </ol>

## **ANEXO 4**

*A new instrument in establishing neuropsychological profiles within the Spanish-speaking population with ID: the Barcelona Test for Intellectual Disability (BT-ID).*



**A new instrument in establishing neuropsychological profiles within the Spanish-speaking population with Intellectual Disability: The Barcelona Test for Intellectual Disability (BT-ID).**

Susanna Esteba-Castillo<sup>1</sup>, Jordi Peña-Casanova<sup>2</sup>, Javier Garcia-Alba<sup>3</sup>, Albert Dalmau-Bueno<sup>1</sup>, Emili Rodríguez<sup>1</sup>, David Torrents-Rodas<sup>1</sup>, Joan San<sup>1</sup>, Joan Deus<sup>4-5</sup>, Assumpta Caixàs<sup>6</sup>, Ramon Novell<sup>1</sup>.

1.- *Specialized Department in Mental Health and Intellectual Disability, Institut Assistència Sanitària (IAS), Parc Hospitalari Martí i Julià, Girona, Spain.*

2.- *Group of Behavioural Neurology, Neuropsychofarmacology Program, Institut Municipal d'Investigació Mèdica, Barcelona, Spain.*

3.- *Faculty of Education, Complutense University of Madrid, Spain.*

4.- *Department of Clinical and Health Psychology, Autonomous University of Barcelona (UAB), Spain.*

5.- *MRI Research Unit, CRC Mar, Hospital del Mar, Barcelona, Spain.*

6.- *Endocrinology and Nutrition Department. Sabadell University Hospital (UAB), Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Spain.*

Correspondence author: Susanna Esteba-Castillo. Postal address: SESMDI Edifici Els Tilers; c. Dr. Castany s/n - Parc Hospitalari Martí i Julià; 17190 Salt (Girona), Spain. E-mail: susanna.esteba@ias.scs.es. Phone number: 0034-972182517. Fax number: 0034-972-182566.

## Abstract

### *Background*

Neurocognitive assessment of individuals with intellectual disability (ID) requires well-validated and comprehensive test batteries, but very few of such instruments are available. This study sought to create a neuropsychological battery for assessing Spanish-speaking individuals with mild or moderate intellectual disability.

### *Method*

The original Barcelona Test (BT) was administered to a pilot sample of 65 ID participants. Based on participants' responses, some subtests were excluded, some others were simplified, and some new tasks were created. The scoring system was also adapted. The modified version of the BT was then administered to the main sample (170 adults with mild or moderate ID, 81 women) and to a sample of 60 adults without ID (to ensure ceiling effects in those individuals). The psychometric properties of the final version of the test were studied, and regression models were used to create stratified normative data.

### *Results*

The final version of the BT for Intellectual Disability (BT-ID) consisted of 69 subtests related to eight cognitive domains, and showing good psychometric properties. According to the regression models, normative data was stratified by age, ID level, and acquired curricular competence; thus creating five normative groups: 1) mild ID, aged < 40, and illiterate; 2) mild ID, aged < 40, and basic education; 3) mild ID, aged  $\geq$  40; 4) moderate ID, aged < 40; 5) moderate ID, aged  $\geq$  40.

### *Conclusions*

The BT-ID is a valid and reliable test, capable of providing neuropsychologists with comprehensive data on the cognitive functioning of Spanish-speaking adults with mild or moderate ID.

**Keywords:** intellectual disability, cognitive assessment, neuropsychological tests, validation studies, psychometrics.

## 1. Introduction

Neuropsychological evaluation of patients concerns data gathered from medical records and the social environment, as well as information provided by cognitive examination and other psychological tests (Lezak, Howieson, & Loring, 2004). This assessment is intended to evaluate not only general intellectual functioning (IQ) but also a variety of other areas. The benefits of neuropsychological assessment are recognized with regard to different neurological disorders, including learning disabilities (Pennington 1991). Neuropsychological deficits are present in persons with intellectual disability (ID). Despite evidence that neuropsychological assessment is beneficial not only for diagnosis but also for intervention, there is still a significant lack of information for the ID population.

ID cannot be simply determined by an IQ, as it is a limited form of testing that does not provide information about the person's brain functioning in all cognitive domains, which would lead to a better understanding of clinical problems and interventions. Thus, the neurocognitive assessment of individuals with ID requires well-validated test batteries, as well as a good understanding of, and strategies to cope with these persons. When it comes to assess the cognitive functioning in those with ID, a widespread practice is to use a single brief test to determine the IQ level. Some of the most widely used are the Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI-II; Wechsler & Zhou, 2011), the Stanford–Binet Abbreviated Battery (ABIQ; Roid, 2003), the Kaufman Brief Intelligence Test (K-BIT; Kaufman & Kaufman, 1990), or the K-BIT Second edition (K-BIT II; Kaufman & Kaufman, 2004). Some researchers tend to use matched healthy individuals to form control groups, while others use “mental age-matched” individuals (i.e., child samples). However, caution should be exercised when a brief IQ test is used to measure the clinical cognitive deficits in people with ID (Raggio, Scattone, & May, 2010).

In addition to IQ tests, clinicians tend to use neuropsychological tests related to specific cognitive domains that have been simplified for those with ID. Some examples are a modified version of the day-night Stroop test which evaluates response inhibition (Gerstadt, Hong, & Diamond, 1994); a modified spatial reversal learning response inhibition (McEvoy, Rogers, & Pennington, 1993); a simplified task taken from the Tower of London test in order to evaluate the planning of working memory (Krikorian, Bartok, & Gay, 1994); object memory retrieval with a cue, taken from the Crayton and Oliver Dementia Battery (Crayton & Bradbury, 1998); or the prospective memory (the ability to remember to do something in the future), based on the Remembering-a-Belonging subtest from the Rivermead Behavioural Memory Test for

Children (RBMT-C; Wilson, Alderman, Burgess, Emslie & Evans, 1991). However, only comprehensive neuropsychological examination can provide the breadth required to evaluate specific functions that are relevant to ID, as well as the identification of strengths and weaknesses, which are both critical for understanding behaviour and determining the planning of the treatment.

Unfortunately, very few validated and standardised neuropsychological batteries are suitable for people with mild or moderate ID. Among these, the Arizona Cognitive Test Battery (ACTB; Edgin et al., 2010) is composed of different subtests that evaluate general cognition as well as specific functions (especially those related with prefrontal, hippocampal and cerebellar functions). This test is based on the Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB; Wild, Howieson, Webbe, Seelye, & Kaye, 2008). The CANTAB has been widely used in pharmacological research studies and in clinical practice (Smith, Need, Cirulli, Chiba- Falek, & Attix, 2013). It has been shown to have an adequate ability to discriminate between normal adults and different non-ID clinical samples (Saunders & Summers 2010). However, a recent work concluded that in the ID population correlations between this computerized test and the “traditional neuropsychological tests” were moderate (Smith et al., 2013).

Given the importance of using adequate neuropsychological measures to assess individuals with ID, the purpose of the present study was create a psychometrically sound neuropsychological battery for assessing Spanish-speaking individuals with mild or moderate intellectual disability.

## **2. Method**

### **2.1. Participants**

The study sample was formed by 170 adults (81 women, 47.6%, mean age = 30.68 years  $\pm$  11.52 SD) with mild or moderate ID, recruited from local day services. DNA tests were conducted in all the potential participants in order to exclude those with positive genetic conditions (even syndromics - Fragile X syndrome, Down syndrome, Prader-Willi syndrome, etc.- and non-syndromics), which are associated with idiosyncratic patterns of cognitive strengths and weaknesses. Other exclusion criteria were: having severe ID or sensory impairment that would preclude proper examination, having suffered alterations in the central nervous system unrelated to ID (e.g., head injury, stroke, or brain tumours), presence of untreated diseases with associated cognitive deficits (i.e., hypothyroidism, vitamin B12 deficiency, or diabetes mellitus), and substance abuse. DSM-IV-TR criteria were used to



determine the ID level of participants (IQ of 55 to 70 for mild ID, and of 35 to 54 for moderate ID, assessed by the Kaufman Brief Intelligence Test, K-BIT; Kaufman & Kaufman, 2004). Participant's level of education was defined as acquired curricular competence (illiteracy vs. basic level) instead of years of education (as most of the participants went to school for more than 18 years and yet they were illiterate; see Table 1). In addition to the main sample, a previous pilot sample of 65 participants with ID was used to exclude or redesign those BT-ID subtests that were not suitable for the cognitive assessment of individuals with ID (the exclusion criteria in these participants were the same than in the main sample). In addition, 60 other participants without ID (28.12 years  $\pm$  7.36 DE, 30 women, 50.0%) were used to test whether individuals without ID obtained ceiling effects in the subtest scores (see below). All the participants signed an informed consent (a drawn assent and a consent signed by a responsible person was obtained for those participants with ID). The study protocol was in agreement with the guidelines of the Helsinki Declaration and it was approved by the hospital ethics committee.

## **2.2. Material and procedure**

We chose to adapt the Barcelona Test (BT; Peña-Casanova, 1990), which was the first neuropsychological battery validated for a Spanish-speaking population to systematically explore both the cognitive status and the clinical neuropsychological semiology according to the criteria of Lezak (1983) and Strub & Black (1977). It includes a series of subtests that cover a basic spectrum of the neuropsychological functions: language, orientation, attention, praxis, visual-perceptual functions, memory, and executive functions. Administration time takes about 3 hours. BT subtests are grouped according to functional areas and the results are organized in percentiles in order to obtain different profiles, according to age and level of education. Adequate control groups and studies of reliability and validity of the test have been provided (Peña-Casanova, 2005).

The BT was administered to the pilot sample to exclude those subtests that were too difficult for individuals with ID (defined as presence of floor effect in 95% or more of the participants). Morphosyntactic comprehension, sentence repetition, key numbers, object recognition from an unnatural view, constructive praxis, square/circle test, formal fluency of verbs, and sayings, were excluded. In addition, orientation, verbal learning, phonological and lexical repetition, word list learning, some of the attention and working memory, and all of the writing and reading, subtests were simplified. New tasks were then created to assess additional cognitive aspects (some of them based on other neuropsychological tests that are

frequently used; see Table 2). Finally, the cutoffs in the reaction times were extended (as in the original BT, scores were determined both by number of correct responses and by reaction times). Participants received bonus scores for short reaction times.

### 2.3. Statistical analysis

A descriptive analysis of the BT-ID subtests was conducted. Those subtests showing a percentage of missing values of 15% or higher were excluded from the final BT-ID version. Those subtests with scores showing floor or ceiling effects were excluded as well. Floor and ceiling effects were defined as 20% or more of the participants obtaining the minimum or the maximum score, respectively. However, if the percentage of missing values, or floor or ceiling effects, were accounted for by ID level, or age group, the subtests were retained.

The psychometric properties of the BT-ID were studied as follows: To test its temporal stability, the BT-ID was administered twice to a subsample of 30 participants, with an interval of 3 weeks between tests. To study the inter-rater reliability, the test was administered by two different examiners to 30 other participants, and intraclass correlation coefficients were calculated. Within each cognitive domain; item-test, item-rest, and average inter-item correlations were calculated using the Pearson or the Spearman method, depending on the data distribution. Items showing correlations greater than 0.3 were accepted. Across cognitive domains, the items were also subjected to an internal consistency analysis by means of Chronbach's alpha, with an acceptable limit of 0.7.

Finally, regression models were fitted to determine which socio-demographic and clinical variables contributed significantly to variation in BT-ID subtest scores. Stratified ID-population norms, showing score distribution across percentiles, were then created.

### 3. Results

The BT-ID test was administered successfully to the entire sample. The test administration took 2.23 h (95% CI: 1.45 – 3.01), divided in two sessions of 1.10 h approximately. Taking into account the data of the final sample, the percentage of missing data was below 1.2% in 30% of subtests, though some others showed higher percentages. The percentage of participants showing a floor effect in the different subtest was between 0.0% and 28.8%, and the ceiling effect ranged from 0.0% to 91.7%. For the non ID control sample, ceiling effects were achieved in most of the subtests (data not shown). The final BT-ID was composed of 69 subtests related to eight main cognitive domains (the subtests are shown in Table A1 of the Apendix A).

Test-retest reliability was of  $r = 0.91$  and the intraclass correlation coefficients showed an inter-rater agreement of  $\rho = 0.95$ . Each of the cognitive domain presented a satisfactory internal consistency when Cronbach's alpha was calculated (language:  $\alpha = 0.96$ ; working memory:  $\alpha = 0.91$ ; orientation:  $\alpha = 0.87$ ; praxis:  $\alpha = 0.87$ ; attention:  $\alpha = 0.85$ ; executive:  $\alpha = 0.85$ ; visuo-constructive:  $\alpha = 0.83$ ; and memory:  $\alpha = 0.73$ ). Except for confrontation naming after semantic and phonologic cues, all the item-test correlations were higher than 0.3 (ranging from  $r = 0.31$  to  $r = 0.95$ ). Still, given its important semiological value in neuropsychological assessment, confrontation naming after semantic and phonologic cues was kept (Table 3).

Three of the independent variables included in the regression models showed a significant contribution in the variability of most of the BT-ID subtest scores. These variables were age (dichotomized in two groups:  $< 40$  years vs.  $\geq 40$  years), level of ID, and acquired curricular competence, each one showing a significant effect in 71.6%, 69.1%, and 50.6% of the scores, respectively (see Table 4). One important aspect to take into account is that the sample aged  $\geq 40$  years were illiterate. In this case, despite differences by acquired curricular competence being observed in the regression model, we were not able to establish differentiated norms according to this variable for the group aged  $\geq 40$  years, as there were not sufficient enough subjects to avoid random results. The same was true for the participants with moderate ID (in our cultural context, old and cognitive affected ID people used to stay at home rather than attending school). Thus, five norms were created according to age group, ID level, and acquired curricular competence: 1) mild ID, aged  $< 40$ , and illiterate; 2) mild ID, aged  $< 40$ , and basic education; 3) mild ID, aged  $\geq 40$ ; 4) moderate ID, aged  $< 40$ ; 5) moderate ID, aged  $\geq 40$  (Tables B1 to B5 of the Appendix B).

#### 4. Discussion

This study is the first to present an adapted and psychometrically validated, neuropsychological battery for Spanish-speaking adult people with mild to moderate ID, the Barcelona Test for Intellectual Disabilities (BT-ID). In recent years, increased research attention has been paid to the cognitive deficits associated with below-average intelligence. The fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013) distinguishes different degrees of ID as measured in terms of adaptive function and cognitive dysfunction. Therefore, the diagnosis of ID is based on both clinical assessment and standardized testing of intellectual and adaptive functions (DSM-5). The characterization of neuropsychological functions in ID is a difficult task, not only

for the inherent characteristics of this population, but also for the absence of well-validated batteries. Our work fills this gap, particularly in the Spanish-speaking population.

The BT-ID was designed as a compromise between a screening test and a comprehensive neuropsychological battery, and it consists of 69 subtests corresponding to eight cognitive domains, taking approximately two and a half hours to administer. The authors eliminated from the original BT those subtests with scores showing floor effects, as they were too difficult for participants with ID. These included subtests related with a high abstraction component (i.e., sayings: “what does it mean having a stone heart”?), those that included complicated representational structures needing to be mentally manipulated (i.e., constructive praxis similar to Rey figure) and those that required some kind of mathematic or geometric concepts (i.e., square/circle test). On the other hand, new tasks were formulated according to different cognitive domains, especially those that assessed executive function, as they are very important for the correct development of the adaptive behaviour. For example, it is known that inhibitory control is usually problematic for those with ID and it is related to the presence of challenging behaviour (Roelofs et al., 2013). To study inhibitory control – acting based on choice rather than impulsively - an ecological and simple hand-finger (resistance to interference) subtest was designed. To assess the capacity for organising a plan and to act in a day to day routine, we developed the room’s (planning and organization) subtest, based on the key search of BADS (Wilson, Alderman, Burgess, Emslie, & Evans, 1996). In this subtest, a paper with a figure of a simplified house (an entrance and six rooms) is shown. The participants need to organize themselves by first establishing a route, line and to finally find in which room they had left their bag. In addition, given the importance of establishing the cognitive status of prospective ecological memory, two subtests were adapted from the Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT; Wilson, Cockburn, & Baddeley, 1985): In one of them, the patient is required to ask, upon a given instruction, for a personal object that has been hidden by the neuropsychologist. In the other, the patient has to pretend to ask when the next medical appointment will be. A new subtest of visual memory (immediate, delay, and recognition) was also created with images of daily objects. The assessment of visual memory is very important due to the fact that most of the intervention plans are based on visual plaphoons.

Five normative groups were created based on age, ID level, and acquired curricular competence. The BT-ID subtests in these normative data were ordered according to functional areas, and the results were organised in percentiles, thus facilitating the creation of cognitive profiles. Cognitive profiles are very useful as a visual representation of the subject’s

performance in the test and allow comparison with his normative population (Strauss, Sherman, & Spreen, 2006). Moreover, within each individual, the profiles help to differentiate the most impaired cognitive areas from those preserved, which is useful for establishing cognitive strengths and weaknesses, and at the same time they allow the longitudinal assessment when the ID subject is suspected of cognitive impairment related to dementia processes (i.e., Alzheimer disease in Down Syndrome, or vascular cognitive impairment in tuberous sclerosis). Cognitive profiles are also useful for documenting the specific cognitive changes that can occur after pharmacological or non pharmacological interventions.

The authors were not able to provide normative data taking into account the acquired curricular competence either in the group aged  $\geq 40$  years or in the group of individuals with moderate ID, because there were not sufficient enough literate subjects to avoid random results. Subsequent generations of individuals with ID may possibly have more years of quality education. Thus, to ensure more accurate neuropsychological profiles in the future, this variable should be followed up.

Regarding the validation process in the final sample, the percentage of floor effects in the different subtests was generally small, reaching moderate levels in the digit span backward, mental control: backward series time, and constructional praxis (D copy). On the other hand, ceiling effects showed a large variability (ranging from 0.0% to 91.8%). The psychometric properties were generally good (test-retest reliability  $r = 0.9$ , inter-rater agreement  $\rho = 0.95$ ) and high item-test correlations were found in each dimension (only two subtests out of 69 were close to  $\alpha = 0.30$ : confrontation naming after semantic, and phonologic cue). The authors decided to maintain these subtests due to the importance of this semiology to establish intervention plans. In addition, in most of the items, correct values of item-internal validity were obtained. Finally, according to George and Mallery (1995), the obtained Cronbach's alpha reliability coefficients were very good, indicating a large internal consistency of the items across cognitive domains.

Despite the generally strong psychometric findings of this study, two limitations are noted. First, a large number of tables were generated. This is inherent in the number of subtests and the applied statistical methods. Second, no arithmetic subtests were included in BT-ID (nor were mental or written arithmetic problems even created). A functional arithmetic domain will be created in future works.

In summary, our results show that the BT-ID is a valid and reliable test, capable of providing neuropsychologists with comprehensive data on the cognitive functioning of Spanish-speaking adults with mild or moderate ID. In the future, syndromic cognitive profiles

according to a genetic cause should also be established. Despite the usefulness of the present battery, we consider that the establishment of neuropsychological profiles in individuals with ID is a process of expertise that requires not only knowledge and experience in neuropsychology, but also in the clinical evaluation of this population.

### **Acknowledgements**

We gratefully acknowledge those people with ID and their family members for their collaboration in the study.

This work was supported by “Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social” (grant numbers FIS PI-080778, FIS PI-10/00940); and Fundació Parc Taulí (grant numbers CIR 2010/006, CIR 2011/004). Dr. J. Deus is part of the Research Group SGR2014/1673 from the Agency of University and Research Funding Management of the Catalonia Government.

This publication includes part of the work of Susanna Esteba-Castillo’s doctoral thesis for the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). None of the authors has any conflict of interest or financial disclosure.

**References**

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association Press.
- Benton, A.L., & Hamsher, K. (1976). *Multilingual aphasia examination*. (2nd ed.). Iowa City: ASJA Associates, Inc.
- Bihrlé, A.M., Bellugi, U., Delis, D., & Marks, S. (1989). Seeing either the forest or the trees: dissociation in visuospatial processing. *Brain and cognition*, *11*, 37-49.
- Borod, J.C., Googlass, H., & Kaplan, E. (1980). Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and Boston Naming Test. *Journal of Clinical Neuropsychology*, *2*, 209-215.
- Crayton, L., Oliver, O., Holland, A., Bradbury, J., & Hall, S. (1998). The Neuropsychological assessment of age-related cognitive deficits in adults with Down's syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, *11*, 255-272.
- Edgin, J.O., Mason, G.M., Melissa, J.A., Capone, G.T., DeLeon, I., Maslen, C., et al. (2010). Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *2*, 149-164.
- George, D., & Mallery, P. (1995). *SPSS by step: A simple guide and reference*. Belmont CA: Wadsworth Publishing.
- Gerstadt, C., Hong, Y., & Diamond, A. (1994). The relationship between cognition and action: Performance of children 3 $\frac{1}{2}$ -7 years old on a Stroop-like day-night test. *Cognition*, *53*, 129-153.
- Kaufman, A. S., & Kaufman, N. L. (1990). *Kaufman Brief Intelligence Test*. Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- Kaufman, A. S., & Kaufman, N. L. (2004). *Kaufman Brief Intelligence Test*. (2nd ed.). Circle Pines, MN: American Guidance Service.
- Korkman, M., Kirk, U., & Kemp, S.L. (1998). *NEPSY. A developmental neuropsychological assessment*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Krikorian, R., Bartok, J., & Gay, N. (1994). Tower of London procedure: A standard method and developmental data. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*, 840-850.
- Lezak, M.D. (1983). *Neuropsychological assessment*. New York: Oxford University Press.
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., & Loring, D. W. (2004). *Neuropsychological Assessment* (4th ed.). New York: Oxford University Press.

- McEvoy, R.E., Rogers, S.J. & Pennington, B.F. (1993). Executive function and social communication deficits in young autistic children. *Journal of child psychology and psychiatry*, 34, 563-578.
- Pennington, B. F. (1991). *Diagnosing learning disorders: A neurological framework*. New York: Guilford Press.
- Peña-Casanova, J. (1990). *Integrated program of neuropsychological examination. Manual*. Barcelona: Masson.
- Peña-Casanova, J. (2005). *Integrated program of neuropsychological examination. Revised-Barcelona Test. Manual*. Barcelona: Masson.
- Raggio, D.J., Scattone, D., & May, W. (2010). Relationship of the Kaufman brief intelligence test-second edition and the Wechsler abbreviated scale of intelligence in children referred for ADHD. *Psychological Reports*, 106, 513-518.
- Roelofs, R. L., Visser, E. M., Berger, H. J. C., Prins, J. B., Van Schrojenstein Lantman-De Valk, H. M. J., & Teunisse, J. P. (2013). Executive functioning in individuals with intellectual disabilities and autism spectrum disorders. *Journal of Intellectual Disability Research*, Aug 13 [Epub ahead of print].
- Roid, G. H. (2003). *Stanford-Binet Intelligence Scales*. (5th ed.). Itasca, IL: Riverside.
- Saunders, N.L., & Summers, M.J. (2010). Attention and working memory of deficits in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychology, development and cognition. Neuropsychology, development and cognition*, 32, 350-357.
- Smith, P.J., Need, A.C., Cirulli, E.T., Chiba- Falek, O., & Attix, D.K. (2013). A comparison of the Cambridge Automated Neuropsychological Test Battery (CANTAB) with “traditional” neuropsychological testing instruments. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 35, 319-328.
- Strub, R. L., & Black, F. W. (1977). *The mental status examination in neurology*. Philadelphia: FA Davis Company.
- Strauss, E., Sherman, E.M. & Spreen, O. (2006). *A compendium of neuropsychological test. Administration, norms and commentary*. New York: Oxford University Press.
- Wechsler, D. & Zhou, X. (2011). Wechsler abbreviated scale of intelligence, Second edition (WASI-II). San Antonio, TX: NCS Pearson.
- Wild, K., Howieson, D., Webbe, F., Seelye, A., & Kaye, J. (2008). Status of computerized cognitive testing in aging: A systematic review. *Alzheimer's and Dementia*, 4, 428-437.



- Wilson, B., Alderman, N., Burgess, P.W., Emslie, H., & Evans, J.J. (1996). *Behavioural Assessment of the dysexecutive syndrome (BADs)*. Bury St Edmunds, UK: Thames Valley Test Company.
- Wilson, B., Cockburn, J., & Baddeley, A.D. (1985). *The Rivermead Behavioural Memory Test*. London: Pearson Assessment.
- Wilson, B., Ivani-Chalian, R., & Aldrich, F. (1991). *The Rivermead Behavioural Memory Test for Children aged 5-10 years (RMBT-C); Manual*. Bury St. Edmunds, UK: The Valley Test Company.

Table 1

*Sample characteristics*

	<i>N</i>	%
Sex		
Men	89	52.4%
Woman	81	47.6%
Age		
< 40 years	129	75.9%
≥ 40 years	41	24.1%
ID level		
Mild	111	65.3%
Moderate	59	34.7%
Education level		
Illiteracy	78	45.9%
Basic level	92	54.1%
Total	170	100.0%

Table 2

*New tasks created for the Barcelona Test for Intellectual Disability (BT-ID).*

Domain and BT-ID subtest	Original test	Authors
<i>Memory</i>		
Prospective memory	Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)	(Wilson et al., 1985)
Visual memory: recognition	-	-
Visual memory: delayed free recall	-	-
<i>Executive</i>		
Planning and organization (Room's test)	Key search (Behavioural Assessment of Disexecutive Syndrome; BADS)	(Wilson et al., 1996)
Resistance to interference (finger-hand test)	Simplified Stroop-like test	-
Constructional praxis (clock test command)	Parietal Lobe Battery	(Borod, Goodglass, & Kaplan, 1980)
Semantic fluency (animals)	NEPSY	(Korkman, Kirk, & Kemp, 1998)
Semantic fluency (things to eat or drink)	NEPSY	(Korkman et al., 1998)
Formal fluency (words beginning with <i>p</i> )	Controlled Oral Word Association (COWA)	(Benton & Hamsher, 1976)
Comprehension-abstraction (social situations)	-	-
<i>Visuo-constructive</i>		
Clock test (copy).	Parietal Lobe Battery	(Borod et al., 1980)
"D" copy	Delis hierarchical processing task.	(Bihrlé, Bellugi, Delis, & Marks, 1989)
Block design (methacrylate construction cubes)	NEPSY	(Korkman et al., 1998)

Table 3.

*Item-test, item-rest, and inter-item correlations, and Cronbach's alpha, for the BT-ID subtests.*

BT-ID subtest and domain	Item-test correlation	Item-rest correlation	Average inter-item correlation	Cronbach's alpha
Personal orientation	0.883	0.735	0.721	0.838
Spatial orientation	0.892	0.753	0.697	0.821
Temporal orientation	0.903	0.777	0.666	0.800
<i>Orientation</i>			<i>0.695</i>	<i>0.872</i>
Digit span forward	0.868	0.752	0.553	0.788
Digit forward efficiency	0.849	0.721	0.570	0.799
Automatized sequences: forward series	0.808	0.648	0.618	0.829
Automatized sequences: forward series time	0.816	0.663	0.606	0.822
<i>Attention</i>			<i>0.587</i>	<i>0.850</i>
Digit span backward	0.922	0.854	0.664	0.855
Digit backward efficiency	0.874	0.773	0.719	0.885
Mental control: backward series	0.876	0.774	0.718	0.884
Mental control: backward series time	0.869	0.762	0.726	0.888
<i>Working memory</i>			<i>0.707</i>	<i>0.906</i>
Fluency and informative content	0.584	0.519	0.413	0.937
Verbal commands	0.624	0.555	0.412	0.937
Reading commands	0.690	0.627	0.407	0.935
Confrontation naming	0.717	0.662	0.405	0.935
Confrontation naming time	0.672	0.611	0.409	0.936
Repetition of pseudowords	0.713	0.655	0.406	0.935
Repetition of words	0.696	0.634	0.409	0.936
Numbers reading	0.816	0.777	0.395	0.932
Numbers reading time	0.801	0.763	0.397	0.933
Pseudoword reading	0.643	0.582	0.411	0.936
Pseudoword reading time	0.677	0.623	0.408	0.935
Word reading	0.725	0.673	0.405	0.935
Word reading time	0.732	0.683	0.404	0.934
Mechanics of writing	0.422	0.331	0.426	0.940
Written picture number	0.775	0.739	0.402	0.934
Written picture number time	0.760	0.723	0.402	0.934
Dictated numbers	0.784	0.750	0.399	0.933
Dictated numbers time	0.725	0.686	0.404	0.934
Dictated pseudowords	0.705	0.657	0.406	0.935
Dictated pseudowords time	0.709	0.663	0.406	0.935
Dictated words	0.786	0.749	0.402	0.934
Dictated words time	0.791	0.755	0.402	0.934

<i>Language</i>			<i>0.406</i>	<i>0.938</i>
Alternating motor sequences	0.623	0.459	0.396	0.868
Premotor praxis	0.624	0.479	0.393	0.866
Symbolic conventional gestures (commands):dominant hand	0.711	0.593	0.375	0.857
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/ hand	0.759	0.657	0.359	0.848
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/ hand	0.804	0.720	0.352	0.845
Bimanual pseudo gesture imitation	0.775	0.685	0.361	0.850
Buccofacial praxis	0.654	0.522	0.389	0.864
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0.542	0.402	0.406	0.872
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0.507	0.371	0.406	0.872
Constructional praxis (drawing copy 3D)	0.728	0.664	0.379	0.859
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0.612	0.536	0.381	0.860
<i>Praxis</i>			<i>0.382</i>	<i>0.872</i>
Verbal learning E5	0.823	0.749	0.158	0.653
Verbal learning E1-E5	0.829	0.756	0.155	0.647
Delayed word free recall (E6)	0.798	0.714	0.161	0.657
Delayed word recognition	0.588	0.441	0.193	0.705
Story (narrative fragment) free recall	0.611	0.464	0.193	0.706
Immediate story cued recall	0.417	0.232	0.226	0.745
Delayed story free recall	-0.402	-0.557	0.339	0.837
Delayed story cued recall	0.493	0.304	0.216	0.734
Prospective memory	0.589	0.440	0.199	0.713
Visual memory: delayed free recall	0.563	0.399	0.202	0.717
Visual memory: recognition	0.814	0.751	0.200	0.714
<i>Memory</i>			<i>0.204</i>	<i>0.738</i>
Planning and organization	0.559	0.398	0.455	0.854
Resistance to interference	0.637	0.503	0.432	0.842
Constructional praxis (clock test command)	0.714	0.594	0.410	0.829
Semantic fluency (animals)	0.794	0.709	0.389	0.817
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	0.721	0.613	0.409	0.829
Formal fluency	0.722	0.614	0.409	0.829
Similarities	0.777	0.674	0.393	0.819
Comprehension-abstraction	0.691	0.561	0.414	0.832

<i>Executive</i>			<i>0.414</i>	<i>0.850</i>
Visual discrimination	0.858	0.746	0.450	0.766
Visual discrimination time	0.767	0.604	0.507	0.805
Constructional praxis (clock test copy)	0.774	0.601	0.521	0.813
Constructional praxis (D copy)	0.737	0.547	0.541	0.825
Block design	0.791	0.608	0.488	0.792
<i>Visuo-constructive</i>			<i>0.502</i>	<i>0.834</i>

---

Table 4.

*Regression models including age group, ID level, and curricular acquired competence as independent variables and BT-ID subtest scores as the dependent variable.*

BT-ID subtest	Age group <sup>a</sup>		ID level <sup>a</sup>		Curricular competence <sup>a</sup>		Constant		Adjusted R <sup>2</sup>
	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	$\beta$	<i>p</i>	
Personal orientation	-2.20	< .001	-2.71	< .001	1.80	< .001	23.65	< .001	0.10
Spatial orientation	-2.90	0.006	-6.10	< .001	3.23	< .001	19.41	< .001	0.31
Temporal orientation	-10.86	0.001	-19.70	< .001	12.70	< .001	54.04	< .001	0.31
Digit span forward	-0.49	0.018	-0.57	0.003	0.84	< .001	3.50	< .001	0.35
Digit forward efficiency	-0.46	0.26	-1.24	0.002	1.51	< .001	4.43	< .001	0.21
Automatized sequences: forward series	-0.45	0.211	-1.45	< .001	1.53	< .001	7.20	< .001	0.17
Automatized sequences: forward series time	-0.07	0.823	-1.42	< .001	1.77	< .001	3.55	< .001	0.26
Digit span backward	-0.71	0.001	-0.89	< .001	1.17	< .001	1.81	< .001	0.35
Digit backward efficiency	-0.72	0.032	-1.19	< .001	1.36	< .001	1.99	< .001	0.37
Mental control: backward series	-1.93	0.001	-1.63	0.002	2.62	< .001	4.73	< .001	0.24
Mental control: backward series time	-0.86	0.021	-1.58	< .001	1.31	< .001	2.44	< .001	0.27
Fluency and informative content	-0.33	0.194	-1.06	< .001	0.58	0.014	4.77	< .001	0.17
Verbal commands	-0.99	0.008	-1.82	< .001	0.94	0.004	10.31	< .001	0.24
Reading commands	-0.71	0.046	-0.38	0.257	1.61	< .001	3.97	< .001	0.25
Confrontation naming	-1.08	0.039	-1.65	0.001	1.70	< .001	17.08	< .001	0.16
Confrontation naming time	-1.44	0.430	-5.59	0.001	5.81	< .001	47.25	< .001	0.18
Repetition of pseudowords	-0.59	0.064	-1.34	< .001	1.31	< .001	4.20	< .001	0.03
Repetition of words	-0.15	0.161	-0.33	0.001	0.42	< .001	5.58	< .001	0.26
Numbers reading	-0.95	0.015	-1.63	< .001	3.05	< .001	6.66	< .001	0.20
Numbers reading time	-2.27	0.056	-4.82	< .001	9.15	< .001	18.62	< .001	0.46
Pseudoword reading	0.11	0.801	-0.52	0.206	0.95	0.022	4.25	< .001	0.45
Pseudoword reading time	0.59	0.656	-1.08	0.378	3.92	0.002	10.34	< .001	0.04
Word reading	-0.02	0.946	-0.57	0.085	1.21	< .001	4.59	< .001	0.07
Word reading time	0.09	0.934	-1.62	0.119	5.24	< .001	11.43	< .001	0.10
Mechanics of writing	-0.27	0.434	-0.32	0.333	0.81	0.012	3.91	< .001	0.18
Written picture naming	-1.00	< .001	-0.12	0.639	2.83	< .001	3.13	< .001	0.04
Written picture naming time	-2.81	0.001	-0.08	0.925	9.42	< .001	7.34	< .001	0.45
Dictated numbers	-0.62	0.087	-1.00	0.005	4.19	< .001	4.89	< .001	0.46
Dictated numbers time	-2.14	0.082	-3.22	0.008	11.63	< .001	14.14	< .001	0.55
Dictated pseudowords	-1.55	< .001	-0.54	0.207	2.62	< .001	2.13	< .001	0.46
Dictated pseudowords time	-4.81	< .001	-2.05	0.094	7.66	< .001	5.46	0.001	0.27
Dictated words	0.21	0.224	-0.30	0.088	4.51	< .001	1.16	< .001	0.30
Dictated words time	-0.39	0.589	-1.27	0.084	12.90	< .001	3.28	0.011	0.73
Alternating motor sequences	-1.40	0.001	-0.94	0.018	1.13	0.003	3.67	< .001	0.63
Premotor praxis	-1.26	< .001	-2.07	< .001	1.67	< .001	4.11	< .001	0.16
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	-2.44	0.006	-2.71	0.002	2.24	0.012	7.40	< .001	0.43
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	-0.86	0.114	-0.80	0.118	0.57	0.242	12.69	< .001	0.19
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	-1.28	0.046	-1.21	0.046	0.91	0.111	12.23	< .001	0.03
Bimanual pseudo gesture imitation	-2.55	< .001	-2.75	< .001	1.19	0.055	11.16	< .001	0.06
Buccofacial praxis	-1.72	0.046	-3.14	< .001	0.36	0.638	14.88	< .001	0.20
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0.34	0.237	-0.47	0.074	0.59	0.018	3.59	< .001	0.11
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0.78	0.192	-1.29	0.020	0.29	0.569	2.57	< .001	0.07
Constructional praxis (drawing copy 3D)	-3.23	0.036	-1.05	0.449	1.25	0.371	4.10	0.006	0.04
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	-3.85	0.046	-0.64	0.715	1.84	0.308	3.60	0.034	0.36
Verbal learning E5	-1.62	< .001	-1.88	< .001	1.58	< .001	7.17	< .001	0.28
Verbal learning E1 – E5	-5.78	< .001	-7.84	< .001	5.22	< .001	30.07	< .001	0.27
Delayed word free recall (E6)	-1.93	0.001	-2.91	< .001	1.17	0.022	6.19	< .001	0.30
Delayed word recognition	-1.33	0.012	-1.53	0.002	0.80	0.090	10.43	< .001	0.26
Story (narrative fragment) free recall	-2.37	< .001	-2.73	< .001	0.89	0.102	5.35	< .001	0.12
Immediate story cued recall	-0.28	0.661	-2.01	0.001	0.22	0.716	5.49	< .001	0.27
Delayed story free recall	-0.93	0.024	-1.45	< .001	0.38	0.332	3.49	< .001	0.06
Delayed story cued recall	-0.73	0.248	-1.97	0.002	0.56	0.353	5.39	< .001	0.14
Prospective memory	-0.56	0.162	-1.91	< .001	0.34	0.393	4.27	< .001	0.06

Visual memory: delayed free recall	-0.81	0.098	-0.96	0.042	1.25	0.008	4.52	< .001	0.19
Visual memory: recognition	1.83	0.056	2.76	0.027	0.76	0.432	12.55	< .001	0.11
Planning and organization	-1.29	0.009	-0.92	0.048	0.55	0.211	4.77	< .001	0.68
Resistance to interference	-6.39	0.022	-9.81	< .001	9.24	< .001	27.25	< .001	0.07
Constructional praxis (clock test command)	-2.99	< .001	-3.53	< .001	2.22	0.001	9.77	< .001	0.21
Semantic fluency (animals)	-1.05	0.144	-2.31	0.001	2.50	< .001	9.22	< .001	0.30
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	-0.74	0.389	-3.00	< .001	1.84	0.023	10.02	< .001	0.19
Formal fluency	-2.00	0.001	-1.78	0.003	1.98	0.001	4.79	< .001	0.14
Similarities	-2.28	< .001	-2.57	< .001	1.65	< .001	5.94	< .001	0.21
Comprehension-abstraction	-1.26	0.011	-2.53	< .001	1.40	0.001	6.03	< .001	0.35
Visual discrimination	-1.87	< .001	-1.90	< .001	0.87	0.012	19.05	< .001	0.27
Visual discrimination time	-3.94	< .001	-4.96	< .001	0.68	0.405	12.74	< .001	0.36
Constructional praxis (clock test copy)	-1.86	0.003	-3.72	< .001	3.06	< .001	11.86	< .001	0.32
Constructional praxis (D copy)	-0.45	0.196	-2.05	< .001	0.64	0.042	3.32	< .001	0.41
Block design	-0.93	0.021	-1.94	< .001	1.76	< .001	6.10	< .001	0.28
Autotopognosia and heterotopognosia	-1.27	0.018	-1.22	0.017	0.90	0.064	5.47	< .001	0.02

<sup>a</sup> Reference values: < 40 years, mild ID level, and illiteracy.



## Appendix A

Table A.

*Description and scoring of the BT-ID subtests.*

Domain and BT-ID subtest	Description	NI*	Scoring	Score range
Personal orientation	Questions on: first name and last name, age, date of birth, place of birth, address, occupation, relative's name	9	Correct: 10-5-2-1 points, depending on the item; incorrect: 0 points	0-25
Spatial orientation	Questions on: country, province, city, type of place, name of the place and floor	6	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-23
Temporal orientation	Questions on: date, year, season, month, day of the week, hour	6	Correct: 30-15-10-5-4-3 points, depending on the item; incorrect: 0 points	0-67
Digit span forward	Repetition of digit sequences in increasing length (2-9) forward	9	The largest string repeated forward	0-9
Digit forward efficiency	Corrects items subtest	14	1 point for correct series	0-14
Automatized sequences: forward series	Counting to 20, days of the week, and months of the year	3	Correct: 3 points; partially correct (1-2 mistake): 2 points; partially correct (<2 mistake): 1 point; incorrect: 0 points	0-9
Automatized sequences: forward series time	Time scored in forward automatized series	3	0-1-2 depending on time	0-6
Digit span backward	Repetition of digit sequences in increasing length (2-9) backward	9	The largest string repeated backward	0-9
Digit backward efficiency	Correct series subtest	14	1 point for correct series	0-14
Mental control: backward series	Reversal of the series included in subtest series	3	Correct: 3 points; partially correct (1-2 mistake): 2 points; partially correct (<2 mistake): 1 point; incorrect: 0 points	0-9
Mental control: backward series time	Time scored in backward automatized series	3	0-1-2 depending on time	0-6
Fluency and informative content	a) Picture description and narrative speech task	-	Categorical descriptive rating scale from no information to normally	0-6
	b) Conversation, picture description and narrative speech tasks	-	Informative content rating scale from non fluent to fluent speech	0-6
Verbal commands	To carry out commands of increasing difficulty	4	1 point for each correct command	0-12
Reading commands	To carry out commands of increasing difficulty after reading	3	1 point for each correct command	0-6
Confrontation naming	20 line drawings of different entities	20	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-20
Confrontation naming time	Time scored in confrontation naming	60	0-1-2-3 depending on time	0-60
Repetition of pseudowords	For example: chifumel, compoles, condelos, irburrin...	6	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-6
Repetition of words	For example: mesa, puerta, techo, suelo... (table, door, roof, floor...)	6	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-6
Numbers reading	For example: 7, 9, 6, 12...	10	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-10
Numbers reading time	Time scored in numbers reading		0-1-2-3 depending on time	0-30
Pseudoword reading	For example: chifumel, prifoner, ornulles...	6	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-6
Pseudoword reading time	Time scored in pseudoword reading		0-1-2-3 depending on time	0-18
Word reading	For example: vida, verdad, ciencia, gente...(life, true, science, people...)	6	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-6
Word reading time	Time scored in word reading		0-1-2-3 depending on time	0-18
Mechanics of writing	Coping a sentence	1	0-5 qualitative scale (state of the graphomotor skills)	0-5
Written picture naming	To write the name of the item shown	6	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-6
Written picture naming time	Time scored in written picture naming subtest		0-1-2-3 depending on time	0-18
Dictated numbers	For example: 8, 4, 5, 13...	10	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-10
Dictated numbers time	Time scored in dictated numbers subtest		0-1-2-3 depending on time	0-30
Dictated pseudowords	For example: chifumel, compoles, condelos...	6	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-6
Dictated pseudowords time	Time scored in dictated pseudowords subtest		0-1-2-3 depending on time	0-18
Dictated words	For example: muelle, trigo, zapato...(spring, wheat, shoe...)	6	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-6

Dictated words time	Time scored in dictated words subtest		0-1-2-3 depending on time	0-18
Alternating motor sequences	Serial hand sequences (fist-palm-side)	1	0-1-2-3 point depending correct execution alone or with the examiner	0-3
Premotor praxis	Bimanual pseudo gesture imitation (fist-hand)	1	0-1-2-3 point depending correct execution alone or with the examiner	0-3
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	To carry out symbolic gestures (commands: e.g. How would you pretend to...use a toothbrush, a knife, etc.)	5	3 points: correct; 2 points: partially impaired; 1 point: moderate impaired; 0 points: incorrect	0-15
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	To carry out symbolic gestures for communication (commands, right limb/hand; e.g., salute like a soldier, silence, etc.)	5	Each hand separately. 3 points: correct; 2 points: partially impaired; 1 point: moderate impaired; 0 points: incorrect	0-15
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	To carry out symbolic gestures for communication (commands, right limb/hand; e.g., salute like a soldier, silence, etc.)	5	Each hand separately. 3 points: correct; 2 points: partially impaired; 1 point: moderate impaired; 0 points: incorrect	0-15
Bimanual pseudo gesture imitation	Pseudo gesture imitation with two hands (e.g., forming a ring, a butterfly, etc.)	5	3 points: correct; 2 points: partially impaired; 1 point: moderate impaired; 0 points: incorrect	0-15
Buccofacial praxis	To imitate the examiner's mouth movements: to blow, to whistle...	10	Correct: 2 points; partially impaired: 1 point; incorrect: 0 points	0-20
Constructional praxis (drawing copy 2D)	To copy four two-dimensional figures: circle, square, triangle and cross	4	Correct: 2 points; mild error: 1 point; incorrect: 0 points	0-8
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	Time scored subtest	4	Bonus: 1-2-3 depending on time	0-12
Constructional praxis (drawing copy 3D)	To copy two tree-dimension figures: cube and house	2	Correct: 3 points; mild error: 2 points; moderate distortion: 1 point; incorrect: 0 points	0-6
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	Time scored subtest		Bonus: 1-2-3 depending on time	0-6
Verbal learning E1 – E5	Development of a learning curve by repeating a list of 10 words over five trials (E1-E5)	5	1 point for each word remembered	0-60
Verbal learning E5	Number of items repeated in the last trial	5	1 point for each word remembered	0-12
Delayed word free recall (E6)	Free evocation of words list subtest	12	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-12
Delayed word recognition	Recognition stimuli belonging to the list mentioned before, between distract words (false positives)	12	False positive, false negative and stimuli. Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-12
Story (narrative fragment) free recall	The examinee listens to a narrative fragment with different thematic fields and immediately after hearing is asked to retell it from memory	21; 7	Elements. Correct: 1 point; incorrect: 0 points. Thematic fields. Correct: 1 point; incorrect: 0 points	Elements: 0-21; Thematic: 0-7
Immediate story cued recall	A standard question cue is provided about the elements of the thematic fields that are not spontaneously remembered	21	Elements correctly repeated after cue: 1 point; incorrectly repeated after cue: 0 points	0-21
Delayed story free recall	Five minutes after the completion of immediate recall, the examinee is asked to recall the narrative story	21; 7	Elements. Correct: 1 point; incorrect: 0 points. Thematic field . Correct: 1 point; incorrect: 0 points	Elements: 0-21; Thematic: 0-7
Delayed story cued recall	A standard question cue is provided when an item is not spontaneously recalled	21	Elements correct after cued: 1 point; incorrect after cued: 0 points	0-21
Prospective memory	Two situations (A y B) must be remembered later after verbal and motor cue			0-6
Visual memory: delayed free recall	To recall the visual figures presented before	12	Correct: 1 point	0-12
Visual memory: recognition	To recognize visual figures presented between distracters images (false positive)	23	False positive, false negative and stimuli. Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-23
Planning and organization	To draw a line to search for a key in different rooms of a house	1	1-0 point depending on entering and exit site, rooms arrived, and route planning	0-9
Resistance to interference	Verbalize "hand" or "finger" depending on design stimulus	48	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-48
Constructional praxis (clock test command)	To draw a clock face with numbers and the time reading 13:50		Corrects: 2-1 point, depending on element Incorrect: 0 points	0-15
Semantic fluency (animals)	Generation of as many names of animals as possible in 1 minute	2	1 point for each acceptable response	Unlimited
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	Generation of as many names of food and drink as possible in 1 minute	2	1 point for each acceptable response	Unlimited

Formal fluency	Generation of as many words as possible beginning with p in 1 minute	1	1 point for each acceptable response	Unlimited
Similarities	To say in what way two objects or concepts are alike (e.g., orange-banana...)	4	Correct: 2 points (abstract similarity); poor: 1 point; incorrect: 0 points	0-8
Comprehension- abstraction	To respond orally to questions about factual information (e.g., what to do if you burn a pan?)	5	Correct: 2 points (abstract similarity); poor: 1 point; incorrect: 0 points	0-10
Visual discrimination	To identify four drawings of various objects superimposed upon one another	5	1 point for each object correctly recognized	0-20
Visual discrimination time	Time scored in visual discrimination		Bonus: 3-2-1 points, depending on time	0-15
Constructional praxis (clock test copy)	To copy a clock		Corrects: 2-1 point, depending on element; incorrect: 0 points	0-15
Constructional praxis (D copy)	To copy a D shaped by "y"	1	Correct: 5 points; mild distortion: 2 points; incorrect: 0 points	0-5
Block design	To arrange blocks according to a design built by the examiner without subject seeing it	10	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-10
Autotopognosia and heterotopognosia	To recognize locations on one's own body and on another person's body after command	10	Correct: 1 point; incorrect: 0 points	0-10

\*Number of items.

Appendix B

Table B1

*BT-ID normative data for individuals with mild ID, < 40 years, and illiteracy.*

BT-ID subtest	Lower				Medium					Upper					Maximum				
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
Personal orientation	18	22	24																25
Spatial orientation	8	11	16	21		22													23
Temporal orientation	7	36	39	57	59	60	61		62		63		64		65		66		67
Digit span forward	0	2			3	4		4				5							6
Digit forward efficiency	0			2	3	4				5		6		7		8		9	10
Automatized sequences: forward series	4	6						7						8					9
Automatized sequences: forward series time	1	2						3	4				5						6
Digit span backward	0					1	2					3							4
Digit backward efficiency	0						1	2					3	4					6
Mental control: backward series	0		1	2	3			4	6				7			8			9
Mental control: backward series time	0					1			2			3		4		5			6
Fluency and informative content	1	2	3	4					5										6
Verbal commands	4	8	10		11														12
Reading commands	0	1	3					4	5										6
Confrontation naming	12	14	16		17		18		19										20
Confrontation naming time	25	29	34	38	42	43	44	46	50	51	53	54		57		59			60
Repetition of pseudowords	1		2	3	4			5											6
Repetition of words	5																		6
Numbers reading	4			5			6		7	8	9								10
Numbers reading time	10	12		13		15			16	17	21	26		27		28		29	30
Pseudoword reading	0	2		3	4	5													6
Pseudoword reading time	0	6	7	8	9	10	11	12	14	15	17								18
Word reading	1		2	5															6
Word reading time	2	3	4	6	8	10	12	13	14	15			16			17			18
Mechanics of writing	1	2	3			4													5
Written picture naming	3				4		5												6
Written picture naming time	7				8	9	10	11		12			13	14					15
Dictated numbers	3			4															5
Dictated numbers time	9		10	11		12							13	14					15
Dictated pseudowords	1				2	3		4				5							6
Dictated pseudowords time	2		3		4	5	7	8	9	10	11								12
Dictated words	1																		1
Dictated words time	2																		2
Alternating motor sequences	0	1	2	3				4	5										6
Premotor praxis	0	2	3				4	5											6
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	0					1	3	5	7	9	10	11		12	14				15
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	3	9		10	11	12	13	14											15
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	0	6	8	10	11	12	13	14											15
Bimanual pseudo gesture imitation	2	5	6	8	9	11		12				13		14					15
Buccofacial praxis	4	6	10	11	12	13	15		16		17		18			19			20
Constructional praxis (drawing copy 2D)	2	3					4										5	8	
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0	1	2							3			4		5		6	7	11
Constructional praxis (drawing copy 3D)	2							3	4		5								6
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0							1	2	3	4	5							6
Verbal learning E5	2	4	5	6	7				8		9			10		11			12
Verbal learning E1 – E5	14	16	21	24	26	29		30	31	33	34	35	36	37	40	42	43	44	48
Delayed word free recall (E6)	1	3		4	5		6	7		8			9						12
Delayed word recognition	2	6	7	10		11													12
Story (narrative fragment) free recall	0	2	3		4			5			6			7	8	9			11
Immediate story cued recall	0	1	2		3		4	5			6	7	8		9	10	11		14
Delayed story free recall	0	2	3				4	5			6	7	8		9	12	14		15
Delayed story cued recall	1		2			3	4	5	6			7	8		9	10	11		17
Prospective memory	0	1	3		4				5										6
Visual memory: delayed free recall	1		2		3		4						5	6	7	8	10		12
Visual memory: recognition	1	4	5		6		7	8	9	10			11						12
Planning and organization	2					3		4				5	8						9
Resistance to interference	4	7	8	13	15	16	18	19	27	29	33	35	37	42	44	47			48
Constructional praxis (clock test command)	2	4	6	7	8	9	10	11	12	13									15
Semantic fluency (animals)	6		7		8		9		10		11	12				13		14	21
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	2	4	6	7	8	9		10		11		12		13		14	16		17
Formal fluency	0	1		2	3	4		5			6		7	8			10	11	13
Similarities	0		1	5	6	7	8												9
Comprehension-abstraction	0	1	3		4	5		6	7	8					9				10
Visual discrimination	19																		20
Visual discrimination time	10		11				12	13		14									15
Constructional praxis (clock test copy)	2	9	11	12	14														15
Constructional praxis (D copy)	0		1		3	4													5
Block design	0	2	3		4	5		6	7	8									9
Autotopognosia and heterotopognosia	0	1	2	4				5			6	7	9						10

Table B2

*BT-ID normative data for individuals with mild ID, < 40 years, and basic education.*

BT-ID subtest	Lower				Medium					Upper					Maximum				
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
Personal orientation	23	24																	25
Spatial orientation	13	19	21	22															23
Temporal orientation	30	48	59	63			64				65			66					67
Digit span forward	3				4								5						6
Digit forward efficiency	1	3		4		5			6					7	8		9		10
Automatized sequences: forward series	5	6	7	8															9
Automatized sequences: forward series time	2	3		4		5													6
Digit span backward	2								3										4
Digit backward efficiency	0		1	2					3							5			6
Mental control: backward series	3		4		6			7	8										9
Mental control: backward series time	0	1	2		3			4						5					6
Fluency and informative content	3	4		5															6
Verbal commands	7	9	10	11															12
Reading commands	3		4	5															6
Confrontation naming	15	16	17		18					19									20
Confrontation naming time	37	40	44	48	49	51		52	53	54	55	56	57	58	59				60
Repetition of pseudowords	3		4		5														6
Repetition of words	5																		6
Numbers reading	6	8			9														10
Numbers reading time	17	19	21	23	24	25	26	27	29										30
Pseudoword reading	1	2	3	4	5														6
Pseudoword reading time	2	4	7	9	11	12	13	14	15	16					17				18
Word reading	2	5																	6
Word reading time	4	12		14	16						17								18
Mechanics of writing	3				4														5
Written picture naming	4	5																	6
Written picture naming time	10	12	13	14	15	16	17												18
Dictated numbers	5	7	8		9														10
Dictated numbers time	15	19	20	21	23	24	25	26	27	28	29								30
Dictated pseudowords	1	2	3		4		5												6
Dictated pseudowords time	2	4	6	9	11	12		13	14	15				16	17				18
Dictated words	4		5																6
Dictated words time	10	12			13	15	16	17											18
Alternating motor sequences	0		1	2	3	5													6
Premotor praxis	2	4		5															6
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	2	3	4	5	6	8	9		10	11			12		13			14	15
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	8	10	11	12		13		14											15
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	7	10		11	12	13		14											15
Bimanual pseudo gesture imitation	4	6	9	10	11	12			13	14									15
Buccofacial praxis	7	9	10	12		13	14	16		17	18		19						20
Constructional praxis (drawing copy 2D)	3			4							5				6				7
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0		1		2						3				4	7	9		11
Constructional praxis (drawing copy 3D)	3		4									5							6
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	2				3	4		5											6
Verbal learning E5	4	6			7	8			9		10					11			12
Verbal learning E1 – E5	20	23	25	29	30	31	33		34	35	36	37	38	39	40	41	43	46	47
Delayed word free recall (E6)	0	2	4	5		6		7	8			9		10					11
Delayed word recognition	6	8	9	10		11													12
Story (narrative fragment) free recall	1	2	7	3	4			5	6	7			8	9	10	11	13		14
Immediate story cued recall	1		2		3			4			5		6		7		8	10	12
Delayed story free recall	0	1	2	3	4		5	6	7				8	9	10	11	12		16
Delayed story cued recall	0		1	2		3		4			5		6	7				8	10
Prospective memory	0	2		3		4		5											6
Visual memory: delayed free recall	2		4			5		6			7			8		9			10
Visual memory: recognition	12																		12
Planning and organization	2		3						4		7		8						9
Resistance to interference	9	12	17	22	25	29	34	36	37	45	46		47	48		49	50	53	54
Constructional praxis (clock test command)	5	6	7		9	10	11		12		13		14						15
Semantic fluency (animals)	6		7	8	9			10	11			12		13		14	15	19	20
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	5		7	8		9		10			11	12	13	14	15	17	18	20	24
Formal fluency	2		3		4		5		6	7	8		9	10	11				12
Similarities	2	5	6	7	8														9
Comprehension-abstraction	1	4		5	6	7			8							9			10
Visual discrimination	18	19																	20
Visual discrimination time	6	7	10	11	12		13	14											15
Constructional praxis (clock test copy)	10	11	12	13	14														15
Constructional praxis (D copy)	0	2			3		4												5
Block design	4	6			7		8					9							10
Autotopognosia and heterotopognosia	1	2	3	4		5			6		7	8	9						10

Table B3

*BT-ID normative data for individuals with mild ID, and ≥ 40 years.*

BT-ID subtest	Lower				Medium					Upper					Maximum				
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
Personal orientation	15	18	19	21	23							24						25	
Spatial orientation	7	9	10	11	14	17	20	22										23	
Temporal orientation	12	16	17	32	38	45	55	57	59	61		63			65			67	
Digit span forward	2		3								4						5		6
Digit forward efficiency	2		3		4					5		6					8		9
Automatized sequences: forward series	4	6				7	8											9	
Automatized sequences: forward series time	2		3	4					5									6	
Digit span backward	0			1	2													3	
Digit backward efficiency	0				1	2						3				4	5	6	
Mental control: backward series	0					2	4	5	6			7	8					9	
Mental control: backward series time	0						1	2			3		4		5			6	
Fluency and informative content	1	3	4				5											6	
Verbal commands	6	7	8	9	10					11								12	
Reading commands	1			2	4	5												6	
Confrontation naming	3	12	14	15	16	17			18			19						20	
Confrontation naming time	30	33	36	41	48	50	51	52	53	54	55	56	58		59			60	
Repetition of pseudowords	0	2	3			4			5									6	
Repetition of words	4	5																6	
Numbers reading	3	4		5	6	7	8	9										10	
Numbers reading time	9	11	13	15	16	18	22	24	27	28	29							30	
Pseudoword reading	0		2	4	5													6	
Pseudoword reading time	0		6	10	12			13	17									18	
Word reading	0	4	5															6	
Word reading time	0	12	16	17														18	
Mechanics of writing	1	2	3									4						5	
Written picture naming	0			1	3	5												6	
Written picture naming time	0		1	2	8	12	14	15	16			17						18	
Dictated numbers	3	4		5	6	7	8	9										10	
Dictated numbers time	0	8	9	12	13	16	20	24	25	27			28			29		30	
Dictated pseudowords	0					1	2				3	4		5				6	
Dictated pseudowords time	0					1	3	4	6	7	9	10	11	12	13	14	15	17	18
Dictated words	0	2		4								5						6	
Dictated words time	0	2	5	8	11	12	14	17										18	
Alternating motor sequences	0						1	2	3			4	5					6	
Premotor praxis	0	1	3			4			5									6	
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	0	1	2		3			4	5	6	7	8	10		11			12	15
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	6	8		9			11	12	13			14						15	
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	5	6	7		8	9		10	11	13	14							15	
Bimanual pseudo gesture imitation	3	6			7	8	9		10	11			12		13		14	15	
Buccofacial praxis	5	7	8	9		10	11		12		13	14	17		18	19	20	22	
Constructional praxis (drawing copy 2D)	3			4												5	7	8	
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0					1		2	3			4			5	9	11	12	
Constructional praxis (drawing copy 3D)	0				1		2						3					4	
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0								1			2			3	4	5	6	
Verbal learning E5	3		4	5				6	7					8				9	10
Verbal learning E1 – E5	12	16	20	23	24	26		27	28			29	31		32	33	37	40	
Delayed word free recall (E6)	0	1		2	3	4			5		6		7		8			9	
Delayed word recognition	2	7	8		9	10			11			12			13			14	
Story (narrative fragment) free recall	0		2								3	4			5		6	7	8
Immediate story cued recall	0	1	2		3			4	6			7			8	9	12	14	
Delayed story free recall	0	1		2				3				4	5		6			7	8
Delayed story cued recall	0				1	2		3	4		5		6		7	8	10	11	12
Prospective memory	0		1	2		3		4				5						6	
Visual memory: delayed free recall	0	1	2	3				4					5		6	7		8	
Visual memory: recognition	12						13		14									15	
Planning and organization	0	1		2		3					4				6	7	8	9	
Resistance to interference	1	5	6	9	14	16		17	19	21	24	27	35	39	41	42	43	47	48
Constructional praxis (clock test command)	2	3	4			5	6	7	8		9		10	11	12		13	14	15
Semantic fluency (animals)	4	6		7			8		9	10					11	12	13	15	19
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	2	6	7		8			9	10				11		12	13	16	17	
Formal fluency	0		1			2			3			4	5		6	8	9	13	
Similarities	0			1	2		3	4	5	6		7						8	
Comprehension-abstraction	1	2	3			4		5	6		7	8			9	10	11	12	
Visual discrimination	12	14	15	16	17				18	19								20	
Visual discrimination time	2		3	4	5		6	7	8	10		11	12	14				15	
Constructional praxis (clock test copy)	5	7	9		11			12			13	14						15	
Constructional praxis (D copy)	0	1	2						3		4							5	
Block design	2	3	4				5		6	7		8		9				10	
Autotopognosia and heterotopognosia	2	3		4					5			6		7			8	10	

Table B4.

*BT-ID normative data for individuals with moderate ID, and < 40 years.*

BT-ID subtest	Lower				Medium					Upper					Maximum				
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95
Personal orientation	13	14	18	19	21	22	24											25	
Spatial orientation	0	5		6	7	10	11	12	14	15	17	21	22					23	
Temporal orientation	0	3	8	10	11	20	27	32	35	50	57	62	63	64		65	66	67	
Digit span forward	2				3						4							5	
Digit forward efficiency	0	1	2			3			4			5		6				7	
Automatized sequences: forward series	0	1	3	4	6				7	8								9	
Automatized sequences: forward series time	0				1		2		3	4							5	6	
Digit span backward	0				1			2							3			4	
Digit backward efficiency	0								1			2		3	4		5	6	
Mental control: backward series	0				1		2	4	5	6		7			8			9	
Mental control: backward series time	0										1	2		3	4		5	6	
Fluency and informative content	2			3			4				5							6	
Verbal commands	3	5	6	7	8	9		10				11						12	
Reading commands	0	2	3	5														6	
Confrontation naming	9	11	12	13	14	15		16	17		18		19					20	
Confrontation naming time	17	26	34	35	37	40	42	45	46	48	49	50	51	52	54	57	58	59	60
Repetition of pseudowords	0			1		2		3		4	5							6	
Repetition of words	3	4	5															6	
Numbers reading	1	2	3	4			5		6	7	8	9						10	
Numbers reading time	2	5	9	11	12		13	15	17	20	21	22	23	24	29			30	
Pseudoword reading	0			1	3		4							5				6	
Pseudoword reading time	0		1	2	8	9	11		12	14	15	17						18	
Word reading	0		1	3	5													6	
Word reading time	0	1	2	5	12	13	16											18	
Mechanics of writing	0	2	3			4												5	
Written picture naming	0	2	3	5														6	
Written picture naming time	0	3	5	11	15		16	17										18	
Dictated numbers	4				5			6		7	8					9		10	
Dictated numbers time	9	11	12		13	14		15		16	20	22	24		25	28	29	30	
Dictated pseudowords	0		1		2	3		4			5							6	
Dictated pseudowords time	0		1		4	8	9		10	11		12	13	16			17	18	
Dictated words	0	1	2	3	5													6	
Dictated words time	0	3	6	9	13	15		16				17						18	
Alternating motor sequences	0				1		2		3		4		5					6	
Premotor praxis	0			1		2		3		4		5						6	
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	0				1	2	3	4	5	6	7	8	9		10	12	13	14	
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	7	9		10			11		12			13	14					15	
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	6	7		8	9	10	11		12			13	14					15	
Bimanual pseudo gesture imitation	1	3	5	6	7	8		9			10	11	12	13	14			15	
Buccofacial praxis	4	5	7		8	9	10	11	12			13	14	15		16	18	19	
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0	2		3							4				5			6	
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0							1						2		3	4	6	
Constructional praxis (drawing copy 3D)	0				1	2						3		4	5			6	
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0										1		2	3	4	5		6	
Verbal learning E5	1	2		3			4	5	6			7	8	9		10	11	12	
Verbal learning E1 – E5	8	9	12	13	14	16	17	20	22	23	24	25	26	29	32	37	42	43	44
Delayed word free recall (E6)	0						1	2			4	5	6		7	8	9	10	
Delayed word recognition	4	6		7	8	9	10				11							12	
Story (narrative fragment) free recall	0				1		2		3				4	5			6	9	
Immediate story cued recall	0	1		2				3			4		5		6	7	8	9	
Delayed story free recall	0				1	2					3		4	5			6	8	
Delayed story cued recall	0		1				2		3			4		5	6	7		8	9
Prospective memory	0						2		3				4			5		6	
Visual memory: delayed free recall	0		1	2			3			4			5			6	7	9	
Visual memory: recognition	14								15									16	
Planning and organization	1		2			3			4			5		6	7		8	9	
Resistance to interference	0		4	6	8	9	11	14	16	19	21	24	25	28	35	36	37	40	46
Constructional praxis (clock test command)	0	1	2			3	4	5	7	8		9	10	11	12			13	14
Semantic fluency (animals)	0	2	3			4	5	6	7	8			9	10	11	12	13	14	16
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	2	3				4		5		7		8		9	10	11	13	14	16
Formal fluency	0					1		2	3		4		5			6	8	10	11
Similarities	0				1		2		3	4	6			7				8	
Comprehension-abstraction	0	1		2		3		4		5			6		7			8	
Visual discrimination	12	13	15	16				17		18	19							20	
Visual discrimination time	0	2		3	4	5		6	7	8	9	10	11	12		13	14	15	
Constructional praxis (clock test copy)	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14					15	
Constructional praxis (D copy)	0										1	2		3				4	5
Block design	2	3					4			5			6	7	8			9	10
Autotopognosia and heterotopognosia	0	1	2	3	4						5		6	7	8	9		10	

Table B5

*BT-ID normative data for individuals with moderate ID, and ≥ 40 years.*

BT-ID subtest	Lower				Medium					Upper				Maximum						
	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85	90	95	
Personal orientation	11	12	13			14	16	17	18	19			20	24					25	
Spatial orientation	0		1	2		5	6	7	8	9	11	13	16	17	20		21	22	23	
Temporal orientation	0		2	4		6	7	10	16	21	25	27	28	30	36	37	49	60	64	67
Digit span forward	0	1	2							3									4	
Digit forward efficiency	0		1	2							3	4			5				6	
Automatized sequences: forward series	2			3		4	5			6					7	8			9	
Automatized sequences: forward series time	0					1	2				3		4					5	6	
Digit span backward	0														1				2	
Digit backward efficiency	0														1				2	
Mental control: backward series	0							1				2	3	4		5	6		7	
Mental control: backward series time	0													1	2			3	4	
Fluency and informative content	1		2			3			4								5		6	
Verbal commands	4	5	6				7		8						9				10	
Reading commands	0			1		2	3	4	5										6	
Confrontation naming	6	11	13				14		15		16			17		18	19		20	
Confrontation naming time	10	21	30	35	36		37	38	39	42	44	46	47	48	50		51	54	59	
Repetition of pseudowords	0					1			2	3			4	5					6	
Repetition of words	4					5													6	
Numbers reading	2					3	4			5		6	7	8	9				10	
Numbers reading time	6					7	9	11	13	15		16	17	18	19	23	25	26	29	30
Pseudoword reading	1		2	4												5			6	
Pseudoword reading time	3	4	5	8		12	14	15	16	17									18	
Word reading	2					3	4	7	10	12	15	17			18	20	21		22	
Word reading time	6			7		8	13	26	35	42	44	47	50	51	54	58	63	65	66	
Mechanics of writing	2		3					4											5	
Written picture naming	3			4					5										6	
Written picture naming time	8			9				10	13	15		16				17			18	
Dictated numbers	2		3	4		5					6				7				8	
Dictated numbers time	6	7	9	12	14	15			16		17	18	19						20	
Dictated pseudowords	0		1					2	3	4									5	
Dictated pseudowords time	0		1	2	3	4			5	6	7								8	
Dictated words	4					5													6	
Dictated words time	10					11			12				13	14	15	16			17	
Alternating motor sequences	0						1			2					3	5			6	
Premotor praxis	0														1	2	4	5	6	
Symbolic conventional gestures (commands): dominant hand	0					1			2	3	4		5	6					9	
Symbolic conventional gestures (imitation): right limb/hand	3	4	7	10	11	12					13				14				15	
Symbolic conventional gestures (imitation): left limb/hand	1	2	3	6	9	10			11	12	13					14			15	
Bimanual pseudo gesture imitation	0	2	3					5		6					7	9	10	11	12	
Buccofacial praxis	3	4	5	6	8	10						11	13	14		15	18		19	
Constructional praxis (drawing copy 2D)	0	1	2	3									4			5	7	8	9	
Constructional praxis (drawing copy 2D) time	0							1	2					3	4	7		8	9	
Constructional praxis (drawing copy 3D)	0										1		2			3			4	
Constructional praxis (drawing copy 3D) time	0															1	2		3	
Verbal learning E5	1	2	3			4				5				6		7	8		11	
Verbal learning E1 – E5	5	9	13	15		16	18		19		20	21	23	25		26	27	28	29	
Delayed word free recall (E6)	0						1				3	4				5	6		7	
Delayed word recognition	0		1	2			3	7	8	9	10	11							12	
Story (narrative fragment) free recall	0										1			2		3	4		5	
Immediate story cued recall	0				1					2			3	4		5	6		7	
Delayed story free recall	0									1		2			3				4	5
Delayed story cued recall	0							1	2		3			4				5	7	
Prospective memory	0						1		2		3		4			5			6	
Visual memory: delayed free recall	1		2					3		4		5	6			7	9		10	
Visual memory: recognition	17																		17	
Planning and organization	0	1				2							3	4			5	6	8	
Resistance to interference	0			1	6		7	10	16	18	20	26	31	33	34	35			36	
Constructional praxis (clock test command)	0	1	2		3			4	5					6	8	10	11		14	
Semantic fluency (animals)	4	5					6					7	8	9	10	11	12		13	
Semantic fluency (thinks to eat or drink)	4				5	6		7	8		9		10	11	12				13	14
Formal fluency	0	1							2					3	4		5	6	7	
Similarities	0						1				2	3				5			6	
Comprehension-abstraction	0				1		2					3				4			5	
Visual discrimination	10	11	13		14			15				16	17		18				19	20
Visual discrimination time	0				1			2	3				4	6	7	9	14		15	
Constructional praxis (clock test copy)	0	1	2		3	4		8	10				11		12	14			15	
Constructional praxis (D copy)	0											1		2	3	4			5	
Block design	3									4							5	6	7	
Autotopognosia and heterotopognosia	0					1		2	3	4					5				6	



## **ANEXO 5**

### **CURRICULUM VITAE DOCTORANDA**



**PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN**

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study of the efficacy, safety and tolerability of ro5186582 in adults and adolescents with down syndrome (clematis)*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** ROCHE

**DURACIÓN:** Desde 2014 hasta 2015

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Ramon Novell

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Susanna Esteba, Núria Ribas

**Nº PROYECTO:** BP27832

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio clínico, neuroanatómico y funcional mediante técnicas de neuroimagen en adultos con Síndrome de Down con y sin demencia: patrones predictivos para el desarrollo de demencia*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

**DURACIÓN:** Desde 2012 hasta 2015

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Ramón Novell

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Susanna Esteba, Núria Ribas

**Nº PROYECTO:** PI12/02019

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio de la conectividad funcional cerebral en las redes de motivación para la comida en pacientes adultos con síndrome de Prader-Willi.*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

**DURACIÓN:** Desde 2011 hasta 2013

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** A. Caixàs.

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Susanna Esteba, Ramon Novell

**Nº PROYECTO:** PI10/00940

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Síndrome de Prader-Willi: Estudio de la conectividad funcional cerebral en las redes de motivación para la comida. Comparación con sujetos obesos y sanos*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Beca Taulí de Recerca de la CSUPT, modalitat Ajuts a l'Excel·lència en Recerca, 12ª Convocatòria 2010.

**DURACIÓN:** Desde 2011 hasta 2013

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** A. Caixàs

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Susanna Esteba, Ramon Novell

**Nº PROYECTO:** CIR10/006

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Síndrome de Prader-Willi: Estudio de la conectividad funcional cerebral en las redes de motivación para la comida. Comparación con sujetos obesos y sanos*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Beca Taulí de Recerca de la CSUPT, modalitat Ajuts a l'Excel·lència en Recerca, 13ª Convocatòria 2011.

**DURACIÓN:** Desde 2011 hasta 2013

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** A. Caixàs

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Susanna Esteba, Ramon Novell

**Nº PROYECTO:** CIR2011/004

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Receptores estrogénicos beta ( $er-\beta$ ) como diana terapéutica para la mejora del rendimiento cognitivo en síndrome x frágil" (tesxf)*

**PROMOTOR:** Grupo de Investigación Clínica en Farmacología Humana y Neurociencias. Programa de Neurociencias. IMIM-Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques. Parc de Salut Mar.

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Rafael de la Torre

**Investigadores colaboradores.** M Farré, M. Dierssen, A. Ozaita, E. Menoyo, M. Pérez, S. Martín, J. Rodríguez, S. De sola, A Cuenca, M. Pujadas, N. Pizarro, I. Xicota, K K Langohr, J. M. Espadaler, M. Milà. R. Novell, S. Esteba, N. Ribas.

**Nº PROYECTO:** -

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio de la conectividad funcional cerebral en las redes de motivación para la comida en pacientes adultos con síndrome de Prader-Willi.*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

**DURACIÓN:** Desde 2011 hasta 2013

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** A. Caixàs.

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Susanna Esteba, Ramon Novell

**Nº PROYECTO:** PI10/00940

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio clínico-genético de una población adulta con discapacidad intelectual leve asociada a trastornos conductuales y/o psiquiátricos*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Instituto de Salud Carlos III. Fondo de Investigación Sanitaria, Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.

**DURACIÓN:** Desde 2009 hasta 2012

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M Guitart

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Ramon Novell, Susanna Esteba, Núria Ribas

**Nº PROYECTO:** PI080778

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio genómico en una población adulta con discapacidad intelectual leve-moderada y trastornos conductuales y psiquiátricos mediante array-hibridación genómica comparada*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Fundació Barnola-Vallribera

**DURACIÓN:** 2011 (1año)

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M Guitart

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Ramon Novell, Susanna Esteba, Núria Ribas

**Nº PROYECTO:** -

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Utilización del array-hibridación genómica comparada de alta resolución para la detección de variantes genómicas estructurales en una población adulta con discapacidad intelectual leve-moderada.*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Comité Institucional de Investigación Corporación Parc Taulí 2010

**DURACIÓN:** 2010 (1 año)

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M Viñas

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Ramon Novell, Susanna Esteba, Núria Ribas

**Nº PROYECTO:** 2010/034

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio molecular de variantes genómicas estructurales y correlación clínica con los desordenes psiquiátricos en una población adulta con déficit intelectual.*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Comité Institucional de Investigación Corporación Parc Taulí. 2009

**DURACIÓN:** 2009 (1año)

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M Guitart.

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Ramon Novell, Susanna Esteba, Núria Ribas

**Nº PROYECTO:** 2408

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Study of genomic structural variants and clinical correlation in adult population with neuropsychiatric conditions and intellectual disability*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Beca Taulí de Recerca de la CSUPT, modalitat Ajuts a l'Excel·lència en Recerca, 11ª Convocatòria 2009

**DURACIÓN:** 2009 (1 año)

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** M. Guitart

**GRUPO INVESTIGADOR IAS:** Ramon Novell, Susanna Esteba, Núria Ribas

**Nº PROYECTO:** CIR 2009.033

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Plataforma de telerehabilitación cognitiva PREVIRNEC: adaptabilidad a personas con discapacidad intelectual.*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Finançament de projectes d'innovació i projectes de suport tècnic a entitats de serveis socials. Departament d'Acció Social i Ciutadania. Generalitat de Catalunya

**DURACIÓN:** Desde 2009 hasta 2010

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Susanna Esteba i Castillo

**Nº PROYECTO:** 12/79/2009

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio de adaptación y validación del CAMDEX-DS: Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down Syndrome and others with Intellectual Disabilities.*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Institut d'Assistència Sanitària de Girona – Beca Lundbeck

**DURACIÓN:** Desde 2007 hasta 2009

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Susanna Esteba, Ramon Novell, Núria Ribas

**Nº PROYECTO:** S041-223

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio de adaptación y validación de la escala HONOS-LD (Health of the Nation Outcome Scales for People with Learning Disabilities).*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Institut d'Assistència Sanitària de Girona

**DURACIÓN:** Desde 2007 hasta 2009

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** S Esteba, Roger Chaler, Ramon Novell

**Nº PROYECTO:** S041-222

**TÍTULO DEL PROYECTO:** **POMONA PROJECT:** *Health Indicators for People with Intellectual Disability: Using an Indicator Set. European Commission*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** European Commission

**DURACIÓN:** Desde 2005 hasta 2008

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Ramón Novell

Colaboradores: Susanna Esteba

**Nº PROYECTO:** 2004130

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio de los fenotipos conductuales: Síndrome de Down, Síndrome de X-Frágil, Síndrome Velocardiofacial, Síndrome de Williams.*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Fundació Caixa Sabadell

**DURACIÓN:** Desde 2005 hasta 2007

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** S Esteba

**Nº PROYECTO:** -

**TÍTULO DEL PROYECTO:** *Estudio de adaptación y validación de la escala CANDID-S (Camberwell Assessment of Need for adults with Developmental and Intellectual Disabilities): Una nueva aportación, un nuevo reto en la detección de las necesidades de las personas con discapacidad Intelectual.*

**ENTIDAD FINANCIADORA:** Institut d'Assistència Sanitària de Girona

**DURACIÓN:** Desde 2003 hasta 2006

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Núria Ribas

Colaboradores: S.Esteba, R. Novell

**Nº PROYECTO:**

#### PUBLICACIONES-REVISTAS

**TITULO:** *Anomalous basal ganglia connectivity and obsessive-compulsive behavior in Prader Willi syndrome.*

**AUTORES :** Jesus Pujol, Laura Blanco-Hinojo, Susanna Esteba-Castillo, Assumpta Caixas, Ben J. Harrison, Marta Bueno, Joan Deus, Mercedes Rigla, Dídac Macià, Jone Llorente, Ramon Novell

**REVISTA:** Journal of Psychiatry and Neuroscience 2015 (aceptado tras revisión)

Manuscript ID JPN-14-0338

**TITULO:** *A new instrument in establishing neuropsychological profiles within the Spanish-speaking population with Intellectual Disability: The Barcelona Test for Intellectual Disability (BT-ID)*

**AUTORES:** Susanna Esteba- Castillo, Jordi Peña-Casanova, Albert Dalmau, Javier García Alba, Emili

Hernández, Jone Llorente, Joan Deus, Assumpta Caixas, Ramon Novell

**REVISTA:** Research in Developmental Disabilities 2015 (aceptado tras revisión)

Ms. Ref. No.: RIDD-D-15-00144

**TITULO:** *A common cognitive, psychiatric, and dysmorphic phenotype in carriers of NRXN1 deletion*

**AUTORES:** Viñas-Jornet, M., **Esteba-Castillo, S.**, Gabau, E., Ribas-Vidal, N., Baena, N., San, J., Ruiz, A., Coll, M. D., Novell, R. and Guitart, M

**REVISTA:** Molecular Genetics & Genomic Medicine 2014. doi: 10.1002/mgg3.105

**TITULO:** *Adaptación y validación del Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS) en población española con discapacidad intelectual*

**AUTORES:** **Esteba-Castillo S**, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vilà-Alsina M, Novell-Alsina R, García-Alba J

**REVISTA:** Revista de Neurología 2013; 57: 337-346

**TITULO:** *Perfiles neuropsicológicos: guía para la evaluación e intervención del deterioro cognitivo en las personas con síndrome de Down.*

**AUTORES:** **Esteba-Castillo, S.**, García-Alba, J., Novell, R.

**REVISTA:** Síndrome de Down: Vida Adulta 2012; 12: 68-77

**TITULO:** *Detection of psychiatric disorders and behaviour phenotype in an adult population with intellectual disability and genetic anomalies.*

**AUTORES:** R Novell, **S Esteba**, N Ribas, A Dalmau, N Baena, M Guitart, E Gabau, A Veraguas, M Viñas, LI Armengol.

**REVISTA:** **Journal of Intellectual Dissabilities 2012; 56**

**TITULO:** *High frequency of copy number abnormalities in adult patients with mental disabilities and psychiatric disorders*

**AUTORES:** **M Viñas, N Baena, E Gabau, C Mata, S Esteba, N Ribas, R Novell, M Guitart.**

**REVISTA:** European Journal of Human Genetics 2012; **20** (1)

**TITULO:** *Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down.*

**AUTORES :** Ramon Novell, **Susanna Esteba**, Roger Chaler, Núria Ribas, Meritxell Baró, Carme Mariscot

**REVISTA:** Alzheimer. Realidades e investigación en demencia 2007; 36

**TITULO:** *Factores psicológicos relacionados con la conductas desafiantes en personas con discapacidad intelectual.*

**AUTORES:** Ramon Novell, **Susanna Esteba**, Roger Chaler, Núria Ribas i Meritxell Baró

**REVISTA:** Suports. Revista Catalana d'Educació Inclusiva 2007; 11 (1)

**TITULO:** *Envejecimiento saludable en personas con Síndrome de Down y demencia: necesidad de promover programas de formación y soporte a los usuarios, familias y entidades.*

**AUTORES:** **Esteba-Castillo Susanna**, Ribas i Vidal Núria, Baró i Dilmé Mertixell, Novell i Alsina Ramon

**REVISTA:** Revista médica Internacional sobre el Síndrome de Down 2006; 10 (2)

## PUBLICACIONES-LIBROS-CAPÍTULOS

**NOMBRE DEL LIBRO:** Neuropsicología Pediátrica

**CAPITULO:** *Neuropsicología de la Discapacidad Intelectual*

**AUTORES DEL CAPITULO:** **Esteba-Castillo S**, Garcia-Alba, J.

**EDITA:** Ediciones Síntesis: ISBN: 978-84-941745-7-4

**AÑO:** 2015 (In press)

**NOMBRE DEL LIBRO:** Síndrome X Frágil. Manual para profesionales y familiares.

**CAPITULO:** *Psicopatología y perfil cognitivo conductual en el síndrome de Frágil X.*

**AUTORES DEL CAPITULO:** Esteba-Castillo S, Ramon Novell.

**EDITA:** Ediciones Altaria ISBN: 978-84-941745-7-4

**AÑO:** 2014

**NOMBRE DEL LIBRO:** *Síndrome de Prader Willi, 25 preguntas, 25 respuestas.*

**CAPÍTULO:** Trastornos de conducta en el SPW

**AUTORES:** Novell, R, Esteba-Castillo. S

**EDITA:** Ed You & US, SA ISBN: 978-84-695-6743-2

**AÑO:** 2013

**TITULO:** Informe SENECA: Envejecimiento y Discapacidad Intelectual en Cataluña.

**AUTORES:** Ramon Novell, Margarita Nadal, Alfredo Smilges, Josep Pascual, Jordi Pujol, Susanna Esteba, Núria Ribas

**EDITA:** Editado por APPS

**AÑO:** 2008

**NOMBRE DEL LIBRO:** Curso Monográfico sobre trastornos del aprendizaje

**CAPÍTULO:** Trastornos de conducta en personas con Discapacidad Intelectual.

**AUTORES:** Ramon Novell, Susanna Esteba, Roger Chaler

**EDITA:** Profármaco.2 Formación a Distancia

**AÑO:** 2007.

#### PUBLICACIONES-TEST

**TITULO:** *ECDI-SE: Exploración Cognitiva para personas con Discapacidad Intelectual y necesidades de Soporte Extenso.*

**AUTORES:** Susanna Esteba, Ramon Novell, Àlex Gimeno, Anna Jiménez.

**FORMATO LIBRO:** Editado por TEA

**AÑO:** pendiente finales de año

**TITULO:** *CAMDEX-DS: Prueba de evaluación Cambridge para la exploración de los trastornos mentales en adultos con síndrome de Down o con discapacidad intelectual*

**AUTORES:** Susanna Esteba, Ramon Novell, Marta vilà, Núria Ribas.

**FORMATO LIBRO:** Editado por TEA

**AÑO:** 2013

**TITULO:** *CANDID-S, Una nueva aportación. Un nuevo reto en la detección de las necesidades de las personas con Discapacidad Intelectual. Validación de un nuevo instrumento de screening para la identificación de las necesidades en usuarios con DI y trastornos mentales / conductuales. Punto de partida para la mejora de las intervenciones y la correcta administración de los apoyos.*

**AUTORES:** Núria Ribas i Vidal , Esther Busquets i Fernández , Susanna Esteba i Castillo, Ramon Novell i Alsina, Carme Mariscot i Bas y grupo de trabajo CANDID-S.

**LIBRO:** Formato libro editado por AMPANS. Pp 212-277. Trabajo galardonado con el 3er Premio sobre Investigación e Innovación sobre Personas con Discapacidad Intelectual AMPANS

**AÑO:** 2006

#### PRESENTACIONES EN CONGRESOS: PONENCIAS (solo las principales)

2010 **Patrones cognitivos en personas con DI asociados a enfermedad mental y alteraciones conductuales.**

Seminario sobre Discapacidad Intelectual e Saúde Mental.

La Coruña

- 2010 ***Enfermedad mental y neuropsicología en las personas con síndrome de Down***  
II Congreso Iberoamericano sobre el Síndrome de Down.  
Granada.
- 2010 ***Fenotipos conductuales y neuropsicología. Bases para un programa de intervención en pro de la disminución de las conductas reto***  
III Seminario sobre DI y salud Mental.  
FADEMGA.
- 2010 ***Intervención en Personas con DI y Trastornos de la Conducta***  
II Jornadas Discapacidad Intelectual y Enfermedad Mental: Intervención Bio-Psico-Valladolid
- 2011 ***Problemas conductuales i de salut mental en persones amb DI***  
Jornada formativa per a professionals en l'àmbit de la DI. DIXIT.  
Generalitat de Catalunya.
- 2011 ***Nuevo estudio sobre conectividad cerebral y circuitos del hambre en SPW: Aspectos endocrinológicos, psiquiátricos y neuropsicológicos***  
III Congreso Nacional sobre Prader-Willi.  
Barcelona
- 2012 ***Evaluación Neuropsicológica del deterioro cognitivo en personas con Síndrome de Down: ¿ existen perfiles cognitivos diferenciados?.***  
Enfermedad de Alzheimer en Personas con Síndrome de Down: estado actual del conocimiento".  
Barcelona
- 2012 ***Tratamiento farmacológico del deterioro cognitivo y de las alteraciones de la conducta en personas con Síndrome de Down y demencia.***  
Enfermedad de Alzheimer en Personas con Síndrome de Down: estado actual del conocimiento".  
Barcelona
- 2012 ***Valoración Neuropsicológica aplicada a personas con DI en la edad adulta***  
I Foro de Neuropsicología y Discapacidad Intelectual.  
CSIC, Madrid.
- 2012 ***Curs de formació en envelliment i deteriorament cognitiu relacionat amb la DI.***  
Dincat (Discapacitat intel·lectual Catalunya)  
Membre FEAPS
- 2014 ***El Test Barcelona para personas con DI (TB-DI).***  
25 años de Neuropsicología.  
Barcelona
- 2015 ***Personas con discapacidades significativas: la planificación centrada en la cognición.*** Santander.
- 2015 ***Abordaje de los trastornos de conducta en personas con discapacidad intelectual y trastorno del espectro autista.***  
Girona.

#### PRESENTACIONES EN CONGRESOS: PÓSTERES

- 2010 ***SENECA PROJECT: Obesity in Adults with Intellectual Disabilities***  
N.Ribas, S.Esteba, M.Baró, M.Vilà, A.Smilges, J.Pascual, R.Novell.  
3rd IASSID-Europe Conference. Rome, Italy.



- 2010 ***Detection of psychiatric disorders in an adult population with intellectual disability and genetic anomalies***  
R. Novell, **S. Esteba**, N. Ribas, N. Baena, M. Guitart, E. Gabau, A. Veraguas, M. Viñas, LL. Armengol.  
3rd IASSID-Europe Conference. Rome, Italy.
- 2011 ***Detección de variantes estructurales en una población adulta con Discapacidad Intelectual y desórdenes psiquiátricos.***  
M. Viñas<sup>1-5</sup>, M. Guitart<sup>1</sup>, N. Baena<sup>1</sup>, E. Gabau<sup>2</sup>, LL. Armengol<sup>3</sup>, **S. Esteba**<sup>4</sup>, N. Ribas<sup>4</sup>, R. Novell<sup>4</sup>  
Congreso de Asociación Española de Genética Humana, Murcia.
- 2011 ***Genomic imbalances in adults with intellectual disability and psychiatric disorders.***  
M. Viñas<sup>1-5</sup>, M. Guitart<sup>1</sup>, N. Baena<sup>1</sup>, E. Gabau<sup>2</sup>, LL. Armengol<sup>3</sup>, **S. Esteba**<sup>4</sup>, N. Ribas<sup>4</sup>, R. Novell<sup>4</sup>  
VIII European Cytogenetics Association Conference. Porto.
- 2011 ***Detection of Psychiatric Disorders in an Adult Population with Intellectual Disability and Genetic Anomalies.***  
R. Novell, **S. Esteba**, N. Ribas, M. Viñas, M. Guitart, N. Baena, E. Gabau, LL. Armengol  
Journées Internationales Jérôme Lejeune. Paris.
- 2012 ***Detection of psychiatric disorders and behaviour phenotype in an adult population with intellectual disability and genetic anomalies***  
R Novell, **S Esteba**, N Ribas, et al.  
15<sup>th</sup> SSBP International Research Symposium, Belgium.
- 2013 ***Epigallocatechin gallate (EGCG) for the improvement of cognitive performance in Fragile-X***  
Rafael de la Torre, Susana de Sola, Ramón Novell, Magí Farré, Joan Rodriguez, Aida Cuenca, Gonzalo Sánchez, **Esteba- Castillo S**, Montse Milá, Andrés Ozaita, Mara Dierssen.  
Boston, USA.
- 2013 ***Characteristics of repetitive behaviour related to OCD or OCSF disorder in people with Prader Willi Syndrome***  
Novell R, **Esteba S**, Caixàs A, Dalmau A, Gabau E, Bueno M, Ribas N, Viñas M, Baena N, , Guitart M.  
8th International Simposium of Prader-Willi Syndrome- Cambridge. UK.
- 2013 ***Whole-brain assessment of functional connectivity in Prader-Willi syndrome***  
Caixàs A, Pujol J, Bueno M, **Esteba S**, Blanco-Hinojo L, Macià D, Novell R, Coronas R, Rigla M, Amor M, Deus J.  
8th International Simposium of Prader-Willi Syndrome- Cambridge. UK.
- 2013 ***Copy number variants (CNVs): risk factors for intellectual disability and psychiatric disorders in adults***  
M. Viñas, E. Gabau, N. Baena, MD. Coll, **S. Esteba**, N. Ribas, R. Novell, M. Guitart..  
XXVII National Conference of Human Genetics. Madrid, Spain.
- 2013 ***Discovery of new mutations using exome sequencing in adult patients with intellectual disability and psychiatric disorders***  
M. Viñas, R. Rabionet, X. Estivill, N. Baena, E. Gabau, S. Esteba, N. Ribas, R. Novell, M. Guitart.  
8<sup>th</sup> International Meeting on CNVs and Genes in Intellectual Disability and Autism. Troina, Italy.
- 2014 ***Características de las conductas repetitivas relacionadas con el TOC o el Trastorno del Espectro Obsesivo Compulsivo (TEOC) en las personas con Síndrome de Prader-Willi.***  
Novell R, Esteba S, Caixas A, Dalmau A, Gabau E, Viñas M, Baena N, Bueno M, Ribas N, Coronas R,

Amor M, Pujol J, López-Ruiz M.  
IX Congrés de la Societat Catalano-balear de Psicologia, Menorca.  
Premio al mejor poster

- 2015 ***Epigallocatechin-gallate and cognitive training combined intervention improves cognitive and behavioral features in Fragile-X adults.***  
Rafael De La Torre, Susana De Sola (1), Magí Farré (1), Jesús Pujol (2), Joan Rodríguez (1), Josep María Espadaler (1), Klaus Langohr (3), Aida Cuenca (1), Alba León (1), Laura Xicota (1), Silvina Catuara (4), Gimena Hernández (1), Gonzalo Sánchez-Benavides (1), Iván Dueñas (1), Laura Del Hoyo (1), Judit Sánchez (5), Alessandro Principe (1), Laura Blanco (6), Ovideo Banea (1), Ramón Novell (7), **Susanna Esteba** (7), Rafael Martínez-Leal (8), Montserrat Fitó (1), Mara Dierssen (4)  
2nd International Conference on FMR1 Premutation: Basic Mechanisms and Clinical Involvement. Sitges.
- 2015 ***Validation of the Tower of London-Drexel University: 2<sup>nd</sup> edition Test for Intellectual Disability in people with Down Syndrome.***  
García-Alba J., **Esteba-Casitllo S.**, Castellanos MA., Rodríguez E., Novell R., Moldenhauer F., Valencia M., González M.  
18<sup>th</sup> SSBP International Research Symposium. Behavioural Phenotypes from bench to bedside: traslation of basic sciene to clinical practice. London.
- 2015 ***Neuropsychology of Older Individuals with Down Syndrome.***  
**Esteba-Casitllo S.**, Torrents-Rodas D., Garcia-Alba J., Rodríguez E., Ribas-Vidal N., Baró-Dlime M, Moldenhauer F., ., Novell R.,  
18<sup>th</sup> SSBP International Research Symposium. Behavioural Phenotypes from bench to bedside: traslation of basic sciene to clinical practice. London

#### ACTIVIDAD DOCENTE UNIVERSITARIA

- 2005-15 **Profesora del Máster de Formación Profesional en Neuropsicología y Neurología de la conducta.**  
Departamento de Medicina y Psiquiatría Legal. Facultad de Medicina.  
Asignaturas correspondientes a rehabilitación de trastornos conductuales en personas con daño cerebral.
- 2009-15 **Profesora del Máster en Atención Integral a Personas con Discapacidad Intelectual. Universidad Católica de Valencia.**  
Asignaturas relacionadas con la intervención y el soporte conductual positivo en personas con Discapacidad Intelectual.
- 2011-15 **Postgrado Universitario en Enfermedad Mental y trastornos de conducta en personas con discapacidad intelectual.**  
Universidad Internacional de Cataluña.

#### ACTIVIDAD DOCENTE NO UNIVERSITARIA

- Profesora Invitada Gerencia de Servicios Sociales. Junta de Castilla y León. Área: DI y patología dual.
- Profesora en diversos programas de formación de la Tripartita (territorio español): enfermedad Mental, trastornos de conducta y discapacidad intelectual así como de Neuropsicología de la Discapacidad.
- Profesora de FEAPS Castilla León, FEAPS Castilla La Mancha, FEAPS Madrid, DINCAT, FEAPS Canarias, FEAPS LA Rioja, FEAPS Galicia, etc.
- Formadora seminarios en patología dual ( DI-SM) en el ámbito estatal.
- Formadora seminarios en Neuropsicología de la Discapacidad Intelectual en el ámbito estatal

**ACTIVIDADES DE CARÁCTER PROFESIONAL Y CIENTÍFICO**

- Miembro del Comité organizador del V Congreso Europeo de Mental Health and Mental Retardation (MHMR) y del 2º Congreso Español en DI y salud mental.
- Miembro de la Sociedad Catalana de Neuropsicología
- Miembro de la SLAN ( Sociedad Latinoamericana de Neuropsicología)
- Miembro de la plataforma Neurocog.
- Investigadora en el Área de Neurociencias de l'IDIBGI (Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta). Grupo: Trastornos del Neurodesarrollo.
- Investigadora en el área de neuropsicología del grupo CONSORTIUM; Universidad de Leuven y University College of London.
- Investigadora en el área de neuropsicología del grupo para el estudio de variantes en número de copias (CNV's); Trinity College (Dublín).