

**SÍNDROME DE DOWN
CUADERNOS DE ACTUALIDAD, 8**

**Tratamientos
psicofarmacológicos en el
síndrome de Down y en el
trastorno del espectro autista:
la actualidad en la investigación
y consideraciones de carácter
práctico**



FUNDACION
IBEROAMERICANA
DOWN21

Colección Cuadernos de Actualidad
Fundación Iberoamericana Down21
www.down21.org
Director: Jesús Flórez, M.D., Ph.D.

**Tratamientos psicofarmacológicos en el síndrome
de Down y en el trastorno del espectro autista: la
actualidad en la investigación y consideraciones de
carácter práctico**

© Fundación Iberoamericana Down21

Edita: Fundación Iberoamericana Down21
Santander 2023
Realización: Consultores Initier S.L., Santander

PRESENTACIÓN

Es creciente la atención que, por parte de las instituciones, los investigadores y los profesionales de las diversas disciplinas, se está prestando en los últimos años a las complicaciones psiquiátricas en las personas con síndrome de Down. Y eso incluye, como es lógico, a los familiares y cuidadores que les atienden de forma directa. El interés se traduce en un notable incremento en el número de estudios y publicaciones que abordan los temas relacionados con la salud mental en esta población.

No nos debe sorprender. La causa genética inicial del síndrome de Down no ha cambiado. Pero su expresión y el entorno en que actualmente se desarrollan sí lo han hecho. En primer lugar, el extraordinario incremento en la esperanza de vida ha aumentado sustancialmente la horquilla de años dentro de la cual esa vida se desenvuelve. Eso significa que se alarga el tiempo durante el cual van surgiendo las complicaciones orgánicas derivadas del desequilibrio génico —las comorbilidades—, dentro de las cuales merecen especial mención las que ocurren en el cerebro. En segundo lugar, la acción educativa y social han potenciado extraordinariamente el descubrimiento de las capacidades y de la potencialidad del individuo con síndrome de Down, desde sus primeros meses de vida. Eso significa una apertura a la interacción con el entorno, e incluye una mayor oportunidad de calidad de vida, pero también mayores exigencias en términos de conducta adaptativa, de actividades, de prestación de servicios dentro de la comunidad.

Cada cerebro humano tiene su propia capacidad, intransferible, para absorber y reaccionar ante el ambiente y sus retos de una forma equilibrada, que activa o amortigua la ejecución de una respuesta. El sistema no es perfecto. Sea por exceso de estímulos o por deficiencias intrínsecas, el cerebro puede no abarcar y contener la riqueza ambiental, dando rienda suelta a un desajuste en su respuesta. Pues bien, el cerebro del síndrome de Down es más vulnerable; pero ante esta afirmación general, que ya nadie discute, hay que añadir que lo es de una forma individual en cada persona. ¿En qué grado y de qué manera, dentro de su propio desarrollo particular y limitado, correspondiente a su edad, responderá ante tal cúmulo de estímulos y exigencias de nuestra sociedad actual?

A la vista de estas realidades, sucintamente expuestas, quizá entendamos mejor el incremento de la problemática arriba señalada. Y comprendamos la necesidad de afrontarla por cuantos medios estén a nuestro alcance.

Unos consistirán en reducir las presiones; otros en enseñar y promover conductas de adaptación; y otros en recurrir al apoyo prestado por la ciencia psicofarmacológica, conveniente e inteligentemente aplicada. Y con frecuencia, a manejar la combinación de estos tres grandes recursos que la experiencia diaria ha demostrado conseguir la máxima eficacia.

El estudio monográfico de revisión que aquí presentamos se centra en la aplicación de psicofármacos en tres grupos de personas: las que tienen síndrome de Down, las que presentan trastorno del espectro autista, y quienes muestran ambas condiciones cuya presencia, por desgracia, está aumentando. Abarca, pues, un importante segmento dentro de la discapacidad intelectual.

El tema no es nuevo y siempre ha sido objeto de preocupación. Porque hay problemas que pueden ser enderezados mediante recursos psicoeducativos sin necesidad de introducir sustancias psicoactivas en el organismo que, además, pueden provocar efectos contraproducentes. Es la gran y lógica preocupación de las familias. Por otra parte, los fármacos de que disponemos atienden a los síntomas sin abordar la raíz del problema, entre otras razones porque desconocemos la base biológica subyacente a un determinado problema de conducta.

La calidad de esta revisión se basa en la reconocida experiencia y conocimiento de sus autores. Conocen, en teoría y en práctica, los temas que abordan y han experimentado y discutido durante años la problemática de la terapéutica psicofarmacológica. Son ellos quienes han visto desarrollarse la problemática psiquiátrica en cada edad de sus pacientes a lo largo de los años, y han seguido la evolución de la aplicación de fármacos en estrecha relación con familiares y cuidadores, dentro de sus centros especializados y prestigiosos. El terreno que pisan es pantanoso por la falta de lo que hoy llamamos evidencias, es decir, pruebas seguras sobre lo que hacemos y conseguimos; pero no lo ocultan a pesar de que ofrezcan líneas concretas y específicas de acción.

Esperamos que su trabajo plasmado en esta monografía nos ayude a prestar la debida importancia a la solución de unos problemas que dificultan el encaje de la persona en la sociedad, obstaculizan su convivencia, y ciertamente angustian a sus familias.

Fundación Iberoamericana Down21

Tratamientos psicofarmacológicos en el síndrome de Down y en el trastorno del espectro autista: la actualidad en la investigación y consideraciones de carácter práctico

Psychopharmacological treatments in Down syndrome and autism spectrum disorder: State of the research and practical considerations.

American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics, e32069.

<https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32069>

AUTORES

Nicole T. Baumer¹ y George Capone²

AFILIACIONES

¹Division of Developmental Medicine, Department of Pediatrics, Boston Children's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, USA

²Department of Pediatrics, Johns Hopkins Medicine, Kennedy Krieger Institute, Baltimore, Maryland, USA

SUMARIO

Presentación	2
Resumen	6
1. Introducción.....	7
2. Alcance de las pruebas.....	9
3. Estudios de investigación psicofarmacológica en el síndrome de Down.....	10
4. Estudios de investigación psicofarmacológica en el trastorno de espectro autista	13
5. Consideraciones sobre la aplicación de tratamientos en el SD + TEA.....	18
5.1. Irritabilidad, agresión, conducta autolesiva.....	19
5.2. Falta de atención, hiperactividad, impulsividad.....	20
5.3. Trastornos del ánimo.....	21
5.4. Trastornos de ansiedad	22
5.5. Conductas obsesivo-compulsivas.....	23
5.6. Movimientos repetitivos y estereotipias	24
5.7. Trastorno mental y psicosis.....	24
5.8. Regresión, catatonía y función neuromotora	25
5.9. Trastornos del sueño	26
5.10. Epilepsia.....	27
5.11. Una polifarmacia que sea racional.....	28
5.12. Oportunidades para una intervención psicofarmacológica dirigida a indagar mecanismos....	29
6. Conclusión	31
Bibliografía	32
Comentario	41

RESUMEN

Las personas con síndrome de Down (SD) o con trastorno de espectro autista (TEA), y especialmente quienes presentan simultáneamente ambas condiciones (SD + TEA), muestran por lo común síntomas conductuales y psiquiátricos que suelen impactar las calidades de sus vidas e imponen una carga mayor sobre sus cuidadores. Si bien el principal apoyo en el tratamiento en el SD y en TEA se centra en las terapias de tipo educativo y conductual, la carga de ciertos síntomas puede ser aliviada por tratamientos farmacológicos. Son pocos los datos objetivos y escasos los ensayos clínicos en el SD y en SD +TEA. Se dispone de cierta evidencia científica basada principalmente en estudios de carácter abierto y en series de casos que pueden servir de guía en la selección del tratamiento. Además, las decisiones clínicas con frecuencia son extrapoladas a partir de las obtenidas en los tratamientos del TEA o de otros tipos de discapacidad intelectual que no son SD. Este artículo revisa la actual investigación en el tratamiento del SD, el TEA y el SD + TEA, revisa los diagnósticos de comorbilidad en el neurodesarrollo y salud mental en las personas con SD +TEA a lo largo de la vida, y describe las orientaciones prácticas en su tratamiento psicofarmacológico.

1. INTRODUCCIÓN

El trastorno de espectro autista (TEA), un trastorno del neurodesarrollo que se caracteriza por las dificultades en la comunicación social y por el carácter restringido y repetitivo de los patrones de conducta, es más frecuente en las personas con síndrome de Down (SD). Parece que la frecuencia de TEA está aumentando conforme pasa el tiempo y se ha descrito una incidencia en Estados Unidos de uno en 36 niños de la población general (CDC, 2023). También han aparecido informes sobre el aumento de la tasa de TEA en la discapacidad intelectual (DI) y se está reconociendo su incremento en el SD, con tasas de prevalencia que varían dependiendo de las prácticas de diagnóstico y la metodología de su estudio, desde el 8% al 42% (DiGuseppi et al., 2010; Moss et al, 2013; Oxelgran et al., 2017; Richards et al., 2015; Tonnsen et al., 2016).

Existe un solapamiento considerable entre los síntomas nucleares del TEA respecto a los de la DI propia del SD. La dificultad en la comunicación, las diferencias en la conciencia y motivación sociales, y la tendencia a embarcarse en conductas rígidas, de carácter rutinario y repetitivas, tan frecuentes en el SD, hacen difícil el reconocer, diferenciar y diagnosticar el TEA en el SD. Además, la inconstancia a la hora de demostrar sus habilidades de desarrollo hace muy dificultosa la tarea de la evaluación (Fidler et al., 2022; Warner et al., 2014). Por añadidura, los problemas médicos como son las dificultades en la visión y audición, tan frecuentes en el SD, pueden imitar o precipitar síntomas que son vistos de ordinario en el TEA. Por todas estas razones, es importante que quienes tienen experiencia en la atención a las personas con SD realicen una evaluación completa y global, y consideren cuidadosamente las habilidades de comunicación social dentro del contexto del funcionamiento global del desarrollo del individuo.

Se estima que los trastornos conductuales y psiquiátricos aparecen en hasta un 35% de las personas con SD y son particularmente frecuentes en quienes tienen SD + TEA (Capone et al., 2005; Dykens et al., 2015). Estos problemas impactan fuertemente sobre la calidad de vida tanto del individuo como de su familia, contribuyendo también al estrés del cuidador (Soccorso et al., 2023). Las personas con SD, TEA, y SD + TEA a menudo muestran síntomas conductuales y psiquiátricos que interfieren grandemente en la salud, la seguridad, la participación comunitaria, la interacción social, el aprendizaje y la respuesta a las diversas formas de terapia. Si bien el principal apoyo en el tratamiento del TEA y SD consta de terapias educativas y

conductuales, es frecuente el uso de tratamientos farmacológicos en ambas poblaciones para reducir la carga de los síntomas (Palumbo & McDougle, 2018; Politte et al., 2014). Se piensa que en la mejor de las circunstancias, el éxito en la respuesta a los fármacos psicotropos puede favorecer que haya una respuesta mejor a las terapias tempranas de carácter conductual y educativo, así como mejorar el funcionamiento adaptativo (Palumbo & McDougle, 2018; Politte et al., 2014).

El objetivo de esta revisión es: 1) revisar la literatura existente sobre el tratamiento farmacológico en el SD, TEA y SD+TEA; 2) ofrecer nuestro punto de vista sobre los diagnósticos concurrentes de neurodesarrollo y salud mental en quienes tienen SD + TEA y trastornos relacionados, y 3) comentar sobre enfoques de carácter práctico en relación con el uso de tratamientos farmacológicos en pacientes con SD + TEA y trastornos afines.

2. ALCANCE DE LAS PRUEBAS ACTUALES

La mayoría de los fármacos que se usan normalmente no han sido estudiados directamente en personas con SD o con SD +TEA. Se han realizado muy pocos ensayos clínicos sobre tratamientos psicofarmacológicos en personas con SD; todos ellos estaban limitados a muestras de pequeño tamaño. Son múltiples las barreras que impiden un progreso real en el ensayo clínico: cargas logísticas para participar, problemas de reclutamiento de las personas, dificultades para retenerlas a lo largo del ensayo, procesos de consentimiento, implicaciones éticas y legales para dirigir la investigación en personas con discapacidad intelectual o del neurodesarrollo (Baumer et al., 2022). Si bien la mayoría de los medicamentos habitualmente usados nunca han sido estudiados de manera explícita en ensayos controlados y randomizados (RCTs por sus siglas en inglés) en el SD o el TEA, algunos de ellos vienen avalados por evidencias científicas más débiles a partir de ensayos clínicos abiertos o informes de casos aislados. Por eso, muchos de estos medicamentos son prescritos y utilizados ‘off-label’ (indicación no registrada oficialmente). La mayoría de los clínicos toman decisiones de prescripción farmacológica basándose en experiencias extrapoladas de otros tipos de población, teniendo en cuenta la historia médica, otras comorbilidades, el perfil de conducta y el de los efectos secundarios.

En la actualidad no existen abordajes psicofarmacológicos aprobados para reducir los síntomas nucleares del TEA (los déficits de comunicación/interacción social, intereses/conductas restringidas/repetitivas), o para mejorar la cognición en el SD. Hasta la fecha, solamente la risperidona y el aripiprazol están aprobados por la FDA de Estados Unidos para tratar la irritabilidad y las conductas agresivas en el TEA. Ambos son fármacos antipsicóticos atípicos de segunda generación (AAP) que bloquean receptores de dopamina, con pruebas para su uso en el tratamiento de la agitación, la agresión, las estereotipias motoras, la hiperactividad y la impulsividad. Al comparar ambos fármacos no se han mostrado diferencias significativas en eficacia, o una ligeramente superior eficiencia en el caso de la risperidona respecto a los efectos secundarios (Marcus et al., 2009; McCracken et al., 2002; McDougle et al., 2005; Owen et al., 2009; Shea et al., 2004). Ninguno de ellos ha sido bien estudiado en adultos (Houghton et al., 2017).

3. ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN PSICOFARMACOLÓGICA EN EL SÍNDROME DE DOWN

No hay en la actualidad abordajes psicofarmacológicos que mejoren la cognición o impidan el declive cognitivo en las personas con SD y DI. Existen escasos RCTs que tengan como diana a las personas con SD, en especial los que examinen fármacos capaces de preservar la cognición en los adultos (Hefti y Blanco, 2017). Si bien parece racional la recomendación del uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) (donepezilo, galantamina, rivastigmina) y/o antagonistas del glutamato (memantina) en adultos ancianos con SD y demencia, dado su uso en la población general, los resultados de varios RCTs para mejorar los efectos cognitivos han sido desalentadores (Hanney et al., 2012; Kishnani et al., 2009; Prasher, 2004). Tampoco han beneficiado los suplementos de antioxidantes para la demencia en las personas con SD (Lott et al., 2011). Un gran RCT usando el AChEI donepezilo y un estudio más pequeño con el inhibidor dual de la colinesterasa, la rivastigmina, fracasó también en su intento de mejorar la cognición en niños mayores y adolescentes con SD (Heller et al., 2010; Kishnani et al., 2010; Spiridigliozzi et al., 2016). En la población pediátrica, hay una larga historia de diversas vitaminas, suplementos y recursos metabólicos con el intento de mejorar aspectos cognitivos (Lewanda et al., 2018). Sin embargo, ninguna medicación o suplementos han mostrado mejorar la cognición de acuerdo con los actuales datos (Ellis et al., 2008; Roizen, 2005; Salman, 2002).

Sólo existen unos pocos estudios que informan sobre el uso de la medicación psicótropa en niños y adolescentes con SD (se describen después, por clases de medicamentos). Hay también varias series de pocos casos que informan sobre la experiencia clínica en el uso de medicamentos psicótropos (litio, estabilizadores del ánimo/anticonvulsivantes, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antipsicóticos de primera y segunda generación) para el tratamiento de los trastornos del ánimo y ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, agitación, declive funcional, trastorno bipolar y psicosis en adultos con SD (Cooper y Collacott, 1993; Duggirala et al., 1995; Gledmacher et al., 1997; Pary et al., 1999; Worley et al., 2015). Lo más notable es que no existen RCTs que hayan probado específicamente la medicación psicótropa para indicaciones conductuales o psiquiátricas en niños y adultos con SD.

Antipsicóticos atípicos

En un estudio abierto de 23 participantes con SD + TEA (media de edad 7,8 [$\pm 2,6$] años) se estudió la eficacia de la **risperidona** para tratar las conductas disruptivas y la autolesión (Capone et al., 2008). La mayoría de los participantes tenía DI grave. Se utilizó la *Aberrant Behavior Checklist* (ABC-C) como medición principal del resultado, y los participantes mostraron una mejoría significativa en las cinco subescalas tras el tratamiento con risperidona. La duración media del tratamiento fue de 95,8 \pm 16,8 días, y la dosis media diaria total fue de 0,66 \pm 0,28 mg/día. Fue en las puntuaciones de las subescalas de Hiperactividad, Estereotipias y Letargia en el ABC-C donde se apreció una reducción mayor, seguidas de Irritabilidad y Lenguaje inapropiado. Los niños con conducta disruptiva y autolesión fueron los que mostraron mayor mejoría. También mejoró la calidad del sueño en el 88% de los participantes con trastornos previos del sueño, aunque no se pudo valorar si estos participantes tenían también apneas del sueño. En los participantes en los que se pudo seguir el peso corporal se apreció un incremento medio de 2,8 \pm 1,5 kg durante el tratamiento. La risperidona a dosis bajas fue bien tolerada aunque el aumento de peso y las alteraciones metabólicas persistieron como efectos secundarios a tener en cuenta. Los resultados del ABC-C confirman las impresiones clínicas de que hay una mejoría en importantes conductas diana como son la agresión, la autolesión y el retraimiento social. Hay también un estudio de caso único en el que el **aripiprazol** tuvo efectos beneficiosos en un niño de 6 años con SD + TEA; su mejoría en la conducta maladaptativa fue también documentada mediante la valoración con ABC-C, antes y después de la medicación (Bacanli, 2016).

Agonistas adrenérgicos alfa_{2A}

Se estudió la eficacia de la **guanfacina** para tratar conductas disruptivas, la impulsividad y la hiperactividad en el SD en un único ensayo clínico abierto con 23 participantes y una media de edad de 7,4 \pm 4,1 años. Cada paciente inició la aplicación de guanfacina a la hora de acostarse, y después se ajustó según los síntomas durante el día lo requirieran. Cinco participantes recibieron sólo la dosis de la noche, 13 recibieron dos dosis al día y 5 recibieron tres dosis diarias. Tras 4-6 meses de tratamiento, se observaron descensos significativos observados por los padres en las puntuaciones ABC-C relacionadas con la hiperactividad y la irritabilidad, así como el cómputo en conjunto. De nuevo los datos de ABC-C confirmaban las impresiones clínicas de

mejoría en las conductas diana. Se habían apreciado trastornos de sueño en 16 participantes, y mejoraron en 14 (88%). No se determinó si había también apneas obstructivas. Los efectos secundarios (sedación durante el día, sequedad de boca, baja presión arterial) fueron aceptablemente leves.

Psicoestimulantes

Se estudió el **metilfenidato** en un trabajo pequeño de observación retrospectiva en niños con SD + TDAH, y se apreció su eficacia en el 76% de los casos. Los efectos secundarios más frecuentes fueron la pérdida de apetito y la dificultad para coger el sueño, experimentados en el 57% de los pacientes, pero sin la suficiente gravedad como para suspender el tratamiento (Roche et al., 2021).

4. ESTUDIOS DE INVESTIGACIÓN PSICOFARMACOLÓGICA EN EL TRASTORNO DE ESPECTRO AUTISTA

En comparación con las personas con SD, se han estudiado muchos más productos farmacológicos en las que presentan TEA (se describen después en razón de su clase). Esto incluye a los estudios de investigación que analizan fármacos dirigidos selectivamente hacia los síntomas nucleares del TEA, basándose sobre los procesos fisiopatológicos propuestos (Howes et al., 2018; Thom et al., 2021). Aunque algunos de ellos han mostrado su potencial para tratar los trastornos sociales básicos en el TEA (p. ej., la vasopresina, la oxitocina, la memantina para las dificultades sociales; el ácido fólico para los problemas de lenguaje), en definitiva no han mostrado un beneficio constante en los ensayos, y es insuficiente la evidencia como para recomendarlos en este momento para el uso clínico rutinario (Thom et al., 2021). Varios ensayos clínicos con ISRSs y el inhibidor dual de la recaptación de serotonina/noradrenalina (IRSN) venlafaxina han ido dirigidos hacia las conductas repetitivas en el TEA (Persico et al., 2021). Los estudios han mostrado resultados mixtos, con algunas mejoras con fluoxetina y fluvoxamina pero sin diferencias con la sertralina o el citalopram (Persico et al., 2021). Una revisión sistemática reciente con meta-análisis no mostró diferencias en las conductas restrictivas y repetitivas entre los grupos que tomaron fluvoxamina, risperidona, fluoxetina, citalopram, oxitocina, N-acetilcisteína o buspirona cuando se las comparó con el placebo (Yu et al., 2020). Además, los estudios no apreciaron diferencias de grupo con el uso de bumetanida o baclofeno; se vio en cambio disminución de conductas repetitivas al utilizar guanfacina de liberación prolongada (Thom et al., 2021).

Los tratamientos farmacológicos se utilizan muy frecuentemente en niños y adultos con TEA (Hyman et al., 2020; Volkmar et al., 2014). Un amplio estudio nacional, de base poblacional, que abordaba el manejo de las intenciones de un plan de salud mostró que más de la mitad de los niños y adultos con TEA en USA recibieron una prescripción de medicamentos psicotropos (Feroe et al., 2021). Los trabajos de investigación han demostrado la eficacia de muchos productos farmacológicos al utilizarlos para tratar los problemas conductuales y psiquiátricos que coexisten en el TEA (Howes et al., 2018; Persico et al., 2021; Thom et al., 2021). Existen muchos más RCTs en niños y adolescentes que en adultos. Por desgracia, estos estudios no han incluido personas en las que coexista el TEA con el SD.

Antipsicóticos atípicos

Como ya se ha mencionado, dos medicamentos, la **risperidona** y el **aripiprazol** han sido aprobados por la FDA para tratar la irritabilidad y las conductas agresivas en niños con TEA, basada en los buenos resultados obtenidos tanto en ensayos clínicos abiertos como en RCTs. Se ha comprobado que ambos reducen las conductas repetitivas y las estereotipias cuando se las compara con el placebo, y mejoran los síntomas obsesivo-compulsivos y de ansiedad. Pero no eran éstas las principales dianas de los estudios sino que reclutó a los participantes en los ensayos clínicos sobre la base de su elevada irritabilidad, no las conductas repetitivas o los síntomas obsesivo-compulsivos o de ansiedad. La risperidona ha sido el fármaco más ampliamente estudiado: se considera que ofrece pruebas definitivas de su eficacia para tratar la irritabilidad, y datos sugerentes de reducir conductas repetitivas (Perrico et al., 2021). También hay algunos datos de que la **N-acetilcisteína** y la **memantina** aportan un beneficio positivo adicional al de la risperidona para reducir los síntomas conductuales (Ghaleiha et al., 2013, 2015; Nikoo et al., 2015). En estudios comparativos, risperidona y aripiprazol no ofrecen diferencias significativas en su eficacia, si acaso algo mayores en el caso de la risperidona aunque ésta presenta más efectos secundarios (Ghanizadeh et al. 2014; Wimk et al., 2014). Otros antipsicóticos atípicos como son la **ziprasidona** o la **quetiapina** ofrecen también algunos datos que favorecen su uso y quizá produzcan menor aumento de peso (Yoon et al., 2016). Los antipsicóticos atípicos ciertamente han relegado el uso de los antipsicóticos de primera generación (fenotiazinas, haloperidol) como terapia de primera línea.

Agonistas adrenérgicos alfa_{2A}

Se han utilizado la **guanfacina** y la **clonidina** para tratar la conducta, los déficits de atención, la hiperactividad, la impulsividad, la agresión y los síntomas de sueño. Se ha comprobado en dos RCTs que la guanfacina mejora la hiperactividad y falta de atención en el TEA y en el TEA con o sin DI, especialmente si se acompañan de síntomas propios del TDAH (Handen et al., Scahill et al., 2006). La clonidina ya había mostrado previamente ser eficaz en dos pequeños RCTs que analizaban conductas hiperactivas, con poca atención, impulsivas en el TEA (Fankhauser et al., 1992; Jaselskis et al., 1992).

Psicoestimulantes

El más estudiado en niños con TEA e importantes síntomas de TDAH ha sido el **metilfenidato**. Si bien ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de los síntomas de TDAH en los niños con TEA, sus tasas de respuesta son inferiores a las obtenidas en quienes presentan TDAH sin TEA, con algunos efectos secundarios más intensos (irritabilidad, descargas emocionales, insomnio) (Ghanizadeh et al., 2019). Existen pocos datos que sirvan de guía en el tratamiento de los síntomas de TDAH en los adultos con TEA. En relación con sus síntomas nucleares, los sub-análisis de los estudios sobre el metilfenidato en niños con TEA y síntomas de TDAH mostraron mejorías dosis-dependientes en la atención compartida, al compararlo con el placebo. Sin embargo no estuvo claro si estos resultados se debían a mejorar los síntomas propios del TDAH, y no hay pruebas actuales que sugieran que el metilfenidato sea útil para mejorar las habilidades de comunicación en quienes presentan TEA sin que tengan niveles altos de TDAH.

Otros fármacos para el TDAH no-estimulantes

Se ha utilizado también la **atomoxetina**, un inhibidor selectivo de la noradrenalina presináptica, para tratar el TDAH en el TEA, y en dos estudios ha mostrado mejoría de los síntomas de hiperactividad/impulsividad, pero no en la falta de atención (Arnold et al., 2006; Harfterkamp et al., 2012). Los efectos secundarios de la atomoxetina más frecuentes son la náusea, fatiga y dificultad para coger el sueño. La **amantadina**, que bloquea el receptor NMDA del glutamato, también ha sido estudiado en el TEA y puede mostrar eficacia para reducir la hiperactividad, falta de atención e irritabilidad en niños y adolescentes (King et al., 2001). Se han descrito como efectos secundarios tanto el insomnio como la somnolencia.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Son escasos los estudios rigurosos que investiguen el papel de los ISRSs para tratar los trastornos de ánimo y ansiedad en el TEA, y buena parte de su utilización se extrapola de sus efectos en la población general (Vasa et al., 2016). Los ISRSs están entre los fármacos más prescritos en el joven con TEA, aunque no existen RCTs a gran escala que demuestren su eficacia para el tratamiento de la ansiedad en el TEA. Además, estos medicamentos frecuentemente se ven asociados a una activación de la conducta en las personas con TEA, lo que limita

su utilización en esta población (Hsia et al., 2014; Vasa et al., 2014). No existen estudios que comparen, uno con otro, a los diversos ISRSs en personas con TEA.

Otros antidepresivos

Hay algunos estudios antiguos sobre los antidepresivos tricíclicos (ATCs), en especial la **clomipramina**, que han mostrado cierta eficacia en los síntomas TEA, los enfados, las conductas repetitivas; pero todos ellos han perdido el favor desde que los ISRSs han mostrado un perfil más favorable de efectos secundarios. Existen muchos ensayos clínicos nada favorables para la ansiedad y los trastornos obsesivos-compulsivos, e incluso alguna sugerencia de que los ATCs (como la clomipramina) con propiedades más amplias (menos específicas) en cuanto a la capacidad de fijarse a los receptores, puedan ser útiles en el tratamiento de casos resistentes (Flament et al., 1985; Hurwitz et al., 2012; Liang et al., 2022). Hay datos que apoyan el uso de la **venlafaxina** (un inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina), la **mirtazapina** (un antidepresivo tetracíclico noradrenérgico y serotonérgico) y la **trazodona** (un antidepresivo heterocíclico prescrito a menudo para tratar problemas de sueño), pero su comprobación es aún limitada (Persico et al., 2021).

Ansiolíticos

La **bupiriona**, un ansiolítico “atípico”, ha sido utilizados para tratar el trastorno de ansiedad generalizada en la población general, y se ha analizado en algunos estudios en el TEA. Una reciente revisión sistemática de seis ensayos clínicos sobre la bupiriona sugirió que es bien tolerada y consiguió cierta mejoría en el conjunto de síntomas en niños con TEA, pero el conjunto de pruebas resultó insuficiente como para proponer recomendaciones definitivas (Gupta et al., 2023). Los ansiolíticos agudos del tipo de las **benzodiazepinas** no han sido bien estudiados en el TEA si se compara con otras clase de fármacos. Hay comprobaciones básicas sobre la eficacia de su uso en el tratamiento de la catatonía. Pero una revisión sistemática y meta-análisis de catatonía y TEA sugiere que los pacientes catatónicos con TEA pueden responder a las benzodiazepinas de manera menos completa que los que no tienen TEA (Vaquerizo-Serrano et al., 2021).

Antiepilépticos y estabilizadores del ánimo

Se han estudiado también los antiepilépticos y estabilizadores del ánimo en el TEA para abordar la irritabilidad, el ánimo y los síntomas

conductuales graves, pero son escasos los estudios controlados con placebo y se necesita una mejor investigación (Canitano, 2015). Han sido estudiados el valproato, el levetiracetam, el topiramato, la lamotrigina, la carbamazepina y oxcarbazepina, y el litio, y ofrecen resultados mixtos con gran variabilidad interindividual entre los que responden y los que no responden, así como en la gravedad y frecuencia de los efectos secundarios (Persico et al., 2011). (Véase más adelante la sección sobre antiepilépticos para tratar la epilepsia).

Cannabidiol (CBD)

Se estudió según diseño cruzado durante 12 semanas sobre los efectos del CBD y del extracto de la planta cannabis en 150 personas con TEA, de edades entre 5 y 21 años. No se apreció asociación entre el CBD y mejorías en conducta disruptiva, en comparación con el placebo, si bien el extracto completo de toda la planta mostró una cierta mejoría (Aran et al., 2021).

5. CONSIDERACIONES SOBRE LA APLICACIÓN DE TRATAMIENTOS EN EL SD + TEA

Las principales intervenciones en el SD + TEA son las terapias dirigidas a los problemas de desarrollo, conducta y educación, pero los datos sobre su eficacia en esta población son limitados. Muchos padres y pediatras de atención primaria prefieren utilizar intervenciones de bajo riesgo, relacionadas con el desarrollo y la educación en los niños pequeños, antes de tomar en consideración el uso de medicamentos. Muchos padres consideran el utilizar la psicofarmacología sólo cuando el progreso en el desarrollo se va apagando y/o cuando surgen los problemas crónicos de conducta que limitan la participación en la vida familiar o comunitaria. Es posible que un tratamiento más temprano de los síntomas con base neurofisiológica pudieran conseguir con mayor éxito una intervención educativa, terapéutica o conductual, justificando así la consideración de un comienzo más temprano del tratamiento con fármacos, antes de que culmine el deterioro de la conducta (Betha & Dikich, 2007; Dawson, 2008). Se han desarrollado guías sobre la práctica en el uso de la medicación psicotrópica en niños pequeños (Gleason, 2007). Dada la escasez de pruebas y de experiencia en el tratamiento psicofarmacológico en el SD, y especialmente en quienes presentan SD + TEA, la mayoría de los clínicos toman sus decisiones a partir de la experiencia en otros grupos poblacionales.

Con frecuencia se observan diferencias en los patrones de síntomas en función de los diversos grupos de edad. Los síntomas de carácter externalizado, como son la conducta disruptiva, la agresión, la hiperactividad y la impulsividad tienden a aparecer más tempranamente y pueden hacerse evidentes en niños más pequeños. Los síntomas de carácter internalizado como son el retraimiento social, la apatía, la repetitividad, y el bajo ánimo se manifiesta en niños mayores y adolescentes. La adolescencia tiende a ser una etapa vulnerable debido a los cambios fisiológicos, así como a la transición rápida a lo largo de diversas situaciones en la familia, la sociedad, la educación y el empleo. En esa etapa, tienen alta prioridad las expectativas de los padres en lo referente a la auto-regulación de la conducta y a un funcionamiento social apropiado; pero no todos los jóvenes adultos son capaces de satisfacer esas demandas. Son también frecuentes las conductas de movimiento continuo, los rechazos y aversiones sensoriales y las dificultades del sueño. Los factores estresores de carácter psicosocial o ambiental ejercen también su impacto sobre los síntomas y las conductas. Pueden ser también etapas vulnerables los periodos importantes de transición, como son cuando finalizan los servicios escolares

y no ha quedado perfilada todavía la programación del adulto, provocando la aparición de problemas en el estado de ánimo y en la conducta. Un claro ejemplo de brusca transición fue el prolongado período de reclusión en casa obligada por la COVID-19, que precipitó la aparición de síntomas en muchos individuos con SD, TEA y SD + TEA. Si bien se observan los síntomas psiquiátricos a cualquier nivel de función cognitiva, pueden apreciarse más fácilmente en quienes muestran niveles más altos de premorbididad en su función cognitiva y socio-adaptativa (Dykens et al., 2015; Foley et al., 2015).

Objetivo fundamental de la farmacoterapia en el SD + TEA es mejorar la disregulación neurofisiológica que subyace en los variados síntomas que les incapacitan. Las dianas de la intervención farmacológica serán los síntomas tales como la irritabilidad, la agresión, los problemas de atención, los trastornos psiquiátricos coexistentes, los problemas de sueño, los problemas neuromotores y la epilepsia. La intervención farmacológica puede conseguir una reducción en la intensidad, gravedad o duración de estas conductas, una vez que interfiere los síntomas de una manera neurofisiológica, lo que hace posible que aparezca la consiguiente neuromaduración y el desarrollo de habilidades. En las siguientes secciones, profundizamos en los datos objetivos de que disponemos y de nuestra extensa experiencia clínica, para poder ofrecer una aproximación al tratamiento farmacológico en el SD + TEA basado en los síntomas.

5.1. Irritabilidad, agresión, conducta autolesiva

No es infrecuente que los niños con SD + TEA muestren irritabilidad, agresión y conductas autolesivas (pellizcarse/rascarse la piel, morder, golpearse la cabeza) (Capone et al., 2005). La selección de la medicación ha de basarse en los síntomas diana, dando prioridad a los que resultan funcionalmente más molestos, o a los que tiene más riesgo de dañar o de presentar problemas relacionados con la seguridad de los demás, al tiempo que se intente minimizar los efectos secundarios. Para tratar estos síntomas existen muchas y diferentes opciones farmacológicas. Por ejemplo, la irritabilidad, la autolesión, la disregulación del estado de ánimo, la agresión y los problemas de sueño pueden abordarse mediante los antipsicóticos atípicos (p. ej., risperidona, aripiprazol) o anticonvulsivantes estabilizadores del ánimo (p. ej., oxcarbazepina, lamotrigina, ácido valproico y derivados); mientras que la hiperactividad, la impulsividad, la intranquilidad motora y las alteraciones del sueño pueden manejarse con agonistas adrenérgicos alfa₂ (p. ej., guanfacina, clonidina) (Scahill et al., 2001, 2006; Schnoes et al., 2006).

Dependiendo de la gravedad y complejidad de los síntomas, es prudente con frecuencia iniciar con un agonista adrenérgico alfa₂ al acostarse para aliviar los problemas de sueño, y después considerar una dosis durante el día para manejar la hiperactividad e impulsividad. De cada uno de estos medicamentos existen también formulaciones de liberación prolongada para personas que pueden tragar una pastilla entera, lo que reduce la necesidad de repetir la dosificación durante el día. Si se va ascendiendo suavemente la dosis, suelen reducirse los efectos sobre la presión arterial, la sequedad de boca, el estreñimiento y la sedación durante el día. Además, los efectos secundarios pueden ser reducidos mediante el aporte de líquidos y sales para evitar la deshidratación, especialmente en el verano, y el uso adecuado de facilitadores de la defecación para controlar el posible estreñimiento.

Los fármacos antipsicóticos son muy eficaces cuando la irritabilidad, la agresión o la autolesión son graves. Comenzar con risperidona al acostarse o durante el día suele resultar en una rápida desescalada de los síntomas. El aumento paulatino permite evitar la sedación durante el día en la mayoría de los pacientes. A la larga estos medicamentos se acompañan de efectos secundarios que pueden ser serios. Por eso, si bien los antipsicóticos pueden ser los más eficaces, su utilización clínica exige discreción, educación del cuidado y monitorización sanguínea debido al mayor riesgo de que produzcan una disregulación del apetito y otros problemas metabólicos relacionados (diabetes tipo II, hiperlipidemia, obesidad, apnea del sueño). Sigue siendo un reto necesario para clínicos y cuidadores el determinar cuál es la relación beneficio-riesgo más aceptable para estos medicamentos y discutirla en cada visita de control. En algunas situaciones, parece aceptable para cuidadores y clínicos llegar a una transacción o ajuste entre el mejor control conductual y emocional y cierto grado de aumento de peso. Cuando esté indicado, la incorporación de un medicamento como es la metformina puede aliviar el aumento de peso y la hiperglucemia (Anagnostou et al., 2016).

5.2. Falta de atención, hiperactividad, impulsividad

Los niños con SD + TEA pueden también presentar TDAH, y los síntomas TDAH pueden ser más notables en ellos que en los que sólo tienen SD (Capone et al., 2005; Moss et al., 2013; Oxelgren et al., 2017; Warner et al., 2014). En los pacientes con SD, tengan o no síntomas de TEA, los signos de TDAH se suelen manifestar antes de los 3 años pero se los considera a menudo como signos que son congruentes con la función del desarrollo en su conjunto. Sin embargo, conforme el niño

crece y estos síntomas persisten o incluso de intensifican, los padres y los profesores a menudo demandan una más directa evaluación con el fin de clarificar la situación. Puesto que el TDAH, y en especial sus síntomas de hiperactividad/impulsividad, colocan a cualquier niño con SD en un riesgo mayor de realizar escapadas, perderse, sufrir una lesión accidental o incluso sufrir maltrato, estos síntomas requieren prestarles una cuidadosa consideración incluso en los niños más pequeños.

Los fármacos psicoestimulantes y agonistas alfa-adrenérgicos están situados como tratamiento de primera línea para la hiperactividad y la impulsividad, especialmente si se acompañan de conducta disruptiva. Son muchas las opciones para el tratamiento con psicoestimulantes, incluidas las formulaciones de liberación inmediata y la de acción prolongada, con mecanismos de farmacocinética y liberación diferentes. Por eso, su elección habrá de ir ajustada a las necesidades clínicas y a las preferencias de dosificación de cada individuo. La práctica clínica sugiere que algunos niños con SD, o con TEA, o con SD +TEA pueden no tolerar la medicación estimulante a las dosis que normalmente se prescriben y pueden demostrar un grado mayor de efectos secundarios, o incluso menor mejoría de los síntomas, en comparación con los que sólo tienen TDAH. Además, si se acompañan de ansiedad, conducta repetitiva, persistencia o agitación, la medicación estimulante exacerba estos rasgos.

Por estas razones, los agonistas alfa-adrenérgicos frecuentemente son los más recomendados como tratamiento de primera elección. Pueden ser sedantes, y por ello reportar mayor beneficio cuando el sueño está también alterado (en contraste con los psicoestimulantes que contribuyen a perturbar el sueño). Por lo general, se considera a la guanfacina menos sedante que la clonidina, un factor a tener en cuenta a la hora de elegir el medicamento de primera línea para los signos de hiperactividad e impulsividad. Si el paciente sigue mostrando una sintomatología importante o sufre notables efectos secundarios, se considerará añadir un estimulante a dosis bajas haciendo pequeños incrementos bajo estrecha vigilancia. Los médicos de atención primaria pueden necesitar este tipo de guía explícita sobre el uso racional de la polifarmacia al usar una combinación de psicoestimulantes y alfa-adrenérgicos en casos particularmente problemáticos.

5.3. Trastornos del ánimo

Son frecuentes los trastornos del ánimo en el SD + TEA, especialmente en adolescentes y adultos (Walker et al., 2011). Entre los síntomas

se encuentran un ánimo deprimido, irritabilidad, lloro, disminución del interés, retraso psicomotor, fatiga, cambios en el apetito/peso y trastorno del sueño. En algunas mujeres, estos síntomas se exacerbaban unos días antes de la menstruación, en consonancia con la disforia pre-menstrual. En la depresión propia del SD también son frecuentes la pobreza de concentración y la disminución del habla, si bien hay menos sentimiento de inutilidad o de culpa. Esta depresión puede verse asociada con una pérdida de las habilidades previamente adquiridas. En los casos graves, puede haber un deterioro en la práctica del autocuidado, lo que exigirá una mayor atención y un apoyo más frecuente por parte de sus cuidadores. Pueden mejorar los síntomas con una medicación diligentemente aplicada, llegando a mejorar el sueño (Mircher et al., 2017).

A menudo se trata la depresión con los fármacos ISRS, como son la fluoxetina, la sertralina, la fluvoxamina, el citalopram o el escitalopram. En la práctica clínica, algunos niños con SD + TEA muestran un aumento en la sensibilidad a los ISRS, por lo que siempre habrán de ser iniciados a dosis bajas para ir aumentando lentamente y vigilando muy estrechamente los efectos secundarios.

La disregulación en el estado de ánimo puede presentarse también con fluctuaciones entre sentimientos de entusiasmo y frivolidad y sentimientos de tristeza e irritabilidad, más en consonancia con un trastorno de disregulación del ánimo (DMDD), un estado complejo de ánimo, o un trastorno bipolar con ciclos de activación o elevación del ánimo que alternan con irritabilidad y un ánimo bajo en periodos de muchos días o semanas. En los casos de DMDD o trastorno bipolar, la administración de ISRS a las dosis habituales pueden activar la fluctuación del ánimo, por lo que se prefiere inicialmente un antipsicótico atípico o un antiepiléptico estabilizador del ánimo. Una vez asegurados los estados y ritmos de fluctuación, se elige la medicación más apropiada y con frecuencia se alcanza la estabilización de los síntomas.

5.4. Trastornos de ansiedad

Además de utilizar los ISRS como antes se ha indicado para tratar los síntomas de ansiedad, también se puede utilizar la buspirona. El antihistamínico hidroxizina a dosis bajas puede ser útil en situaciones de ansiedad durante el día o para mejorar el sueño durante la noche. La ansiedad en alto grado puede acompañar a una depresión mayor o puede verse exacerbada en algunas mujeres al inicio de la menstruación. Cuando se sospecha una disforia premenstrual, resulta útil combinar una dosis baja de un anticonceptivo estrógeno-gestágeno con un ISRS.

No se han estudiado bien en el SD o en el TEA los ansiolíticos de acción aguda como son las benzodiazepinas. El lorazepam (y en menor grado el alprazolam) pueden ser utilizados en casos de emergencia por causa de una agitación aguda o para una suave sedación previa a una intervención menor (dental, extracción de sangre). De modo general, no se recomienda una excesiva confianza en las benzodiazepinas o un uso prolongado, por causa de una posible dependencia, taquifilaxia y posible impacto sobre la cognición. Además, algunas personas reaccionan a ellas de forma paradójica con desinhibición/agitación.

No obstante, en casos de ansiedad grave o de pánico con agitación y síntomas vegetativos (p. ej., arcadas, vómito, desmayo o incontinencia), puede ser recomendable administrar en adolescentes y adultos una dosis baja de benzodiazepina junto con un fármaco beta-bloqueante o un ISRS (Garakani et al., 2020). Este uso concomitante de beta bloqueante exige, sin embargo, alta vigilancia por la posible hipotensión y bradicardia en quienes tienen una historia de cardiopatía.

5.5. Conductas obsesivo-compulsivas

En las conductas obsesivo-compulsivas se aprecian de manera típica pensamientos o verbalizaciones repetitivos, así como patrones de movimientos rutinarios sin propósito aparente. Es difícil cerciorarse de los pensamientos obsesivos en la personas con DI y limitación en sus habilidades de lenguaje expresivo, mientras que es más sencillo comprobar la presencia de acciones o movimientos repetitivos y convulsivos. Las personas con SD pueden mostrar de forma concurrente un trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) caracterizado por la presencia de intensas compulsiones para realizar ciertas acciones, y la correspondiente ansiedad o agitación cuando se les interrumpe o se les prohíbe la ejecución de esas actividades. Tales conductas consisten en compulsiones para ordenar y limpiar, especialmente recolocar pertenencias personales, o abrir/cerrar puertas, armarios, persianas, interruptores de luz. Para algunos, copiar repetidamente palabras o listas les sirve de actividad relajante, o el acumular objetos aparentemente triviales (clips, lápices, hojas de papel, etc.). La repetición verbal de acontecimientos pasados o de antiguas relaciones, o de protagonistas de películas, o la necesidad de preguntar constantemente sobre futuros sucesos pueden resultar agotadores para los cuidadores. Habrá de tenerse en cuenta el tratamiento psicofarmacológico cuando los síntomas se vayan deteriorando.

Para reducir los síntomas relacionados con un TOC, se necesita en general prescribir ISRSs a dosis superiores a las que se usan típicamente

para trastornos del ánimo. Sin embargo estos fármacos pueden no ser bien tolerados por causa de sus efectos secundarios, tales como calambres abdominales y síntomas gastrointestinales, cefaleas, activación conductual y posible aumento de peso. Puede ser necesario combinar un ISRS con una benzodiazepina a dosis bajas (clonazepam) en casos de conducta persistente, ansiedad, pánico. Otras aproximaciones incluyen cambiar a un IRNS (p. ej., venlafaxina), o un antiguo antidepresivo tricíclico (p. ej., clomipramina), o añadir un antipsicótico atípico (Sutor et al., 2006). Probablemente no resulta realista el recurrir a la tolerancia cero en las conductas repetitivas ya que pueden representar una manifestación del fenotipo conductual común a muchos niños y adultos con SD (Evans & Grey, 2000; Glenn et al., 2015).

5.6. Movimientos repetitivos y estereotipias

En los niños con SD y especialmente en quienes presentan SD + TEA, son frecuentes las estereotipias que incluyen movimientos repetitivos, rítmicos o convulsivos, giros del cuerpo, palmoteos, vocalizaciones y juego repetitivo (Channell et al., 2015). Si bien no hay ninguna medicación específicamente aprobada por la FDA para tratar la conducta estereotípica, parece que muchos niños mejoran con alguna medicación antipsicótica (p. ej., risperidona) cuando ésta se emplea para tratar otros síntomas en ese niño (Capone et al., 2008). El tratamiento farmacológico no está indicado cuando la estereotipia resulta auto-calmanete o relajante o no causa algún problema significativo. También pueden aparecer tics en los pacientes con SD + TEA y pueden ser tratados con medicación si perturban la conducta. Los tics responden mejor al tratamiento farmacológico (como, por ejemplo, los agonistas alfa-adrenérgicos) que las conductas repetitivas y las estereotipias.

5.7. Trastorno mental y psicosis

En las personas con discapacidad intelectual, la presencia de un procesamiento desorganizado del pensamiento, el pensamiento delirante, la ansiedad, la paranoia, el pánico episódico y las alucinaciones, son todos ellos factores que añaden complejidad a la hora de interpretar los síntomas psiquiátricos y su tratamiento. Hay algún estudio que ha apreciado mayores tasas de psicosis o de depresión con rasgos psicóticos en el SD en comparación con otras DIs (Dykens et al., 2015). En algunos individuos, la ansiedad y la repetitividad verbal pueden ser prominentes, pero cuando están presentes los delirios, las alucinaciones o la paranoia (síntomas positivos), habrá que pensar en un diagnóstico de psicosis o

de un trastorno tipo-psicótico. La psicosis puede instalarse en el curso de una depresión mayor acompañada por una cierta pérdida de las habilidades anteriormente conseguidas. Se necesita llevar a cabo una evaluación completa para considerar los problemas médicos y su etiología. Al tratar la psicosis, lo habitualmente eficaz es iniciar con antipsicóticos atípicos del tipo de la risperidona, aripiprazol u olanzapina a la hora de acostarse con el objetivo de mejorar tanto el trastorno de sueño como los síntomas durante el día. Si mejora la desorganización psicótica pero persisten el estado de ánimo, o la ansiedad o los rasgos compulsivos, se debe añadir un ISRS. Es importante no tener en cuenta los soliloquios porque pueden ocurrir en tiempos de estrés o de aislamiento y ser síntomas muy propios de una psicosis; pero el soliloquio es muy frecuente en las personas con DI y puede servirles como estrategia de auto-control en tiempos de estrés.

Si bien los síntomas psicóticos son por lo general reconocibles en las personas con una DI débil-moderada, no queda claro si los síntomas positivos son reconocibles en las personas no verbales con SD + TEA. Sin embargo, el comportarse como si estuviera asustado, una agitación episódica, o gritar y hacer gestos hacia personas imaginarias pueden ser signos o servir de pista, especialmente si se acompañan de un deterioro en el funcionamiento adaptativo basal.

5.8. Regresión, catatonía y función neuromotora

No es inusual que los jóvenes adultos muestren cierta reducción en su iniciativa psicomotora o espontaneidad, acompañada por un cierto enlentecimiento en sus actividades motoras. Es corriente que suceda en el momento de la transición entre la escuela y la programación del adulto que está basada en la comunidad, y puede formar parte de un proceso de ajuste al nuevo medio social que les rodea. Pero cuando ese enlentecimiento persiste, se intensifica o se convierte en un entorpecimiento de su funcionalidad, puede ser señal del comienzo de una alteración psiquiátrica o de catatonía.

Se puede presentar la catatonía en el SD en el contexto de una regresión no explicada en el SD, denominada Trastorno de Regresión en el Síndrome de Down (TRSD), que es un fenómeno de regresión neuropsiquiátrica que se está identificando de manera creciente en el SD (Santoro et al., 2020). El TRSD se caracteriza por un deterioro importante en el funcionamiento, a menudo con rasgos catatónicos, y requiere abordajes especializados de tratamiento (Santoro et al., 2023). Los rasgos de la catatonía consisten en una fluctuación del tono motor, rigidez neuromotora, movimientos nuevos que incluyen estereotipias

o tics, posiciones fijas de manos y brazos, manierismos específicos y otros movimientos raros. Se piensa que la catatonía es una causa subdiagnosticada de la regresión en los adolescentes y adultos y su reconocimiento ofrece la oportunidad de aplicar abordajes terapéuticos más específicos como son el lorazepam a dosis altas o la terapia electroconvulsiva (Ghaziuddin et al., 2015; Miles et al., 2019). La terapia inmunomoduladora parece ofrecer resultados prometedores en algunas personas con TRSD, y en la actualidad está siendo sometida a la investigación mediante los debidos ensayos clínicos (Cardinale et al., 2019; Santoro et al., 2022).

5.9. Trastorno del sueño

Las dificultades para iniciar el sueño pueden deberse a un medio de alerta sobre las actividades durante la noche, a una falta de orden en los tiempos de acostarse, a la ansiedad, a conductas de resistencia, a exceso de siestas durante el día; y a veces son manejables con técnicas de ordenamiento en las rutinas diarias con el apoyo de melatonina. Las dificultades para mantenerse dormido o los despertares repetidos durante la noche pueden deberse a una apnea del sueño no tratada, a patrones de sueño fragmentado, a trastornos del movimiento periódico de piernas o a un patrón de sueño “inquieto” que a veces se aprecia en conjunción con síntomas psiquiátricos (TDAH, TEA, ansiedad, trastornos del ánimo). Algunos de los medicamentos indicados para los síntomas psiquiátricos poseen propiedades sedantes que hacen que su uso sea aconsejable a la hora de acostarse para mejorar el inicio del sueño y mantenerlo, y se pueden emplear estratégicamente con este objetivo.

Los problemas relacionados con el sueño y debidos a la apnea obstructiva del sueño (AOS) pueden ocasionar también un trastorno del sueño. La AOS típicamente va asociada a ronquidos, aumento en la resistencia al paso de aire por las vías respiratorias, y pausas respiratorias o suspiros, que terminan despertando en un esfuerzo por superar la obstrucción al paso del aire. Sin embargo, muchos niños con SD y AOS pueden no mostrar claros síntomas de sueño como es el ronquido (Ng et al., 2007; Shott et al., 2006). Si no se trata la AOS crónica, puede tener consecuencias sobre la conducta durante el día, o estar asociada a síntomas de TDAH y a dificultades en la función ejecutiva (Esbensen et al., 2018, 2019, 2022). Con frecuencia se necesita que los problemas de sueño sean bien tratados antes de que se consiga una recuperación completa de los síntomas psiquiátricos (Capone et al., 2013).

5.10. Epilepsia

La epilepsia (crisis convulsivas recurrentes no provocadas) es más frecuente en el SD, con una prevalencia entre el 1 y el 13%, y de modo típico se aprecian en periodos específicos de tiempo: en la infancia/primería niñez (en su mayoría Espasmos [epilépticos] Infantiles); en la adultez temprana, y tras la 5ª década (“Epilepsia Mioclónica de Comienzo Tardío en el SD” o LOMEDS, por sus siglas en inglés, asociada a la enfermedad de Alzheimer). Quienes tienen SD + TEA presentan mayor riesgo de tener epilepsia que los que sólo tienen SD, similar a la tendencia apreciada en las personas con TEA idiopático. Los espasmos infantiles pueden ser un factor específico de riesgo de desarrollo de TEA en el SD, aunque se necesita investigar más sobre ello (Spinazzi, Santoro et al., 2023) El diagnóstico, la clasificación y los abordajes terapéuticos para la epilepsia en el SD y en el SD + TEA no difieren de los propios de la población general, especialmente porque no hay pruebas suficientes que apoyen un tratamiento específico para la epilepsia en el SD o en el TEA. Debe señalarse también que la mayoría de los antiepilépticos no se han estudiado de manera específica en el SD sino en los niños en general. Existen algunos estudios psicofarmacológicos en el TEA y epilepsia que evalúan la eficacia de la medicación anticonvulsivante así como su impacto sobre los efectos secundarios de carácter conductual y la tolerabilidad, pero son limitados los datos de los ensayos clínicos referidos específicamente a individuos con TEA y epilepsia (Canitano et al., 2022). Queda fuera del alcance de este estudio la revisión sistemática del diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. No obstante, la epilepsia es una entidad importante dentro del tratamiento en el SD + TEA.

Las epilepsias se describen y clasifican de acuerdo con los rasgos específicos, tales como el tipo de crisis o convulsión (que se manifiestan como síntomas motores, de comienzo, síntomas sensoriales, y el impacto sobre la conciencia del individuo durante la crisis), así como la naturaleza del comienzo de la crisis y la región del cerebro implicada (inicio focal que nace en un área específica del cerebro, o inicio generalizado que nace en todas las áreas del cerebro). En el SD se han descrito todas las principales formas de crisis. El tratamiento farmacológico es el principal método de tratar la epilepsia, y son distintos los tipos de medicamentos antiepilépticos que funcionan mejor según los diversos tipos de crisis. Al seleccionar el tratamiento se han de tener en cuenta otras consideraciones como son el perfil de los efectos secundarios, la conveniencia del uso y el coste. Hay medicamentos antiepilépticos de “espectro limitado” que funcionan para un tipo específico de crisis,

como puede ser una crisis parcial, focal, una ausencia o una crisis mio-clónica; y otros en cambio son de “amplio espectro” que se pueden usar en una amplia variedad de tipos de crisis, incluidas las convulsiones generalizadas. Las recomendaciones que se deben seguir sobre los medicamentos antiepilépticos se basan típicamente en los estudios de investigación realizados en la población general, y no necesariamente en individuos con DI o TEA.

Específicamente para las personas con SD + TEA, ciertas consideraciones pueden ser útiles a la hora de elegir un fármaco antiepiléptico. Algunos de ellos resultan también útiles para tratar síntomas psiquiátricos frecuentemente asociados al TEA, como son la irritabilidad, la disregulación del estado de ánimo y la agresión. Es el caso de la carbamazepina y oxcarbazepina para las crisis focales/parciales, y el valproato y la lamotrigina para un amplio espectro de tipos de crisis. Algunos muestran un perfil de efectos adversos que deben ser contrastados con el perfil neuroconductual específico del individuo. Por ejemplo, algunos ofrecen un potencial especial en relación con los efectos cognitivos negativos (fenobarbital, fenitoína, topiramato, zonisomida), o con los efectos secundarios psiquiátricos o conductuales (levetiracetam). También se debe coordinar y tomar bien en consideración las interacciones entre fármacos cuando se usan estos antiepilépticos junto con los otros tratamientos psicofarmacológicos para tratar los problemas de conducta y de salud mental.

Para mayor información sobre el tratamiento de la epilepsia en las discapacidades del neurodesarrollo, consúltense Frye et al., 2013; Watkins et al., 2022; Canitano et al., 2022.

5.11. Una polifarmacia que sea racional

Elegir una medicación que pueda ejercer un efecto dual sobre múltiples dianas puede resultar muy ventajoso, ya que a veces reduce la necesidad de la polifarmacia. Por ejemplo, el uso de un medicamento antiepiléptico que tenga propiedades estabilizadoras del ánimo será de primera elección que padezca simultáneamente crisis epilépticas y alteraciones del ánimo. Del mismo modo, un agonista alfa-adrenérgico beneficiará a quien tenga trastornos de sueño y síntomas de TDAH. En general, los fármacos antidepresivos y ansiolíticos se utilizarán en conjunción con los antipsicóticos atípicos o los antiepilépticos estabilizadores del ánimo con buena seguridad, tolerabilidad y eficacia.

En los casos en que la sintomatología psiquiátrica es extremadamente compleja, puede ser necesaria una polifarmacia que sea racional. En situaciones urgentes, tiene sentido tomar como diana en

primer lugar los síntomas más funcionalmente perturbadores, con el fin de proporcionar un alivio rápido de los síntomas. Y lo que es significativo, el orden en el que los fármacos son introducidos, basándose en la priorización de los síntomas, parece ser importante a la hora de conseguir la mejor respuesta.

De manera ideal, deberían identificarse y tratarse los problemas médicos subyacentes que contribuyen a los síntomas conductuales y psiquiátricos, antes de añadir una medicación psicotrópica. Sin embargo, tomando la AOS como ejemplo, obtener una evaluación del sueño o cualquier recomendación para el tratamiento de las vías aéreas mediante la técnica de la Presión Positiva puede resultar difícil de conseguir antes de aliviar los síntomas psiquiátricos. Por eso, la utilización inicial de una medicación que mejore la ansiedad, la irritabilidad, el estado de ánimo y las conductas maladaptativas hará más factible la realización de la polisomnografía diagnóstica para determinar si realmente existe una AOS que después exigirá su específico tratamiento (Cohrs, 2008; Karsten et al., 2017).

5.12. Oportunidades para una intervención psicofarmacológica dirigida a indagar mecanismos

La neurobiología crítica y las dianas específicas del cerebro que contribuyen al desarrollo y conductas atípicos en el SD siguen sin estar esclarecidas. Y no sabemos si la presencia de los efectos derivados de la dosis génica a partir de la copia extra del cromosoma 21 es por sí misma suficiente para explicar la enorme variación interindividual en el desarrollo y organización del cerebro. Sin duda, una mejor comprensión de los mecanismos mejorará la intervención psicofarmacológica, y ello nos llevará a abordar el tratamiento de una manera más proactiva, no reactiva. Por ejemplo, los más nuevos fármacos antipsicóticos, que se han mostrado tan versátiles en el tratamiento de la depresión y la esquizofrenia, han hecho de la prevención de la psicosis una diana realista. Nos damos cuenta ahora que, además de su complejo perfil en la fijación a receptores, los antipsicóticos atípicos y varios inhibidores de la recaptación de serotonina ejercen una influencia mantenida sobre vías de señalización celular y sobre la expresión de genes, lo que les dota de la capacidad de actuar como potentes agentes pro-proliferativos y pro-plasticidad que mejoran realmente la plasticidad neuronal en un cerebro ya maduro (Dranovsky & Hen, 2006; Meltzer, 1991; Molteni et al., 2009; Newton & Duman, 2007).

No sabemos si existe un periodo crítico o una ventana en el desarrollo durante los cuales los fenotipos neuroconductuales puedan ser

potencialmente modificables mediante el uso de psicofármacos. Estos retos son especialmente verdaderos en quienes tienen SD + TEA, que con frecuencia son diagnosticados tardíamente, perdiendo así la ventana crítica de su desarrollo (Spinazzi, Velasco et al., 2023). Tampoco está claro si los niños pequeños con SD + TEA que responden favorablemente al tratamiento farmacológico tendrán a la larga un mejor resultado funcional en comparación con los niños que no reciben tratamiento farmacológico. Todas estas cuestiones son también relevantes para los niños con TEA (Steinman, 2020; Velmeshev et al., 2019). Ampliarlas a quienes tienen SD debe ser un área en la que se profundice más (Alsayouf et al., 2021; Bethea & Sikich, 2007). Es también fundamental el educar a los cuidadores sobre la importancia de realizar estudios de investigación clínica en niños pequeños, para determinar la inocuidad y eficacia de los fármacos.

6. CONCLUSIÓN

Hemos revisado los estudios de investigación de que actualmente disponemos sobre el tratamiento farmacológico en el SD y en el TEA, así como en el SD +TEA. Hay muy pocos estudios sobre los medicamentos en los niños y adultos con SD, y sobre todo en quienes tienen SD + TEA. Hemos ofrecido un enfoque práctico de tratamientos farmacológicos, para tratar los síntomas fisiológicos incapacitantes, extrapolados en buena parte de la investigación y la experiencia en otras poblaciones, así como de la experiencia de médicos que trabajan habitualmente con esta población. El manejo con éxito de la disfunción subyacente en el circuito neuronal, con una base fisiológica, ha de permitir intervenciones educativas y estrategias de conducta que permitan alcanzar mejores resultados; pero hace falta mucha más investigación en estas áreas. Se necesitan intensamente intervenciones que tengan como objetivo los mecanismos, y de ese modo aborden las reales disfunciones neuronales; como también los ensayos clínicos en personas con SD.

BIBLIOGRAFÍA

- Alsayouf, H. A., Talo, H., Biddappa, M. L., & de Los Reyes, E. (2021). Risperidone or aripiprazole can resolve autism core signs and symptoms in young children: Case study. *Children (Basel, Switzerland)*, 8(5), 318. <https://doi.org/10.3390/CHILDREN8050318>
- Anagnostou, E., Aman, M. G., Handen, B. L., Sanders, K. B., Shui, A., Hollway, J. A., Brian, J., Arnold, L. E., Capano, L., Hellings, J. A., Butter, E., Mankad, D., Tummuluru, R., Kettel, J., Newsom, C. R., Hadjiyannakis, S., Peleg, N., Odrobina, D., McAuliffe-Bellin, S., ... Veenstra-Vander Weele, J. (2016). Metformin for treatment of overweight induced by atypical antipsychotic medication in young people with autism spectrum disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 73(9), 928–937. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2016.1232>
- Aran, A., Harel, M., Cassuto, H., Polyansky, L., Schnapp, A., Wattad, N., Shmueli, D., Golan, D., & Castellanos, F. X. (2021). Cannabinoid treatment for autism: A proof-of-concept randomized trial. *Molecular Autism*, 12(1). <https://doi.org/10.1186/S13229-021-00420-2>
- Arnold, L. E., Aman, M. G., Cook, A. M., Witwer, A. N., Hall, K. L., Thompson, S., & Ramadan, Y. (2006). Atomoxetine for hyperactivity in autism spectrum disorders: Placebo-controlled crossover pilot trial. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 45(10), 1196–1205. <https://doi.org/10.1097/01.CHI.0000231976.28719.2A>
- Bacanli, A. (2016). Aripiprazole use in children diagnosed with Down syndrome and comorbid autism spectrum disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(3), 306–308. <https://doi.org/10.1089/CAP.2015.0193>
- Baumer, N. T., Becker, M. L., Capone, G. T., Egan, K., Fortea, J., Handen, B. L., Head, E., Hendrix, J. E., Litovsky, R. Y., Strydom, A., Tapia, I. E., & Rafii, M. S. (2022). Conducting clinical trials in persons with Down syndrome: Summary from the NIH INCLUDE Down syndrome clinical trials readiness working group. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/S11689-022-09435-Z/METRICS>
- Bethea, T. C., & Sikich, L. (2007). Early pharmacological treatment of autism: A rationale for developmental treatment. *Biological Psychiatry*, 61(4), 521–537. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2006.09.021>
- Canitano, R. (2015). Mood stabilizers in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Clinical Neuropharmacology*, 38(5), 177–182. <https://doi.org/10.1097/WNF.000000000000096>
- Canitano, R., Palumbi, R., & Scandurra, V. (2022). Autism with epilepsy: A neuropsychopharmacology update. *Genes*, 13(10), 1821. <https://doi.org/10.3390/GENES13101821>
- Capone, G. T., Aidikoff, J. M., Taylor, K., & Rykiel, N. (2013). Adolescents and young adults with Down syndrome presenting to a medical clinic with depression: comorbid obstructive sleep apnea. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 161A(9), 2188–2196. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.36052>
- Capone, G. T., Goyal, P., Grados, M., Smith, B., & Kammann, H. (2008). Risperidone use in children with Down syndrome, severe intellectual disability, and comorbid autistic spectrum disorders: A naturalistic study. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 29(2), 106–116. <https://doi.org/10.1097/DBP.0B013E318165C100>
- Capone, G. T., Grados, M. A., Kaufmann, W. E., Bernad-Ripoll, S., & Jewell, A. (2005). Down syndrome and comorbid autism-spectrum disorder: Characterization using the aberrant behavior checklist. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 134(4), 373–380. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.30622>

- Cardinale, K. M., Bocharnikov, A., Hart, S. J., Baker, J. A., Eckstein, C., Jasien, J. M., Gallentine, W., Worley, G., Kishnani, P. S., & Van Mater, H. (2019). Immunotherapy in selected patients with Down syndrome disintegrative disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61(7), 847–851. <https://doi.org/10.1111/DMCN.14127>
- Channell, M. M., Phillips, B. A., Loveall, S. J., Connors, F. A., Bussanich, P. M., & Klinger, L. G. (2015). Patterns of autism spectrum symptomatology in individuals with Down syndrome without comorbid autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/1866-1955-7-5>
- Cohrs, S. (2008). Sleep disturbances in patients with schizophrenia: Impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs*, 22(11), 939–962. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822110-00004>
- Cooper, S. A., & Collacott, R. A. (1993). Mania and Down's syndrome. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 162(JUNE), 739–743. <https://doi.org/10.1192/BJP.162.6.739>
- Cortese, S., Adamo, N., Del Giovane, C., Mohr-Jensen, C., Hayes, A. J., Carucci, S., Atkinson, L. Z., Tessari, L., Banaschewski, T., Coghill, D., Hollis, C., Simonoff, E., Zuddas, A., Barbui, C., Purgato, M., Steinhausen, H. C., Shokraneh, F., Xia, J., & Cipriani, A. (2018). Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 5(9), 727–738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
- Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*, 20(3), 775–803. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000370>
- DiGuiseppi, C., Hepburn, S., Davis, J. M., Fidler, D. J., Hartway, S., Lee, N. R., Miller, L., Ruttner, M., & Robinson, C. (2010). Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: Population prevalence and screening test characteristics. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 31(3), 181–191. <https://doi.org/10.1097/DBP.0B013E3181D5AA6D>
- Dranovsky, A., & Hen, R. (2006). Hippocampal neurogenesis: Regulation by stress and antidepressants. *Biological Psychiatry*, 59(12), 1136–1143. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPSYCH.2006.03.082>
- Duggirala, C., Cooper, S. A., & Collacott, R. A. (1995). Schizophrenia and Down's syndrome. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 12(1), 30–33. <https://doi.org/10.1017/S0790966700002020>
- Dykens, E. M., Shah, B., Davis, B., Baker, C., Fife, T., & Fitzpatrick, J. (2015). Psychiatric disorders in adolescents and young adults with Down syndrome and other intellectual disabilities. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 7(1), 9. <https://doi.org/10.1186/S11689-015-9101-1>
- Ellis, J. M., Hooi, K. T., Gilbert, R. E., Muller, D. P. R., Henley, W., Moy, R., Pumphrey, R., Ani, C., Davies, S., Edwards, V., Green, H., Salt, A., & Logan, S. (2008). Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: Randomised controlled trial. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 336(7644), 594–597. <https://doi.org/10.1136/BMJ.39465.544028.AE>
- Esbensen, A. J., Hoffman, E. K., Beebe, D. W., Byars, K., Carle, A. C., Epstein, J. N., & Johnson, C. (2022). Randomized behavioral sleep clinical trial to improve outcomes in children with Down syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 127(2), 149–164. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-127.2.149>
- Esbensen, A. J., Hoffman, E. K., Shaffer, R., Chen, E., Patel, L., & Jacola, L. (2018). Reliability of parent report measures of behaviour in children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 62(9), 785–797. <https://doi.org/10.1111/jir.12533>

- Esbensen, A. J., Hoffman, E. K., Shaffer, R., Chen, E., Patel, L., & Jacola, L. (2019). Reliability of informant-report measures of executive functioning in children with Down syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 124(3), 220–233. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-124.3.220>
- Evans, D. W., & Gray, F. L. (2000). Compulsive-like behavior in individuals with Down syndrome: Its relation to mental age level, adaptive and maladaptive behavior. *Child Development*, 71(2), 288–300. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00144>
- Fankhauser, M. P., Karumanchi, V. C., German, M. L., Yates, A., & Karumanchi, S. D. (1992). A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy of transdermal clonidine in autism. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 53(3), 77–82.
- Feroe, A. G., Uppal, N., Gutiérrez-Sacristán, A., Mousavi, S., Greenspun, P., Surati, R., Kohane, I. S., & Avillach, P. (2021). Medication use in the management of comorbidities among Individuals with autism spectrum disorder from a large nationwide insurance database. *JAMA Pediatrics*, 175(9), 957–965. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2021.1329>
- Fidler, D. J., Prince, M. A., Van Deusen, K., Esbensen, A. J., Thurman, A. J., Abbeduto, L., Patel, L., Mervis, C., Schworer, E. K., Lee, N. R., Edgin, J. O., Hepburn, S., Davis, S., & Daunhauer, L. A. (2022). Latent profiles of autism symptoms in children and adolescents with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 66(3), 265–281. <https://doi.org/10.1111/JIR.12910>
- Flament, M. F., Rapoport, J. L., Berg, C. J., Sceery, W., Kilts, C., Mellström, B., & Linnola, M. (1985). Clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. A double-blind controlled study. *Archives of General Psychiatry*, 42(10), 977–983. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1985.01790330057007>
- Foley, K. R., Bourke, J., Einfeld, S. L., Tonge, B. J., Jacoby, P., & Leonard, H. (2015). Patterns of depressive symptoms and social relating behaviors differ over time from other behavioral domains for young people with Down syndrome. *Medicine*, 94(19), e710. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000710>
- Frye, R. E., Rossignol, D., Casanova, M. F., Martin, V., Brown, G. L., Edelson, S., Coben, R., Lewine, J., Slattery, J. C., Lau, C., Hardy, P., Fatemi, S. H., Folsom, T. D., MacFabe, D., & Adams, J. B. (2013). A review of traditional and novel treatments for seizures in autism spectrum disorder: Findings from a systematic review and expert panel. *Frontiers in Public Health*, 1, 31. <https://doi.org/10.3389/FPUBH.2013.00031>
- Garakani, A., Murrugh, J. W., Freire, R. C., Thom, R. P., Larkin, K., Buono, F. D., & Iosifescu, D. V. (2020). Pharmacotherapy of anxiety disorders: Current and emerging treatment options. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2020.595584>
- Geldmacher, D. S., Lerner, A. J., Voci, J. M., Noelker, E. A., Somple, L. C., & Whitehouse, P. J. (1997). Treatment of functional decline in adults with Down syndrome using selective serotonin-reuptake inhibitor drugs. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 10(3), 99–104. <https://doi.org/10.1177/089198879701000302>
- Ghaleiha, A., Asadabadi, M., Mohammadi, M. R., Shahei, M., Tabrizi, M., Hajiaghade, R., Hassanzadeh, E., & Akhondzadeh, S. (2013). Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(4), 783–789. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000880>
- Ghaleiha, A., Rasa, S. M., Nikoo, M., Farokhnia, M., Mohammadi, M. R., & Akhondzadeh, S. (2015). A pilot double-blind placebo-controlled trial aberrant behavior in children with autism. *Psychiatry Research*, 229(1–2), 181–187. <https://doi.org/10.1016/J.PSYCHRES.2015.07.043>
- Ghanizadeh, A., Molla, M., & Olango, G. J. (2019). The effect of stimulants on irritability in autism comorbid with ADHD: A systematic review. *Neuropsychiatric Disease*

- and Treatment, 15, 1547–1555. <https://doi.org/10.2147/NDT.S194022>
- Ghanizadeh, A., Sahraeizadeh, A., & Berk, M. (2014). A head-to-head comparison of aripiprazole and risperidone for safety and treating autistic disorders, a randomized double blind clinical trial. *Child Psychiatry and Human Development*, 45(2), 185–192. <https://doi.org/10.1007/S10578-013-0390-X>
- Ghaziuddin, N., Nassiri, A., & Miles, J. H. (2015). Catatonia in Down syndrome; a treatable cause of regression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 941–949. <https://doi.org/10.2147/NDT.S77307>
- Gleason, M. M., Egger, H. L., Emslie, G. J., Greenhill, L. L., Kowatch, R. A., Lieberman, A. F., Luby, J. L., Owens, J., Scahill, L. D., Scheeringa, M. S., Stafford, B., Wise, B., & Zeanah, C. H. (2007). Psychopharmacological treatment for very young children: Contexts and guidelines. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 46(12), 1532–1572. <https://doi.org/10.1097/CHI.0B013E3181570D9E>
- Glenn, S., Cunningham, C., Nananidou, A., Prasher, V., & Glenholmes, P. (2015). Routines and compulsive-like behaviours in individuals with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 59(11), 1061–1070. <https://doi.org/10.1111/JIR.12199>
- Gupta, N., Gupta, M., & Gandhi, R. (2023). Buspirone in autism Spectrum disorder: A systematic review. *Cureus*, 15(5), e39304. <https://doi.org/10.7759/CUREUS.39304>
- Handen, B. L., Sahl, R., & Hardan, A. Y. (2008). Guanfacine in children with autism and/or intellectual disabilities. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 29(4), 303–308. <https://doi.org/10.1097/DBP.0B013E3181739B9D>
- Hanney, M., Prasher, V., Williams, N., Jones, E. L., Aarsland, D., Corbett, A., Lawrence, D., Yu, L. M., Tyrer, S., Francis, P. T., Johnson, T., Bullock, R., & Ballard, C. (2012). Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*, 379(9815), 528–536. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61676-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61676-0)
- Harfterkamp, M., van de Loo-Neus, G., Minderaa, R. B., van der Gaag, R. J., Escobar, R., Schacht, A., Pamulapati, S., Buitelaar, J. K., & Hoekstra, P. J. (2012). A randomized double-blind study of atomoxetine versus placebo for attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in children with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(7), 733–741. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2012.04.011>
- Hefti, E., & Blanco, J. G. (2017). Pharmacotherapeutic considerations for individuals with Down syndrome. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 37(2), 214–220. <https://doi.org/10.1002/PHAR.1880>
- Heller, J. H., Spiridigliozzi, G. A., Crissman, B. G., McKillop, J. A., Yamamoto, H., & Kishnani, P. S. (2010). Safety and efficacy of rivastigmine in adolescents with Down syndrome: Long-term follow-up. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 20(6), 517–520. <https://doi.org/10.1089/CAP.2009.0099>
- Houghton, R., Ong, R. C., & Bolognani, F. (2017). Psychiatric comorbidities and use of psychotropic medications in people with autism spectrum disorder in the United States. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 10(12), 2037–2047. <https://doi.org/10.1002/AUR.1848>
- Howes, O. D., Rogdaki, M., Findon, J. L., Wichers, R. H., Charman, T., King, B. H., Loth, E., McAlonan, G. M., McCracken, J. T., Parr, J. R., Povey, C., Santosh, P., Wallace, S., Simonoff, E., & Murphy, D. G. (2018). Autism spectrum disorder: Consensus guidelines on assessment, treatment and research from the British Association for Psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 32(1), 3–29. <https://doi.org/10.1177/0269881117741766>
- Hsia, Y., Wong, A. Y. S., Murphy, D. G. M., Simonoff, E., Buitelaar, J. K., & Wong, I. C. K. (2014). Psychopharmacological prescriptions for people with autism spectrum

- disorder (ASD): A multinational study. *Psychopharmacology*, 231(6), 999–1009. <https://doi.org/10.1007/S00213-013-3263-X>
- Hurwitz, R., Blackmore, R., Hazell, P., Williams, K., & Woolfenden, S. (2012). Tricyclic antidepressants for autism spectrum disorders (ASD) in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD008372. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008372.PUB2>
- Hyman, S. L., Levy, S. E., Myers, S. M., & Council on Children with disabilities, Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1), e20193447. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2019-3447>
- Jaselskis, C. A., Cook, E. H., Fletcher, K. E., & Leventhal, B. L. (1992). Clonidine treatment of hyperactive and impulsive children with autistic disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 12(5), 322–327.
- Karsten, J., Hagenauw, L. A., Kamphuis, J., & Lancel, M. (2017). Low doses of mirtazapine or quetiapine for transient insomnia: A randomised, double-blind, cross-over, placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(3), 327–337. <https://doi.org/10.1177/0269881116681399>
- King, B. H., Mark Wright, D., Handen, B. L., Sikich, L., Zimmerman, A. W., McMahon, W., Cantwell, E., Davanzo, P. A., Dourish, C. T., Dykens, E. M., Hooper, S. R., Jaselskis, C. A., Leventhal, B. L., Levitt, J., Lord, C., Lubetsky, M. J., Myers, S. M., Ozonoff, S., Shah, B. G., ... Cook, E. H. (2001). Double-blind, placebo-controlled study of amantadine hydrochloride in the treatment of children with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(6), 658–665. <https://doi.org/10.1097/00004583-200106000-00010>
- Kishnani, P. S., Heller, J. H., Spiridigliozzi, G. A., Lott, I., Escobar, L., Richardson, S., Zhang, R., & McRae, T. (2010). Donepezil for treatment of cognitive dysfunction in children with Down syndrome aged 10–17. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 152A(12), 3028–3035. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.33730>
- Kishnani, P. S., Sommer, B. R., Handen, B. L., Seltzer, B., Capone, G. T., Spiridigliozzi, G. A., Heller, J. H., Richardson, S., & McRae, T. (2009). The efficacy, safety, and tolerability of donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 149A(8), 1641–1654. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.32953>
- Lewanda, A. F., Gallegos, M. F., & Summar, M. (2018). Patterns of dietary supplement use in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics*, 201, 100–105. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2018.05.022>
- Liang, S. C., Sun, C. K., Fan, H. Y., Chung, W., Tzang, R. F., Hung, K. C., Chiu, H. J., Cheng, Y. S., & Yeh, P. Y. (2022). Therapeutic effects of antidepressants for global improvement and subdomain symptoms of autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 47(4), E299–E310. <https://doi.org/10.1503/JPN.210191>
- Lott, I. T., Doran, E., Nguyen, V. Q., Tournay, A., Head, E., & Gillen, D. L. (2011). Down syndrome and dementia: A randomized, controlled trial of antioxidant supplementation. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 155A(8), 1939–1948. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.34114>
- Marcus, R. N., Owen, R., Kamen, L., Manos, G., McQuade, R. D., Carson, W. H., & Aman, M. G. (2009). A placebo-controlled, fixed-dose study of aripiprazole in children and adolescents with irritability associated with autistic disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 48(11), 1110–1119. <https://doi.org/10.1097/CHI.0B013E3181B76658>
- McCracken, J. T., McGough, J., Shah, B., Cronin, P., Hong, D., Aman, M. G., Arnold, L. E., Lindsay, R., Nash, P., Hollway, J., McDougle, C. J., Posey, D., Swiezy, N.,

- Kohn, A., Scahill, L., Martin, A., Koenig, K., Volkmar, F., Carroll, D., ... McMahon, D. (2002). Risperidone in children with autism and serious behavioral problems. *The New England Journal of Medicine*, 347(5), 314–321. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA013171>
- McDougle, C. J., Scahill, L., Aman, M. G., McCracken, J. T., Tierney, E., Davies, M., Arnold, L. E., Posey, D. J., Martin, A., Ghuman, J. K., Shah, B., Chuang, S. Z., Swiezy, N. B., Gonzalez, N. M., Hollway, J., Koenig, K., McGough, J. J., Ritz, L., & Vitiello, B. (2005). Risperidone for the core symptom domains of autism: Results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *The American Journal of Psychiatry*, 162(6), 1142–1148. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.162.6.1142>
- Meltzer, H. Y. (1991). The mechanism of action of novel antipsychotic drugs. *Schizophrenia Bulletin*, 17(2), 263–287. <https://doi.org/10.1093/SCHBUL/17.2.263>
- Miles, J. H., Takahashi, N., Muckerman, J., Nowell, K. P., & Ithman, M. (2019). Catecholamine in Down syndrome: Systematic approach to diagnosis, treatment and outcome assessment based on a case series of seven patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 2723–2741. <https://doi.org/10.2147/NDT.S210613>
- Mircher, C., Cieuta-Walti, C., Marey, I., Rebillat, A. S., Cretu, L., Milenko, E., Conte, M., Sturtz, F., Rethore, M. O., & Ravel, A. (2017). Acute regression in young people with Down syndrome. *Brain Sciences*, 7(6), 57. <https://doi.org/10.3390/BRAINS-C17060057>
- Molteni, R., Calabrese, F., Racagni, G., Fumagalli, F., & Riva, M. A. (2009). Antipsychotic drug actions on gene modulation and signaling mechanisms. *Pharmacology & Therapeutics*, 124(1), 74–85. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2009.06.001>
- Moss, J., Richards, C., Nelson, L., & Oliver, C. (2013). Prevalence of autism spectrum disorder symptomatology and related behavioural characteristics in individuals with Down syndrome. *Autism: The International Journal of Research and Practice*, 17(4), 390–404. <https://doi.org/10.1177/1362361312442790>
- Newton, S. S., & Duman, R. S. (2007). Neurogenic actions of atypical antipsychotic drugs and therapeutic implications. *CNS Drugs*, 21(9), 715–725. <https://doi.org/10.2165/00023210-200721090-00002>
- Ng, D. K., Chan, C. H., & Cheung, J. M. (2007). Children with Down syndrome and OSA do not necessarily snore. *Archives of Disease in Childhood*, 92(11), 1047. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.113514>
- Nikoo, M., Radnia, H., Farokhnia, M., Mohammadi, M. R., & Akhondzadeh, S. (2015). N-acetylcysteine as an adjunctive therapy to risperidone for treatment of irritability in autism: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of efficacy and safety. *Clinical Neuropharmacology*, 38(1), 11–17. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000063>
- Owen, R., Sikich, L., Marcus, R. N., Corey-Lisle, P., Manos, G., McQuade, R. D., Carson, W. H., & Findling, R. L. (2009). Aripiprazole in the treatment of irritability in children and adolescents with autistic disorder. *Pediatrics*, 124(6), 1533–1540. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2008-3782>
- Oxelgren, U. W., Myrelid, Å., Annerén, G., Ekstam, B., Göransson, C., Holmbom, A., Isaksson, A., Åberg, M., Gustafsson, J., & Fernell, E. (2017). Prevalence of autism and attention-deficit-hyperactivity disorder in Down syndrome: A population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 59(3), 276–283. <https://doi.org/10.1111/DMCN.13217>
- Palumbo, M. L., & McDougle, C. J. (2018). Pharmacotherapy of Down syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 19(17), 1875–1889. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1529167>
- Pary, R. J., Friedlander, R., & Capone, G. T. (1999). Bipolar disorder and Down syn-

- drome: Six cases. *Mental Health Aspects of Developmental Disabilities*, 2, 59–63.
- Persico, A. M., Ricciardello, A., Lamberti, M., Turriziani, L., Cucinotta, F., Brogna, C., Vitiello, B., & Arango, C. (2021). The pediatric psychopharmacology of autism spectrum disorder: A systematic review—part I: The past and the present. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 110, 110326. <https://doi.org/10.1016/J.PNPBP.2021.110326>
- Politte, L. C., Henry, C. A., & McDougle, C. J. (2014). Psychopharmacological interventions in autism spectrum disorder. *Harvard Review of Psychiatry*, 22(2), 76–92. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000030>
- Prasher, V. P. (2004). Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: Implications for the intellectual disability population. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(6), 509–515. <https://doi.org/10.1002/GPS.1077>
- Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., & Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Psychiatry*, 2(10), 909–916. [https://doi.org/10.1016/S22150366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/S22150366(15)00376-4)
- Roche, M., Mircher, C., Toulas, J., Prioux, E., Conte, M., Ravel, A., Falquero, S., Labidi, A., Stora, S., Durand, S., Mégarbané, A., & Cieuta- Walti, C. (2021). Efficacy and safety of methylphenidate on attention deficit hyperactivity disorder in children with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 65(8), 795–800. <https://doi.org/10.1111/JIR.12832>
- Roizen, N. J. (2005). Complementary and alternative therapies for Down syndrome. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 11(2), 149–155. <https://doi.org/10.1002/MRDD.20063>
- Salman, M. S. (2002). Systematic review of the effect of therapeutic dietary supplements and drugs on cognitive function in subjects with Down syndrome. *European Journal of Paediatric Neurology*, 6(4), 213–219. <https://doi.org/10.1053/ejpn.2002.0596>
- Santoro, J. D., Filipink, R. A., Baumer, N. T., Bulova, P. D., & Handen, B. L. (2023). Down syndrome regression disorder: Updates and therapeutic advances. *Current Opinion in Psychiatry*, 36(2), 96–103. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000845>
- Santoro, J. D., Partridge, R., Tanna, R., Pagarkar, D., Khoshnood, M., Rehmani, M., Kammeyer, R. M., Gombolay, G. Y., Fisher, K., Conravey, A., El-Dahr, J., Christy, A. L., Patel, L., Manning, M. A., Van Mater, H., Rafii, M. S., & Quinn, E. A. (2022). Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with Down syndrome regression disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 14(1), 35. <https://doi.org/10.1186/S11689-022-09446-W>
- Santoro, S. L., Cannon, S., Capone, G., Franklin, C., Hart, S. J., Hobensack, V., Kishnani, P. S., Macklin, E. A., Manickam, K., McCormick, A., Nash, P., Oreskovic, N. M., Patsogiannis, V., Steingass, K., Torres, A., Valentini, D., Vellody, K., & Skotko, B. G. (2020). Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an international Down syndrome database. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 22(4), 767–776. <https://doi.org/10.1038/S41436-019-0706-8>
- Seahill, L., Aman, M. G., McDougle, C. J., McCracken, J. T., Tierney, E., Dziura, J., Arnold, L. E., Posey, D., Young, C., Shah, B., Ghuman, J., Ritz, L., & Vitiello, B. (2006). A prospective open trial of guanfacine in children with pervasive developmental disorders. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 16(5), 589–598. <https://doi.org/10.1089/CAP.2006.16.589>
- Seahill, L., Chappell, P. B., Kim, Y. S., Schultz, R. T., Katsovich, L., Shepherd, E., Arnsten, A. F. T., Cohen, D. J., & Leckman, J. F. (2001). A placebo-controlled study

- of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 158(7), 1067–1074. <https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.158.7.1067>
- Schoenes, C. J., Kuhn, B. R., Workman, E. F., & Ellis, C. R. (2006). Pediatric prescribing practices for clonidine and other pharmacologic agents for children with sleep disturbance. *Clinical Pediatrics*, 45(3), 229–238. <https://doi.org/10.1177/000992280604500304>
- Shea, S., Turgay, A., Carroll, A., Schulz, M., Orlik, H., Smith, I., & Dunbar, F. (2004). Risperidone in the treatment of disruptive behavioral symptoms in children with autistic and other pervasive developmental disorders. *Pediatrics*, 114(5), e634–e641. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2003-0264-F>
- Shott, S. R., Amin, R., Chini, B., Heubi, C., Hotze, S., & Akers, R. (2006). Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? *Archives of Otolaryngology: Head & Neck Surgery*, 132(4), 432–436. <https://doi.org/10.1001/ARCHOTOL.132.4.432>
- Soccorso, C., Milliken, A., Hojlo, M., Pawlowski, K., Weas, S., Sideridis, G., & Baumer, N. (2023). Quality of life and family impact in Down syndrome, autism spectrum disorder, and co-occurring Down syndrome and autism spectrum disorder. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 44(3), E185–E195. <https://doi.org/10.1097/DBP.0000000000001171>
- Spinazzi, N. A., Santoro, J. D., Pawlowski, K., Anzueto, G., Howe, Y. J., Patel, L. R., & Baumer, N. T. (2023). Co-occurring conditions in children with Down syndrome and autism: A retrospective study. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 15(1), 9. <https://doi.org/10.1186/S11689-023-09478-W>
- Spinazzi, N. A., Velasco, A. B., Wodecki, D. J., & Patel, L. (2023). Autism spectrum disorder in Down syndrome: experiences from caregivers. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1–10. <https://doi.org/10.1007/S10803-022-05758-X>
- Spiridigliozzi, G. A., Hart, S. J., Heller, J. H., Schneider, H. E., Baker, J. A., Weadon, C., Capone, G. T., & Kishnani, P. S. (2016). Safety and efficacy of rivastigmine in children with Down syndrome: A double blind placebo controlled trial. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 170(6), 1545–1555. <https://doi.org/10.1002/AJMG.A.37650>
- Steinman, G. (2020). The putative etiology and prevention of autism. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 173, 1–34. <https://doi.org/10.1016/BS.PMBTS.2020.04.013>
- Sutor, B., Hansen, M. R., & Black, J. L. (2006). Obsessive compulsive disorder treatment in patients with Down syndrome: A case series. *Down's Syndrome, Research and Practice: The Journal of the Sarah Duffen Centre*, 10(1), 1–3. <https://doi.org/10.3104/CASE-STUDIES.299>
- Thom, R. P., Pereira, J. A., Sipsock, D., & McDougale, C. J. (2021). Recent updates in psychopharmacology for the core and associated symptoms of autism Spectrum disorder. *Current Psychiatry Reports*, 23(12), 79. <https://doi.org/10.1007/S11920-021-01292-2>
- Tonnsen, B. L., Boan, A. D., Bradley, C. C., Charles, J., Cohen, A., & Carpenter, L. A. (2016). Prevalence of autism spectrum disorders among children with intellectual disability. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 121(6), 487–500. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-121.6.487>
- Vaquerizo-Serrano, J., Salazar De Pablo, G., Singh, J., & Santosh, P. (2021). Catatonia in autism spectrum disorders: A systematic review and metaanalysis. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 65(1), e4. <https://doi.org/10.1192/J.EURPSY.2021.2259>
- Vasa, R. A., Carroll, L. M., Nozzolillo, A. A., Mahajan, R., Mazurek, M. O., Bennett, A. E., Wink, L. K., & Bernal, M. P. (2014). A systematic review of treatments for anxiety

- in youth with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(12), 3215–3229. <https://doi.org/10.1007/S10803-014-2184-9>
- Vasa, R. A., Mazurek, M. O., Mahajan, R., Bennett, A. E., Bernal, M. P., Nozzolillo, A. A., Arnold, L. E., & Coury, D. L. (2016). Assessment and treatment of anxiety in youth with autism Spectrum disorders. *Pediatrics*, 137(Suppl 2), S115–S123. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2015-2851J>
- Velmeshv, D., Schirmer, L., Jung, D., Haeussler, M., Perez, Y., Mayer, S., Bhaduri, A., Goyal, N., Rowitch, D. H., & Kriegstein, A. R. (2019). Single-cell genomics identifies cell type-specific molecular changes in autism. *Science (New York, N.Y.)*, 364(6441), 685–689. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.AAV8130>
- Volkmar, F., Siegel, M., Woodbury-Smith, M., King, B., McCracken, J., & State, M. (2014). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 53(2), 237–257. <https://doi.org/10.1016/J.JAAC.2013.10.013>
- Walker, J. C., Dosen, A., Buitelaar, J. K., & Janzing, J. G. E. (2011). Depression in Down syndrome: A review of the literature. *Research in Developmental Disabilities*, 32(5), 1432–1440. <https://doi.org/10.1016/J.RIDD.2011.02.010>
- Warner, G., Moss, J., Smith, P., & Howlin, P. (2014). Autism characteristics and behavioural disturbances in 500 children with Down's syndrome in England and Wales. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 7(4), 433–441. <https://doi.org/10.1002/AUR.1371>
- Watkins, L. V., Linehan, C., Brandt, C., Snoeijen-Schouwenaars, F., McGowan, P., & Shankar, R. (2022). Epilepsy in adults with neurodevelopmental disability: what every neurologist should know. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape*, 24(1), 9–25. <https://doi.org/10.1684/EPD.2021.1366>
- Wink, L. K., Early, M., Schaefer, T., Pottenger, A., Horn, P., McDougle, C. J., & Erickson, C. A. (2014). Body mass index change in autism spectrum disorders: Comparison of treatment with risperidone and aripiprazole. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 24(2), 78–82. <https://doi.org/10.1089/CAP.2013.0099>
- Worley, G., Crissman, B. G., Cadogan, E., Milleson, C., Adkins, D. W., & Kishnani, P. S. (2015). Down syndrome disintegrative disorder: New onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with Down syndrome. *Journal of Child Neurology*, 30(9), 1147–1152. <https://doi.org/10.1177/0883073814554654>
- Yoon, Y., Wink, L. K., Pedapati, E. V., Horn, P. S., & Erickson, C. A. (2016). Weight gain effects of second-generation antipsychotic treatment in autism Spectrum disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 26(9), 822–827. <https://doi.org/10.1089/CAP.2016.0049>
- Yu, Y., Chaulagain, A., Pedersen, S. A., Lydersen, S., Leventhal, B. L., Szatmari, P., Aleksic, B., Ozaki, N., & Skokauskas, N. (2020). Pharmacotherapy of restricted/repetitive behavior in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 20(1), 121. <https://doi.org/10.1186/S12888-020-2477-9>

Nota: La descripción completa de las características, mecanismos, propiedades farmacológicas y efectos secundarios de todos los fármacos señalados en esta monografía, puede verse en:
Garvía B, Flórez J. Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. Fundación Iberoamericana Down21, 2018.

COMENTARIO FINAL

A lo largo de todas sus etapas evolutivas, las personas con síndrome de Down pueden presentar trastornos psiquiátricos comórbidos que pueden ser tanto primarios (como sucede, por ejemplo, con el Trastorno del Espectro del Autista [TEA]), como secundarios a sus déficits intelectivos y a las dificultades en sus capacidades adaptativas. Para estas comorbilidades psiquiátricas, la medicación puede ser esencial y necesaria si se desea llegar a un control sintomático y, en ocasiones, con real efecto modulador sobre las diversas alteraciones neurofisiológicas que subyacen en el cuadro psiquiátrico.

Actualmente carecemos de guías clínicas específicas, de recomendaciones farmacológicas con la suficiente evidencia científica, y de medicamentos con indicaciones expresas para abordar estos síntomas en las personas con síndrome de Down. De ahí que esta publicación constituya un trabajo de extraordinaria valía, tanto por su contenido investigador, como por la experiencia y conocimientos prácticos y teóricos de sus autores acumulados a lo largo de los años: los Dres. Nicole Baumer y George Capone. Tal y como ellos señalan, actualmente se dispone sólo de estudios de carácter abierto y de series de casos respecto el tema que se aborda; por ello, es muy de agradecer el enriquecimiento que añaden con su trayectoria clínica de tratamiento en estas patologías.

Este documento constituye una guía de abordaje fundamentalmente psicofarmacológico en todas las categorías diagnósticas psiquiátricas que pueden presentarse con más prevalencia en las personas con síndrome de Down, con o sin TEA asociado, sin obviar la importancia de establecer una indispensable terapia psicoeducativa y conductual de forma concomitante, ya que, como subrayan, en muchas ocasiones el éxito viene derivado de un resultado del tratamiento farmacológico que favorece que haya una mejor respuesta a las terapias de intervención no medicamentosas de dichas características.

Siguiendo con las fortalezas de este trabajo, podemos destacar otros puntos como los que señalamos a continuación:

1. La importancia de establecer en todo momento un equilibrio adecuado entre los riesgos y los beneficios de tratar farmacológicamente un diagnóstico psiquiátrico concreto frente al hecho de no tratarlo.
2. Los principales fármacos a tener en cuenta a la hora de abordar síntomas incapacitantes como son las conductas anómalas marcadas, la irritabilidad, la impulsividad, la dificultad para mantener la atención, la hiperactividad, las estereotipias

- disfuncionales y la clínica psicótica. Entre estos, tal y como destacan, se encuentran principalmente (entre otros): el aripiprazol, la risperidona y los agonistas adrenérgicos- $\alpha 2$.
3. Como fruto de su atención clínica, destacan que las personas con síndrome de Down tienen una mayor predisposición a presentar reacciones paradójicas o con el efecto contrario al característicamente esperado con algunos grupos farmacológicos. Tal es el caso de las benzodiazepinas, ante las que pueden tener una respuesta opuesta al clásico efecto tranquilizante que normalmente les caracteriza. Esto es aún más frecuente en las personas con un diagnóstico dual de síndrome de Down y TEA.
 4. Los fármacos antidepresivos del tipo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores duales sobre la serotonina y noradrenalina, constituyen uno de los grupos farmacológicos más prescritos en las personas con síndrome de Down para tratar sintomatología ansioso-depresiva y obsesiva. Pero observan que estas moléculas pueden producir un efecto activador no deseado sobre los pacientes con un diagnóstico dual de síndrome de Down y TEA.
 5. Analizan también la alta frecuencia con que las personas con síndrome de Down padecen distintos problemas de sueño en forma de insomnio, para los que puede ser conveniente un uso estratégico de diversas moléculas que implica intentar evitar las benzodiazepinas, y valorar otro tipo de fármacos con carácter sedante. En estos supuestos, aunque el trabajo no lo concluye, pueden ser de utilidad medicamentos como la mirtazapina, la trazodona y algunos antipsicóticos sedantes a dosis bajas, como la quetiapina.
 6. Hacen mención también al trastorno por regresión en el síndrome de Down que se acompaña en muchas ocasiones de síntomas neuromotores con características de catatonía, apuntando la relevancia del uso en esta entidad médica de un tratamiento no farmacológico, como es la terapia electroconvulsiva. Esta debe ser necesariamente considerada tras la resistencia o la falta de eficacia previa a otras modalidades de tratamiento.

Consideramos importante complementar la relevancia de las distintas aportaciones que este estudio ofrece con otras consideraciones a tener en cuenta a la hora de utilizar psicofármacos en este grupo poblacional:

- La medicación sólo debe emplearse en beneficio del paciente.
- Se habrá valorado previamente toda la información disponible sobre la eficacia o no de anteriores tratamientos, y se respetarán todas las guías y directrices nacionales e internacionales que sean de aplicación.

- Antes de la prescripción de un tratamiento debe quedar establecida una formulación de objetivos que permita evaluar los resultados, así como los posibles efectos adversos en sus distintos grados de relevancia.
- Tenga o no la persona con síndrome de Down una incapacidad reconocida para otorgar su consentimiento, siempre se intentará transmitirle, de la forma más adecuada posible a su capacidad de comprensión, la conveniencia del tratamiento, la causa de la indicación y los efectos terapéuticos que se pretende alcanzar con su prescripción.

***María del Carmen Ortega
Médico, Especialista en Psiquiatría
Clínica Universidad de Navarra, Madrid***

Publicaciones de la Fundación Iberoamericana Down21

Colección DOCUMENTOS

- 100 Editoriales en Canal Down21
- Programación educativa para escolares con síndrome de Down. *E. Ruiz*
- Los bebés con síndrome de Down tienen derecho a vivir. *J.-A. Rondal*
- Respirar por la boca: Consecuencias, prevención y tratamiento. *S. Galetti*
- Síndrome de Down. Comunicar la noticia: Primer acto terapéutico. 3ª ed. *J. Flórez*
- Progresando juntos. Nuevos editoriales de www.down21.org (2010-2017). 2ª ed.
- ¿Cómo favorecer la autonomía personal de mi hijo con síndrome de Down? *B. Garvía*
- Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down. Una nueva entidad. *J. Flórez, M.C. Ortega*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. *Fundación Iberoamericana Down21*
- Historia de mi vida. *F. Bulit Goñi*

Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión digital). *M.V. Troncoso, M. del Cerro*
- Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. *D. McGuire, B. Chicoine*
- Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. *L. Kumin*
- Síndrome de Down: Neurobiología, neuropsicología, salud mental. Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental. *J. Flórez, B. Garvía, R. Fernández-Olaria*
- Educación postsecundaria en entorno universitario para alumnos con discapacidad intelectual. Experiencias y resultados. *D. Cabezas, J. Flórez (Coord.)*

- Síndrome de Down y Autismo: Cuando dos mundos se encuentran. Una guía para padres y profesionales. *M. Froehlke, R. Zaborek (Coord.)*
- Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. *B. Garvía, J. Flórez*
- Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down: Guía práctica para cuidadores. *J. Moran y National Down Syndrome Society*
- Síndrome de Down. Mi visión y presencia. *M.V. Troncoso.*
- La esperanza pedagógica vivida por padres de hijos con síndrome de Down. *K. Armijos Yambay*
- La vida adulta en el síndrome de Down. *J. Flórez (Coord.)*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. . *Fundación Iberoamericana Down21*

Cuadernos de Actualidad

1. La investigación en el síndrome de Down: propuestas actuales y recomendaciones. *J.A. Hendrix et al.*
2. La medición de los resultados en los estudios de investigación sobre las personas con síndrome de Down. *Anna J Esbensen et al.*
3. Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: 1. Perspectivas familiares. *J. Flórez.* 2. Causas, algo más que amiloide *A.C. Martini et al.*
4. El desarrollo de la actividad física en las personas con síndrome de Down. 1. Consecuencias sobre la salud. *Brantley K. Ballenger et al.* 2. Obstáculos y factores facilitadores. *Emma E. Schultz et al.*
5. El trastorno del espectro autista en el síndrome de Down: 1. Experiencias de los cuidadores. *N. A. Spinazzi et al* 2. Patología comórbida en niños con síndrome de Down y autismo. *N. A. Spinazzi et al.*
6. Trastorno de regresión en el síndrome de Down: 1 Actualizaciones y avances terapéuticos. *Jonathan D. Santoro et al* 2. Experiencias negativas en la niñez y desarrollo del "Trastorno de regresión en el síndrome de Down. *Sarah Wang et al.*
7. La inclusión del alumnado con síndrome de Down en los centros educativos: De las adaptaciones curriculares al Diseño Universal para el Aprendizaje. *Emilio Ruiz*

REVISTAS

- Revista Virtual Canal Down21 , mensual
- Síndrome de Down: Vida Adulta, cuatrimestral

PÁGINAS WEB

- www.down21.org
- www.downciclopedia.org
- www.sindromedownvidaadulto.org

Esta publicación constituye un trabajo de extraordinaria valía, tanto por su contenido investigador, como por la experiencia y conocimientos prácticos y teóricos de sus autores acumulados a lo largo de los años: los Dres. Nicole Baumer y George Capone. El documento ofrece una guía de abordaje fundamentalmente psicofarmacológico en todas las categorías diagnósticas psiquiátricas que pueden presentarse con más prevalencia en las personas con síndrome de Down, incluido el trastorno del espectro autista asociado. Actualmente se dispone sólo de estudios de carácter abierto y de series de casos respecto al tema que se aborda; por ello, es muy de agradecer el enriquecimiento que añaden con su trayectoria clínica de tratamiento en estas patologías. Esto no quita para que los autores confirmen la indispensable terapia psicoeducativa y conductual de forma concomitante; ya que, como subrayan, en muchas ocasiones el éxito viene derivado de un resultado del tratamiento farmacológico que favorece que haya una mejor respuesta a las terapias de intervención no medicamentosas de dichas características.

