

EFFECTOS DE LOS POLIFENOLES EN SÍNDROME DE DOWN

EFFECTS OF POLYPHENOLS IN DOWN SYNDROME

*Borja Carreres Ibáñez^a**

Fechas de recepción y aceptación: 10 de febrero de 2020 y 18 de marzo de 2020

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Down (SD) es la discapacidad más frecuente en hombres y mujeres, y afecta a uno de cada 700 recién nacidos. Se caracteriza por unos rasgos faciales y físicos y una serie de dificultades en la comunicación, sobre todo con el uso del lenguaje escrito y expresivo. Se considera que el estrés oxidativo es una posible relación del SD. Los compuestos fenólicos son el resultado del metabolismo secundario de los vegetales, donde son muy abundantes. Dados los diferentes beneficios que presentan los polifenoles, cabría estudiar los efectos beneficiosos que podrían tener en el SD. *Objetivo:* Revisión de la literatura científica actual sobre los efectos de los polifenoles en el síndrome de Down. *Metodología:* Revisión bibliográfica basada en una búsqueda utilizando las principales bases de datos: PubMed, SciELO, EBSCO y CUIDEN. *Resultados:* Se han obtenido resultados positivos con los efectos del tratamiento con polifenoles en SD. Con todos los polifenoles se ha obtenido una mejora del deterioro cognitivo y del deterioro esquelético. Tienen un efecto correctivo en las alteraciones cerebrales y una mejora de algunas de las características craneofaciales. *Discusión:* Se han encontrado 16 artículos que investiguen los efectos de polifenoles. Dicha escasez de trabajos genera en sí una limitación. Por ello, es necesario ampliar la investigación

^a Centro de Salud Miguel Servet de Valencia.

* Correspondencia: Centro de Salud Miguel Servet de Valencia. Calle Amics del Corpus, S/N. 46001 Valencia. España.

E-mail: borjacie26@gmail.com



ya que se han obtenido resultados muy positivos. *Conclusiones:* Se han obtenido resultados muy positivos tanto en EGCG como en RSV, pese a las escasas investigaciones realizadas hasta el momento, siendo la principal limitación.

Palabras clave: síndrome de Down, polifenoles, flavonoides, no-flavonoides.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS) is the most common disability in men and women, affecting one new born every 700 births. It is characterised by facial and physical features, having communication difficulties, specially with written and expressive language. There would be a potential link between DS and oxidative stress. Phenolic compounds are the result of vegetable's secondary metabolism, where they are plentiful. Given the good results shown by the polyphenols, it would be useful to study their potential effects. *Objective:* Review of current scientific literature on the effects of polyphenols in Down Syndrome. *Methodology:* Literature review based on the research of the main data bases: PubMed, SciELO, EBSCO and CUIDEN. *Results:* Positive results have been obtained with the effects of the treatment carried out with polyphenols in DS. There is an improvement in cognitive and skeletal impairment. They have a corrective effect on brain alterations. There is also an improvement in some of the craniofacial characteristics and the mitochondrials functionality. *Discussion:* A total of 16 technical papers investigating the effects of polyphenols have been found. The lack of additional information is a limitation for the study. For this reason, it is necessary to further research in spite of having obtained very positive results. *Conclusions:* Good and positive results have been obtained in EGCG and RSV, despite the few pieces of research carried out so far.

Keywords: down syndrome, polyphenols, flavonoids, non-flavonoids.

INTRODUCCIÓN

Aneuploidías: trisomías

Las aneuploidías son las alteraciones cromosómicas más frecuentes incluyendo las monosomías (solo una copia de un cromosoma) y las trisomías (tres copias del cromosoma)¹. Las trisomías más frecuentes son las trisomías 21, 18 y 13², presentando un grado variable de deterioro mental en la trisomía 21 y ausencia total de desarrollo mental en las trisomías 18 y 13³.

La trisomía del cromosoma 21 o síndrome de Down (SD) es una de las causas genéticas más comunes de discapacidad intelectual, siendo este pro-



ducido por la trisomía del cromosoma 21, en concreto por la duplicación de 21q22 (en una de las cargas parentales), que es el segmento crítico⁴.

Qué es el síndrome de Down (SD) y su prevalencia

El SD sigue siendo, a día de hoy, la discapacidad intelectual más frecuente en hombres y mujeres, y una de las pocas aneuploidías compatibles con la supervivencia posnatal que afecta a un recién nacido cada setecientos nacimientos⁵. Es la mayor causa de retraso mental, enfermedad congénita de corazón y anomalías congénitas gastrointestinales⁶. Entre las características más comunes se encuentran la hipotonía y la discapacidad intelectual.

Los niños con SD muestran buenas habilidades sociales, aunque tienen dificultades en las habilidades comunicativas, concretamente en el uso diario del lenguaje escrito y expresivo⁷. Además, el SD está también asociado a unas características faciales y físicas, defectos del sistema inmune y endocrino, un aumento del riesgo de leucemia y el desarrollo de Alzheimer⁶, además de otras enfermedades más prevalentes en pacientes con SD, como la obesidad, el hipotiroidismo, la diabetes tipo 1 y 2 y la celiaquía⁸.

Es una expresión fenotípica consecuencia de la presencia de un tercer cromosoma 21, lo que significa que hay 1,5 veces más material cromosómico⁹; y a pesar del mayor riesgo de enfermedad crónica, la esperanza de vida de los pacientes con SD aumenta continuamente. Esto se puede explicar por la corrección quirúrgica de “defectos” cardíacos y la posibilidad de afecciones crónicas. De hecho, actualmente la esperanza de vida media de los pacientes con SD alcanza los 55-60 años, lo que ha permitido un cambio en los perfiles médicos generales de los pacientes con SD, así como en sus necesidades médicas⁸.

- Relación de SD con EA

Las personas con SD son más propensas a desarrollar enfermedad de Alzheimer a partir de los 35 años¹⁰. Según un estudio de Strydom et al. (2010), entre un 50 y 70 % de personas con SD padecerán EA al superar los 60 años¹¹.



Los síntomas iniciales de la demencia tipo Alzheimer son la pérdida de memoria a corto plazo, pérdida de la capacidad de aprendizaje y atención lingüística⁸, indiferencia, falta de cooperación, apatía, depresión y comunicación social deficiente, debido a limitaciones en el funcionamiento del lóbulo frontal¹⁰. En segundo lugar, están las fases intermedia y avanzada, en las cuales hay una pérdida de movilidad, acompañada de depresión, alucinaciones, delirios, miedo, incontinencia, etc., manifestando también un importante cambio de personalidad. Y, para finalizar, en la última fase aparece deterioro intelectual grave junto a cambios de personalidad y del humor muy pronunciados, pérdida de control de esfínteres, episodios de crisis, etc¹⁰, así como habilidades básicas como comer o moverse y un proceso consecuente de dependencia⁸.

Cabe destacar también que hay una gran dificultad en el diagnóstico de demencia de tipo Alzheimer en personas con SD, ya que hay una disminución en el funcionamiento intelectual debido a la discapacidad intelectual¹⁰.

- Biología molecular de enfermedad de Alzheimer (EA) y SD

En la patogenia de la EA en personas con SD, destaca la aparición temprana de alteraciones neuropatológicas, con la formación de placas amiloides por el depósito de péptido β -amiloide ($A\beta$) y ovillos neurofibrilares por acumulación intraneuronal de la proteína Tau¹⁰, considerada como la característica distintiva de la EA¹². También destaca la aparición de estrés oxidativo durante el proceso.

Adquieren gran importancia los oligómeros solubles como forma patológica de $A\beta$, pudiendo ser una de las principales causas de neurodegeneración y pérdida de memoria en EA¹³. No se conoce con certeza la causa de la acumulación $A\beta$, pero podría ser debido a una acumulación en su producción, por mutaciones en la proteína precursora amiloide (PPA) o debido a un déficit en la eliminación o degradación¹⁴.

Tiene gran importancia y es de gran interés en el SD porque el $A\beta$ está formada por péptidos creados a partir de PPA cuyo gen se encuentra en el cromosoma 21¹⁰.



El péptido A β es el resultado de un procesamiento proteolítico anormal de PPA a través de β -secretasa y γ -secretasa (es un biomarcador potencial para la EA y se ha demostrado que tiene capacidad para reducir la acumulación de placas de A β en modelos animales). De la escisión de PPA se producen dos fragmentos peptídicos, A β 40 y A β 42¹⁵, que son tóxicos para las neuronas causando daño a la membrana, fuga de Ca²⁺, daño oxidativo, etc¹⁶.

Por el contrario, la escisión de α -secretasa genera una forma de PPA (sPPA α) que tiene propiedades neutróficas y neuroprotectoras, y que después será cortada nuevamente por la γ -secretasa y reduce los efectos tóxicos de A β ¹⁵.

También hay una agregación anormal de la proteína Tau (P-Tau) que es una proteína que está asociada a los microtúbulos y expresada en las neuronas. En pacientes con EA, la P-Tau hiperfosforilada se acumula formando ovillos neurofibrilares dentro de los cuerpos de las células nerviosas¹⁶.

En los SD con demencia, se observó un aumento de los valores de P-Tau y una disminución por debajo de los valores normales de A β 42¹⁷.

El desarrollo temprano de la patología cerebral y los niveles elevados de A β 42 y A β 40 en SD se debe a la triplicación de PPA en el cromosoma 21, que conduce a una mayor producción de péptidos A β , fundamental en la patogénesis de la EA¹⁸.

Estrés oxidativo

El estrés oxidativo es el desequilibrio entre la producción excesiva de ROS (radicales libres o especies reactivas del oxígeno) y la dificultad de los sistemas antioxidantes para contrarrestarla¹⁹. El estrés oxidativo produce un gran daño celular que provoca una gran variedad de cambios bioquímicos y fisiológicos en la célula¹⁹, y se considera también una de las principales causas del envejecimiento celular²⁰. Las células van acumulando daños debido a que el paso de oxígeno a energía produce radicales libres. Cuando la producción de estos es en cantidades normales, ayuda a mantener el cuerpo en buenas condiciones²¹.



- Radicales libres

Los radicales libres son moléculas cuya estructura atómica tiene un electrón impar, dando lugar a una configuración inestable²². Tienen una vida media muy corta, pero son capaces de reaccionar con todo, dañando moléculas, membranas y tejidos²³.

Sin embargo, los ROS participan en la fagocitosis, favorecen la síntesis de colágeno y prostaglandinas, activan enzimas de la membrana celular, etc²⁴. Los principales ROS son: radical hidroxilo (HO[·]), peróxido de hidrógeno (H₂O₂), anión superóxido (O₂⁻), oxígeno singlete (¹O₂), oxígeno nítrico (NO), peróxido (ROO[·]), semiquinona (Q) y ozono^{24,25}.

Para paliar los efectos de los radicales libres aparecen las moléculas antioxidantes.

Antioxidantes celulares

Los antioxidantes celulares tienen como función fisiológica retrasar la oxidación de sustancias, lo que evita alteraciones fisiológicas. Facilita el uso del oxígeno por parte de las mitocondrias. De este modo reduce los efectos del estrés oxidativo y previene las enfermedades producidas por este²⁶. Los antioxidantes intentan mantener el equilibrio pro oxidante²⁷, gracias a mecanismos de eliminación de radicales libres²³.

Podemos clasificar a los antioxidantes en función de su origen. Los exógenos son los que se incorporan mediante la dieta (véase en el siguiente apartado) y los endógenos, los que se encuentran en el propio organismo, como las enzimas catalasa (CAT), superóxidodismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx).

Catalasa (CAT): se encuentra ampliamente distribuida por el organismo, con altas concentraciones en el hígado y en el riñón, pero bajas en tejido conectivo y epitelios²⁷.

Superóxidodismutasa (SOD): se halla ampliamente distribuida en el organismo, formada por enzimas metaloides: Cu-SOD y Zn-SOD (con cobre y cinc y que se encuentran en el citosol y espacio intermembranoso mitocon-



drial), Mn-SOD (con manganeso, localizado en la matriz mitocondrial) y Fe-SOD (con hierro que se encuentra en el espacio periplasmático de la *E.Coli*). La principal función es la protección contra el anión superóxido²⁷.

Glutación peroxidasa (GPx): se localiza en citosol y lisosomas. Su principal función es catalizar la reducción de peróxido de hidrógeno a lipoperóxido (L-OOH), usando como agente reductor el glutación reducido (GSH)²⁷.

Los antioxidantes no enzimáticos son la primera línea de defensa frente a los ROS. En este grupo encontramos el glutación (GSH), el más abundante en las células²⁸.

Antioxidantes de la dieta

Los antioxidantes exógenos son los que se incorporan al organismo mediante la ingesta. Entre ellos se encuentran las vitaminas E y C, los betacarotenos, los polifenoles (que se dividen en flavonoides y no flavonoides) y los licopenos²¹.

La vitamina E representa la principal defensa contra el daño oxidativo de la membrana en los tejidos humanos²¹. Captura el radical hidroxilo (una de las principales especies reactivas del oxígeno, ROS), cuya principal fuente es el germen de trigo²⁹.

También el ácido ascórbico, llamado asimismo vitamina C, es uno de los antioxidantes hidrosolubles más extendidos, que se puede oxidar a ácido dehidroascórbico³⁰.

Los betacarotenos son precursores metabólicos de la vitamina A que actúan de forma independiente en diversas funciones celulares²¹. También son inhibidores del ¹O₂ (responsable de los daños en la piel provocados por la luz UV, de las cataratas y de la degeneración macular)³⁰.

La vitamina A está presente en el aceite de hígado del pescado y en vegetales (como la zanahoria) ricos en carotenoides²⁹.

Otra fuente de antioxidantes proveniente de la dieta son los polifenoles, que son estructuras químicas con una serie de características que les confieren unas propiedades, no solo antioxidantes, sino también por ejemplo antiinflamatorias.



Polifenoles

Los polifenoles son compuestos heterogéneos de moléculas que presentan uno o varios anillos fenólicos. Son producto del metabolismo secundario de las plantas y, en función del número de anillos fenólicos que presenten, se pueden diferenciar varias clases y subclases³¹. Estos antioxidantes son necesarios para desarrollar diferentes funciones fisiológicas vegetales, como por ejemplo algunas funciones de defensa en situaciones de estrés³¹, incluyendo radiaciones ultravioletas y altas temperaturas y resistencia frente a microorganismos e insectos³². La síntesis de los polifenoles como resultado del metabolismo secundario en los vegetales se produce a través de dos rutas primarias: la ruta del ácido siquímico y la ruta de los poliacetatos³¹.

- Clasificación de los polifenoles

Se dividen en general en flavonoides y no flavonoides (figura 1).

Flavonoides: es la subclase más abundante en el reino vegetal. Se componen de bajo peso molecular, y se encuentran en mayor medida como glucósidos.

Los diferentes grupos de flavonoides se clasifican en función del estado de oxidación del anillo heterocíclico y de la posición del anillo fenilo³¹. Así mismo, dentro de cada subgrupo hay diferentes compuestos, que se diferencian por la cantidad y la posición de los grupos hidroxilo.

- Flavonoles: posee un grupo ceto en el carbono C_4 , una insaturación entre los carbonos C_2 y C_3 y un grupo hidroxilo de más en el carbono C_3 . Su compuesto más representativo es la quercetina³¹ y las principales fuentes de obtención son las verduras y las frutas. También lo son el té y el vino³³.
- Flavonas: presentan un grupo ceto en el carbono C_4 y una insaturación entre los carbonos C_2 y C_3 ³¹. Algunos ejemplos de fuentes de flavonas son el apio y el perejil, harinas y zumo de naranja³⁴.
- Flavanonas: aparecen a altas concentraciones en los cítricos y en tomates, y también se pueden encontrar en plantas aromáticas como la men-



ta. Se localizan sobre todo en la parte sólida, en el albedo (membranas que separan los segmentos de las frutas)³¹. Los consumidores de dietas ricas en pescado, vegetarianas y ovolactovegetarinas ingieren grandes cantidades de flavanonas³⁵.

- Isoflavonas: poseen un anillo bencénico en el carbono C₃. Poseen también grupos hidroxilos en los carbonos C₇ y C₄³¹. Y están presentes en plantas leguminosas, siendo la soja y sus derivados la principal fuente³⁶.
- Antocianidinas: son compuestos hidrosolubles y se pueden encontrar en variedades de cereales, en el vino tinto y en vegetales, aunque aparecen sobre todo en las frutas³¹.
- Flavanoles: presentan el anillo C saturado y un grupo hidroxilo en el carbono C₃. Los más conocidos son las catequinas, que se encuentran mayoritariamente en las frutas, en el chocolate y en el vino³¹. Las galocatequina y epigalocatequina-3-galato (más conocida como EGCG) aparecen principalmente en el té³⁷.

Los flavonoides son el grupo más común, presentes en frutas, verduras y bebidas como el vino y el té verde, en semillas de cacao en grano y semillas de las uvas³⁰.

El té verde tiene un componente principal, que es el epigalocatequina-3-galato (EGCG), responsable de mejorar las alteraciones de la memoria inducida por A β ³⁰.

En cuanto a las frutas, podemos destacar la manzana, que interviene en la prevención y protección frente a enfermedades crónicas y degenerativas, por sus efectos antioxidantes, previniendo los daños de los ROS. En la manzana, el principal compuesto fenólico no flavonoide responsable de la actividad antioxidante es el ácido clorogénico, uno de los neutralizadores más eficaces de los ROS³⁰.

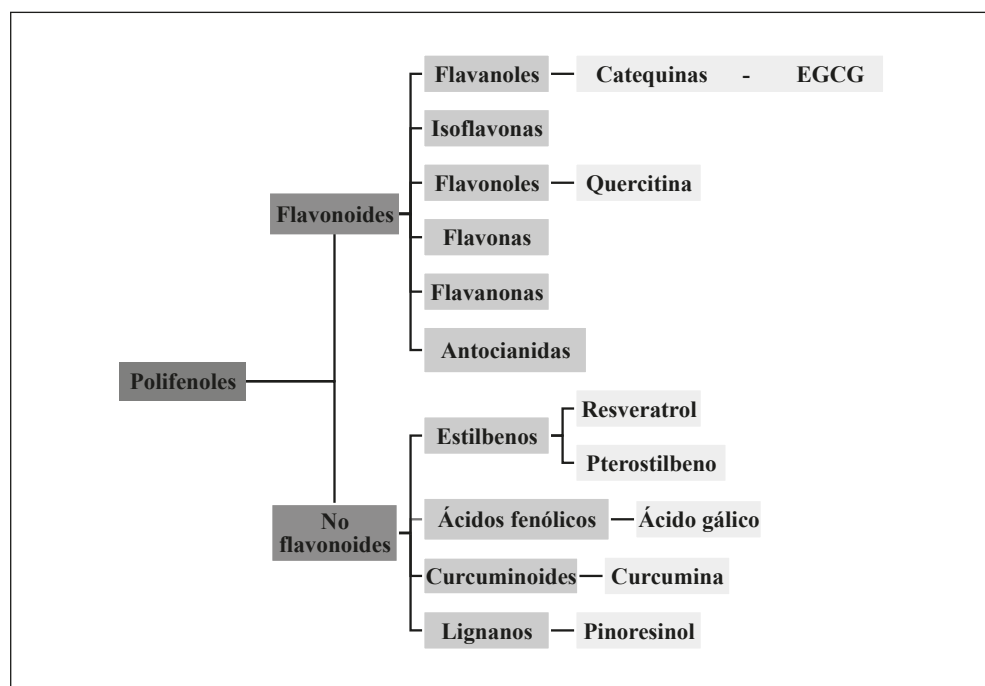
No flavonoides: los más importantes en la dieta son los estilbenos y los ácidos fenólicos³⁸. En el grupo de los estilbenos se encuentra el resveratrol, que se puede obtener de alimentos y bebidas derivadas de la uva, moras y cacahuets. También se encuentra el pterostilbeno, presente en los arándanos³⁹. En el grupo de los ácidos fenólicos, destaca el ácido gálico, presente en las frutas ácidas³⁹, vino tinto, las bayas y la col roja³⁸.



Otro de los grupos, dentro de los no flavonoides, son los curcuminoides, en el que destaca la curcumina, responsable del color amarillo de la cúrcuma³⁸; y según el estudio de Estrela y colaboradores disminuye el crecimiento y desarrollo del tumor en cáncer de mama y piel en ratones³⁹.

Y, por último, los lignanos, grupo donde se encuentra el pinosresinol, y que se puede obtener en alimentos ricos en fibra como las semillas de sésamo³⁹.

FIGURA 1
Clasificación de los polifenoles



Fuente: elaboración propia.

Beneficios de los polifenoles tanto en EA como en demencia general

Como se ha indicado previamente, los polifenoles tienen propiedades potenciales que promueven la salud, comportándose como potentes antioxidan-



tes que eliminan radicales libres y que interactúan en procesos como la inflamación y carcinogénesis¹⁶. Los efectos positivos de los polifenoles se han estudiado en un sinfín de enfermedades neurológicas. Por ejemplo, se ha estudiado los efectos de EGCG como agente terapéutico potencial para prevenir enfermedades neurodegenerativas, por las capacidades antioxidantes que se han comentado anteriormente⁴⁰.

La evidencia sugiere que los polifenoles pueden contrarrestar la neurodegeneración, por lo que tienen un posible papel en la prevención y el tratamiento de la demencia. La forma más común de la demencia es la EA. Como ya se ha descrito anteriormente, las principales características de la EA incluyen acumulación de placas amiloides, ovillos neurofibrilares, así como la inflamación crónica y el aumento anormal del estrés oxidativo. Sobre estos fenómenos pueden actuar los polifenoles. Por ello, un enfoque novedoso en el tratamiento de EA es el uso de polifenoles, como la curcumina y el resveratrol, debido a su capacidad de interferir en los procesos implicados en las etapas tempranas, pudiendo ser útiles para reducir la neurodegeneración o prevenirla¹⁶.

Una forma en la que los polifenoles pueden prevenir la acumulación de A β es mediante la prevención de la apoptosis neuronal derivada de procesos neurotóxicos a través de la inhibición de la β -secretasa y la activación de la α -secretasa⁴¹.

Diversos estudios demuestran el beneficio de los compuestos polifenólicos naturales en las funciones cognitivas^{42,43}. Se han estudiado dos moléculas naturales con alta potencia y selectividad para DYRK1A: la Harmina 1a, aunque es el inhibidor más potente y biodisponible vía oral, cuya gran cantidad de efectos secundarios limita su aplicación terapéutica; y EGCG, que, a pesar de la naturaleza no selectiva de los compuestos polifenólicos, tiene grandes efectos beneficiosos en el funcionamiento cognitivo⁴⁴.

Considerando los diferentes beneficios que presentan los polifenoles, podrían tener gran importancia en la mejora de la neurodegeneración en pacientes con EA y SD⁴⁵.

Por ello, el presente estudio tiene como objetivo analizar la literatura relacionada con los efectos que puede tener la utilización de polifenoles en SD, con el propósito de identificar como coadyuvante aquellos que tengan mejor resultado en la terapéutica de la clínica en SD.



METODOLOGÍA

En cuanto al diseño del estudio, se trata de una revisión bibliográfica sistemática basada en una búsqueda de toda la literatura científica descrita hasta la fecha sobre el efecto beneficioso de los polifenoles en SD. Con ello se pretende recopilar la información de estudios anteriormente realizados hasta la fecha, utilizando una serie de criterios de inclusión y exclusión para su selección.

Para realizar la búsqueda se han utilizado las principales bases de datos: PubMed, EBSCO, SciELO y CUIDEN.

No se establece temporalidad como criterio de exclusión debido a los escasos estudios en esta materia.

Se han empleado tesauros a partir de los cuales se ha realizado la búsqueda (incluidos en la base MeSH Y DeCS), limitando así la búsqueda. Las palabras clave que se buscaron fueron: “flavonoids” (y “flavonoides”), “polyphenols” (y “polifenoles”), “Down syndrome” (y “síndrome de Down”), “Down’s syndrome” (aunque no sea tesoro de MeSH) y “non-flavonoids”. Aplicando también los criterios de inclusión/exclusión mencionados a continuación y el conector booleano AND.

Es necesario establecer criterios de evidencia científica y grados de recomendación. Para ello, utilizaremos la escala SIGN en el caso de los estudios en clínica, que pretende dar mayor importancia a la calidad de la evidencia de cada recomendación⁴⁷ (tablas 1 y 2). Y también se ha utilizado, para los estudios de investigación básica, la inclusión de dicho artículo en algún cuartil del *Journal Citation Reports* (JCR), teniendo en cuenta el año de publicación y el índice de impacto.

Los artículos más relevantes se han seleccionado en función de unos criterios de exclusión, siendo estos: aquellos que fueran revisiones, aquellos que no se encuentren en el *JCR* y los que se encuentren repetidos en las diferentes bases de datos. Criterios de inclusión: los trabajos que tratan del efecto beneficioso de los polifenoles en el SD hasta la fecha (marzo de 2019).



TABLA 1
Niveles de evidencia de SIGN

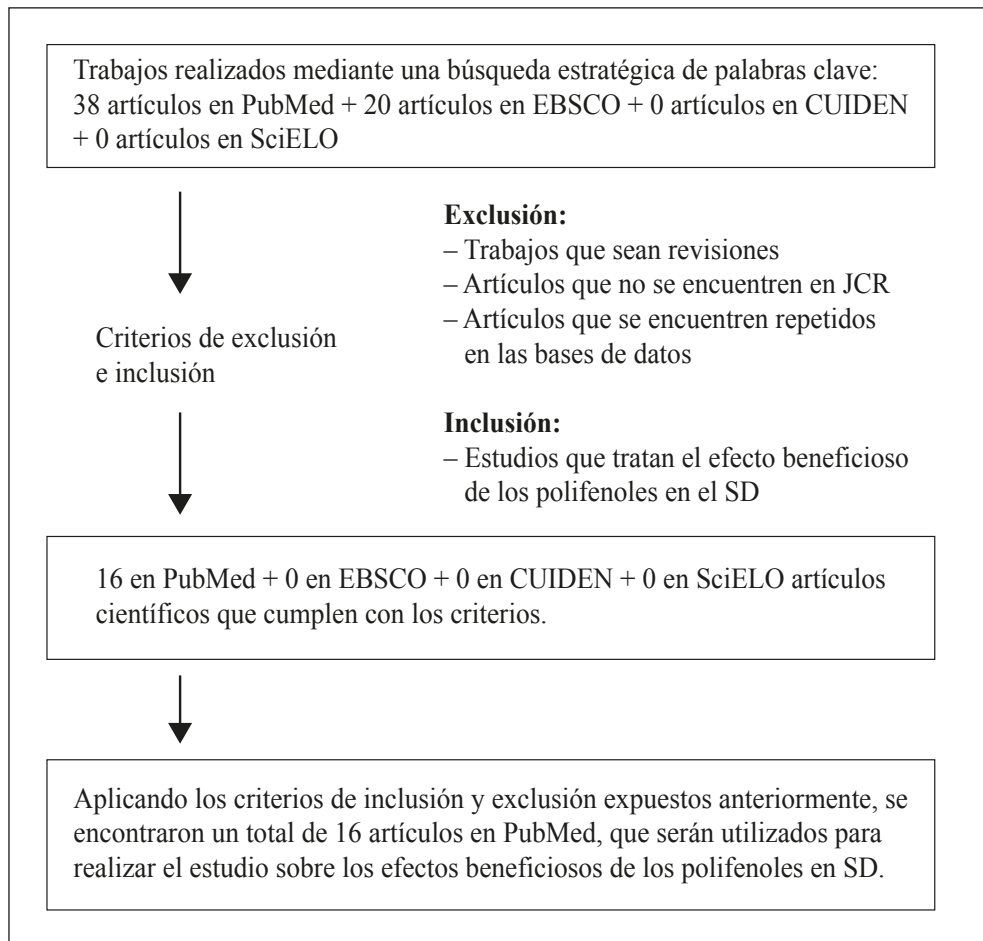
<i>Nivel de evidencia</i>	<i>Tipos de estudio</i>
1++	Metaanálisis de gran calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con muy bajo riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados o ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles, o estudios de cohortes o de casos y controles de alta calidad, con muy bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados, con bajo riesgo de confusión, sesgos o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de confusión, sesgos o azar y una significativa probabilidad de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (observaciones clínicas y series de casos).
4	Opiniones de expertos.

TABLA 2
Grado de recomendación escala SIGN

<i>Grado de recomendación</i>	<i>Nivel de evidencia</i>
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico aleatorizado calificado como 1++ y directamente aplicable a la población objeto, o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un cuerpo de evidencia consistente principalmente en estudios calificados como 1+, directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2++, directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 1++ o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluya estudios calificados como 2+, directamente aplicables a la población objeto y que demuestren globalmente consistencia de los resultados o extrapolación de estudios calificados como 2++.
D	Niveles de evidencia 3 o 4, o extrapolación de estudios calificados como 2+.



A continuación se especifica la búsqueda realizada mediante un diagrama de flujo:



RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Análisis de la evidencia científica

Se ha utilizado la escala SIGN en el caso de estudios clínicos. Tras analizar con esta escala los dos estudios clínicos encontrados, estos presentan una



calidad 2++ y un grado de recomendación del grupo B, siendo directamente aplicables a la población objeto y demostrando consistencia de los resultados (tabla 3).

TABLA 3
Clasificación artículos mediante la escala SIGN

Nombre del artículo	Autores	Resultados	Calidad y grado de recomendación	Ref.
Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans.	Rafael de la Torre, Susana de Sola, Meritxell Pons, Arnaud Duchon, María Martínez de Lagran, Magí Ferré et al.	Efectos de EGCG en la memoria episódica y de trabajo. Y un mayor porcentaje de respuestas correctas en reconocimiento visual.	2++B	48
Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TES-DAD): a double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 trial.	Rafael de la Torre, Susana de Sola, Meritxell Pons, Arnaud Duchon, María Martínez de Lagran, Magí Ferré et al.	Muestra que los pacientes con tratamiento de EGCG y entrenamiento cognitivo tienen mejores resultados en pruebas cognitivas	2++B	49

También se realiza una búsqueda en WOS para conocer si los artículos de investigación básica (*in vitro* e *in vivo*) se encuentran indexados en JCR y, en caso positivo, ver en qué cuartil. Se encontraron nueve artículos en el cuartil 1 (Q1), tres en el cuartil 2 (Q2), un artículo en cuartil 3 (Q3) y un artículo en el cuartil 4 (Q4), teniendo también en cuenta el índice de impacto. Cabe destacar que los artículos que se encuentran en Q1 están publicados en revistas como *Experimental Neurology*, *Molecular Nutrition & Food Research*, *Human Molecular Genetics* y *Molecular Neurology*, entre otras, con índices de impacto en el año en el que se publicaron (2017, 2016, 2015 y 2016, respectivamente) de 4.48, 4.32, 5.98 y 6.19, respectivamente (tabla 4).



TABLA 4
Clasificación de los artículos de ciencias básicas en los cuartiles de JCR

Nombre del artículo	Año	Índice de impacto	Cuartil JCR	Ref.
Low dose EGCG treatment beginning in adolescence does not improve cognitive impairment in a Down syndrome mouse model. <i>Pharmacology Biochemistry and Behavior</i> [<i>Pharmacol Biochem Behav</i>].	2015	2,75	Q2	50
Differential effects of Epigallocatechin-3-gallate containing supplements on correcting skeletal defects in a Down Syndrome mouse model. <i>Molecular Nutrition & Food Research</i> [<i>Mol Nutr Food Res</i>]	2016	4,32	Q1	51
Rescue of the abnormal skeletal phenotype in Ts65Dn Down Syndrome mice using genetic and therapeutic modulation of trisomic DYRK1A. <i>Human Molecular Genetics</i> [<i>Hum Mol Genet</i>]	2015	5,98	Q1	52
Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) consumption in the Ts65Dn model of Down Syndrome fails to improve behavioral deficits and is detrimental to skeletal phenotypes. <i>Physiology & Behavior</i> [<i>Physiol Behav</i>].	2017	2,51	Q2	53
Epigallocatechin-3-gallate prevents oxidative phosphorylation deficit and promotes mitochondrial biogenesis in human cells from subjects with Down's syndrome. <i>Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis Of Disease</i> [<i>BiochimBiophysActa</i>].	2013	5,09	Q1	54
Short- and long-term effects of neonatal pharmacotherapy with Epigallocatechin-3-gallate on hippocampal development in the Ts65Dn mouse model of Down Syndrome. <i>Neuroscience</i> .	2016	3,27	Q2	55
Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A. <i>Plos one</i> .	2009	4,35	Q1	56
Influence of prenatal EGCG treatment and DYRK1A dosage reduction on craniofacial features associated with Down Syndrome. <i>Human Molecular Genetics</i> [<i>Hum Mol Genet</i>].	2016	5,34	Q1	57
Novel epigenetic regulation of Alpha-Synuclein expression in Down Syndrome. <i>Molecular Neurobiology</i> [<i>Mol Neurobiol</i>].	2016	6,19	Q1	58
Promotion of neuronal plasticity by (-)-epigallocatechin-3-gallate. <i>Neurochemical Research</i> [<i>Neurochem Res</i>].	2008	2,26	Q3	59



Nombre del artículo	Año	Índice de impacto	Cuartil JCR	Ref.
The polyphenols resveratrol and epigallocatechin-3-gallate restore the severe impairment of mitochondria in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. <i>Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Basis of Disease</i> [<i>Biochim Biophys Acta</i>].	2016	5,47	Q1	60
Effect of resveratrol and catechin on PC12 tyrosine kinase activities and their synergistic protection from beta-amyloid toxicity. <i>Drugs under experimental and clinical research</i> [<i>Drugs Exp Clin Res</i>].	2003	0,6	Q4	61
A flavonoid agonist of the TrkB receptor for BDNF improves hippocampal neurogenesis and hippocampus-dependent memory in the Ts65Dn mouse model of SD. <i>Experimental neurology</i> [<i>Exp Neurol</i>].	2017	4,48	Q1	62
Increased mitochondrial superoxide generation in neurons from trisomy 16 mice: a model of Down's Syndrome. <i>Free radical biology & medicine</i> [<i>Free Radic Biol Med</i>].	2000	4,11	Q1	63

Análisis de los resultados de los efectos de los polifenoles en SD

Se han encontrado 16 artículos sobre los efectos de los polifenoles en SD, cuyos resultados son todos analíticos longitudinales. Del total de los artículos, 12 de ellos utilizan EGCG en su estudio⁴⁸⁻⁶⁰, 1 artículo emplea resveratrol (RSV)⁶⁰, 1 utiliza 7,8-dihidroxiavona (7,8-DHF)⁶² y, por último, 1 utiliza rotenona⁶³. Por lo que podríamos indicar que el polifenol más investigado en los estudios realizados en SD es el EGCG.

De dichos artículos, 10 de ellos son estudios *in vivo*^{50-53,55-59,62}, cuatro son *in vitro*^{54,57,60,62} y únicamente 2 son estudios con personas con SD^{48,49}.

Como se ha comentado anteriormente, se han encontrado un total de 12 artículos relacionados con el efecto de EGCG en personas con SD, con resultados muy positivos, como una mejora en el déficit cognitivo⁴⁸⁻⁵⁰, mejoras fisiológicas a nivel óseo⁵¹⁻⁵³ y mejoras en las alteraciones cerebrales y craneofaciales^{55,57-60}. Muestran, en general, un efecto beneficioso en la calidad de vida y en el funcionamiento social de las personas con SD⁴⁸.

A continuación, se indican los efectos del EGCG en los diferentes fenotipos del SD.



- Efectos del EGCG en los déficits cognitivos en SD

Se han encontrado cinco estudios, de los cuales tres de ellos son *in vivo* y dos sobre personas adultas jóvenes con SD (tabla 5). En los estudios *in vivo*, tras la administración de EGCG, se observó una mejora en el rendimiento en el MWM (laberinto de agua de Morris)⁵⁰ y en el rendimiento del aprendizaje y de la memoria visoespacial; y hay un rescate del déficit de aprendizaje dependiente del hipocampo. Se puede observar también una regulación de los niveles de homocisteína plasmática (HCY), relacionada con la expresión de DYRK1A⁴⁸.

En el estudio con adultos jóvenes, tras la administración de entre 600 y 800 mg/día durante 12 meses, acompañado de sesiones de entrenamiento cognitivo, se observó una mejora de la memoria de reconocimiento inmediato. También un aumento de la conectividad de las cortezas frontal, somatosensorial y occipito-temporal y la mejora de la integración funcional de las redes cerebrales corticales y subcorticales⁴⁹. Tras la administración de una dosis oral de 9 mg/kg/día, experimentaron una mejora de la función cognitiva. También efectos positivos en la calidad de vida, el funcionamiento social y las habilidades cognitivas verbales que fueron transmitidas al equipo por los padres a través de encuestas⁴⁸.

TABLA 5

Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del EGCG en los déficits cognitivos en SD

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vivo</i>	Ratones Ts65Dn.	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto en el rendimiento en el ensayo del MWM. 	50
	Ratones Ts65Dn y TgDRYK1A.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora en el rendimiento del aprendizaje (a nivel hipocampal) y memoria visoespacial. • Reguló la actividad DYRK1A. • Reguló los niveles plasmáticos de HCY. 	48
<i>Clínica</i>	Adultos jóvenes con SD.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la memoria de reconocimiento inmediato. • Aumento de la conectividad en las cortezas frontal, somatosensorial y occipito-temporal. • Mejora de la integración funcional de las redes cerebrales corticales y subcorticales. 	49
	31 adultos con SD.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de la función cognitiva. • Efectos positivos en la calidad de vida y el funcionamiento social. 	48



- Efectos del EGCG en el sistema esquelético y el comportamiento

Se han encontrado tres estudios *in vivo* en los que se trata el efecto del EGCG en el fenotipo esquelético en ratones Ts65Dn (modelo animal de SD) (tabla 6). En el primero de ellos, se ha administrado EGCG y se ha conseguido una mejora de los déficits óseos en Ts65Dn y de la microarquitectura trabecular. Muestran también una mejoría en la fracción de volumen del hueso, un aumento del grosor trabecular y un aumento del perímetro óseo⁵¹.

En el segundo estudio, el tratamiento con EGCG durante tres semanas condujo a una mejora sustancial en el fenotipo femoral. También a una mejora en la densidad mineral del hueso, el porcentaje de volumen del hueso y el porcentaje de aposición de minerales⁵².

En el tercer estudio, se observó el posible efecto de EGCG sobre el fenotipo esquelético y la mejora de los déficits en el comportamiento. Se observó un aumento en el comportamiento de evaluación de riesgo, una mejora de las deficiencias esqueléticas y mejoras en el comportamiento cognitivo⁵³.

TABLA 6

Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del EGCG en el fenotipo esquelético de Ts65Dn

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vivo</i>	Ratones Ts65Dn.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de los déficits óseos de Ts65Dn. • Mejora en la fracción de volumen del hueso. • Aumento del grosor trabecular y del perímetro óseo. 	51
		<ul style="list-style-type: none"> • Mejora sustancial en el fenotipo femoral. • Mejora en la densidad mineral del hueso, el porcentaje de volumen del hueso y el porcentaje de aposición de minerales. 	52
		<ul style="list-style-type: none"> • Aumenta el comportamiento de evaluación de riesgo. • Mejora de las deficiencias esqueléticas. • Mejora del comportamiento cognitivo. 	53



- Efecto del EGCG a nivel mitocondrial

Encontramos un estudio *in vitro* donde se muestra que el tratamiento con EGCG puede ser un enfoque terapéutico para contrarrestar el déficit de energía mitocondrial y el estrés oxidativo en SD (tabla 7). Se realiza en células humanas con el fenotipo de SD y se obtiene un efecto positivo ya que rescata el deterioro de la energía mitocondrial, previene la sobreproducción de ROS y aumenta la biogénesis mitocondrial⁵⁴.

TABLA 7

Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del EGCG sobre la deficiencia de fosforilación oxidativa y la promoción de la biogénesis mitocondrial

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vitro</i>	Líneas de células humanas del fibroblasto de la piel de personas con SD.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora el deterioro de la energía mitocondrial. • Previene la sobreproducción de ROS y la peroxidación de las membranas lipídicas. • Aumenta la biogénesis mitocondrial. 	54

- Efectos del EGCG en el desarrollo del hipocampo

Se han encontrado dos estudios, uno *in vitro* y otro *in vivo* en el que se observan los efectos del EGCG en el desarrollo del hipocampo (tabla 8). En el estudio *in vitro* utilizan células progenitoras neurales del giro dentado de ratones adultos Ts65Dn en el que demuestran que el efecto del EGCG revierte el deterioro de la bioenergética mitocondrial y la biogénesis en las células progenitoras del hipocampo. También se puede observar una mejora en la conectividad funcional del hipocampo⁶⁰. En el estudio *in vivo* se examina el efecto del tratamiento neonatal con EGCG en el desarrollo del hipocampo en modelos de ratones Ts65Dn. Obtuvieron como resultado una proliferación de las células precursoras, el desarrollo de nuevas sinapsis en crías trisómicas y con ello, la restauración del conjunto de células precursoras neurales (NPC) proliferantes, así como el número de células granulares del giro dentado del hipocampo⁵⁵.



TABLA 8
 Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del EGCG
 en el desarrollo del hipocampo

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vitro</i>	Células progenitoras neurales (NPC) procedentes del giro dentado de ratones adultos Ts65Dn.	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la proliferación de células progenitoras neuronales. • Modulación positiva en la función mitocondrial. • Mejora de la conectividad funcional del hipocampo. 	60
<i>In vivo</i>	Ratones Ts65Dn.	<ul style="list-style-type: none"> • Rescata por completo la proliferación de las células precursoras neuronales. • Rescata el desarrollo de la sinapsis en crías trisómicas. • Restaura el conjunto de NPC proliferantes. • Restaura el número de células granulares del giro dentado del hipocampo. 	55

- Efecto de EGCG en el rescate de los defectos cerebrales inducidos por la sobreexpresión de DYRK1A

Se ha encontrado un estudio *in vivo* donde investigan la posibilidad de corregir los fenotípicos cerebrales presentes a través de la modulación de la actividad de DYRK1A con un polifenol natural del té verde como es el EGCG (tabla 9). Los resultados que obtuvieron fueron beneficiosos, ya que mejora el déficit cognitivo, rescata a largo plazo el deterioro de la memoria, rescata los fenotipos causados por sobreexpresión de DYRK1A y tiene efecto correctivo en las alteraciones cerebrales⁵⁶.



TABLA 9

Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del EGCG en el rescate de los defectos cerebrales inducidos por la sobreexpresión de DYRK1A

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vivo</i>	Ratones YACtg152F7	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora del déficit cognitivo. • Rescate de los fenotipos causados por sobreexpresión de DYRK1A. • Regula los niveles de LTP en cortes de hipocampo. • Efecto correctivo en las alteraciones cerebrales. 	56

- Efecto del EGCG en las características craneofaciales de SD

Únicamente encontramos un artículo *in vivo* e *in vitro*, donde se describe el efecto del EGCG en las características craneofaciales de SD (tabla 10). En el estudio *in vitro* se observó que producía un aumento en la proliferación de las células trisómicas del primer arco faríngeo (PA1) y una disminución de células trisómicas del tubo neural⁵⁷. El estudio *in vivo* empleó ratones Ts65Dn en días embrionarios 7 y 8. Se observan mejoras de algunas estructuras craneofaciales, sobre todo en la bóveda craneal⁵⁷.

TABLA 10

Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del EGCG en las características craneofaciales de SD

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vitro</i>	Células PA1 E9.5.	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento significativo en la proliferación de células trisómicas del PA1. • Disminución significativa de células trisómicas del tubo neural. 	57
<i>In vivo</i>	Ratones Ts65Dn.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora de algunas estructuras craneofaciales, en particular la bóveda craneal. Normalización de la base craneal y la morfología de la cara. 	57



- Efectos del EGCG sobre la actividad sináptica

Se han encontrado dos estudios *in vivo* en los que se analiza el efecto de EGCG sobre la actividad sináptica (tabla 11). En el primer estudio, muestran el efecto de EGCG en la expresión de Alpha-sinucleína (SNCA), una proteína presináptica que se encuentra reducida en personas con SD. La disminución de SNCA da lugar a una actividad sináptica deficiente, lo que produce déficits mentales. Tras el tratamiento con EGCG se ha observado que hay un aumento de la metilación y expresión de SNCA en la corteza de ratones Ts65Dn⁵⁸. En el segundo estudio, se muestra que el efecto de EGCG es dependiente de la concentración en la que sea administrado y se llega a la conclusión de que la concentración idónea que promueve la expresión de la potenciación a largo plazo (LTP) en el hipocampo es de 10 μ M, lo que mejora la deficiencia de LTP en el hipocampo y da lugar a un aumento de la función cognitiva y la capacidad de aprendizaje⁵⁹.

TABLA 11

Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del EGCG sobre la actividad sináptica

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vivo</i>	Ratones Ts65Dn.	• Mejora la metilación y expresión de SNCA en Ts65DN.	58
	Ratones CD-1 (1-4 meses de edad), 2N (2-6 meses de edad) y Ts65Dn (2-6 meses de edad).	• Promueve la expresión de LTP en el hipocampo. • Aumenta la función cognitiva y la capacidad de aprendizaje.	59

- Efecto del EGCG en la protección contra la toxicidad de β -amiloide

Se ha encontrado un estudio *in vitro* con células PC12 (línea celular de la médula adrenal de rata muy utilizada en experimentación *in vitro* del sistema nervioso), en el que el tratamiento con EGCG produce un efecto contra la



toxicidad producida por β -amiloide (tabla 12). El efecto protector que tiene EGCG es dependiente de la concentración⁶¹.

TABLA 12
Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del EGCG en la protección contra la toxicidad de β -amiloide

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vitro</i>	Líneas celulares PC12.	<ul style="list-style-type: none"> • Efecto contra la toxicidad producida por β-amiloide. 	61

Efectos estudiados de RSV en SD

- Efecto de RSV en el desarrollo del hipocampo

El efecto del resveratrol (RSV) ayuda a mejorar las funciones mitocondriales, regulando el déficit de la energía mitocondrial y a promover la proliferación de células precursoras neurales (NPC). Se trata del mismo estudio *in vitro* en el que emplean células progenitoras neurales (NPC) procedentes del giro dentado del hipocampo de ratones adultos Ts65Dn (tabla 13)⁶⁰.

TABLA 13
Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del RSV en las mitocondrias de las células progenitoras del hipocampo

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vitro</i>	Células progenitoras neurales (NPC) procedentes del giro dentado de ratones adultos Ts65Dn.	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la proliferación de células progenitoras neurales. • Regula el déficit de energía mitocondrial. • Mejora la conectividad funcional del hipocampo. 	60



Efecto de RSV en la protección contra la toxicidad de β -amiloide

Se ha encontrado un estudio *in vitro* con células PC12 donde realizan una investigación acerca del efecto del RSV contra la toxicidad producida por β -amiloide (tabla 14). RSV y EGCG tienen una acción protectora sinérgica. Con 40 μ M de EGCG y 10 μ M de RSV la toxicidad se eliminó casi por completo⁶¹.

TABLA 14
Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos del RSV en la protección contra la toxicidad de β -amiloide

<i>Tipo de estudio</i>	<i>Modelo experimental</i>	<i>Resultados</i>	<i>Ref.</i>
<i>In vitro</i>	Líneas celulares PC12.	• Efecto contra la toxicidad producida por β -amiloide.	61

Efectos estudiados de 7,8-dihydroxiflavona (7,8-DHF) en SD

Se ha encontrado un estudio donde se realizan dos investigaciones, una *in vivo* y otra *in vitro*, sobre el efecto que tiene la 7,8-dihydroxiflavona (7,8-DHF) en el SD (tabla 15). En la parte experimental *in vitro*, realizada sobre células aisladas de la zona subventricular y la zona subgranular del hipocampo de ratones euploides y ratones Ts65Dn, se observó que la 7,8-DHF fomenta el proceso de neurogénesis y la maduración de las neuronas⁶². En la parte *in vivo*, sobre ratones euploides (2n) y ratones Ts65Dn sobrevivientes en el periodo postnatal, se observa una mejora en el aprendizaje dependiente del hipocampo y rescate de la memoria espacial. Además de mostrar un impacto positivo sobre el peso cerebral y en el proceso de maduración de las neuronas⁶².



TABLA 15
Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos de la 7,8-dihidroxi flavona (7,8-DHF) en SD

Tipo de estudio	Modelo experimental	Resultados	Ref.
<i>In vitro</i>	Células aisladas de ratones recién nacidos (P1-P2) euploides y ratones Ts65Dn.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora el proceso de neurogénesis y la maduración de las neuronas en cultivos de células progenitoras neuronales (NPC). 	62
<i>In vivo</i>	Ratones euploides y ratones Ts65Dn.	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora en el aprendizaje dependiente del hipocampo y rescate de la memoria espacial. • Efecto positivo en el proceso de maduración de las neuronas. • El tratamiento no tiene efectos adversos sobre la viabilidad y el peso corporal de los ratones. • Mejora el desarrollo de la columna vertebral. 	

Efectos de la rotenona en la disminución del estrés oxidativo mitocondrial

Se ha encontrado un estudio *in vitro* donde realizan una investigación acerca de los efectos que tiene la rotenona en la disminución del superóxido mitocondrial en las neuronas de ratones Ts16, que es un modelo de SD (tabla 16). A diferencia de las neuronas de ratones diploides, en las neuronas de ratones Ts16 no se observó una disminución del estrés oxidativo, debido a una disfunción del complejo I de la cadena de transporte de electrones mitocondrial⁶³.

TABLA 16
Artículos científicos donde se han estudiado los posibles efectos de la rotenona en la disminución del estrés oxidativo mitocondrial

Tipo de estudio	Modelo experimental	Resultados	Ref.
<i>In vitro</i>	Neuronas de ratones Ts16.	<ul style="list-style-type: none"> • No disminuye el estrés oxidativo en neuronas de ratones Ts16, pero sí en neuronas de ratones diploides. 	63



CONCLUSIONES

Tras realizar la búsqueda y analizar la evidencia científica, se han encontrado 16 artículos que se encuentran publicados en revistas científicas con un alto índice de impacto. Además, los dos estudios clínicos analizados con la escala SIGN muestran una evidencia científica 2++ y un grado de recomendación B, por lo que se trata de estudios de calidad medio-alta.

El EGCG es el polifenol más estudiado de todos. En los estudios *in vitro* EGCG contrarresta el déficit de energía mitocondrial y el estrés oxidativo en SD, ayudando, de esta forma, a conseguir una adecuada modulación en la función mitocondrial. En estudios *in vivo* se pudo comprobar que mejora el rendimiento de aprendizaje y la memoria.

Sobre RSV, se ha encontrado que regula el déficit de energía mitocondrial y su efecto protector con la toxicidad producida por β -amiloide, sugiriéndose que puede ser una buena herramienta terapéutica para ser probada *in vivo* y así poder mejorar las funciones mitocondriales, acelerar la neurogénesis y poder finalmente contrarrestar las características clínicas del SD.

También destaca la posible terapia con 7,8-DHF para mejorar el desarrollo cerebral y la memoria de los niños e incluso puede que de los adultos con SD.

Sobre la rotenona, no se obtuvieron buenos resultados, sin embargo la literatura es escasa.

Finalmente, como se ha podido comprobar en la presente revisión, existe una escasez de investigaciones de los polifenoles en SD, lo que genera en sí una limitación. Por ello, es necesario ampliar la investigación en este campo, ya que se han obtenido resultados muy positivos (sobre todo con el polifenol EGCG).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hübner ME, Ramírez R, Nazer J. *Aneuploidías más frecuentes. Malformaciones congénitas y manejo neonatal* (1.^a ed.). Santiago de Chile: Editorial universitaria. 2004: 29-46.



2. Gratacós E, Gómez R, Romero R, Nicolaidis K, Cabero L. Cromosomopatías: aspectos de mayor relevancia en Medicina fetal. *Medicina fetal* (1.ª ed.). Buenos Aires: Editorial médica panamericana. 2007: 511-517.
3. Passarge E. Genética y medicina: relación cariotipo-fenotipo. *Genética texto y atlas* (3.ª ed.). Buenos Aires: Editorial médica panamericana. 2007: 412-416.
4. Kurabayashi N, Nguyen MD, Sanada K. Triple play of DYRK1A kinase in cortical progenitor cells of Trisomy 21. *Neurosc Res*. 2019; 138: 19-25.
5. Sommer CA, Henrique-Silva F. Trisomy 21 and Down Syndrome: a short review. *Braz. J. Biol*. 2008; 68: 447-452.
6. Korenberg JR, Chen XN, Shipper R, Sun Z, Gonsky R, Gerwehr S et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc. Natl. Acad. Sci*. 1994; 91: 4997-5001.
7. Nguyen TL, Duchon A, Manousopoulou A, Loaëc N, Villiers B, Pani G et al. Correction of cognitive deficits in mouse models of Down syndrome by a pharmacological inhibitor of DYRK1A. *Dis Model Mech* [internet]. 2018 [citado];11. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30115750>>; fecha de consulta: 6 de octubre de 2018.
8. Klosowka A, Cwiklinska A, Kuchta A, Berlinska A, Jankowski M, Wierzbza J. Down syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances. *Dev Period Med*. 2017; 21: 69-73.
9. González-Lamuño D, García M. Genetically based diseases. *An Sist Sanit Navar*. 2008; 31: 105-126.
10. Díaz E, Gómez L, Alcedo M.^aA. SD y enfermedad de Alzheimer: factores de riesgo, evaluación e intervención. *Cedd*. 2016; 4: 27-51.
11. Strydom A, Shooshtari S, Lee L, Raykar V, Torr J, Tsiouris J et al. Dementia in older adults with intellectual disabilities- Epidemiology, presentation and diagnosis. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities*. 2010; 7: 96-110.
12. Armstrong R. β -amyloid (A β) deposition in cognitively normal brain, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease: a study using principal components analysis. *Folia Neuropathol*. 2012; 50: 130-139.
13. Parthasarathy V, McClean P, Hölscher C, Taylor M, Tinker C, Jones G et al. A novel retro-inverso peptide inhibitor reduces amyloid deposition, oxidation and inflammation and stimulates neurogenesis in the PPA^{swe}/



- PS1AE9 Mouse model of Alzheimer's disease. *Plosone* [internet]. 2013; 8. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23382963>>; fecha de consulta: 6 de octubre de 2018.
14. Beauquis J, Vinuesa A, Pomilio C, Pavía P, Saravia F. Hippocampal and cognitive alterations precede amyloid deposition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Medicina Buenos Aires*. 2014; 74: 282-286.
 15. Hajjari S, Mehdizadeh M, Sadigh-Etaghad S, Shanehbandi D, Teimourian S, Baradaran B. Secretases-related miRNAs in Alzheimer's disease: new approach for biomarker discovery. *Neurol Sci*. 2017; 38: 1921-1926.
 16. Mazzanti G, Di Giacomo S. Curcumin and resveratrol in the management of cognitive disorders: What is the clinical evidence? *Molecules* [internet]. 2016; 21. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27649135>>; fecha de consulta: 9 de noviembre de 2018.
 17. Tapiola T, Soininen H, Pittile T. CSF Tau and A β 42 levels in patients with Down's Syndrome. *Neurol*. 2001; 56: 979-980.
 18. Matsuoka Y, Andrews HF, Becker AG, Grey AJ, Mehta PD, Sano MC et al. The relationship of plasma A β levels to dementia in aging individuals with Down Syndrome. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009; 23: 315-318.
 19. Ramos ML, Batista CM, Gómez BC, Zamora AL. Diabetes, estrés oxidativo y antioxidantes. *Investigación en salud*. 2006; 8: 7-15.
 20. Muchová J, Zitnanova I, Durackova Z. Oxidative Stress and Down Syndrome. Do antioxidants play a role in Therapy? *Biomed.cas*. 2014; 63: 535-542.
 21. Zorrilla E. El envejecimiento y el estrés oxidativo. *Rev Cub Investi Bioméd*. 2002; 21: 178-185.
 22. Rodríguez JM, Menéndez JR, Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cub Med Mil*. 2001; 30: 15-20.
 23. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (conc.)*. 2006; 494: 161-172.
 24. Gutiérrez JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cub Med Mil*. 2002; 31: 126-133.
 25. Corrales LC, Muñoz MM. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova*. 2012; 10: 135-250.
 26. Zamora JD. Antioxidantes: micronutrients fighting for the health. *Rev Chil nutr*. 2007; 34: 17-26.



27. Venereo JR. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Rev Cub Med Mil.* 2002; 31: 126-133.
28. Benlloch García M. Depleción de GSH y BCL-2 en células de melanoma maligno B16: mecanismos de sensibilización frente al estrés oxidativo/nitrosativo y la quimioterapia [tesis doctoral]. Valencia: Universidad de Valencia. 2008.
29. Ríos MdC. El estrés oxidativo y el destino celular. *Química viva.* 2003; 2: 17-28.
30. Rubio Pérez JM. Diseño de una bebida con elevado contenido en polifenoles y estudio de su efecto sobre la evolución del estrés oxidativo en enfermos de Alzheimer [tesis doctoral]. Murcia: Universidad Católica de Murcia. 2015.
31. Quiñones M, Miguel M, Aleixandre A. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutr Hosp.* 2012; 27: 76-89.
32. Gutiérrez A. Vino, polifenoles y protección a la salud. *Rev Cub Aliment Nutr.* 2002; 16: 134-141.
33. Guasch-Ferré M, Marino J, Sun Q, Fitó M, Salas-Salvadó J. Dietary polyphenols, mediterranean diet, prediabetes and type 2 Diabetes: A narrative review of the evidence. *Oxid Med Cell Longev.* 2017; 17: 16.
34. Grosso G, Stepaniak U, Micek A, Pajak A, Stefler D, Bodak M. Dietary polyphenols are inversely associated with metabolic syndrome in Polish adults of the HAPIEE study. *Eur J Nutr.* 2017; 56: 1409-1420.
35. Yahya H, Day A, Lawton C, Myrissa K, Croden F, Dye L et al. Dietary intake of 20 polyphenol subclasses in a cohort of UK women. *Eur J Nutr.* 2016; 55: 1839-1847.
36. Moncanu MM, Nagy P, Szöllösi J. Chemoprevention of breast cancer by dietary polyphenols. *Molecules.* 2015; 20: 22578-22620.
37. Ly C, Yockell-Lelièvre J, Ferraro ZM, Arnason JT, Ferrier J, GRuslin A. The effects of dietary polyphenols on reproductive health and early development. *Hum Reprod Update.* 2015; 21: 228-248.
38. Hu B, Liu X, Zhang C, Zeng X. Food macromolecule based nanodelivery systems for enhancing the bioavailability of polyphenols. *J Food Drug Anal.* 2017; 25: 3-15.



39. Estrela JM, Mena S, Obrador E, Benlloch M, Castellano G, Salvador R et al. Polyphenolic Phytochemicals in Cancer Prevention and Therapy: Bioavailability versus Bioefficacy. *Med Chemical*. 2017; 60: 9413-9436.
40. Singh N, Mandal A, Khan Z. Potential neuroprotective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG). *Nutr J*. 2016; 15: 60.
41. Flanagan E, Müller M, Hornberger M, Vauzour D. Impact of flavonoids on cellular and molecular mechanisms underlying age-related cognitive decline and neurodegeneration. *Curr Nutr Rep*. 2018; 7: 49-51.
42. Olivera-Pueyo J, Pelegrini-Valero C. Suplementos nutricionales para el deterioro cognitivo. *Actas Esp Psiquiatr*. 2017; 45: 37-47.
43. Donoso S, Delgado C. Perspectivas en la prevención y tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Med Chile*. 2009; 137: 289-295.
44. Smith B, Medda F, Gokhale V, Dunckley T, Hulme C. Recent advances in the design, synthesis and biological evaluation of selective DYRK1A inhibitors: a new avenue for a disease modifying treatment of Alzheimer's? *ACS Chem Neurosci*. 2012; 3: 857-872.
45. Forzaei MH, Bahramsoltani R, Abbasabadi Z, Braidy N, Nabavi SM. Role of Green tea catechins in prevention of age-related cognitive decline: pharmacological targets and clinical perspective. *J Cell Physiol*. 2019; 234: 2447-2459.
46. Mamédio C, Andruccioli C, Cuce MR. Estrategia PICO para la construcción de la pregunta de investigación y la búsqueda de evidencias. *Rev Latino-am*. 2007; 15.
47. Manterola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev. chil. infectol*. 2014; 31: 705-718.
48. De la Torre R, de Sola S, Pons M, Duchon A, de Lagran MM, Farré M et al. Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2014; 1-11.
49. De la Torre R, de Sola S, Hernández G, Farré M, Pujol J, Rodríguez J et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind,



- randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 801-810.
50. Stringer M, Abeysekera I, Dria KJ, Roper RJ, Goodlett CR. Low dose EGCG treatment beginning in adolescence does not improve cognitive impairment in a Down syndrome mouse model. *Pharmacol Biochem Behav.* 2015; 70-79.
 51. Abeysekera I, Thomas J, Georgiadis TM, Berman AG, Hammond MA, Dria KJ et al. Differential effects of Epigallocatechin-3-gallate containing supplements on correcting skeletal defects in a Down Syndrome mouse model. *Mol Nutr Food Res.* 2016; 60: 717-726.
 52. Blazek J, Abeysekera I, Li J, Roper RJ. Rescue of the abnormal skeletal phenotype in Ts65Dn Down syndrome mice using genetic and therapeutic modulation of trisomic DYRK1A. *Hum Mol Genet.* 2015; 1-10.
 53. Stringer M, Abeysekera I, Thomas J, LaCombe J, Stancombe K, Stewart RK et al. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) consumption in the Ts65Dn model of Down Syndrome fails to improve behavioral deficits and is detrimental to skeletal phenotypes. *Physiol Behav.* 2017; 177: 230-241.
 54. Valenti D, De Rasmio D, Signorile A, Rossi L, de Bari L, Scala I et al. Epigallocatechin-3-gallate prevents oxidative phosphorylation deficit and promotes mitochondrial biogenesis in human cells from subjects with Down's syndrome. *Biochim Biophys Acta.* 2013; 542-552.
 55. Stagni F, Giacomini A, Emili M, Trazzi S, Guidi S, Sassi M Short- and long-term effects of neonatal pharmacotherapy with Epigallocatechin-3-gallate on hippocampal development in the Ts65Dn mouse model of Down Syndrome. *Neuroscience.* 2016; 333: 277-301.
 56. Guedj F, Sébrié C, Rivals I, Ledru A, Paly E, Bizot JC et al. Green tea polyphenols rescue of brain defects induced by overexpression of DYRK1A. *PlosOne* [internet]. 2009; 4. Disponible en: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19242551>>; fecha de consulta: 8 de marzo de 2019.
 57. McElyea SD, Starbuck JM, Tumbleson-Brink DN, Harrington E, Blazek JD, Ghneima A et al. Influence of prenatal EGCG treatment and DYRK1A dosage reduction on craniofacial features associated with Down Syndrome. *Hum Mol Genet.* 2016; 25: 4856-4869.
 58. Ramakrishna N, Meeker HC, Brown WT. Novel epigenetic regulation of Alpha-Synuclein expression in Down Syndrome. *Mol Neurobiol.* 2016.



59. Xie W, Ramakrishna N, Wieraszko A, Hwang YW. Promotion of neuronal plasticity by (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Neurochem Res.* 2008; 33: 776-783.
60. Valenti D, de Bari L, de Rasmio D, Signorile A, Henrion-Caude A, Contestabile A et al. The polyphenols resveratrol and epigallocatechin-3-gallate restore the severe impairment of mitochondria in hippocampal progenitor cells from a Down syndrome mouse model. *Biochim Biophys Acta.* 2016.
61. Conte A, Pellegrini S, Tagliazucchi D. Effect of resveratrol and catechin on PC12 tyrosine kinase activities and their synergistic protection from beta-amyloid toxicity. *Drugs Exp Clin Res.* 2003; 29: 243-255.
62. Fiorenza S, Giacomini A, Guidi S, Emili M, Uguagliati B, Salvalai Me, et al. A flavonoid agonist of the TrkB receptor for BDNF improves hippocampal neurogenesis and hippocampus-dependent memory in the Ts65Dn mouse model of SD. *Exp Neurol.* 2017; 298: 79-96.
63. Schuchmann S, Heinemann U. Increased mitochondrial superoxide generation in neurons from trisomy 16 mice: a model of Down's Syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2000; 28: 235-250.
64. Benlloch M, Obrador E, Valles SL, Rodríguez ML, Sirerol JA, Alcácer J et al. Pterostilbene Decreases the Antioxidant Defenses of Aggressive Cancer Cells In Vivo: A Physiological Glucocorticoids- and Nrf2-Dependent Mechanism. *Antioxid Redox Signal.* 2016; 24: 974-990.

