

Jesús Flórez · María del Carmen Ortega

# Regresión de Origen Desconocido en el Síndrome de Down

Una nueva entidad



FUNDACION  
IBEROAMERICANA  
DOWN21



Jesús Flórez  
María del Carmen Ortega

**REGRESIÓN DE ORIGEN  
DESCONOCIDO EN  
EL SÍNDROME DE DOWN**

UNA NUEVA ENTIDAD



**Regresión de origen desconocido en el Síndrome de Down.  
Una nueva entidad**

Primera edición: Septiembre 2020

© Jesús Flórez, María del Carmen Ortega

© Fundación Iberoamericana Down21

[www.down21.org](http://www.down21.org)

Reservados todos los derechos.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros medios, sin el permiso previo y por escrito de los titulares.

ISBN: 978-84-09-23295-6

Depósito legal: SA-494-2020

Diseño de portada: Fernando Rofe Bouso

Realización: Consultores Initier S.L.

Imprime: Imprenta J. Martínez, Santander

Printed in Spain - Impreso en España

## SUMARIO

Presentación .....	5
I. Antecedentes .....	11
II. La iniciativa del Down Syndrome Medical Interest Group - USA .....	15
III. Planteamientos y propuestas .....	19
A. El estudio DSMIG .....	19
1. Metodología .....	19
2. Resultados .....	25
3. Análisis del estudio .....	34
3.1 Rasgos fenotípicos, definición y diagnóstico clínico .....	34
3.2. Evaluación médica por niveles .....	38
4. En resumen .....	41
B. La catatonía en el marco de la regresión en el síndrome de Down .....	42
IV. Hipótesis etiopatogénicas .....	45
1. Aproximación general .....	45
2. El estrés en la persona con síndrome de Down ...	48
3. Estrés, neuroinflamación, reacción autoinmune ...	54
3.1. El estado inflamatorio en el síndrome de Down .....	54
3.2. Relación estrés - neuroinflamación .....	55
4. La autoinmunidad .....	61
5. El componente catatónico .....	63
6. Conclusion .....	65
V. Diagnóstico diferencial .....	67
VI. Tratamiento .....	73
1. Benzodiazepinas .....	74
2. Inhibidores de la recaptación de serotonina .....	76
3. Antipsicóticos atípicos .....	76
4. Fármacos antiepilépticos .....	77

## Sumario

5. Antagonistas glutamatérgicos .....	78
6. Terapia electroconvulsiva .....	78
7. Psicoterapia .....	79
8. Otros tratamientos .....	80
9. Nuestro caso clínico: Continuación .....	80
VII. Epílogo .....	83
VIII. Bibliografía .....	85
IX. Índice de materias .....	91

## PRESENTACIÓN

Siempre resulta incómodo dar a conocer una nueva entidad patológica. Y mucho más si ella acrecienta el número de comorbilidades que acompañan a un cuadro marcado por una alteración genética como es la trisomía 21, origen del síndrome de Down. Se trata de lo que por ahora, y por razones que iremos analizando a lo largo de esta monografía, vamos a denominar “Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down”. Es una entidad patológica ya reconocida en prestigiosas publicaciones, y claro objeto de preocupación en las reuniones internacionales de los expertos.

Nos parece que el mejor modo de despertar nuestra atención es presentar y describir un caso clínico del que hemos tenido constancia recientemente.

*Varón de 23 años edad cuya historia biográfica transcurre en el ámbito urbano de una pequeña ciudad. Es el menor de dos hermanos, le precede una hermana mujer 6 años mayor, que por motivos académicos abandonó la vivienda familiar cuatro años antes. El paciente desde su nacimiento reside con sus padres y en un entorno socio-económico acomodado.*

*A los tres meses de edad comenzó a recibir las terapias propias y habituales de los niños con síndrome de Down, con una frecuencia media de una hora entre dos y tres días por semana hasta los 6 años de edad, para fomentar su desarrollo en los ámbitos motor y cognitivo, así como abordajes terapéuticos en las áreas de logopedia que alcanzaron hasta los 10 años. Desde su infancia temprana estuvo implicado con satisfacción en actividades deportivas, y destacó en algunas competiciones realizadas con su grupo de iguales. Siempre ha mostrado gran interés por la música y el baile. Así mismo ha mantenido cercanía y contacto frecuente con un grupo de amigos desde el comienzo de su adolescencia. Su período académico se desarrolló íntegramente en el ámbito de la escuela ordinaria, con algunos apoyos individualizados llegando a finalizar 2º curso de la enseñanza secundaria a los 18 años de edad, en el programa de diversificación curricular. Su personalidad premórbida se caracteriza por la tendencia*

*a la obsesividad en diversos aspectos de su vida, y algunas conductas compulsivas como en el uso del teléfono móvil.*

*Concluido el período académico, acudió diariamente a un centro de terapia ocupacional con otras personas con discapacidad, la mayoría con trisomía 21. Hace año y medio pasó a formar parte en este mismo centro del grupo de entrenamiento y formación para el acceso al ámbito laboral adaptado, con el objetivo inicial de su incorporación al mismo. Desde el final de su adolescencia mostró autonomía para desplazamientos desde el domicilio al centro académico u ocupacional, participaba en algunas tareas del hogar, acudía al centro deportivo y se veía con frecuencia en determinados sitios con sus amigos. Así mismo planificaba encuentros habituales con una buena amiga con la que mantenía una relación con ciertos tintes de noviazgo desde el final de su etapa escolar, y ambos acudían también al mismo centro ocupacional.*

*Hace unos 10 meses tuvieron lugar, casi al mismo tiempo, dos acontecimientos relevantes en su trayectoria vital: su amiga finalizó en el centro ocupacional para incorporarse al ámbito laboral, y en su actividad cotidiana vuelve a coincidir con otro usuario, también discapacitado, con el que compartió parte de su etapa académica durante la adolescencia, habiendo sido víctima de cierto acoso por parte de él.*

*A las dos semanas de la sucesión de ambos hechos (que por sus características se mantuvieron en el tiempo), comenzó a manifestarse algo triste, abstraído, más lento respecto su ritmo habitual en los paseos diarios y con cierto temblor distal. Tras estos síntomas iniciales fueron manifestándose otros con mayor intensidad y gravedad de forma progresiva, pero relativamente rápida: tendencia al aislamiento social hasta llegar a no establecer comunicación de ningún tipo con su familia de origen, amistades o compañeros del centro; aplanamiento emocional marcado con un contacto afectivo de angustia; desinterés por sus aficiones; enlentecimiento más acusado y relevante en el desarrollo de cualquier actividad incluso en las más básicas, ausencia de iniciativa; regresión en las capacidades previas que había adquirido, con dependencia de terceros en el desarrollo de la mayoría, tanto básicas como elaboradas (aseo, alimentación, vestido, deambulación...); soliloquios,*



*no constantes, con un contenido fantasioso y confabulador; conductas de negación seguidas de oposicionismo manifiesto; adopción de posturas inmóviles, extrañas e inusuales, que mantenía durante horas si no se intervenía en el cese de las mismas; temblor más llamativo y rigidez muscular con un grado parcial de espasticidad; lentitud muy marcada en las comidas (al menos empleaba una hora y media para cada una), con descenso del apetito y disminución global de la ingesta de alimentos que llega a una pérdida ponderal total a lo largo de 8 meses de unos 12 kilos, adquiriendo un peso final mantenido de 40 kg correspondiendo a un IMC de 16,5.*

*Encontrándose en esa situación clínica, protagonizó de forma inesperada una agresión física a su madre (bofetada), precedida de un soliloquio incoherente. En el centro ocupacional no era capaz de desarrollar las tareas cognitivas que previamente hacía con facilidad, y posteriormente, en las pocas ocasiones que intentaba alguna, el temblor le impedía su consecución sobre el papel. Dejó de participar en las actividades grupales y de establecer cualquier tipo de comunicación con otros usuarios manifestando profunda apatía y abstracción. Ocasionalmente respondía a preguntas cortas, directas y sencillas, con un marcado tiempo de latencia de respuesta: su estado era caracterizado por la presencia de mutismo. Todo su entorno percibió un cambio llamativo en él, destacando su retroceso en todas las capacidades, habilidades y autonomía que tenía integradas previamente, y un deterioro generalizado en su funcionamiento diario.*

*A los 4 meses del inicio de la sintomatología citada, se llevó a cabo un estudio médico que incluyó:*

- Análítica sanguínea: hemograma, bioquímica con perfil férrico, tiroideo, hepático, renal, niveles de vitaminas (D y B12), ácido fólico.*
- Prueba de imagen: Resonancia Magnética cerebral (sin alteraciones focales o estructurales a destacar).*
- Screening para enfermedad celiaca.*
- Electroencefalograma.*

*Todas las pruebas anteriores aportaron un resultado negativo, entendiendo esto como ausencia de una patología orgánica que justificara el cuadro clínico. Es importante señalar en lo que respecta a los antecedentes médicos del paciente desde el nacimiento, que únicamente padecía un hipotiroidismo primario en seguimiento regular y con buen cumplimiento del tratamiento hormonal sustitutivo.*

*Coincidiendo con el estudio médico, fue valorado por primera vez por un especialista en psiquiatría, que tras tres citas consecutivas con el paciente a lo largo de unos 4 meses, señaló como posible diagnóstico diferencial: trastorno afectivo, trastorno psicótico o crisis de regresión en Síndrome de Down. Desde el centro ocupacional se llevó a cabo desde el inicio por parte de dos psicólogas, una intervención psicoterapéutica individual de características conductuales con apoyo emocional, acompañada de intervención sistémica en el ámbito familiar. Pero es conveniente señalar que a medida que avanza el cuadro a una gravedad sintomática manifiesta, el paciente no era permeable al trabajo psicoterapéutico.*

*Así mismo, se realizaron valoraciones médicas consecutivas. A pesar de la marcada pérdida de peso y su deterioro físico, no ha llegado a requerir ingreso hospitalario porque ha mantenido tanto constantes como valores sanguíneos en rango, aunque en el límite inferior. Se le prescribió aporte nutricional en forma de preparados proteicos aunque admitía la toma de alrededor de un tercio de pauta recomendada.*

*El abordaje terapéutico psicofarmacológico aplicado en este caso será descrito y analizado en el capítulo dedicado a la terapéutica de la regresión.*

Es comprensible la honda preocupación que origina un proceso marcado por la brusca interrupción y regresión de una evolución que progresaba hacia una vida adulta rica en contenido y calidad. El caso descrito encaja plenamente con las decenas de casos de regresión en la vida de adolescentes y jóvenes adultos con síndrome de Down que la literatura internacional nos está mostrando en los últimos años.

Por eso nos parece necesario alertar y dar a conocer a la comunidad relacionada con el síndrome de Down la presencia de esta regresión, su evolución, los rasgos fundamentales, la etiopatogenia, el diagnóstico y su posible tratamiento. ¿Cuáles son sus posibles causas? ¿Es un cuadro previsible? ¿Es evitable?

El objetivo de esta monografía es ofrecer una visión actualizada que nos ayude a responder a todos estos interrogantes y, en la medida de lo posible, a prevenirla y tratarla de la forma más eficiente que la evidencia científica nos propone hasta el momento.





## ANTECEDENTES

---

Asistimos a un interés claramente creciente en los últimos años por analizar y definir la presencia de una nueva realidad clínica, universalmente constatable, que aparece fundamentalmente entre la adolescencia y la adultez temprana de personas con síndrome de Down. Asegurada la riqueza existencial —individual y social— de muchas de estas personas en las nuevas generaciones, se ha hecho más evidente y desafiante la aparición de un cuadro clínico en el que, a falta de poder definirlo con absoluta concreción, destaca el componente regresivo que detiene y quebranta el desarrollo positivo de las habilidades cognitivas, sociales y conductuales del individuo y afecta a su salud mental. Una reciente y acreditada revisión sobre el síndrome de Down incluye ya este cuadro como trastorno del neurodesarrollo propio del síndrome de Down (Bull, 2020). Son sus características la aparición abrupta de un deterioro o retroceso relevante en las capacidades adquiridas, una pérdida importante de la funcionalidad en las actividades de la vida diaria y en las habilidades básicas, en los 6 meses previos; un declive bien percibido en la cognición, la descompensación sin explicación, en muchos de los casos, en el funcionamiento conductual y en el ámbito afectivo; el deterioro importante del lenguaje y su aparición entre los 10-30 años de edad, generalmente postpuberal al inicio del proceso. Antes del comienzo, no se aprecian antecedentes de trastorno del espectro autista, espasmos infantiles generalizados, o crisis epilépticas. Es discutible si puede haber algún atisbo de rasgos psicopatológicos previos que sean significativos.

Como es habitual en medicina, es posible que la imprecisión diagnóstica de esta entidad haya ocultado durante años su existencia y haya esquivado la publicación de casos por parecer que carecían de toda explicación y lógica. Hasta que, en las dos últimas décadas, han ido apareciendo descripciones de autores ligados a importantes centros especializados que han favorecido y promovido un abordaje decidido y concreto para caracterizar la entidad clínicamente, como base fundamental para profundizar en su mecanismo fisiopatológico y posible tratamiento.

En las primeras descripciones de este cuadro, se apreció un intento por asociarlo a entidades psiquiátricas reconocibles dentro del fondo general de la discapacidad intelectual. Así, ya en 1946 Rollin describió una cohorte de 73 adolescentes y jóvenes adultos con síndrome de Down, 17 de los cuales (23%) fueron diagnosticados de “psicosis catatónica”. Todos ellos habían mantenido un desarrollo adecuado hasta que empezaron a mostrar entre los 11 y 14 años cambios en su conducta (agitación, conducta agresiva) que aconsejó a sus familias el ingreso en una institución. El deterioro fue progresivo con incontinencia de esfínteres, mutismo, apatía, aislamiento social, episodios de conductas disruptivas y otras alteraciones motoras que fueron etiquetadas como catatonía. Patterson (1999) indicó: “A veces los padres de adolescentes y adultos jóvenes con síndrome de Down relatan situaciones de regresión en sus capacidades para la higiene personal, disminución de los impulsos motivacionales y de la energía para realizar sus tareas, retraimiento social y declive funcional. Muchos padres y profesionales temen que estas modificaciones en la conducta puedan ser signos precoces de enfermedad de Alzheimer; sin embargo, en la mayoría de las ocasiones no es éste el caso. Estas modificaciones pueden ser signos de un síndrome depresivo con o sin ansiedad, u otra enfermedad mental”.

Es cierta, por otra parte, la enorme heterogeneidad en el funcionamiento neuropsicológico de los jóvenes con síndrome de Down si se compara con el de sus pares con desarrollo típico, o con el de jóvenes con otros problemas del desarrollo, e incluso entre los propios individuos con síndrome de Down. Como bien han observado Grealish et al. (2020), es necesario tener en cuenta esta

heterogeneidad a la hora de calibrar y precisar la presencia de esta regresión. Para estos autores, los dominios neurocognitivos con mayor sensibilidad potencial a la regresión incluyen algunas operaciones propias de las funciones ejecutivas, como son la memoria operativa o de trabajo, la inhibición, el aprendizaje de recorridos, la identificación de letras y palabras, así como ciertas habilidades motoras (enlentecimiento y afectación de la motricidad gruesa y fina), conductas repetitivas, conductas adaptativas (autocuidado) y razonamiento pragmático.

Ha sido en el presente siglo cuando la descripción de estos peculiares casos regresivos ha ido tomando cuerpo en la literatura internacional, habiéndose acumulado ya las descripciones de más de un centenar de casos (v. más adelante). Destaca, como cabe esperar de un cuadro poco preciso, la irregularidad de estas diversas descripciones que aparecen más como llamadas de atención o de alerta sobre un fenómeno grave pero complejo. Ello mismo explica la variedad de denominaciones que se han propuesto para enmarcarlo, al no haber habido una iniciativa decisiva en la comunidad científica y clínica. Se han usado varios títulos diagnósticos diferentes, con sutiles diferencias: síndrome desintegrador (Prasher, 2002; Bull, 2020), trastorno desintegrador del síndrome de Down (TDSD) (Worley et al., 2015; Cardinale et al., 2018; Rosso et al., 2020), trastorno neuropsiquiátrico agudo (Akahoshi et al., 2013), catatonía (Jap y Ghaziuddin, 2011; Ghaziuddin et al., 2015; Miles et al., 2019), regresión (Garvía y Benejam, 2014; Tamasaki et al., 2016; Grealish et al., 2020) y regresión aguda (Mircher et al., 2017).

Pese a esta incertidumbre en la descripción, nominación, definición, evaluación y tratamiento de esta condición patológica, es evidente que la entidad ejerce importantes efectos negativos sobre la vida del paciente y su familia, por lo que requiere una obligada atención. Este es el motivo de presentar esta visión actualizada y coherente que centre el problema, alerte sobre su presencia, y facilite, hasta donde sea posible, un abordaje terapéutico que modere, al menos, la crudeza de esta entidad.







## LA INICIATIVA DEL *DOWN SYNDROME MEDICAL INTEREST GROUP* - USA

---

La creciente preocupación por este cuadro, transmitida en sucesivas reuniones anuales del *Down Syndrome Medical Interest Group* de Estados Unidos (DSMIG-USA), promovió la creación de un grupo especializado de trabajo dentro de la organización que abordara de manera sistemática los desafíos que suponen tanto el diagnóstico como el posible tratamiento de esta entidad (DSMIG, 2019). En principio determinaron usar el término clínicamente descriptivo de **“Unexplained Regression in Down Syndrome”** (UERSD) (“Regresión No Explicada en el Síndrome de Down”), que preferimos traducirlo como **“Regresión de Origen Desconocido en el Síndrome de Down”** (RODSD), reconociendo que la asignación de tales nombres a esta entidad regresiva podría cambiar conforme se la conociera mejor y los clínicos alcanzaran un consenso mayor.

El grupo de trabajo inició su estudio mediante la revisión de la literatura en PubMed, seleccionando los términos *“Down syndrome”* y los diversos diagnósticos con los que se ha señalado a esta patología (*“regression”, “Down syndrome disintegrative disorder”, “acute neuropsychiatric disorder”, “disintegrative syndrome”, “catatonia”,* y *“acute regression”*); las publicaciones identificadas fueron revisadas e incluidas si contenían datos originales de casos pertinentes para esta entidad de regresión que no pudiese explicarse por otros diagnósticos o causas.

A partir de ahí se elaboró una definición que tuviera en cuenta 28 características clínicas a las que consideraron como: *a*) principales (nucleares) o importantes y *b*) comunes a la RODSD. El objetivo de la definición fue crear una descripción operativa de trabajo que pudiese ser utilizada por un clínico. Está basada en criterios clínicos, y pretendía tener un umbral de gravedad mínimo para entrar dentro de la definición (pero sin que fuera requerido un número específico de criterios de inclusión). Los dominios estaban basados en la opinión del experto y en la observación clínica de los casos por parte de los facultativos. Tampoco los ítems estaban basados en cuestionarios o instrumentos específicos. Algunos de los miembros del grupo de trabajo eran psicólogos y pediatras especializados en desarrollo o discapacidad intelectual, y tuvieron la oportunidad de ofrecer su experiencia sobre los rasgos clínicos utilizados para elaborar la definición de 28 ítems. Se adoptaron después los dominios por parte de la comisión para incluir y estudiar nuevos casos.

Se consideraron características principales la regresión en la función adaptativa (cambios en el funcionamiento para las actividades de la vida diaria [AVDs], lenguaje y habilidades sociales), en la función cognitiva-ejecutiva (capacidad funcional, memoria de procedimiento, memoria de aprendizaje, capacidad de organización/planificación, y atención), y en el control motor (movimientos estereotipados, extrapiramidalismo, iniciación-motivación, e incluso catatonía). Los rasgos comunes se centraron en la conducta y salud mental. Jacobs et al. (2016) habían publicado una propuesta, sin haber sido estudiada previamente, consistente en un abordaje sistemático que evaluara el deterioro global en el que se incluyera una evaluación clínica escalonada o por niveles: la secuencia consistía en un análisis de laboratorio, pruebas de imagen, exploración física, y otras pruebas complementarias.

Se organizó un consorcio internacional de centros clínicos que tuvieran una historia acreditada de investigación clínica y de publicaciones, para que sirviera como vehículo capaz de recoger casos clínicos de RODSD (Lavigne et al., 2015; 2017; Sharr et al., 2016). Cada centro dispuso de un equipo independiente de investigación que accedía a sus propios pacientes, recogía y mantenía

sus propios datos en REDCap®, y contaba con su correspondiente aprobación por parte de la comisión local de revisión ética (Harris et al., 2009). Aprobaron el estudio las comisiones institucionales de revisión en Massachusetts General Hospital, University of Pittsburgh, University of Queensland, Mater Misericordiae Ltd, Duke University Medical Center, Nationwide Children's Hospital, Ohio State University, y Bambino Gesu Children's Hospital. Recibieron y archivaron el consentimiento informado por escrito para la participación/publicación de cada individuo cuyos datos fueron incluidos. Toda la información está presentada en forma agregada. El consentimiento por parte de todas las personas para la inclusión en la base de datos se obtuvo durante la visita de seguimiento a cada centro clínico especializado en síndrome de Down.

Un aspecto fundamental del proyecto fue describir los casos de RODSD que se fueran detectando y **compararlos con pacientes control con síndrome de Down**, emparejados por edad y sexo.

Se recopilaron los casos de regresión de la base de datos síndrome de Down internacional y pluri-institucional, para responder a las siguientes preguntas clínicas:

1. ¿Cuáles son los rasgos fenotípicos constantes de la RODSD?
2. ¿Qué aspectos de manejo clínico son los más útiles en el paciente con RODSD?
3. ¿De qué modo nuestros casos se pueden comparar con los publicados en la literatura médica? (Lavigne et al., 2015).

El resultado de todo este trabajo culminó en la publicación que a continuación se resume (Santoro et al., 2020).





## PLANTEAMIENTOS Y PROPUESTAS

---

Dadas las características exigentes de este estudio internacional y multicéntrico, y las garantías que ofrece la institución que lo avala, consideramos que es pertinente exponerlo con el mayor detalle en primer lugar, en buena parte con sus propias palabras, y adoptar sus recomendaciones como ejemplo y guía a seguir en los futuros estudios que se realicen para precisar, cada vez mejor, la naturaleza de esta peculiar forma de regresión marcada. Posteriormente nos referiremos de forma concreta al componente catatónico que, de manera más o menos explícita, ha sido descrito en algunas de las publicaciones que abordan esta forma concreta de regresión.

### A. EL ESTUDIO DSMIG

#### 1. Metodología

A comienzos de 2017, los centros implicados recogieron un conjunto de datos estandarizados mediante la revisión retrospectiva de la documentación clínica. Los criterios de inclusión como casos de regresión incorporaban un diagnóstico clínico de regresión que carecía de explicación, era de origen desconocido. Puesto que se trata de una entidad sin una definición o criterios clínicos establecidos, se basaron en la impresión diagnóstica de clínicos experimentados que habitualmente proporcionan atención médica a las personas con síndrome de Down en centros clínicos específicos para identi-

ficar los casos de regresión no explicada o de origen desconocido. Mediante contactos telefónicos mensuales, los médicos con casos de RODSD presentaban verbalmente las características de cada paciente, describiendo los antecedentes médicos, la funcionalidad previa, la funcionalidad actual, los datos de la exploración física, los resultados de laboratorio y los hallazgos de las pruebas de imagen, al tiempo que los médicos de los otros centros disertaban sobre el caso en sesiones clínicas grupales para decidir si cada paciente en cuestión debía ser incluido en la serie. Se excluyeron los casos que se basaban en una presentación clínica en relación a lo descrito en la literatura publicada, pero no en los criterios diagnósticos propuestos por el grupo de trabajo. Se alcanzó un consenso grupal; si el grupo acordaba que el caso correspondía a una RODSD, el clínico que lo presentaba introducía el conjunto de datos estandarizados del paciente en la base de datos.

En septiembre de 2018 se realizó una revisión de la evolución de los casos por parte de los médicos en cada centro para comprobar si se había incorporado y utilizado la nueva información: nuevos diagnósticos, nuevos resultados de laboratorio, o la intervención con tratamientos que hubiesen reportado algún beneficio, para cualquiera de los pacientes que inicialmente se incluyeron en la muestra. Se establecieron como criterios de exclusión: enfermedad de Alzheimer, trastorno del espectro autista u otros que pudieran justificar los síntomas de una regresión (incluidos los casos cuyos síntomas en el momento de la regresión coincidían con, o eran mejor explicados por, un diagnóstico de depresión mayor, psicosis u otro trastorno mental). Se excluyeron otras causas de regresión para centrar la descripción en los casos de regresión de origen desconocido en el síndrome de Down. (Hay que destacar que los pacientes con autismo podrían desarrollar una regresión de origen desconocido posteriormente, pero este no era el objetivo del estudio). Hubo un caso que se incluyó inicialmente pero después se excluyó porque los síntomas mejoraron rápida y espontáneamente sin tratamiento, en contraposición con el curso clínico de esta entidad tal como fue concebida. Los criterios de inclusión para constituir el grupo control fueron personas con síndrome de Down, incorporados en la base de datos, emparejados primero por sexo y después por edad, dentro de cada centro clínico.

El conjunto de datos estandarizado recogido para cada persona incluyó los detalles clínicos derivados de: (1) una definición de la regresión propuesta por la dirección del Regression Working Group del Down Syndrome Medical Interest Group y (2) una evaluación médica por niveles o escalonada (Jacobs et al., 2016). La definición propuesta tomando como base los 28 ítems incluye los rasgos clínicos principales y comunes basados en la frecuencia con que fueron observados por los clínicos familiarizados con la RODSD (tabla 1). Las características principales o nucleares son: la regresión en la función adaptativa, en la función cognitiva-ejecutiva, y en el control motor; las características comunes se centran en la conducta y salud mental. Para cada caso, los clínicos registraron si cada rasgo principal estaba presente o ausente con un inicio de tres meses o mayor en el tiempo.

El primer nivel de la evaluación médica consistió en: analítica sanguínea (anticuerpos anti-peroxidasa tiroideos, anticuerpos anti-tiroglobulina, tiroxina 4 libre [T4-L], hormona estimulante del tiroides [TSH], screening de enfermedad celiaca, niveles de vitaminas D y B12, niveles de ácido fólico, pruebas de función hepática, hemograma, pruebas de imagen (radiografía abdominal, resonancia magnética cerebral [MRI], audiometría, estudio oftalmológico, y polisomnografía. Se registró el índice de apnea-hipopnea (IAH) como medida de apnea obstructiva del sueño y se anotaron tanto el resultado del valor como si estaba siendo tratada. Con la colaboración de los padres, se procedió a una valoración o cribado de factores estresantes y síndrome depresivo, centrada en los seis meses anteriores al comienzo del declive; para ello se utilizó un cuestionario de depresión para síndrome de Down ya publicado pero no validado (Devenny et al., 2011). El segundo nivel de evaluación médica consistió en: electroencefalograma, anticuerpos antiestreptolisina, anticuerpos antinucleares, serología para enfermedad de Lyme, velocidad de sedimentación globular, proteína C-reactiva, y serologías para sífilis y VIH. Los valores de laboratorio se registraron en base a los rangos normales establecidos para cada centro clínico. No se llevaron a cabo todas las pruebas o análisis de parámetros en todos los centros; los pacientes a los que no se practicó una determinada evaluación no se incluyeron para ese único parámetro. Al interpretar los valores anormales del

**Tabla 1. Los 28 rasgos característicos propuestos por el Regression Working Group of the Down Syndrome Medical Interest Group para definir la Regresión de Origen Desconocido en síndrome de Down (RODSD). Análisis comparativo entre los casos diagnosticados y controles pareados: por edad en síndrome de Down (modificada de Santoro et al., 2020).**

Todos	RODSD N=35 N (%)	Controles N=35 N (%)	Valor p
	33 (94)	1 (3)	<.001
	31 (91)	1 (3)	<.001
	31 (89)	2 (6)	<.001
	32 (91)	1 (3)	<.001
	30 (86)	0 (0)	<.001
	30 (86)	1 (3)	<.001
	28 (80)	0 (0)	<.001
	27 (77)	0 (0)	<.001
	20 (59)	0 (0)	<.001
	28 (80)	0 (0)	<.001
	20 (57)	0 (0)	<.001
	19 (56)	0 (0)	<.001
	17 (50)	0 (0)	<.001

### RASGOS PRINCIPALES (iniciados en los tres meses previos) *Funciones adaptativas*

Habilidades sociales: retraining, evitación, aislamiento.

AVDs funcionales: pérdida de habilidades adquiridas, mayor dependencia.

Lenguaje: disminuido, monosilábico, términos infrecuentes, susurros, mutismo.

### Funciones ejecutivas

Atención: disminución de la capacidad de mantener la atención, evitación del contacto ocular, mirada perdida.

Habilidades funcionales: pérdida de capacidades previas adquiridas,

desorganización conductual, deterioro funcional académico/laboral.

Memoria de procedimiento: disminución de la capacidad ejecutiva, mayor necesidad de apoyo o supervisión en AVD o de ocio.

Memoria de aprendizaje: disminución de la memoria de trabajo en ámbitos de procesamiento y aprendizaje.

Planificación, organización: no dirigida a objetivos, desorganización.

Memoria explícita: dificultad para evocar recuerdos (personas, lugares, eventos).

### Control motor

Abulia, capacidad volitiva

Movimientos estereotipados: tics, comportamientos motores repetitivos sin propósito.

Catatonía

Extrapiramidalismo: bradicinesia, temblor, posturas congeladas, rigidez en rueda dentada.

Continúa ↓



## RASGOS COMUNES

### *Comportamiento*

Internalizado: apatía, retraimiento, tristeza, estereotipias, conductas autolesivas

Externalizado: Hiperactividad, irritabilidad, conductas disruptivas, agitación.

32 (91) 1 (3) <.001  
15 (43) 5 (14) .031

### Salud mental

Estado de ánimo, emoción, auto-regulación: depresión, compulsiones, psicosis, trastorno de estrés posttraumático, ansiedad, pánico, TEA, regresión.

Trastornos del sueño: insomnio, alteración del ciclo sueño-vigilia.

Transiciones/cambios que originan estrés emocional a lo largo del último año.

Apetito: anorexia, pérdida de peso.

Incontinencia: urinaria y fecal.

Trauma/pérdida/duelo que causa estrés emocional a lo largo del último año

Desarrollo puberal que causa estrés emocional a lo largo del último año

Enfermedad/hospitalización que causa estrés emocional a lo largo del último año.

Apnea del sueño, convulsiones: evidencia en el PSG, EEG.

Enfermedades/reacciones inflamatorias o autoinmunes.

Enfermedad sistémica: dolor, cirugía

Sistema vegetativo: síncope, palidez, sudoración, mareo.

Visión, audición: pérdida aguda o deterioro parcial.

31 (89) 3 (9) <.001  
26 (74) 3 (9) <.001  
17 (50) 4 (11) <.001  
17 (50) 0 (0) <.001  
12 (35) 1 (3) .003  
10 (29) 3 (9) .065  
8 (23) 1 (3) .039  
8 (23) 1 (3) .039  
5 (15) 10 (29) .388  
5 (14) 3 (9) .727  
5 (14) 2 (6) .625  
2 (6) 1 (3) >.99  
1 (3) 1 (3) >.99

laboratorio, se utilizó el criterio de los facultativos para decidir si ese valor anormal tenía un significado clínico (p. ej., un resultado anormal en screening de enfermedad celiaca no fue considerado clínicamente significativo si el paciente había seguido una dieta exenta de gluten). Se registraron el Cociente Intelectual del paciente y la edad en que se obtuvo, en los casos en que se disponía de este dato.

Se centralizó la estadística haciéndola común para todo el grupo, de modo que reunió el logit y una función de identificación de vínculo, respectivamente. Esto supone la equivalencia a la prueba de McNemar para medidas binarias y la *t* pareada para medidas continuas con la adición de un efecto aleatorio del centro. Los modelos mixtos generalizados dan lugar a una *t*-estadística que analiza cada grado de contraste de libertad; los valores *p* resultan de la comparación de la *t*-estadística estimada para una prueba dada con la distribución *t* central.

Algunos pacientes podrían no haber completado todos los niveles de la evaluación escalonada, por lo que una evaluación médica no diagnóstica se refiere a resultados negativos en aquellas pruebas que se completaron. Se ha de señalar que una evaluación médica no diagnóstica sólo se refiere a evaluaciones médicas que se completaron y no excluye las causas médicas que no fueron evaluadas. Para probar de forma más estricta la regresión de origen desconocido y evitar confundirla con estudios médicos no reconocidos o no tratados que potencialmente podrían contribuir a la regresión, se repitió el análisis en un subgrupo de pacientes con RODSD que estaban libres de cualquier evaluación médica anómala y a sus controles asociados por edad y sexo, como análisis secundario. Se indican los valores *p* de las comparaciones para la interpretación del grado en que un elemento concreto diferencia los casos de regresión y sus controles pareados. No se aplicaron las correcciones para las comparaciones múltiples, ya que la inferencia formal podría no ser aplicable dado el uso informal de algunas de estas características por el comité de expertos, a la hora de asignar un paciente concreto como un caso de regresión o un control.

## 2. Resultados

Desde el 1 de abril de 2017 hasta el 30 de septiembre de 2018, los seis centros clínicos identificaron 35 pacientes (media de 6 por centro, rango de 3 a 9) cuyos síntomas clínicos se ajustaban a la RODSD, entre los pacientes incorporados a la base de datos. No hubo diferencias significativas entre los casos y los controles en cuanto a edad, sexo, etnia y raza. Se resumieron los detalles de los casos ya publicados, hasta la fecha, identificados mediante la revisión de la literatura, junto con los de la presente cohorte (tabla 2). Los 35 casos concretos de RODSD hallados en nuestro conjunto de centros, de los cuales 34 no habían sido publicados previamente, en combinación con los otros 79 casos ya publicados, representan un total de 114 casos totales hasta la fecha<sup>1</sup>. La edad de comienzo de los casos previamente publicados (media de 15.8 años, desde los 4 a los 30 años) es similar a la de la presente cohorte (media de 17.5 años, desde los 9 a los 34 años). Los síntomas clínicos clave (motores, estado de ánimo, pérdida de habilidades en actividades de la vida diaria, lenguaje e interacción social) son similares también a los de los casos previamente publicados. Se ha observado un predominio entre los varones (Devenny y Matthews, 2011) o en las mujeres (Mircher et al., 2017); la presente cohorte incluye un número casi igual de regresión en hombres y mujeres. De los 114 casos, 60 (53%) eran mujeres, lo que sugiere una mayor incidencia en las mujeres dada la proporción de 1:1,3 de sexos mujer-hombre en las personas con síndrome de Down ( $p = 0,06$ ).

Los pacientes con RODSD mostraron una consistencia para los 28 rasgos clínicos incluidos en la definición propuesta. Las cuatro características clínicas más comunes, presentes en más del 90% de los casos de RODSD fueron: cambios en las habilidades sociales (aislamiento, contacto evitativo), en la funcionalidad

---

<sup>1</sup>Esta cifra no incluye los 3 casos descritos (3 mujeres) por Garvía y Benejam (2014) como "casos con regresión" que tendrían que ser analizados a la luz de los criterios y metodología del DSMIG, para comprobar si cumplen con la definición de RODSD. Tampoco se incluyen otros siete casos descritos por Miles et al. (2019) en los que predomina el componente catatónico.

**Tabla 2. Resumen de los 114 casos publicados en síndrome de Down y características de regresión similares (modificada de Santoro et al., 2020).**

	Devenny, 2011	Jap, 2011	Akahoshi, 2012	Ghaziuddin, 2015	Worley, 2015
<b>Término utilizado</b>	Regresión	Catatonia	Trastornos neuropsiquiátricos agudos	Catatonia NOS ¿?	Trastorno desintegrativo en el síndrome de Down
<b>N</b>	14	2	13	4	11
<b>Lugar</b>	Sin Especificar	Michigan USA	Japón	Michigan USA	Durham NC, USA
<b>Edad de comienzo, años.</b>	4 - 21	14 - 16	10 - 29	15 - 18	5 - 14
<b>Media ± SD</b>	14,5 ± 5,7	15 ± 1	(21,2 ± 5,5)	(16,3 ± 1,1)	(11,4 ± 3,6)

Continúa ↓

## Sexo (V : M)

9 : 5

0 : 2

6 : 7

2 : 2

5 : 14

## Síntomas clínicos clave

Ansiedad, depresión, agresividad, Pérdida de habilidades adaptativas. Dificultades comunicativas.

Alucinaciones, Embotamiento afectivo, aislamiento social, posturas anómalas, paranoia. Rigidez, flexibilidad cética, manierimos, obsesividad, negativismo.

Enlentecimiento psicomotor, Catatonia, insomnio, mutismo, aislamiento, este-reptipias, conducta obsesivo-compulsiva. Trastornos de ánimo.

Alteraciones motoras (nivel de actividad, posturas anómalas). Trastornos del ánimo. Regresión en AVDs, comunicación, socialización.

Deterioro autista, Rasgos de autismo Deterioro cognitivo compatible con demencia. Insomnio de inicio reciente.

## Limitaciones

Serie de casos, sin control comparativos. Revisión retrospectiva de casos.

Serie pequeña, sin control comparativos.

Serie de casos, sin control comparativos.

Serie pequeña de casos, sin control comparativos.

Serie de casos, sin control comparativos.

	Jacobs, 2016	Tamasaki, 2017	Mircher, 2017	Cardinale, 2018	Santoro, 2019	Miles, 2019
<b>Término utilizado</b>	Deterioro clínico rápido	Regresión	Regresión aguda	Trastorno desintegrativo en el síndrome de Down	Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down	Catatonía
<b>N</b>	1	1	30	4	35	
<b>Lugar</b>	Boston MA, USA	Japón	Francia	Durham NC USA	En USA: Boston MA Columbus OH Durham NCPittsburgh PA. En Italia: Roma En Australia.	Columbio MO, USA
<b>Edad de comienzo, años. Media ± SD</b>	17,5	14	11 - 30	17-25	9 - 34 (17,5 ± 4,9)	13 - 25

Continúa ↓

Sexo (V : M)	1 : 0	1 : 0	1 : 0	1 : 3	18 : 17	1 : 6
<b>Síntomas clínicos clave</b>	Tristeza, cambios bruscos de humor, lentitud motora, solloquios, conductas repetitivas, lenguaje incoherente, deterioro de la escritura, posturas congeladas, alucinaciones, alteraciones del sueño, pérdida de apetito.	Deterioro de la funcionalidad en AVD y capacidad de alimentarse, pérdida de interacción social, regresión a fase oral ¿?, fobia al agua, agresividad.	Trastornos del ánimo, enlentecimiento motor marcado, catatonia, estereotipias. Disminución de la autonomía. Trastornos en el lenguaje.	Estupor, mutismo, posturas anómalas, negativismo, retraimiento.	Función adaptativa, función cognitivo-ejecutiva, control motor y conductual, salud mental.	Alteraciones motoras, inmovilidad. Negativismo. Retraimiento social. Regresión en AVDS. Labilidad emocional. Pérdida de apetito.
<b>Limitaciones</b>	Caso único, informe retrospectivo.	Caso único con antecedente de infección estreptocócica de impacto desconocido	Revisión retrospectiva, de diversos estudios. Larga duración	Serie pequeña sin casos control comparativos	Cohorte basada en datos clínicos	Sin casos control comparativos

para las actividades de la vida diaria (pérdida de habilidades adquiridas, dependencia), en la atención (disminución de la capacidad de mantener la atención, escaso contacto ocular, mirada perdida) y presencia de un comportamiento internalizado (apatía, retraimiento, tristeza, estereotipias, conducta autolesiva). Los rasgos clínicos menos comunes, presentes en menos del 10% de nuestros casos, fueron: los síntomas relacionados con el sistema vegetativo (síncope, palidez, sudoración y mareo), y la visión y audición (pérdida aguda o deterioro). De los 28 rasgos principales y comunes propuestos en la lista de criterios, los casos de RODSD mostraron una media de 15,4 rasgos (entre 4 y 22).

La prevalencia de las características diagnósticas difirió entre los casos de RODSD y los controles pareados ( $p < 0,001$  para todos los rasgos principales y para algunos rasgos comunes) (tabla 1 ). Entre los rasgos principales y comunes, la suma de puntuaciones dentro de cada subgrupo fue diferente entre los casos RODSD y los controles. En lo correspondiente a las tres esferas adaptativas, los pacientes con RODSD tenían una media de  $2,7 \pm 0,6$  características diagnósticas frente a las existentes en los controles,  $0,1 \pm 0,4$  ( $t [34] = 6,21$ ,  $p < 0,001$ ). De los síntomas relacionados con las funciones cognitivas-ejecutivas, los pacientes con RODSD tenían una media de  $4,18 \pm 1,6$  características frente a  $0,1 \pm 0,2$  encontradas en los controles ( $t [34] = 6,22$ ,  $p < 0,001$ ). Dentro de los cuatro síntomas correspondientes al ámbito motor, los casos con RODSD tenían una media de  $2,4 \pm 1,2$  mientras que en los controles no se encontró ninguno de estos rasgos. Respecto a las principales características sintomáticas asociadas al comportamiento, los casos con RODSD tenían una media de  $1,3 \pm 0,5$  frente a la obtenida en los controles que fue  $0,2 \pm 0,5$  ( $t [34] = 4,75$ ,  $p < 0,001$ ). De las 13 características clínicas propuestas relacionadas con la salud mental, los casos con RODSD tenían una media de  $4,2 \pm 2,0$  rasgos y los controles  $0,9 \pm 1,1$  (relación media = 4.45, 95% intervalo de confianza [CI] 3,0 a 6,6,  $t [34] = 7,76$ ,  $p < 0,001$ ), debido a una mayor prevalencia de problemas relacionados con el estado anímico, el sueño, el apetito, la incontinencia y transición con el desarrollo puberal.



Dentro del primer nivel de evaluaciones médicas, los casos con regresión experimentaron la presencia de más estresores y síntomas depresivos que los controles (tabla 3). Los casos con RODSD tenían una media de  $1,1 \pm 1,1$  en cuanto a presencia de estresores frente  $0,2 \pm 0,4$  en los controles ( $t [34] = 4,27, p < 0,001$ ), debido a una mayor prevalencia de problemas relacionados con cambios en el ámbito académico/ocupacional y la ausencia o pérdida de algún familiar/amigo/cuidador como consecuencia de un traslado u otros motivos. Los casos con RODSD tenían una media de  $7,3 \pm 6,7$  síntomas en la esfera depresiva en comparación con los controles:  $1,9 \pm 2,3$  ( $t [34] = 11,0, p < 0,001$ ), debido a la mayor prevalencia de alteraciones relacionadas con el insomnio, la dificultad para concentrarse, los fallos de memoria, la pérdida de intereses y la tendencia al aislamiento social. El número de valores anormales en los niveles de evaluación 1 y 2, no mostró diferencias entre los casos RODSD y los controles ( $t [34] = 2,32$  and  $0,80, p = 0,03$  y  $0,43$ , respectivamente). Entre las evaluaciones médicas completadas, los estudios que con mayor probabilidad mostraron resultados anormales incluyeron la polisomnografía, los niveles de vitamina D 25-OH, pruebas de celiaquía y de función tiroidea; pero ninguno de ellos fue estadísticamente diferente de los valores hallados en los controles. Los anticuerpos tiroideos anti-peroxidasa fueron anormales en 8 de los 27 pacientes con RODSD a los que se realizó el análisis y en 2 de los 12 controles en los que también se completó la prueba. Muchos valores no mostraron anomalía alguna en ninguno de los pacientes con RODSD. Si bien, en algunos pacientes se observaron alteraciones múltiples en las evaluaciones médicas; en total, 24 pacientes mostraron al menos una de estas anomalías. Uno de los componentes de la evaluación propuesta por niveles es el screening de factores estresantes y de síndrome depresivo, centrado en los síntomas antes del inicio de la regresión; éstos diferían entre los casos de RODSD y los controles (puntuación resumida,  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$  respectivamente, Tabla 3).

Los 11 pacientes con RODSD que mostraron una evaluación médica negativa para los parámetros clínicos que se establecieron, tenían características demográficas similares a las de la muestra

**Tabla 3. Cribado de estresores y de depresión en la regresión de origen desconocido en el síndrome de Down en comparación con controles con síndrome de Down pareados por edad (modificada de Santoro et al., 2020).**

	RNESD	Controles	Valor de p
<b>CRIBADO DE ESTRESORES.</b>			
Indique si apareció alguno en los 6 meses anteriores al inicio del declive			
Cambios en la escuela/trabajo/empleo	13	2	.003
Desplazamiento/ausencia de familiar / amigo / cuidador	9	0	.004
Muerte de familiar	7	3	.344
Técnicas importantes de cirugía o de diagnóstico médico	5	0	.063
Cambio de residencia	2	1	1.000
Víctima de abuso físico / verbal / sexual	2	0	.500
Muerte de amigo / cuidador	1	0	1.000
Muerte de animal mascota	0	0	-
<b>CRIBADO DE DEPRESIÓN:</b> Cualquiera y todos los que existieran durante los 6 meses anteriores al inicio del declive			
Aislamiento social	18	0	<.001
Dificultad para concentrarse	17	1	<.001
Pérdida de interés	16	0	<.001
Prefiere estar solo	15	1	<.001
Conducta oposicionista	15	3	.004
Irritabilidad	13	2	.003
Agitación	13	2	.007
Fallos de memoria	12	0	<.001
Insomnio	12	1	.003
Alteraciones del sueño	10	2	.039
Distracciones	8	2	.109

Continúa ↓

Comportamientos repetitivos	8	1	.039
Cansancio	6	0	.031
Alteraciones en el apetito	6	0	.031
Inseguridad	6	1	.063
Comienzo discusiones o peleas	6	2	.289
Terquedad	7	2	.125
Agita objetos	5	0	.063
Búsqueda de la atención	5	1	.219
Impulsividad	5	3	.727
Incontinencia: urinaria, fecal	5	0	.063
Destruye objetos	4	1	.375
Guarda secretos	4	0	.125
Acosa o amenaza	3	1	.625
Lenguaje abusivo	3	1	.625
Ordena objetos	4	0	.125
Discurso o frases repetitivas	4	0	.125
Obesidad	4	4	1.000
Cefaleas	1	0	1.000
Rabieta o explosiones de rabia	1	1	1.000
Acumulación de objetos	1	1	1.000
Rigidez en el mantenimiento de rutinas	2	0	.500
Autolesiones	1	1	1.000
Sentimientos de rechazo	1	0	1.000
Funcionamiento adaptativo	1	0	1.000
Autoabuso	0	0	-
Crueldad hacia los animales	0	0	-
Se lava las manos	0	0	-

total de 35 casos de regresión y a sus controles. En este subgrupo de pacientes con evaluación médica negativa, las características clínicas de la definición de RODSD difirieron sustancialmente entre los casos de RODSD y los controles pareados ( $p < 0,05$  para muchas de las medidas), similar a los resultados de la muestra total.

### 3. Análisis del estudio

El estudio sistemático de estos 35 casos confirma la existencia de una regresión no explicada o de origen desconocido en el síndrome de Down, que difiere de otras entidades en las que también se ha descrito existencia de regresión, como son el autismo y la enfermedad de Alzheimer. Hasta la fecha, los informes de casos habían descrito a personas de forma individual o pequeñas cohortes, pero no se hizo ninguna comparación de los casos de regresión con casos control. El presente estudio ha identificado 35 de casos de RODSD, con una edad media de 17,5 años, que estaban divididos por igual entre sexos de diversas razas y etnias, y representa el primer estudio en que se han comparado los casos de RODSD con controles de la misma edad y sexo teniendo en cuenta las características clínicas, un screening para síndrome depresivo, la presencia de factores estresantes, y diversas evaluaciones médicas.

#### 3.1. Rasgos fenotípicos, definición y diagnóstico clínico

Al describir las características fenotípicas que aparecen con consistencia para esta entidad de regresión, se comprueba que los pacientes con diagnóstico clínico de RODSD coinciden adecuadamente con la definición diagnóstica propuesta. Las cuatro características clínicas más comunes fueron: cambios en las habilidades sociales, en la funcionalidad para las actividades de la vida diaria, en la capacidad para mantener la atención y en los comportamientos internalizados. Los pacientes con RODSD mostraron una media de 15,4 de los 28 rasgos principales y comunes propuestos dentro de los criterios diagnósticos, mientras que los pacientes controles no lo hicieron (media: 1,3, entre 0 y 6); y los casos con RODSD lo hicieron en todos los criterios propuestos

con una significación estadística para todas las medidas, excepto para el comportamiento externalizado. Estos datos respaldan los criterios propuestos y establecen una definición para la RODSD.

Al considerar cada una de las características estudiadas, ninguna en particular identificó a todos los casos de RODSD y ninguna simultáneamente distinguió los casos de RODSD de los controles. En ese sentido, la definición multifactorial propuesta es esencial para captar la esencia de estos casos. Los pacientes con RODSD no mostraron rasgos circunscritos a una simple categoría, sino que más bien mostraban múltiples características pertenecientes a múltiples categorías. Ningún rasgo fue específico para la RODSD. Por ejemplo, la categoría de características clínicas para el control motor sólo se vio en pacientes con RODSD, no en los controles, pero no se observó en todos los casos de RODSD (dos pacientes con RODSD no mostraron ninguna de las cuatro alteraciones motoras descritas). Por el contrario, los controles podían ocasionalmente mostrar un único rasgo, como es el de la hiperactividad, sin que mostraran ninguna otra característica de las demás categorías. Es necesario, pues, incluir los ítems considerando todas las categorías, para identificar todos los casos de RODSD; por eso parece conveniente aceptar la definición clínica propuesta para la RODSD basada en los 28 ítems descritos, con el fin de establecer una definición de trabajo para esta entidad.

Las 28 características clínicas están resumidas en la tabla 4, que se ha formateado como un listado de comprobación, para quienes consideren este diagnóstico. Este listado transcribe los mismos rasgos clínicos propuestos en la definición de trabajo, utilizados en este estudio. Los rasgos clínicos se acompañan de casillas que señalan “Presente” o “Ausente”; y el listado propone el siguiente sistema de puntuación: Puntuación total (máx: 28): 0-3 RODSD improbable; 4-8 posible RODSD; 9-15 probable RODSD; 16+ altamente probable RODSD. Un médico que identifique a un paciente con una puntuación  $> 4$  puede referirlo a un especialista con experiencia en esta entidad para obtener orientación adicional en las modalidades de diagnóstico y tratamiento. Si se siguen las conclusiones de este estudio, se dispondrá de un apoyo fiable para alcanzar una definición clínica, la cual no sólo ayudará a otros

Planteamientos y propuestas

**Tabla 4 A. Regresión de Origen Desconocido en Síndrome de Down — Diagnóstico (modificada de Santoro et al., 2020).**

<b>Rasgos principales — Función adaptativa:</b>	Presente	Ausente
<p>Funcionalidad en actividades de la vida diaria: Pérdida de capacidades y/o mayor dependencia (no solamente justificada por enlentecimiento) con comienzo en los 3 meses previos.</p> <p>Lenguaje: disminuido, expresiones infrecuentes; susurrante, monosilábico, mutista. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p> <p>Habilidades sociales: Retraimiento, aislamiento, evitación del contacto social. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p>		
<b>Rasgos principales — Funciones cognitivas-ejecutivas:</b>		
<p>Habilidades funcionales: deterioro, confusión, desorganización; deterioro funcional académico o laboral. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p> <p>Memoria explícita: dificultad para evocar recuerdos (personas, lugares, eventos). Con un comienzo en los últimos tres meses.</p> <p>Memoria de procedimiento: disminución de las capacidades ejecutivas, mayor necesidad de apoyo o supervisión en actividades previas de la vida diaria o de ocio. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p> <p>Memoria de aprendizaje: disminución de la memoria de trabajo u operativa en ámbitos de procesamiento y aprendizaje. Con un comienzo en los últimos tres meses</p> <p>Planificación, organización: no dirigida a objetivos, desorganización. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p> <p>Atención: disminución de la capacidad de mantener la atención, evitación del contacto ocular, mirada perdida. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p>		
<b>Rasgos principales — Control motor:</b>		
<p>Movimientos estereotipados: tics, comportamientos motores repetitivos sin propósito. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p> <p>Extrapiramidalismo: Bradicinesia, temblor, posturas anómalas o congeladas, rigidez en rueda dentada. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p> <p>Iniciación-Motivación: Abulia, capacidad volitiva, bloqueo para “paso al acto”. Con un comienzo en los últimos tres meses.</p> <p>Catatonía, con un comienzo en los últimos tres meses.</p>		
<b>Rasgos comunes — Comportamiento:</b>		
<p>Internalizado: apatía, retraimiento, tristeza, estereotipias, conductas autolesivas</p> <p>Externalizado: Hiperactividad, irritabilidad, conductas disruptivas, agitación.</p>		

## Regresión de Origen Desconocido en el Síndrome de Down

<b>Rasgos comunes — Salud mental:</b>	Presente	Ausente
Estado de ánimo, emoción, auto-regulación; depresión, compulsiones, psicosis, trastorno de estrés postraumático, ansiedad, pánico, TEA o rasgos autísticos/ Regresión		
Trastornos del sueño: Insomnio, alteración del ritmo circadiano		
Apetito: Anorexia, pérdida de peso		
Incontinencia: Urinaria, fecal		
Sistema vegetativo: Síncope, palidez, sudoración, mareo		
Apnea del sueño, convulsiones: evidencia por estudio polisomnográfico y electroencefalograma		
Enfermedad sistémica: Dolor, cirugía		
Visión, audición: pérdida aguda o deterioro parcial		
Otras condiciones de tipo inflamatorio o autoinmune		
Transiciones/Cambios que originan estrés emocional a lo largo del último año		
Trauma/pérdida/duelo, que causa estrés emocional a lo largo del último año		
Enfermedad/Hospitalización, que produjeron estrés emocional en el último año		
Desarrollo puberal que causa estrés emocional en el último año		

**Tabla 4 B. Regresión de Origen Desconocido en Síndrome de Down — Cribados**

<b>Estresores: Indique si la presencia de cualquiera de los siguientes estresores apareció durante los seis meses anteriores del comienzo del deterioro</b>	Presente	Ausente
Muerte de un familiar		
Muerte de un amigo / cuidador		
Muerte de un animal mascota		
Cambio de residencia		
Cambio en la escuela/centro de trabajo/empleo		
Separación de un familiar/amigo/cuidador por causa de traslado		
Víctima de abuso físico/psíquico/sexual		
Requerimiento de cirugía mayor o técnicas diagnósticas invasivas		
<b>Depresión: Seleccione uno o más de los siguientes signos o síntomas hayan estado presentes durante los seis meses previos al comienzo del deterioro</b>		
Fatiga, astenia		
Cefaleas		
Irritabilidad		
Agitación		
Insomnio		
Distraibilidad		
Dificultad para concentrarse		
Fallos de memoria		



Planteamientos y propuestas

	Presente	Ausente
Alteraciones del sueño		
Alteraciones del apetito		
Pérdida de interés		
Inseguridad		
Aislamiento social		
Acoso o amenazas		
Comienza discusiones o peleas		
Destrucción de objetos		
Auto-abuso		
Crueldad hacia los animales		
Rabietas o explosiones de rabia		
Lenguaje ofensivo		
Lavado de manos excesivo o compulsivo		
Compulsiones de orden o colocación de objetos		
Comportamientos repetitivos		
Acumulación objetos		
Rigidez en el mantenimiento de rutinas		
Agitación objetos		
Discurso o frases repetitivas		
Autolesiones		
Terquedad, negativismo		
Oposicionismo		
Búsqueda de atención		
Impulsividad		
Secretismo		
Prefiere estar solo		
Sentimientos de rechazo		
Incontinencia de esfínteres		
Obesidad		
Deterioro del funcionamiento adaptativo		

clínicos a evaluar a pacientes con características de RODSD, sino que contribuirá a unificar la investigación clínica necesaria para estudiar esta peculiar entidad, y servirá de guía en la futura investigación sobre su fisiopatología.

3.2. Evaluación médica por niveles

En relación con la utilidad de la evaluación médica por niveles propuesta en la literatura para los pacientes con RODSD (Jacobs et al., 2016), se trata de un enfoque que puede ser útil para guiar a los clínicos que sospechen de pacientes con síndrome de Down y clínica compatible con RODSD, en el proceso de identificación de posibles causas médicas. La evaluación médica identificó anomalías con mayor rendimiento para el nivel 1 (65,7%) en comparación con el nivel 2 (42,9%). Los estudios que con mayor probabilidad detectaron anomalías fueron la polisomnografía, los



niveles de vitamina D, el screening para enfermedad celíaca y las pruebas de función tiroidea. Sin embargo, estas alteraciones no se diferenciaron estadísticamente de las observadas en los controles pareados. No es probable que, como tales, estas alteraciones comórbidas sean la explicación etiológica única de la RODSD sino más bien condiciones concurrentes que puedan o no exacerbar un cuadro clínico de regresión.

Los 11 pacientes con RODSD cuya evaluación médica fue completamente negativa fueron semejantes en datos demográficos, características clínicas de la regresión, screening de factores estresantes y cribado para síndrome depresivo a lo observado en la muestra total de pacientes con RODSD. Se realizó este análisis para garantizar que las condiciones concurrentes no afectaran en el uso de la definición diagnóstica de los 28 ítems propuestos.

Pero el análisis por niveles ofrece también datos importantes en relación con la evaluación médica. En efecto, pudo identificar un aumento en el número de factores estresantes y en el screening para síndrome depresivo en los pacientes con RODSD en comparación con los controles. Y esta puede ser una consideración extraordinariamente importante para futuros estudios, en relación con los factores de riesgo y con el screening preventivo para predecir qué pacientes podrían estar con probabilidad de padecer la de RODSD. Confiamos en que esta definición ha de contribuir a mejorar el diagnóstico, que podrá entonces ser aplicado para estudiar esta entidad en relación con los mecanismos subyacentes, los diagnósticos genéticos secundarios o posibles genes modificadores, y para la descripción de casos futuros de una manera más fiable.

El primer nivel propuesto en las evaluaciones médicas incluye también un **screening de eventos estresantes y síndrome depresivo** centrado en los síntomas anteriores al comienzo de la regresión; y en esto hubo una diferencia sustancial entre los pacientes con RODSD y los casos control (puntuación resumen:  $p < 0,001$  y  $p < 0,001$ , respectivamente). Estas diferencias en el screening de factores estresantes y depresión pueden proporcionar información sobre los factores que preceden al comienzo de los síntomas. Los futuros estudios sobre la interacción entre es-

tesores, depresión y características biológicas podrían identificar una predisposición subyacente a la regresión que requiera, para manifestarse, el concurso de determinados condicionantes a nivel mental. Si se confirma que la existencia de factores estresantes y sintomatología depresiva preceden a la regresión, los próximos estudios que tengan en cuenta de manera prospectiva las puntuaciones en estas escalas podrían utilizarlas para identificar a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar una regresión de origen incierto y para detectar los cambios que puedan ir apareciendo a lo largo de la evolución.

Al comparar la presente cohorte de casos de RODSD con los publicados en la literatura, se comprueban tendencias en la similar edad de comienzo, categorías clínicas y curso de la enfermedad. La suma de estos 34 casos de regresión a los 80 ya publicados, aumenta sustancialmente el número de casos descritos (véase nota al pie de la página 25). Esta cohorte es la más numerosa de las publicadas y la única en la literatura que, hasta la fecha, incluye casos-control (tabla 2). El estudio describe sistemáticamente los casos de manera consistente, utilizando la definición propuesta. Como equipo, el grupo DSMIG identificó a priori los datos susceptibles de ser incluidos; cada centro recopiló los datos de manera estándar utilizando la misma terminología, secuencia temporal y puntos a señalar. A diferencia de otros estudios que han descrito casos de regresión, el presente trabajo introduce en la literatura la posibilidad de validar el uso de esta definición, valiéndose de un abordaje sistemático. De este modo, como estudio multicéntrico, estos casos de RODSD ofrecen una mayor generalización que los anteriores, que o bien se centraban en una única ubicación, o tenían un tamaño muestral más pequeño.

El diseño multicéntrico del estudio favoreció también la posibilidad de que se apreciaran diferencias sutiles individuales entre cada centro y los clínicos, lo que podría considerarse como una limitación. Sin embargo, los casos de RODSD fueron revisados mensualmente mediante videoconferencias, y el diccionario común de datos por áreas y respuestas en REDCap aseguró que todas las bases de datos fueran recogidas de una manera estandarizada.

Es importante señalar que los síntomas de la RODSD pueden cambiar a lo largo del tiempo y superponerse con un cuadro clínico psiquiátrico; por ejemplo, puede ser difícil recordar cuándo se iniciaron los síntomas depresivos en relación con la regresión. De hecho, algunas de las características asociadas identificadas en este estudio ocurren en los episodios psicóticos o en los síndromes depresivos. En el futuro, habrá de considerarse un análisis más detallado de los síntomas mediante la utilización de un instrumento estandarizado y validado para mejorar la precisión del diagnóstico. Podrían considerarse limitaciones adicionales del estudio DSMIG las siguientes: algunos datos se incorporaron retrospectivamente, y por lo tanto, están sujetos a sesgos de memoria; no en todos los pacientes se completaron todas las evaluaciones de manera escalonada, con el consiguiente sesgo informativo; y los pacientes, incluidos los casos con RODSD y los casos control, recibían atención en clínicas especializadas en SD con el consiguiente sesgo de selección inherente, por lo que pueden no generalizarse a toda la población síndrome de Down en su conjunto. En el futuro, deberán realizarse nuevos estudios en una población más extensa, con la ayuda de esta nueva definición diagnóstica de regresión de origen desconocido, con el fin de replicar los actuales hallazgos. Otros factores a considerar en el futuro son los antecedentes familiares de enfermedad mental y el nivel cognitivo previo a la aparición de la RODSD.

#### 4. En resumen

De este notable estudio cabe destacar que sus resultados respaldan la definición de RODSD que propone, basada en los cambios que se observan en múltiples aspectos de la funcionalidad de la persona. Es cierto que ningún rasgo por sí solo identificó de forma inequívoca la RODSD, y eso refuerza la necesidad de incluir un conjunto de síntomas principales (nucleares) y de síntomas comunes en la definición. Aunque la evaluación médica por niveles identificó algunas anomalías, su significado no está lo suficientemente claro como para considerarlas como causas subyacentes de la entidad; de hecho, los pacientes en los que la evaluación médica fue negativa siguieron mostrando el conjunto de síntomas en los

que encaja la definición. La existencia de factores estresantes y el screening para el síndrome depresivo fueron las más prevalentes en quienes mostraron RODSD, lo que sugiere la existencia de un factor mental en esta entidad. Con el apoyo de esta definición, los próximos estudios pueden empezar a centrarse en los matices, las causas y finalmente el tratamiento de la RODSD.

## B. LA CATATONÍA EN EL MARCO DE LA REGRESIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN

Mención aparte merece considerar en la RODSD la existencia de síntomas cuyo conjunto puede incluirse en la definición actual de catatonía, tal como viene descrita en el DSM-5.

Ya en la tabla 2, en la que se resumen los estudios sobre casos considerados como RODSD, se incluyeron dos cuyos autores utilizaron como diagnóstico el término de catatonía (Jap y Ghaziuddin, 2011; Ghaziuddin et al., 2015), por la presencia destacable sintomatología catatoniforme que caracterizaba la evolución clínica en esos casos de regresión.

Miles et al. (2019) han incrementado recientemente la serie con 7 casos más en los que, tras una descripción detallada de su evolución clínica, los consideran como pacientes con síndrome de Down con una regresión catatónica. Fundamentan su planteamiento y decisión en los siguientes hechos: desmitificar el diagnóstico de catatonía en el síndrome de Down, facilitar el proceso diagnóstico, informar sobre tratamientos que están siendo parcialmente favorables, y demostrar que la catatonía en el síndrome de Down es similar a la observada en pacientes con otros trastornos médicos, psiquiátricos y del neurodesarrollo, bien diagnosticados mediante la Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS).

Los episodios catatónicos, tal como refleja la DSM-5, cursan con una disminución marcada de la reactividad al entorno. Oscilan entre la resistencia a llevar a cabo instrucciones (*negativismo*), la adopción mantenida durante horas de posturas rígidas, inapropia-

das o extravagantes, y la ausencia total de respuestas verbales o motoras (*mutismo y estupor*). También puede incluir actividad motora sin finalidad, y excesiva sin causa aparente (excitación cata-tónica) aunque prevalece de forma clara en el síndrome de Down el subtipo de catatonía acinética. Otras características son los movimientos estereotipados repetidos, la mirada fija, las muecas, la musitación o el susurro, la ecolalia, la ralentización en la ingesta alimentaria, y la incontinencia de esfínteres.

Aunque puede acompañarse de la presencia de síntomas en la esfera afectiva y psicótica de forma variable, es un síndrome neuropsiquiátrico que se manifiesta típicamente con signos motores y tiene una respuesta característica a las benzodiazepinas y/o terapia electroconvulsiva.

Es importante recordar que, aunque la catatonía se ha asociado históricamente con la esquizofrenia, puede aparecer en el contexto de otros trastornos mentales, trastornos del neurodesarrollo y otras patologías médicas. No es de extrañar, por tanto, que pueda aparecer como elemento diferenciado dentro de un trastorno mental asociado al síndrome de Down como es el caso de la entidad RODSD. Su identificación precisa y concreta tiene un gran valor porque su tratamiento actual ofrece perspectivas un tanto más positivas que el resto de los síntomas asociados a la RODSD o regresiones que se manifiestan con otra caracterización clínica. Cabe especular que, cualquiera que sea la causa por la que aparece la RODSD en el síndrome de Down, puede hacerlo en forma de de diversas manifestaciones clínicas, una de las cuales es la catatónica y no poco frecuente. Insistiremos sobre ello en el siguiente capítulo.

En la actualidad, el DSM-5 incluye también la codificación de “catatonía no especificada”, que es una categoría útil cuando no se ha identificado un diagnóstico médico o neuropsiquiátrico subyacente. Por el momento, la última clasificación del DSM-5 no ha logrado enfatizar que puede ocurrir en todas las edades (incluso niños y adolescentes).





# HIPÓTESIS ETIOPATOGÉNICAS

---

## 1. APROXIMACIÓN GENERAL

La profunda y frecuentemente rápida perturbación que se observa en el estado anímico y el comportamiento del paciente con RODSD, tal como se ha descrito en los diversos trabajos, invita a pensar en la instauración de serios cambios en el sustrato biológico cerebral que conforma el terreno propio de las funciones afectadas; teniendo en cuenta, además, que este sustrato biológico ya se encuentra previamente aquejado por las consecuencias de la trisomía. Es de destacar, sin embargo, que si bien no se puede aportar en la actualidad dato alguno sobre su prevalencia, se trata de una entidad poco frecuente dentro de la patología que actualmente muestra la población con síndrome de Down. Y, por otra parte, cuadros parcialmente similares y de inicio abrupto aparecen también en adolescentes sin una patología biológica subyacente, al menos aparentemente, como puede ser el síndrome pediátrico neuropsiquiátrico de comienzo agudo (Gromark et al., 2019).

A la hora de abordar la etiología, es lógico que se barajen diversas hipótesis cuyo respectivo énfasis resida en la perspectiva desde la que se contemple. El marcado cambio en el comportamiento con su especial y bastante específica sintomatología permite considerarlo dentro del espectro de la enfermedad mental. Procede, pues, analizar las hipótesis neurobiológicas actualmente mejor aceptadas para explicar los cambios mentales y comportamentales, en combinación lógicamente con las realidades biológi-

cas propias de la trisomía 21. Es dentro de ese concreto terreno biológico subyacente —trisómico— desde el que habremos de considerar el modo en que los posibles factores desencadenantes pueden iniciar el proceso.

Destaca, en primer lugar, la singularidad del proceso; desconocemos su frecuencia y prevalencia pero afortunadamente parece ser escasa. Es ya un lugar común la afirmación de las marcadas diferencias cualitativas y cuantitativas entre los distintos individuos con síndrome de Down. Pero, con independencia de esa variedad interindividual, vamos conociendo más y mejor las consecuencias disruptivas que la trisomía ejerce sobre el modo en que el cerebro se organiza (Flórez y col., 2015). Las dificultades se inician ya en las células progenitoras y células madre e impactan sucesivamente sobre la neurogénesis y gliogénesis, el crecimiento dendrítico, la formación de espinas, el número y plasticidad de las sinapsis, para desembocar en una reducción de la conectividad tanto a nivel ultraestructural como en la formación de circuitos. Estamos, pues, ante un cerebro vulnerable con debilidades en su formación inicial que lógicamente repercuten a largo plazo sobre su proceso posterior de desarrollo y de maduración. Ciertos circuitos cerebrales, que de por sí disponen ya de menor capacidad de adaptación y de funcionalidad, se encuentran más desprotegidos frente a determinadas condiciones adversas (acontecimientos, disfunciones fisiológicas, ambiente), capaces de ponerles en mayor riesgo de descompensación funcional. Esa descompensación puede manifestarse en forma de deterioro mental, cognitivo, comportamental (Capone, 2020).

Entre las áreas cerebrales más constantemente afectadas en la trisomía 21 se encuentran el hipocampo y la corteza prefrontal con sus ricas y variadas conexiones y circuitos, gracias a los cuales dirigen funciones fundamentales en la cognición y en el comportamiento del ser humano que se expresan en el entramado de las funciones ejecutivas. La maduración y complejo desarrollo postnatal de la corteza prefrontal son más lentos en comparación con otros sistemas neurales del cerebro, como son los emocionales, y están pautados de forma crítica en el tiempo, a modo de ventanas, a lo largo de la infancia, la niñez y la adolescencia, gra-



cias a lo cual las iniciativas y reacciones, tanto cognitivas como emocionales, se desarrollan y adaptan bajo la influencia genética y la presión del ambiente (Caballero et al., 2016). Son periodos de alta vulnerabilidad, la cual lógicamente ha de ser tanto mayor cuanto más perturbado se encuentre el entramado neural que constituye su fundamento, como consecuencia del desequilibrio genético.

Comprender, interpretar y valorar la realidad de los acontecimientos; analizar conceptos abstractos; filtrar en su justa medida los estímulos sensoriales y emocionales: todas estas actividades son operaciones complejas en las que la corteza prefrontal interviene mediante el ejercicio de sucesivas etapas de entrenamiento, conforme se va desarrollando. Numerosos estudios han objetivado la frecuente precariedad de tales actividades en los niños y adolescentes con síndrome de Down (Flórez et al., 2015), razón por la cual se encuentran particularmente expuestos a disfunciones que, por una parte, son internamente experimentadas y sufridas, y por otra parte son expresadas y se hacen visibles.

Cabe pensar que en este marco cerebral caracterizado por el desequilibrio orgánico y funcional, sin duda muy distinto interindividualmente, los potenciales factores estresantes o estresores encuentran un terreno propicio para desencadenar respuestas anómalas. Tal contingencia se verá potenciada si concurren otros factores que condicionan desfavorablemente el terreno, y lo hacen más susceptible al desequilibrio. Y es ahí donde la singularidad, derivada de la trisomía en el síndrome de Down, deberá ser tenida en cuenta de manera especial. En consecuencia, analizaremos primero la potencialidad de posibles factores estresantes como elemento perturbador en la vida de niño y adolescente con síndrome de Down; posteriormente, describiremos el terreno biológico sobre el cual operan los elementos estresores. En función de estas realidades, avanzaremos nuestra hipótesis sobre la patogenia de esta concreta RODSD. Pero debe quedar clara, ante todo, la singularidad del proceso dentro de la población con síndrome de Down, que impide cualquier generalización simplificadora.

## 2. EL ESTRÉS EN LA PERSONA CON SÍNDROME DE DOWN

El estrés es consustancial con nuestra vida: deseos, impulsos, alicientes, temores, carencias, penas, dolor, sufrimiento... son estímulos que impactan y dejan su huella en nuestro cerebro; los percibe, los gestiona y reacciona. Buena parte de nuestra educación se va a implicar, de forma consciente o inconsciente, en aprender a resolverlos de la manera que considera más favorable posible. Estrés emocional puede significar una motivación que tira de nosotros para avanzar, para mejorar, o para afrontar una adversidad. Pero tiene un límite marcado por la posibilidad de que la tensión sea elevada o no podamos manejarla de manera adecuada y termine por perjudicarnos: es el momento en que el cerebro y otros órganos y sistemas de nuestro organismo lo acusan y se resienten. Hay ocasiones en que la intensidad del estrés emocional puede ser tal que una sola situación ligeramente demandante puede desbaratar seriamente la armonía mental del individuo; otras veces, son la continuidad y persistencia de los factores estresantes, aun siendo moderados, los que terminan por abrir la brecha en esa armonía mental. Y esa tensión emocional mantenida termina dando paso a una alteración en nuestra salud mental.

Por otra parte, la sensibilidad del cerebro ante el estrés varía mucho de un individuo a otro, de una situación a otra. Las circunstancias y consecuencias propias de la trisomía 21, ¿influyen en la sensibilidad del cerebro de las personas con síndrome de Down frente a las situaciones estresantes? Tales son las consideraciones que debemos analizar a la hora de ponderar la influencia del estrés en el síndrome de Down.

Es interesante observar que la hipertensión arterial no es frecuente en las personas con síndrome de Down. Cuando comparamos este descubrimiento con otras personas, frecuentemente su respuesta es: “probablemente se deba a que estos individuos no tienen estrés en sus vidas”. No es cierto. Nos guste o no, una persona con síndrome de Down sigue estando expuesta como un estigma ante la sociedad desde su nacimiento; para bien y para mal. Sus rasgos externos son inconfundibles y siguen provocan-

do en una parte de la sociedad, de inicio, un rechazo, aunque después sea atemperado cuando se llega a conocer la persona o la reflexión lleva a atemperar el sentimiento espontáneo. Pero la realidad es que muchos niños y adolescentes con síndrome de Down siguen preguntando: “¿Por qué me miran así?”. Desde que empiezan a comprender, se dan cuenta de que su presencia es cuestionada; y conforme progresan y comprenden cada vez mejor lo que ven y lo que leen, se dan cuenta de que gran parte de la sociedad rechaza y trata de eliminar su vida una vez concebida por todos los medios posibles. “¿Por qué no nos dejan nacer?”, se preguntan. Las personas con síndrome de Down no sólo tienen estrés en sus vidas, sino que además lo perciben en los demás, y con frecuencia les llega a afectar.

Sin ánimo de agotar las situaciones de la vida cotidiana que les pueden resultar estresantes, ya desde pequeños son “obligados” a realizar ejercicios y programas de estimulación que en principio no desean ejecutar porque están por encima de su hipotonía y de su fuerza motivadora. A hacer algunas cosas para las que no tienen ganas y que no entienden por qué han de hacerlas. A compartir su vida con otros niños a los que pueden no entender por completo o que arman un barullo que a veces los aturde. A participar durante todo el día en una actividad tras otra, con horarios extensos, empujados por motivaciones o expectativas desmesuradas, aunque bienintencionadas, de sus padres que les desborda. A ir a un colegio cuya actividad les puede llevar en ocasiones a esforzarse y superarse constantemente y en exceso, y en donde pueden sentirse postergados porque la atención hacia ellos es limitada y con sensación de fracaso; o degradados porque comprueban que sus compañeros les superan permanentemente. A vivir y formar parte de muchas realidades, que es posible que no puedan integrar en su totalidad.

Además, su discapacidad intelectual y sus dificultades en el lenguaje (especialmente a nivel expresivo) pueden limitar la habilidad de la persona para afrontar el estrés. Por consiguiente, hay momentos en que llegan a experimentar tanto estrés, si no más, como cualquiera de nosotros, con la diferencia de que ellos tienen menos habilidad para expresarlo y manejarlo.

La presencia del estrés en la vida de una persona generalmente no provoca una enfermedad mental, porque el apoyo adecuado, el saber apartarse de la situación, el participar en actividades que reducen la tensión emocional, y el hacer uso de adecuadas estrategias son medios que ayudan a evitar el desarrollo de una alteración. Sin embargo, se hace preciso reconocer el estrés, sus síntomas y manifestaciones, con la finalidad de desarrollar activamente esas estrategias que nos permitan afrontarlo y sobreponernos. Con toda seguridad, el individuo con síndrome de Down desde pequeño no identifica en toda su magnitud su propio estrés (si lo tiene), y tiene mermada su capacidad para verbalizar su malestar, algo que a veces “resuelve” con determinadas formas de conducta o reacciones emocionales. Pero no debemos minimizar el estrés en la vida de una persona, sólo porque ésta no verbalice sus preocupaciones. Es importante saber que puede estar experimentando estrés, y puede estar necesitando ayuda para desarrollar estrategias saludables con las que afrontarlo.

Entre los factores de estrés más frecuentes que pueden estar generando una enfermedad mental en estas personas se encuentran los siguientes (McGuire y Chicoine, 2010):

- Impotencia o indefensión aprendida,
- falta de oportunidades,
- falta de respeto,
- acontecimientos esperados, pero estresantes,
- acontecimientos inesperados y estresantes,
- pena, sufrimiento, duelo.

No es posible abordar aquí con detalle cada uno de estos factores, que hemos desarrollado en otro lugar (Flórez y Ortega, 2020). Nos limitaremos a introducir los conceptos más elementales.

a) *Impotencia o indefensión aprendida.* Uno de los desencadenantes específicos de enfermedad mental (y muy especialmente de los cuadros depresivos), es un estado que se denomina *indefensión aprendida*. Ésta se produce cuando un individuo ha experimentado un fracaso que le ha conducido a un sentimiento de futilidad y de desesperanza, y a una tendencia a darse por vencido

en futuras ocasiones. Por ejemplo, si un bebé o un niño llora continuamente sin que nadie reaccione, aprenderá al final que llorar no le sirve de nada, y dejará de hacerlo: se está dando por vencido. Ha aprendido a darse por vencido y ya no volverá a llorar ni siquiera en las nuevas ocasiones en que haya más posibilidades de que los demás reaccionen ante su llanto. Pero la sensación de fracaso no desaparece. Lo mismo sucede en los adolescentes con síndrome de Down que se sienten frustrados o infelices con su situación. Después de reiterados e infructuosos intentos por comunicar sus problemas, o porque éstos no son percibidos o tomados en serio, desarrollan un sentimiento de desesperanza y se dan por vencidos. No sólo renuncian a lograr ese cambio en particular, sino que además se retiran, adoptan conductas de resistencia aislamiento y/o negación, y puede instaurarse una apatía, e incluso un síndrome depresivo.

Cualquiera que vea que sus intentos por cambiar su entorno, o por influir en él, son ignorados, malinterpretados o desconocidos, puede sentirse frustrado. Si eso, además, ocurre con frecuencia, puede convertirse en el desencadenante de una alteración en la salud mental.

*b) Falta de oportunidades.* La falta de oportunidades puede resultar estresante, frustrante y mermar la autoestima. La oportunidad no es simplemente poder hacer algo, o hacer algo para llenar nuestro tiempo. Es un reto interesante que nos permite sentirnos motivados, creativos e ilusionados. Las tareas, actividades o empleos disponibles para adolescentes y adultos con síndrome de Down en ocasiones no cumplen estos requisitos, o tienen menos posibilidad de encontrar un empleo o de realizar tareas ocupacionales, por falta de recursos u otras razones.

La falta de oportunidades puede ser también un problema en el ámbito de la enseñanza. Como en los restantes campos, el primer paso consiste en reconocer que éste puede ser un entorno de estrés para el individuo; por ejemplo, cuando el profesor carece de los recursos o apoyo para su atención, o cuando se le exige al alumno más de lo debido si no se proporciona una adaptación adecuada de los contenidos. Algo tan positivo como la escola-

rización inclusiva se puede convertir en ocasiones en origen de frustraciones, un sufrimiento emocional o una fuente de estrés, por carencia de apoyos específicos, falta de preparación del profesorado, y/o la ausencia de un programa académico específico o por el exceso de “ruido”; o la existencia de un ritmo de clases y cambios sucesivos de materias y profesorado, pues las personas con síndrome de Down precisan en muchas ocasiones de un tiempo previo para adaptarse o prepararse al cambio, que le facilite dar por terminada una actividad concreta y asumir el cambio a otra diferente. Así mismo, a partir de ciertas edades, en el ámbito lúdico escolar, pueden verse como “los últimos”, los descalificados, o con los que no se cuenta para la participación en los juegos. Una vez que se ha identificado el problema, el individuo necesita que se le anime a continuar descubriendo y desarrollando las oportunidades que puedan optimizar su participación, su bienestar y adaptación a todos los niveles.

c) *Falta de respeto.* Otro factor estresante para las personas con síndrome de Down es el trato con las personas que no los respetan. Es estresante tratar con personas (tanto niños como adultos) que hacen comentarios despectivos sobre ellos, o les llaman por nombres hirientes, o practican diversas formas de acoso.

d) *Acontecimientos ‘esperados’, pero estresantes.* No cabe duda de que el entorno y el transcurso del tiempo presentarán situaciones que pueden ser estresantes. Algunos de los acontecimientos y su cronología son seguros, o al menos, previsibles, como la terminación de los estudios y la iniciación en el mundo del trabajo. Otros sucesos son menos predecibles. Una enfermedad, la muerte de un miembro de la familia, el divorcio de sus padres y otros acontecimientos de la vida, son todos sucesos relativamente inesperados.

Cuando una persona con síndrome de Down entra en la adolescencia y en la adultez, las diferencias entre su vida y las vidas de sus hermanos, o de sus compañeros no discapacitados, se vuelven más evidentes.

e) *Acontecimientos ‘inesperados’ y estresantes.* Muchos sucesos inesperados, como una muerte, una enfermedad, una sepa-

ración o divorcio de los padres, un cambio o contratiempo en el ámbito académico u ocupacional, conllevan un sentimiento de pérdida. Con cierta frecuencia y en especial a ciertas edades, la persona con síndrome de Down se enferma, o ha de ir a una consulta, o al dentista, o necesita una operación. Otras veces acude a visitar a un familiar o amigo enfermo. El divorcio tiene aspectos que son propios tanto de los acontecimientos esperados como de los inesperados.

f) *El duelo.* El proceso del duelo es algo muy personal. Los individuos lo elaboramos de formas muy diferentes pero existen algunas características comunes en las personas con síndrome de Down. En primer lugar, presentan con frecuencia un retraso en la respuesta de duelo. En segundo lugar, necesitan pasar este proceso a su manera y a su propio ritmo. Y en tercer lugar, sus vívidos recuerdos y su extraordinaria memoria suelen complicar el proceso. En algunas ocasiones, el duelo difícil o prolongado puede producir enfermedades mentales como los trastornos adaptativos o un síndrome depresivo.

g) *Recapitulación.* El hecho de que resaltemos aquí estas situaciones no significa que se hayan de ocultar o suprimir las conductas y actuaciones de la persona: su vida; lo hacemos para tener en consideración cuántas y cuán frecuentes son las circunstancias en que la persona con síndrome de Down, como cualquier otra, está expuesta a estímulos estresantes. Los asimilará mejor o peor en función de sus habilidades adaptativas, de los recursos a su alcance, de su capacidad para la expresión verbal y el desahogo con familiares y amigos, del acompañamiento asiduo por parte de las personas que la conocen, de la capacidad para adelantarse a prepararla convenientemente cuando sea posible.

Esta descripción pormenorizada de situaciones estresantes en el síndrome de Down no ha sido arbitraria. Está justificada por un doble motivo: a) La importancia que el cribado de agentes estresores adquiere en el proceso de diagnóstico de la RODSD (ver tabla 3). b) La frecuencia con que las instituciones, incluso las dedicadas a proteger y promover las actividades de las personas con síndrome de Down, olvidan la realidad de su discapacidad y pasan

por alto, en ocasiones con la mejor intención, situaciones y vivencias que con frecuencia les resultan angustiosas y dejan su huella en mayor o menor grado sobre un cerebro y una mente delicados. Resulta muy significativo el hecho de que la hiperestimulación ambiental, que en ratones normales consigue mejorar la memoria y el aprendizaje, en determinados ratones que sirven como modelo experimental de síndrome de Down (Ts65Dn) anuló su capacidad de aprendizaje y bloqueó su conducta (Martínez-Cué et al., 2002). Es bien conocida la capacidad que tiene la aplicación de elementos estresantes para inhibir los procesos de memoria y aprendizaje.

### 3. ESTRÉS, NEUROINFLAMACIÓN, REACCIÓN AUTOINMUNE

Por eso, nuestro siguiente paso va a ser analizar qué puede haber de especial en la biología cerebral del síndrome de Down, además de su peculiar alteración morfológica, que nos proporcione algún indicio para comprender esta singularidad. En el rastreo de posibilidades destacan los siguientes hechos: a) la relativa rapidez del inicio del proceso, en el que a veces, pero no siempre, parece haber un desafortunado acontecimiento desencadenante; b) la especial reactividad al estrés oxidativo y nitrosoactivo demostrable en el síndrome de Down, que conduce hacia la presencia de una encubierta situación neuroinflamatoria; c) la frecuencia relativa de fenómenos propios de una alteración de la inmunidad (procesos autoinmunes); d) la presencia plenamente demostrada de procesos neuroinflamatorios que subyacen o acompañan a diversos cuadros mentales.

#### 3.1. El estado inflamatorio en el síndrome de Down

A nivel celular y molecular, las personas con síndrome de Down muestran claros signos de presencia de un estado inflamatorio, aunque no se objetive infección alguna, a juzgar por la activación de la microglía (ver más adelante) y del consiguiente incremento en sus niveles de citocinas y quimiocinas de carácter inflamatorio (Zhang et al., 2017; Sullivan et al., 2017); igualmente se aprecian modificaciones en los diversos tipos de células inmunes que apun-



tan a la existencia de estados celulares pro-inflamatorios (Araya et al., 2019; Bloemers et al., 2010a). Es bien conocida también en esta población, por su repercusión clínica, una respuesta disminuida a las infecciones virales y bacterianas respiratorias que exigen mayores índices de hospitalización y ocasionan mayores tasas de morbi-mortalidad (Bloemers et al., 2010b; Beckhaus y Castro-Rodríguez, 2018).

La causa puede residir en la sobreexpresión de unos genes presentes en el cromosoma 21 como son *a*) el gen de la superóxido dismutasa SOD-1, que promueve el estrés oxidativo por exceso de radicales libres de oxígeno, y *b*) los genes de cuatro de los seis receptores de interferones (IFN): IFNAR1, IFNAR2, IFNGR2 y el IL10RB que sirve como subunidad receptorial para los dos IFN tipo III y las citocinas IL-10, IL-22 e IL-26. Son numerosos los datos que evidencian hiperactividad en la señalización de IFN en el síndrome de Down, objetivada en múltiples tipos de células, tanto inmunes como no inmunes, incluidas las del sistema nervioso central (Araya et al., 2019; Waugh et al., 2019; Espinosa, 2020). En efecto, las personas con síndrome de Down muestran niveles significativamente más altos de citocinas clave como son la proteína C reactiva (PCR), IL-6, IL-2, TNF $\alpha$ , IP-10, IL-10, IL-17 y MCP-1 (Sullivan et al., 2017; Araya et al., 2019; Powers et al., 2019), como si hubiese una tendencia a un estado pro-inflamatorio crónico. Las citocinas afectan a la proliferación neuronal, su maduración y su incorporación a los correspondientes circuitos. En definitiva, el estado previo neuroinflamatorio favorece la vulnerabilidad a otros elementos potencialmente lesivos (Rueda et al., 2018).

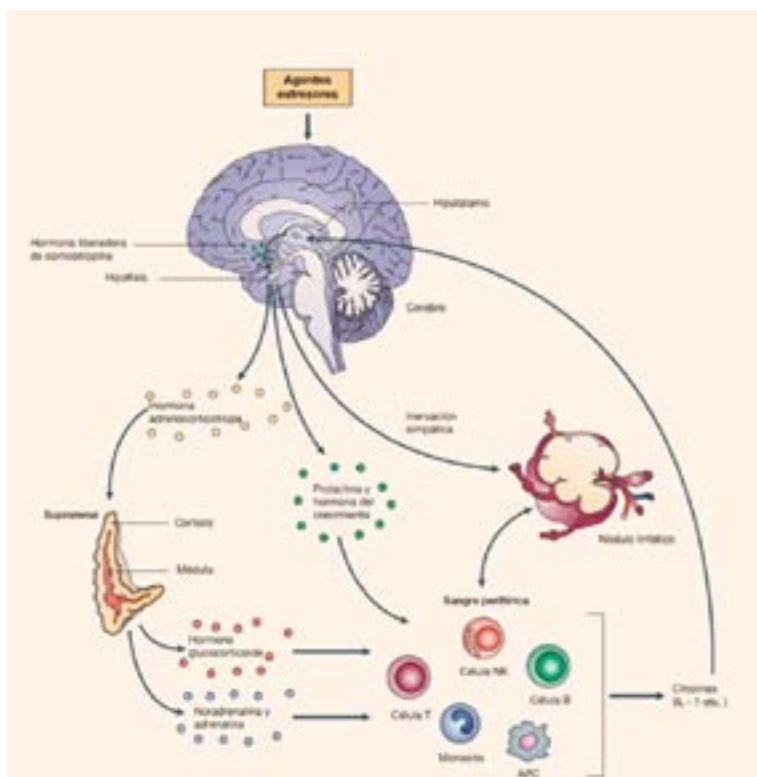
### 3.2. Relación estrés - neuroinflamación

En definitiva, pues, nos encontramos ante un terreno cerebral hipersensible a estímulos capaces de iniciar una respuesta al estrés que va estar sobredimensionada y que provoque, en consecuencia, una respuesta neuroinflamatoria. Es aquí donde no podemos soslayar la posible relación entre los factores estresantes en la vida de la persona con síndrome de Down, antes explicados, la tendencia a un estado neuroinflamatorio indefinido en el tiempo, y los patrones

cognitivos y conductuales observados y documentados en el desarrollo de la RODSD. Numerosos estudios experimentales y clínicos han demostrado la capacidad que tienen los estímulos estresantes de originar una reacción neuroinflamatoria que se aprecia en diversas áreas cerebrales, entre las que predominan la corteza prefrontal y el hipocampo. Es motivo de activa investigación la influencia que tales reacciones neuroinflamatorias ejercen como causa de las modificaciones neuromorfológicas y neuroquímicas que fundamentan la aparición y mantenimiento de diversos trastornos mentales (Toups, 2018; Liu et al., 2019; puede verse la importante contribución española, básica y clínica, en Salagre et al., 2019)

Es bien conocido que la respuesta fisiológica al estrés, propia del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (HPA), se encuentra alterada en ciertas formas de depresión y en muchas ocasiones mejora con el tratamiento con antidepresivos. Igualmente es conocida la influencia que el estrés ejerce sobre la respuesta inmune. Por eso se estudia con creciente atención la profunda interrelación que existe entre el sistema nervioso central, el sistema endocrino, la barrera intestinal, y la respuesta inmuno-inflamatoria.

Los diversos factores estresantes actúan sobre el cerebro en donde inician una respuesta hormonal que comienza en el hipotálamo cerebral donde se segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH o CRF); ésta actúa sobre la hipófisis anterior para segregar la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual finalmente estimula la producción de las hormonas de la corteza suprarrenal, especialmente el cortisol. Adicionalmente, los estresores promueven la secreción de prolactina y hormona del crecimiento, y, a través del sistema nervioso vegetativo, la activación de la médula suprarrenal de donde son segregadas la adrenalina y noradrenalina (fig. 1). ¿En qué grado el exceso de acción estresante (sea por intensidad o por duración) ocasiona una respuesta exagerada en la secreción de todas estas hormonas? ¿En qué grado la hiperactividad de estas hormonas influye en la disregulación de los componentes de la respuesta inmune? ¿En qué grado todo ello termina por abonar el terreno cerebral sobre el que surja un síndrome depresivo? ¿En qué grado todo ello se puede ver facilitado, además, por las condiciones fisiológicas y psicológicas propias del síndrome de Down?



**Fig. 1. Modulación de la respuesta hormonal al estrés por parte del sistema nervioso central** (Tomada de Glaser y Kiecolt-Glaser, 2005)

De entrada hay que afirmar que la respuesta al estrés, promovida desde el eje HPA, es una respuesta fisiológica y útil que dota al organismo de un mecanismo de defensa: activa determinadas vías metabólicas, inmunológicas y conductuales que permiten al individuo afrontar los problemas físicos y psicológicos que le acechan. El problema surge cuando esta respuesta al estrés es excesiva en intensidad o en duración, y lo que son acciones fisiológicas de las diversas hormonas implicadas se convierten en acciones suprafisiológicas, que pueden llegar a ser peligrosas. Incluso puede ocurrir que algunos de los elementos activados sean capaces de

volver a estimular y reiniciar el mecanismo de respuesta, dando lugar a un proceso de sobre-estimulación mantenida.

La acción de la CRH, activada por el agente estresor, no se limita a estimular la secreción de ACTH. Para empezar, la CRH es sintetizada mayoritariamente en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que proyecta a la eminencia media, pero también es producida por numerosas neuronas de otros núcleos hipotalámicos, corteza cerebral, núcleo amigdalino central, núcleo del lecho de la estría terminal, sustancia innominada, diversas regiones del hipocampo, *septum* y muy diversos núcleos del tronco cerebral incluidos el *locus coeruleus*, la sustancia gris periventricular, el núcleo parabraquial y el núcleo del tracto solitario. La extensa distribución de la CRH y su lógica asociación con la secreción de ACTH a la que estimula explican el importante papel que el sistema CRF cerebral desempeña en los estados de adaptación al estrés, el aprendizaje y la memoria (Flórez y Pazos, 2014). En efecto, los estímulos estresantes provocan la estimulación del sistema CRF y la liberación de este neuropéptido a nivel hipotalámico con el consiguiente aumento de ACTH y de hormonas esteroideas. Pero, al mismo tiempo, aumenta la actividad en otros grupos neuronales CRF, cuya función ya no es incrementar la secreción de ACTH sino activar determinados núcleos cerebrales que contribuyen a formar la respuesta al estímulo estresor: aumento de actividad simpática e incremento del estado de vigilia (mediante la activación del *locus coeruleus* y su sistema difuso de activación), inhibición de la ingesta alimentaria y de la actividad psicomotora, interrupción de conductas interactivas o aumento de la conducta de evitación que indican cierto estado de ansiedad o de conflicto. El exceso de la acción CRH y del cortisol en el cerebro, tal como la vemos en el estrés prolongado, entorpece o reduce la neurogénesis y facilita la apoptosis neuronal, lo que puede explicar la reducción del volumen del hipocampo.

Pero, además de su acción cerebral, la CRH actúa periféricamente sobre sus receptores situados en células implicadas en la respuesta inmunitaria: linfocitos T, monocitos y macrófagos en los que favorece la producción de la IL-1. La consiguiente producción de quimiocinas y citocinas va a influir sobre el propio cerebro.

La secreción de cortisol en la corteza suprarrenal, activada por la ACTH, aumenta considerablemente en respuesta al estrés. El cortisol actúa en los tejidos periféricos a través de sus receptores. Pero estos receptores se encuentran también ampliamente distribuidos en el cerebro por lo que no nos puede sorprender que su acción se manifieste también en el sistema nervioso central. Fisiológicamente, el cortisol inhibe la secreción de ACTH y, de este modo, autorregula su producción. El estrés físico o psicológico eleva los niveles de cortisol, y este exceso de cortisol provoca síntomas visibles: disfunción del eje HPA con lo que ya no regula bien la secreción y aparece una persistente estimulación de la secreción de cortisol, reacciones depresivas, disminución de la proliferación neuronal, reducción del volumen del hipocampo (ya descrito en la depresión). No es de extrañar que en la enfermedad de Cushing, definida por la secreción excesiva de cortisol, aparezcan síntomas depresivos y reducción del volumen del hipocampo.

Son también marcados los efectos del cortisol sobre diversas células de la reacción inflamatoria e inmunológica (linfocitos T y B, neutrófilos, monocitos y macrófagos). Es bien conocida la acción antiinflamatoria e inmunodepresora del cortisol y sus congéneres, promoviendo la actividad de citocinas y factores antiinflamatorios y reduciendo la de los proinflamatorios. Pero esta acción, que terapéuticamente es tan ampliamente utilizada, puede resultar en un perjuicio ya que, al ocultar signos inflamatorios y reducir los recursos contra la inflamación, se facilita la introducción y extensión de infecciones.

Como vemos, del conjunto de efectos provocados por las hormonas asociadas al estrés sobre las células inmunitarias, aparece una modificación en la regulación de secreción de citocinas, siendo como resultante un aumento en la producción de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ . Pero la IL-1 puede, a su vez, incrementar más la producción de CRH, e IL-6 promueve la síntesis de la PCR en el hígado. No deja de ser significativo que los factores estresantes que sabemos que influyen en la inducción y mantenimiento de la depresión, son capaces de modificar y alterar los mecanismos de la inmunidad y la inflamación (Maes, 2011). En la neuroinflamación actúan fundamentalmente los astrocitos y la microglía, células que

liberan abundantes citocinas inflamatorias y, además, debilitan la función de la barrera hematoencefálica y probablemente también la barrera intestinal.

La cuestión es saber si se trata de una simple coincidencia, o si hay una relación más estrecha entre estos procesos. Con otras palabras, en qué grado los factores estresantes, a través de sus modificaciones sobre los mecanismos inmunitarios, son capaces de iniciar y/o mantener ciertos trastornos mentales (Al-Diwani et al., 2017). O, lo que es lo mismo, en qué grado la disregulación inmunológica interviene en la patogenia de dichos trastornos. El incremento en la producción de citocinas inducido por los factores estresantes provoca modificaciones en la microglía de la corteza cerebral, lo que a su vez determina la presencia de cambios estructurales y funcionales en el cerebro con las consiguientes consecuencias.

La **microglía** del sistema nervioso central adquiere un papel principal por cuanto se trata de células mieloides que ofrecen la principal forma de la respuesta inmune neural adaptativa. Son células que modulan la función neural no sólo durante una respuesta inflamatoria sino en la formación de brotes sinápticos durante el desarrollo. Vigilan el estado funcional de las sinapsis, influyen sobre los cambios neuroplásticos mediante la remodelación de los espacios extracelulares e incluso eliminan elementos sinápticos por fagocitosis. En respuesta a los estímulos lesivos incrementan su proliferación y reclutan monocitos de la sangre periférica. Su estructura se caracteriza por la presencia de múltiples ramificaciones. Ante un estímulo potencialmente lesivo, estas ramificaciones se retraen y el cuerpo celular aumenta de tamaño (forma ameboide). En estados de inflamación crónica, se suma una hipertrofia de ramificaciones. Todos estos cambios se aprecian no sólo en respuesta a los clásicos estímulos inflamatorios, como puede ser una infección, sino también en respuesta a estímulos estresantes.

Numerosos estudios realizados en modelos animales demuestran que diversas modalidades de estrés psicosocial, aplicadas a cualquier edad (e incluso a madres gestantes), provocan incrementos de la actividad microglial en el hipocampo, corteza pre-

frontal y otras áreas cerebrales (núcleo accumbens, amígdala). El estrés aplicado en las primeras etapas de la vida actúa sobre la actividad de la microglía de forma condicionante (fig 2), de modo que posteriores estímulos estresores pueden provocar una respuesta microglial potenciada, capaz de modificar la microestructura y funcionalidad de circuitos y sistemas corticales como base del trastorno mental (Calcia et al., 2016).

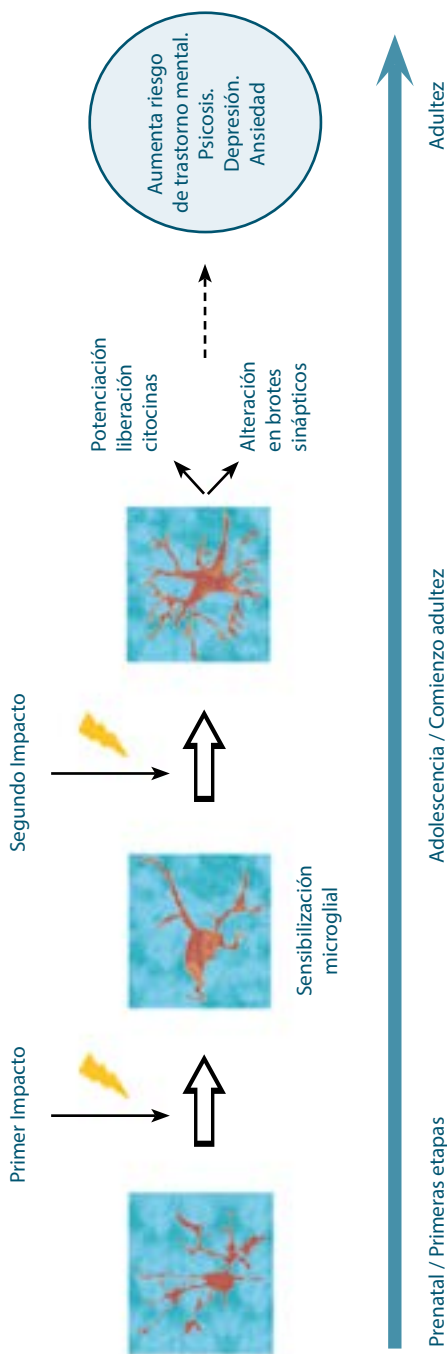
Como ya se ha mencionado, tanto la actividad del CRF como la de la ACTH son incrementadas en respuesta a los estímulos del estrés. El hipocampo y la corteza prefrontal son áreas ricas en receptores glucocorticoides, por lo que son especialmente sensibles a este aumento de esteroides, los cuales van a influir directamente sobre la microglía. También la hiperactividad simpática provocada por el estrés, y la consiguiente liberación de adrenalina y noradrenalina, favorece la actividad microglial.

Cada persona tiene su *umbral o índice de vulnerabilidad* que viene definido por su propia constitución, su genética y su respuesta a influencias epigenéticas. La acción de carácter inflamatorio / inmunitario, desencadenada por los agentes estresores, influirá en la proporción que le permita el umbral de vulnerabilidad. Son esos procesos los que, en último término, acaban por alterar el equilibrio entre los sistemas neuroquímicos del cerebro (noradrenérgico, serotoninérgico, glutamatérgico, dopaminérgico, gabérgico) (Miller y Raison, 2016).

De todo lo expuesto parece inevitable concluir que el factor estrés en el síndrome de Down juega un papel importante, aunque no único, en la iniciación y manifestación de esta especial forma de regresión en la trisomía 21.

## 4. LA AUTOINMUNIDAD

Otros datos biológicos obtenidos de los pacientes con síndrome de Down que sufren una RODSD indican la frecuente presencia de autoanticuerpos de origen neural (Miles et al., 2019). Esto invita a incluir un nuevo factor de disregulación: el autoinmune. Se conoce desde hace tiempo la mayor prevalencia de ciertas enfer-



*Fig. 2. El primer impacto o exposición de carácter estresante en las primeras etapas de la vida (incluida la prenatal) puede actuar como factor sensibilizador de la microglía en el sistema nervioso central, de modo que posteriores impactos estresores, en la adolescencia o en la adultez, provoquen respuestas microgliales que lleven a incrementar el riesgo de enfermedad mental. (Según Calcia et al., 2016).*



medades autoinmunes en la población con síndrome de Down que en el resto: diversas formas de afectación tiroidea, enfermedad celiaca, alopecia, subtipo de diabetes tipo I, artritis juvenil idiopática, vitiligo (Bull, 2020). Diversos estudios indican la presencia inconstante pero relativamente frecuente de autoanticuerpos en las personas con síndrome de Down, como son los anticuerpos antinucleares, anticuerpos antimicrosomales, anticuerpos estriatales, anticuerpos antiperoxidasa y anticuerpos antitransglutaminasa tisular (Prasher, 2002). Los estudios proteómicos han identificado el aumentado de varias citocinas proinflamatorias y un aumento en el consumo del complemento (Sullivan et al., 2017). También aparecen en algunos pacientes que muestran la RODSD, especialmente los anticuerpos antitioperoxidasa. Su presencia puede que no sea determinante pero la disfunción autoinmune acrecienta el riesgo que supone la existencia del componente neuroinflamatorio como factores predisponentes a la aparición de esta particular forma de regresión.

Sigue siendo un enigma la contribución —si es que la tiene— de las apneas obstructivas del sueño (AOS) a la patogenia de la depresión y, en nuestro caso, de la RODSD. Es muy notable la frecuencia con que la AOS acompaña como comorbilidad en los niños y adolescentes con síndrome de Down diagnosticados de depresión mayor (Capone et al., 2013).

## 5. EL COMPONENTE CATATÓNICO

La presencia innegable, en mayor o menor grado, de la sintomatología catatónica en la RODSD, y una cierta respuesta positiva a la terapéutica actualmente recomendada basada en benzodiazepinas, induce a aproximarnos a los componentes patogénicos que puedan estar implicados. Ya se ha indicado que una de las consecuencias de la posible actividad neuroinflamatoria y autoinmune es el trastorno del equilibrio de la red neuroquímica en determinados núcleos y sistemas cerebrales. La íntima naturaleza de estos trastornos es desconocida y su expresión concreta en términos de transmisión neuroquímica parece imprevisible al menos por el momento. En el caso de la catatonía, se ha propuesto que su

fisio-patogenia viene determinada, en parte, por desorganización de los sistemas gabaérgicos, glutamatérgicos y dopaminérgicos. En lo que se refiere a los sistemas gabaérgicos, aparece una reducción en la actividad de los mismos que regulan la función de los ganglios basales, tan decisivos en la modulación de la compleja actividad motora voluntaria e involuntaria (Northoff, 2002; Rasmussen et al., 2016). Ello explicaría la acción beneficiosa de las benzodiazepinas que, al activar de forma neuromoduladora los receptores GABA-A, sustituyen o complementan la pérdida de la acción de los sistemas GABA. Los estudios de neuroimagen funcionales han demostrado que la catatonía está asociada a una alteración en la actividad de las regiones corticales orbitofrontal, prefrontal, parietal y motora, lo que sugiere que estas estructuras corticales pueden jugar también un papel en la fisiopatología. De hecho, hay una disminución de la fijación de GABA-A en estas regiones corticales de los pacientes con catatonía, y los síntomas motores y afectivos guardan correlación con la intensidad de estas anomalías en la neurotransmisión del GABA, alteraciones que en muchas ocasiones se normalizan tras el tratamiento con una benzodiazepina.

Se ha propuesto también la presencia de hiperactividad de los sistemas excitadores relacionados con el glutamato que influyen sobre los ganglios basales, lo que explicaría la acción beneficiosa demostrada por ciertos productos antiglutamato en el tratamiento sintomático de la catatonía, que completa la acción de las benzodiazepinas (V. Tratamiento). En cuanto a la actividad dopaminérgica, se supone que hay una disminución de la misma (claramente manifestada en el extrapiramidalismo tan próximo en ciertos aspectos a la sintomatología catatónica), lo que explicaría el agravamiento provocado por los antipsicóticos a excepción de la clozapina.

Profundizando aún más, estas hipótesis consideran que parte de los mecanismos que subyacen a la catatonía son una acción resultante de combinaciones variables que incluyen: una hipoactividad del ácido gamma-aminobutírico en los receptores GABA-A; una hipoactividad de la dopamina en el receptor D2; una hiperactividad de serotonina en el receptor 5-HT1A con hi-

poactividad en el receptor 5-HT<sub>2A</sub> y una hiperfunción glutamatergica fronto-estriatal.

El estudio de Miles et al (2019) muestra también la fuerte presencia de enfermedades autoinmunes en su grupo de pacientes con catatonía y el aumento de anticuerpos circulantes dirigidos contra antígenos cerebrales. Este hecho subraya, una vez más, la posibilidad de que una autoinmunidad desregulada en el síndrome de Down pueda contribuir a la alteración del equilibrio entre los diversos sistemas neuroquímicos y de neurotransmisión que ha de regir la conducta.

Conviene señalar, tal y como lo hacen referentes internacionales en este campo (Miles et al., 2019), que, a diferencia de lo que sucede en muchas ocasiones con los cuadros catatónicos de otros grupos poblacionales, la catatonía en el síndrome de Down a veces cursa con una tendencia a la cronicidad y, por lo tanto, va a exigir en ocasiones un tratamiento sostenido en el tiempo para mantener la recuperación.

## 6. CONCLUSIÓN

En la base de la forma de regresión catatónica que puede aparecer en una etapa concreta de la persona con síndrome de Down, concurren varios elementos cuya confluencia invita a considerarlos como posibles agentes patogénicos. Sugerimos los siguientes: a) la presencia de una disfuncionalidad en la estructura y organización de circuitos cerebrales íntimamente relacionados con la corteza prefrontal y otras áreas como son el hipocampo y los ganglios basales ; b) su desarrollo y madurez van a estar marcados por la secuencia anómala de ventanas madurativas propias de las etapas tardías de la niñez y de la adolescencia; c) un terreno señalado por la hiperactividad de agentes que propician un estado de neuroinflamación molecular semiculto; d) la vulnerabilidad frente a agentes estresores vitales que puede desencadenar una alteración psiquiátrica asociada a una exacerbación en la liberación de citocinas pro-inflamatorias, un proceso desorganizado que se retroalimenta; e) la influencia negativa que

## Hipótesis etiopatogénicas

un posible factor autoinmunitario puede introducir en todo ese proceso.

Todo este conjunto de factores condiciona la expresión final en un determinado individuo con síndrome de Down, especialmente susceptible por su particular condición genética. Es decir, la RODSD se manifestará de forma individualizada con la presencia de una serie de síntomas comunes y de otros propios, que suelen incluir características de un cuadro psiquiátrico que marcan la gravedad o el pronóstico de la evolución.



## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

---

Como bien se sabe, el síndrome de Down es la condición cromosómica más común asociada con discapacidad intelectual. Su prevalencia es de 1 de cada 800 nacimientos aproximadamente en todo el mundo (Bull, 2020), y puede cursar con una variedad de alteraciones clínicas o diagnósticos concomitantes.

Esa diversidad de posibles comorbilidades que pueden aparecer tanto a nivel somático como mental, hacen que el diagnóstico diferencial de un posible caso de regresión sea una tarea compleja por varios motivos.

Hasta ahora, estamos denominando a esos episodios regresivos como de origen desconocido, porque carecemos por el momento de pleno conocimiento de su filiación (y de otros aspectos). Pero nos encontramos ante una entidad que va cobrando forma a nivel clínico, y que empieza a ofrecer pistas susceptibles de profundizar en su seguimiento y estudio, sobre su posible etiopatogenia, tal como hemos explicado en el capítulo anterior. Pero no podemos negar que nos encontramos todavía inseguros en lo que respecta a una entidad que merece mayor evidencia y solidez en toda su magnitud.

Todo el desarrollo llevado a cabo por distintos grupos de investigación clínica, expuesto anteriormente, y teniendo en consideración la literatura científica de que disponemos hasta el momento, nos permite concretar una serie de puntos clave a tener en cuenta en relación al diagnóstico diferencial que

debemos plantearnos ante un caso con síntomas de regresión (Rosso et al., 2020).

1. Siempre, y como primer paso, hay que **descartar una enfermedad orgánica** subyacente o alteraciones en pruebas médicas complementarias, que puedan justificar como factor etiológico un cuadro clínico de estas características. Concretamente:

- Errores innatos del metabolismo y otros trastornos genéticos (Rett, X-frágil)
- Alteraciones tiroideas
- Trastornos autoinmunes, como por ejemplo la celiaquía o artritis idiopática
- Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño
- Crisis comiciales o enfermedades epilépticas
- Procesos infecciosos, como los derivados del estreptococo beta hemolítico del grupo A (aunque no los únicos).
- Déficits neurosensoriales de novo o ya establecidos
- Anemia u otras alteraciones del hemograma
- Procesos hemato-oncológicos.
- Déficits vitamínicos o hipofolemia.
- Dolor crónico subyacente a alguna alteración o malformación a nivel músculo-esquelético
- Deterioro cognitivo compatible con demencia tipo Alzheimer de inicio precoz, altamente infrecuente en menores de 40 años).

2. Tras descartar en la medida de lo posible una enfermedad o alteración médica subyacente como causa o factor precipitante de un episodio de regresión, corresponde llevar a cabo una **valoración psiquiátrica exhaustiva** de la propia persona, junto con entrevistas a su entorno más cercano (familiar, académico, ocupacional), con la intención de detectar posibles factores psicosociales, que puedan estar interfiriendo en el individuo de forma negativa. Así mismo, es conveniente conocer los antecedentes psiquiátricos de los familiares del paciente.

- La exploración psiquiátrica ha de incluir una evaluación en profundidad del estado mental de la persona que abarque:
  - Nivel de consciencia o de alerta
  - Orientación en espacio, tiempo y persona
  - Grado de colaboración que ofrece
  - Atención
  - Memoria
  - Aspecto físico
  - Conducta
  - Lenguaje y comunicación
  - Estado anímico y esfera afectiva
  - Capacidad hedónica y volitiva
  - Cambios en la funcionalidad cotidiana
  - Patrón de sueño (mediante polisomnografía, si es posible) y de alimentación
  - Pensamiento y cognición
  - Sensopercepción
  - Alteraciones psicomotrices
  - Juicio de realidad

Conviene tener presente que los aspectos psicopatológicos detectados tras esta exploración mental se deben valorar de forma individualizada para cada sujeto, teniendo en cuenta su estado de salud mental premórbido, rasgos caracteriales y nivel cognitivo previos.

- Las entrevistas al entorno más cercano del paciente deben valorar: cambios que hayan podido tener lugar en distintos ámbitos vitales y la posible existencia de factores adversos o estresantes. Conviene igualmente profundizar en el trato y manejo que se está haciendo en la persona con síntomas de regresión, en el ámbito familiar, académico y ocupacional.

- Como base para incorporar el cuadro dentro de la definición de RODSD, propuesta en este documento (Santoro et al., 2020), será recomendable atender a los datos propuestos en la tabla 4.

En la mayoría de los casos, el diagnóstico va a suponer un especial desafío por las dificultades intrínsecas en la exploración psicopatológica que ofrecen las personas con discapacidad intelectual. Probablemente, un punto clave va a ser la consideración de la aparición de un posible estado emocional alterado en distinto grado (o no), tras la incidencia de un cambio vital relevante o factores estresantes, llegando a desarrollar en ocasiones, un trastorno mental propiamente dicho. También es importante subrayar, que aun identificando una posible causa médica subyacente, puede ser conveniente en muchos casos explorar también la presencia de un trastorno mental concomitante. Por ejemplo, no en pocas ocasiones es preciso abordar un síndrome depresivo secundario a alteraciones tiroideas o anemia, además de la corrección terapéutica propia que precise el diagnóstico médico.

A continuación se detallan los diagnósticos psiquiátricos y neurológicos susceptibles de ser tenidos en cuenta en este tipo de casos, como diagnósticos diferenciales de diversas entidades que puedan cursar con un retroceso en la funcionalidad cotidiana y habilidades previamente adquiridas en personas con síndrome de Down:

- Trastorno adaptativo con sintomatología ansioso-depresiva, asociado o no a alteraciones del comportamiento
- Trastorno de Ansiedad Generalizada
- Trastorno Depresivo
- Reacción de duelo
- Trastorno Obsesivo Compulsivo
- Trastorno del control de impulsos con conductas oposicionistas-negativistas
- Psicosis
- Deterioro cognitivo compatible con demencia tipo Alzheimer



Como se puede observar en el desarrollo de este apartado, son muchas las posibilidades diagnósticas médicas y psiquiátricas que podrían dar lugar a una regresión en personas con síndrome Down. Todo ello destaca la importancia de un estudio amplio y exhaustivo del paciente, pues cuanto mayor sea la posibilidad de detección de causas o elementos precipitantes, mayor será la probabilidad de éxito terapéutico.





## TRATAMIENTO

---

La regresión es una situación particularmente grave y aguda, que suele requerir una atención psiquiátrica precoz, una vez descartada la presencia de una causa médica subyacente tratable. Incluso, bajo el supuesto de haber detectado un posible factor médico precipitante, en no pocos casos será necesaria una intervención psiquiátrica y/o psicológica. Como se ha comentado en el capítulo previo, por ejemplo, un estado de hipotiroidismo puede cursar con un síndrome depresivo, que además de requerir una corrección de los niveles de hormonas tiroideas, precise de un tratamiento específico psiquiátrico concomitante. La literatura nos ofrece algún caso (anecdótico) en que se apreció una recuperación espontánea aunque muy lenta.

Los resultados del tratamiento psiquiátrico en los episodios de regresión, ya sea con origen identificado o desconocido, a día de hoy son todavía inciertos, sobre todo en el segundo supuesto de casos. La respuesta puede ser tórpida y lenta. Antes de la prescripción de un tratamiento, es conveniente que quede establecida una formulación de objetivos, relacionada e individualizada a cada cuadro sintomático de regresión en cuestión, que permita evaluar los resultados.

En la actualidad, la elección del fármaco es una cuestión de difícil respuesta. Quizá no podemos señalar una carencia absoluta de evidencia científica o de literatura médica al respecto, pero por el momento esta es escasa, y existe todavía en la comunidad científica ciertas lagunas que impiden hacer recomendaciones de

moléculas concretas para tratar todos los casos de episodios regresivos. La revisión de la literatura científica nos muestra que la mayoría de las personas con RODSD recibe varios tipos de medicación psicofarmacológica (y de otros grupos de fármacos), simultáneamente o de forma consecutiva, atendiendo sobre todo al tipo de síntomas que predomine: depresivo, psicótico, catatónico, con alteraciones marcadas de los biorritmos etc. (Mircher et al., 2017; Rosso et al., 2020). A ello ha de añadirse la posibilidad de intervención psicoterapéutica en algunos de los casos, o de la aplicación de terapia electro-convulsiva, cuando el abordaje farmacológico no ofrece un control destacable de los síntomas o en los casos en que un estado de gravedad franca pueda generar un compromiso vital. Detallamos a continuación los tratamientos con psicofármacos que han sido más frecuentemente utilizados. Sus características y formas de aplicación quedan descritas en otro lugar (Garvía y Flórez, 2018; Ortega y Flórez, 2020).

### 1. BENZODIAZEPINAS

La benzodiazepina utilizada fundamentalmente es el lorazepam, aunque circunstancialmente se puede recurrir a otras. Las dosis han de ser medias-altas, con la finalidad de disminuir la ansiedad, regular posibles alteraciones del sueño, o como pauta de uso puntual para episodios de alteraciones de conducta relevantes, y para la catatonía (Ghaziuddin et al., 2015; Akahoshi et al., 2012; Jacobs et al., 2016; Miles et al., 2019).

Merece una mención aparte la relevancia que tiene este grupo farmacológico en el tratamiento de las regresiones catatónicas. En esos casos, y según la evidencia de que disponemos hasta el momento y la observación directa de la evolución clínica de estos cuadros, es el tratamiento de elección.

Conviene matizar que los pacientes que cursan con un componente catatónico manifiesto, van a requerir con altas probabilidades la prescripción de moléculas benzodiazepínicas a dosis altas, superiores a las empleadas habitualmente en la ansiedad, o alteraciones de conducta. La más recomendada y utilizada es

también el lorazepam, principalmente con administración por vía oral aunque también se ha empleado más recientemente en pauta intravenosa, reportándose buenos resultados en muchos de los casos. Los trabajos publicados hasta el momento señalan una posología para este tipo de casos de entre 6 y 12-15 miligramos al día de lorazepam. Es importante aclarar que también en estos casos, como con el uso de cualquier benzodiazepina en otros diagnósticos psiquiátricos, precisa de una titulación progresiva al alza del fármaco, con un ritmo marcado por la evolución y la tolerancia.

Aunque a priori parecen dosis elevadas, y realmente lo son, tanto para personas con síndrome de Down como para las que no tienen esta condición genética, llama la atención, si de verdad hay una catatonía, el bajo índice de efectos secundarios que serían esperables a esa posología, y que con mayor probabilidad aparecerían si no estuviera presente el componente motor catatónico acinético. Al respecto consideramos como una probable explicación (entre otras), que la alteración existente en los cuadros catatónicos a nivel del sistema gabaérgico es muy marcada, o lo que es lo mismo, existe un descenso manifiesto de la actividad en las neuronas gabaérgicas, y por tanto, en las funciones de inhibición de las que son responsables. Es posible por lo tanto, que a mayor descenso y alteración de la funcionalidad del sistema gabaérgico, haya mayor necesidad de moléculas benzodiazepínicas, y menor existencia de secundarismos, ya que es más difícil que exista una cantidad sobrante del fármaco sin unión al receptor GABA correspondiente, que origine la aparición de esos clásicos efectos adversos en este grupo.

La existencia de un síndrome de apnea-hipopnea del sueño, no desdeñable por su probabilidad de presentación en el síndrome de Down, nos lleva a señalar la contraindicación relativa que puede existir con el uso de benzodiazepinas nocturnas. En estos casos, una opción posible a tener en cuenta es la prescripción de hipnóticos no benzodiazepínicos (zolpidem), o el uso concomitante de CPAP en caso de que sea preciso mantener las clásicas benzodiazepinas, con el conveniente ajuste del flujo de oxígeno si fuera necesario, en los pacientes que ya fueran receptores de este tipo de terapia.

## 2. INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA

Cuando su prescripción está justificada, los más recomendados en la actualidad son la paroxetina, fluoxetina, citalopram, escitalopram y sertralina. Todas estas moléculas pueden ofrecer un efecto antidepressivo, ansiolítico, así como un efecto positivo sobre síntomas obsesivo-compulsivos, y ejercer un impacto neuroprotector frente al estrés crónico o mantenido. La fluoxetina ha sido también documentada en la literatura como molécula susceptible de realizar un control sobre las alteraciones del comportamiento.

Pero es importante señalar que la mayoría de los casos que cursan con regresión catatónica no suelen experimentar una mejoría clara con este grupo farmacológico. Incluso, según se recoge en la literatura (Miles et al., 2019), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (u otros antidepressivos como los de acción dual serotonina-noradrenalina), llevan a un deterioro clínico. En este sentido, en no pocas ocasiones se llega al diagnóstico a través de la falta de respuesta a estas moléculas y/o empeoramiento en este conjunto de casos, en los que parece que las alteraciones motoras son prominentes, y no llegan a poder ser explicadas en su totalidad sobre la base de una enfermedad afectiva.

Así mismo, el uso de antidepressivos serotoninérgicos en pacientes catatónicos puede incrementar el riesgo de desarrollar un síndrome serotoninérgico que, a su vez, en ocasiones podría manifestarse como una forma maligna de catatonía con ciertas similitudes al síndrome neuroléptico maligno. En general, cuando se ha llegado a la conclusión de la presencia de catatonía, el uso de antipsicóticos y/o antidepressivos (agonistas 5HT) deben evitarse.

## 3. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Fundamentalmente risperidona y aripiprazol, aunque también cabría tener en cuenta moléculas como la olanzapina y la quetiapina, cuando está establecida la presencia de síntomas psicó-

ticos que pueden o no acompañar a un trastorno afectivo, o en casos de alteraciones de conducta irreductibles con otros tipos de terapia.

Volvemos a señalar aparte el subtipo catatónico, y de forma especial en este apartado ya que, como se ha mencionado, con alta probabilidad los fármacos antipsicóticos derivarían en un empeoramiento franco del componente motor de las regresiones catatónicas con la posible complicación subsecuente del desarrollo de un síndrome neuroléptico maligno y la morbi-mortalidad que puede conllevar.

Aunque son anecdóticos, la literatura reporta algunos casos positivos en el uso de clozapina como alternativa en catatonías no malignas que no habían respondido a la terapéutica con lorazepam y/o terapia electro-convulsiva.

Es preciso señalar que las personas con síndrome de Down pueden manifestar (no en todos los casos), mayor probabilidad de desarrollar reacciones adversas a los psicofármacos, o mayor sensibilidad al efecto terapéutico, siendo en ocasiones necesario el uso a dosis más bajas de las habituales, o prescribir el fármaco a dosis menores en los inicios, considerando un aumento lento y progresivo de la posología en función de la tolerancia y efecto terapéutico evidenciado.

## 4. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Se han utilizado con menor frecuencia, casi siempre bajo la consideración de su potencial efecto como estabilizadores del ánimo en trastornos afectivos, al igual que el litio. Algunas moléculas de este grupo de fármacos podrían ofrecer también un control de la sintomatología ansiosa (pregabalina, gabapentina) y en la alteración de impulsos y la agresividad (carbameceptina, oxcarbacepina, topiramato y zonisamida). Hasta el momento, no se ha descrito beneficio alguno en la utilización de este grupo farmacológico en los episodios regresivos catatónicos.

## 5. ANTAGONISTAS GLUTAMATÉRGICOS

Dentro de este apartado farmacológico, las moléculas utilizadas con muy variable éxito han sido la memantina, la N-acetil cisteína y el dextrometorfano/quinidina. Se ha recurrido a ellas como medio de apoyo al mantenimiento de la mejora alcanzada en los episodios de regresión catatónica, tras el beneficio derivado de la acción del lorazepam y la terapia electro-convulsiva. Esta posible eficacia sólo ha sido constatada por períodos limitados (Miles et al., 2019).

Como grupo farmacológico que actúa a través de los receptores NMDA y aumenta la relación de la actividad GABA/glutamato, constituyen un conjunto de moléculas sobre el que seguir profundizando, investigando e ir acumulando experiencia clínica. Esta última hasta el momento es muy escasa, y se limita más al antagonista que hasta ahora ha sido el más eficaz para controlar las recaídas sintomáticas regresivas tras la terapia electro-convulsiva.

El dextrometorfano/quinidina (20/10 mg) es una asociación cuyo principio activo es el dextrometorfano, que bloquea receptores NMDA, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina, antagoniza receptores colinérgicos nicotínicos, en particular los que contienen subunidades  $\alpha 3$  y  $\beta 4$  y es agonista de los receptores sigma-1 (Taylor et al., 2016). La quinidina actúa inhibiendo la rápida metabolización del dextrometorfano en dextrorfanol por CYP2D6, mejorando así ampliamente su biodisponibilidad. Aprobado inicialmente el uso de esta combinación en el trastorno afectivo pseudobulbar, se ha ampliado su empleo en otros trastornos neurológicos y afectivos. La dosis de dextrometorfano es de 20 mg, una o dos veces al día.

## 6. TERAPIA ELECTRO-CONVULSIVA

Cada vez existen más casos señalados en la literatura científica en los que, tras el fracaso con los tratamientos farmacológicos en los pacientes con RODSD, han recibido tratamiento con terapia electro-convulsiva, obteniéndose respuestas terapéuticas que deben ser tenidas en cuenta (Ghaziuddin et al, 2015).



Cierto número de las descripciones señalan la necesidad de terapia electro-convulsiva, incluso tras la existencia de una respuesta positiva a las benzodiazepinas, para lograr una remisión sintomática completa que remita el cuadro al estado basal previo del paciente, o cerca del estado funcional previo. En este tipo de casos, no resulta posible evaluar la memoria objetiva pre-TEC debido a la gravedad de los síntomas; sin embargo, el entorno cercano de la persona con síndrome de Down suele informar en algún caso de una restauración a dicho nivel premórbido, con capacidad para seguir integrando nueva información y progresar en distintos ámbitos.

Es conveniente volver a recalcar que en muchos individuos con RODSD, existe una recurrencia de la clínica cuando esta terapia se suspende, de ahí la pertinencia de valorar de forma individualizada la instauración de un programa de TEC de mantenimiento acompañado, o no, de terapia farmacológica en función de la trayectoria y necesidades de cada caso.

## 7. PSICOTERAPIA

Parece lógico pensar que los episodios regresivos, además de recibir el tratamiento psicofarmacológico pertinente, deben ir apoyados por medidas psicoterapéuticas. Pero éstas tienen que ser bien calibradas y adaptadas de forma individual a cada caso concreto, y requieren de una evaluación continua a lo largo del seguimiento, con la posibilidad de introducir los cambios oportunos en función del desarrollo del cuadro clínico. No todas las intervenciones psicoterapéuticas están indicadas, al menos en primera instancia, sobre la propia persona que padece la regresión. Lo habitual es que, antes de una intervención psicológica directa sobre el paciente, sea preciso instaurar pautas de manejo en las personas más cercanas. El episodio regresivo crea en su entorno familiar y social, por su propia naturaleza tan desconocida e incierta, una situación de descontrol, consultas a diversos profesionales, decepción, frustración. Se hace, pues, preciso modificar ese ambiente que, sin pretenderlo, puede ser origen de más factores estresantes para el

paciente. Es importante, pues, conseguir el control del entorno y hacerlo favorable con los apoyos necesarios, de forma que se mitiguen esos posibles factores. Eso requiere una clara e inteligente intervención psicoterapéutica.

En no pocos casos, la psicoterapia no va estar indicada en un primer plano o en los primeros tiempos de la evolución de un episodio de RODSD, ya que la gravedad de la sintomatología lleva al individuo a una carencia de permeabilidad para el abordaje psicológico, e incluso a un posible efecto iatrogénico.

## 8. OTROS TRATAMIENTOS

Tamasaki et al. (2016) describieron el caso de un adolescente de 14 años cuya respuesta psicosocial fue muy positiva al anticolinesterásico donepezilo. En pacientes con claros incrementos de autoanticuerpos séricos se ha recurrido a la administración de distintas formas de inmunoterapia: esteroides, micofenolato mofetilo, inmunoglobulinas, rituximab, habiendo tenido que modificar su empleo en función de los efectos secundarios que se observaban (Cardinale et al., 2018). Mejoraron diversos síntomas del cuadro regresivo, lo que favorece la idea de la implicación de un componente autoinmune en la patogenia de algunos casos de RODSD.

## 9. CASO CLÍNICO: CONTINUACIÓN

El caso clínico que se ha descrito en la presentación de este estudio comenzó a ser tratado con el antidepresivo venlafaxina (inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina) a dosis de 75 mg al día en la formulación de liberación retardada. Se consideró este tratamiento tras asumir como primera probabilidad diagnóstica un episodio depresivo mayor con la posible presencia de síntomas psicóticos, aunque de difícil confirmación, debido a la imposibilidad de explorar al paciente de forma completa, ya que por su estado clínico no ofrecía la suficiente colaboración.

A las tres semanas de la toma del fármaco no se evidenció ninguna mejoría, seguía con los síntomas del inicio del cuadro a

los que se fueron sobreañadiendo de forma progresiva, aunque relativamente rápida, los detallados en la esfera motora.

Se decidió mantener el antidepresivo complementando la terapéutica con risperidona a dosis de 1 mg al día. En pocos días se percibió un empeoramiento evolutivo aún mayor, constatándose la presencia de una ausencia de reactividad al entorno, regresión marcada en todas las actividades diarias, dependencia del cuidado por parte de terceras personas para cualquier actividad básica, y el establecimiento de una catatonía franca.

En este punto, se asume el diagnóstico de una regresión cata-tónica, se instaura tratamiento con lorazepam, y se procede a la suspensión del antidepresivo y el antipsicótico. La benzodiazepina se fue titulando al alza de forma progresiva y relativamente rápida en función de la tolerancia, la cual desde un inicio fue muy buena, con ausencia de secundarismos destacables, llegando a una dosis de 9 mg de lorazepam al día.

A las dos semanas del comienzo de este tratamiento empezó a mostrarse menos enlentecido, con más reactividad afectiva, mejoría en la ingesta alimentaria, manifestaciones de recuperación progresiva de cierta capacidad hedónica, más colaborador, menos dependiente, presentando cierta recuperación en la emisión de lenguaje espontáneo, y menos rígido y tembloroso. A día de hoy no se puede afirmar que haya retornado a su nivel premórbido de funcionalidad: el estado actual se caracteriza por una remisión sólo parcial de la sintomatología. Sigue manifestando mejoría progresiva, pero será preciso valorar si necesitará de ajustes en el tratamiento, como puede ser la indicación de terapia electroconvulsiva con la finalidad de conseguir la mayor remisión sintomática posible.





## EPÍLOGO

---

El creciente reconocimiento de la existencia de una regresión de origen desconocido en el síndrome de Down plantea un problema que impacta de forma muy acusada y dolorosa sobre la persona con síndrome de Down, su familia y todo su entorno. El hecho de que aparezca prevalentemente en adolescentes y jóvenes a los que se veía progresar en su desarrollo intelectual y emocional, hace aún más penosa e ingrata su presencia. Aunque el número de casos publicados en la literatura es limitado, sin duda tras esa cifra se ocultan más, que no habrán sido reportados por carecer de una identificación precisa. Por eso resulta tan oportuno el esfuerzo con que el Down Syndrome Medical Interest Group - USA (DSMIG) de Estados Unidos ha llevado a cabo una investigación sistemática y multicéntrica, con objetivos bien precisos dirigidos a conseguir una definición consensuada que describa con claridad la complejidad de esta nueva entidad. Este es el motivo de que hayamos resumido de forma extensa y detallada su publicación, de modo que familias y profesionales de habla española se mantengan alertas y dispongan de una herramienta fiable, sistematizada, con la que identifiquen este cuadro regresivo y se apresten a tratarlo en lo posible.

Es particularmente importante hacer un diagnóstico diferencial con otros cuadros psiquiátricos, con los que se puede confundir, por la probable presencia de ciertos síntomas o elementos comunes. De ahí la importancia de aplicar y utilizar con rigor las escalas diagnósticas propuestas en el estudio del DSMIG. Ello permitirá, por una parte, delimitar mejor la naturaleza de esta regresión de

origen desconocido que ha hecho su presencia en el síndrome de Down; y, por otra, conocer su posible relación con otras formas de regresión que aparecen en la adolescencia de otros grupos poblacionales.

Dada la incertidumbre de la fisiopatología en esta forma de regresión, nos hemos extendido en la presentación de hipótesis que, a nuestro juicio, ayudan a explicar su patogenia, teniendo en cuenta los rasgos clínicos más característicos de la entidad —muy en particular la presencia de manifestaciones depresivas y la catatonía—, nuestros actuales conocimientos sobre la realidad biológica del síndrome de Down, y las hipótesis patogénicas de ciertos trastornos mentales.

Son tristemente evidentes las dificultades para corregir y restaurar en su integridad la actividad y el funcionamiento de la persona con síndrome de Down afectada por esta entidad. La evolución positiva en algunos de los casos que conocemos, a veces espontánea pero las más mediante la aplicación de diversos tratamientos, ofrece la esperanza de que, cuanto mejor y antes detectemos su aparición, antes iniciaremos las medidas para restablecer la normalidad en la medida de lo posible. Esto parece más esperanzador en los casos en los que el componente catatónico es más evidente. Obviamente, el conocimiento de la etiopatogenia aceleraría la selección del mejor remedio terapéutico. En cualquier caso, el acompañamiento activo, paciente y oportuno debe ser el instrumento indispensable con el que ayudar a superar un episodio inesperado y, ciertamente, inclemente.



## BIBLIOGRAFÍA

---

- Akahoshi K, Matsuda H, Funahashi M et al. (2012). Acute neuropsychiatric disorders in adolescents and young adults with Down syndrome: Japanese case reports. *Neuropsychiatr Dis Treat* 8: 339-345. doi:10.2147/NDT.S32767
- Al-Diwani AAJ, Pollak TA, Irani SR et al. (2017). Psychosis: an autoimmune disease? *Immunology* 152: 388-401. 2017/07/14. DOI: 10.1111/imm.12795.
- Araya P, Waugh KA, Sullivan KD et al. (2019). Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 116: 24231–24241
- Beckhaus AA, Castro-Rodriguez JA. (2018). Down syndrome and the risk of severe RSV infection: A Meta-analysis. *Pediatrics* 142,e20180225.
- Bloemers BL, Broers CJ, Bont L et al. (2010b). Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect* 12: 799–808.
- Bloemers BL, van Bleek, GM, Kimpfen JL, Bont L. (2010a). Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *Pediatric Inf Dis J* 29: 39–42.
- Bull, MJ. Down syndrome. 2020. *N Eng J Med* 382: 2344-2352.
- Caballero A, Granberg R, Tseng KY. (2016). Mechanisms contributing to prefrontal cortex maturation during adolescence. *Neurosci Biobehav Rev* 70: 4–12. doi.org/10.1016/j.neubio-rev.2016.05.013.
- Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS et al. (2016). Stress and

## Bibliografía

- neuroinflammation: a systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology* 233: 1637-1650.
- Capone GT, Aidikoff JM, Taylor K, Rykiel N. (2013). Adolescents and young adults with Down syndrome presenting to a medical clinic with depression: co-morbid obstructive sleep apnea. *Am J Med Genet Part A* 161A: 2188-2196.
- Capone GT. (2020) Current research approaches to Down syndrome: translational research perspectives. *Am J Intellect Develop Disabil* 125: 93–96. DOI: 10.1352/1944-7558-125.2.93
- Cardinale KM, Bocharnikov A, Hart SJ et al. (2018) Immunotherapy in selected patients with Down syndrome disintegrative disorder. *Dev Med Child Neurol*. December. doi:10.1111/dmcn.14127
- Devenny D, Matthews A. (2011). Regression: Atypical Loss of Attained Functioning in Children and Adolescents with Down Syndrome. En: *Int Rev Res Develop Disabil*. Vol 41. Elsevier. pp. 233-264. doi:10.1016/B978-0-12-386495-6.00007-2
- Down Syndrome Medical Interest Group USA. <https://www.ds-mig-usa.org/> Accessed 4 January 2019.
- Espinosa JM. (2020). Down syndrome and COVID-19: A perfect storm? *Cell Reports Med* 1, May 19, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100019>.
- Flórez J, Garvía B, Fernández-Olaria R. (2015). *Síndrome de Down: Neurobiología, Neuropsicología, Salud mental*. (2015). Editorial CEPE y Fundación Iberoamericana Down21. Madrid.
- Flórez J, Pazos A. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Elsevier 2014, pp. 407-428.
- Flórez J, Ortega MC. (2020). El estrés en la persona con síndrome de Down. *Rev Virtual Down21*. En <https://www.down21.org/revista-virtual/1777-revista-virtual-sindrome-de-down-2020/revista-virtual-julio-2020-n-230/3463-el-estres-en-la-persona-con-sindrome-de-down.html>.
- Garvía B, Benejam B. (2014). Regresión en adultos jóvenes con síndrome de Down. Revisión de tres casos. *Rev Med Int Sindr Down*; 18(2): 29-32.
- Garvía B, Flórez J. (2018). *Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual*. Fundación Iberoamericana Down21 y Editorial CEPE. Santander.
- Ghaziuiddin N, Nassiri A, Miles JH. (2015). Catatonia in Down



- syndrome; a treatable cause of regression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 11:941-949. doi:10.2147/NDT.S77307
- Glaser R, Kiecot-Glaser JK. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Rev, Immunology*; 5: 243-251.
- Grealish KG, Price AM, Stein D. (2020). Systematic review of recent pediatric Down syndrome neuropsychology literature: considerations for regression assessment and monitoring. *J Dev Behav Pediatr* Apr 1. doi: 10.1097/DBP.0000000000000800.
- Gromark C, Harris RA, Wickström R et al. (2019). Establishing a pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome clinic: baseline clinical features of the pediatric acute-onset neuropsychiatric syndrome cohort at Karolinska Institutet. *J Child Adolesc Psychopharmacol*; 29: 625–633. DOI: 10.1089/cap.2018.0127.
- Harris PA, Taylor R, Thielke R et al. (2009). Research electronic data capture (REDCap) - a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform* 42: 377–381.
- Jacobs J, Schwartz A, McDougle CJ, Skotko BG. (2016). Rapid clinical deterioration in an individual with Down syndrome. *Am J Med Genet A* 170(7): 1899-1902. doi:10.1002/ajmg.a.37674
- Jap SN, Ghaziuddin N. (2011). Catatonia Among Adolescents With Down Syndrome: A Review and 2 Case Reports. *J ECT* 27(4): 334-337. doi:10.1097/YCT.0b013e31821d37c6
- Lavigne J, Sharr C, Elsharkawi I et al. (2017). Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: results from a multi-institutional registry study. *Am J Med Genet A* 173: 1539–1545
- Lavigne J, Sharr C, Ozonoff A et al. (2015). National Down syndrome patient database: insights from the development of a multi-center registry study. *Am J Med Genet A* 167A: 2520–2526.
- Liu CH, Zhang GZ, Li B et al. (2019). Role of inflammation in depression relapse. *J Neuroinflamm* 16: 90. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1475-7>.
- Maes M. (2011). Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*; 35: 664-675.
- Martínez-Cué C, Baamonde C, Lumbreras M et al. (2002). Differential effects of environmental enrichment on behavior and learning of male and female Ts65Dn mice, a model for Down

- syndrome. *Behav Brain Res*, 134: 185-200.
- McGuire D, Chicoine B. (2010). Factores estresantes en los adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2: 47-55. En <https://www.sindromedownvidaadulto.org/wp-content/uploads/pdf/SDVA-num-5.pdf>
- Miles JH, Takahashi N, Muckerman J et al. (2019). Catatonia in Down syndrome: systematic approach to diagnosis, treatment and outcome assessment based on a case series of seven patients. *Neuropsychiat Dis Treat* 15:2723-2741. doi: 10.2147/NDT.S210613. eCollection 2019.
- Miller AH, Raison CL. (2016). The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 16(1): 22-34.
- Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I et al. (2017). Acute regression in young people with Down syndrome. *Brain Sci* 7(6). doi:10.3390/brainsci7060057.
- Northoff G. (2002). What catatonia can tell us about “top-down modulation”: A neuropsychiatric hypothesis. *Behav Brain Sci* 25: 555-577.
- Ortega MC, Flórez J. (2020). Tratamiento de las alteraciones de conducta secundarias a trastornos mentales comórbidos en la discapacidad intelectual. *Psiquiatr Biol* 27(2): 61–67.
- Patterson B. (1999). Practical approaches to behaviors that drive you crazy. *Disabil Solut* 4: 1-14. En español: *Rev. Síndrome de Down* 2004; 21: 100-102. [http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2004/09/revista82\\_99-102.pdf](http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2004/09/revista82_99-102.pdf).
- Powers RK, Culp-Hill R, Ludwig MP et al. (2019). Trisomy 21 activates the kynurenine pathway via increased dosage of interferon receptors. *Nat. Commun* 10, 4766.
- Prasher V. (2002). Disintegrative syndrome in young adults. *Ir J Psychol Med* 19: 101.
- Rasmussen SA, Mazurek MF, Rosebush PI. (2016). Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J Psychiatry* 6: 391-398. doi: 10.5498/wjp.v6.i4.391.
- Rollin HR. (1946). Personality in mongolism with special reference to the incidence of catatonic psychosis. *Am J Ment Defic* 51: 219-237.
- Rosso M, Fremion E, Santoro SL et al. (2020). Down Syndrome Disintegrative Disorder: A Clinical Regression Syndrome of

- Increasing Importance. *Pediatrics* 145(6):e20192939. doi: 10.1542/peds.2019-2939.
- Rueda N, Vidal V, García-Cerro S et al. (2018). Anti-IL17 treatment ameliorates Down syndrome phenotypes in mice. *Brain Behav Immun* Oct;73:235-251. doi: 10.1016/j.bbi.2018.05.008. Epub 2018 May 31
- Salagre E, Arango C, Artigas F, Ayuso-Mateos JL, Bernardo M, Castro-Fornieles J, et al. (2019). Diez años de investigación traslacional colaborativa en enfermedades mentales: el CIBER-SAM. *Rev Psiquiatr Salud Ment* 12: 1-8.
- Santoro SL, Cannon S, Capone G et al. (2020). Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an international Down syndrome database. *Genet Med* 22(4): 767-776. doi: 10.1038/s41436-019-0706-8. Epub 2019 Nov 26.
- Schlaak JF, Trippler M, Hoyo-Becerra C et al. (2012). Selective hyperresponsiveness of the interferon system in major depressive disorders and depression induced by interferon therapy. *PLoS One* 7(6):e38668.
- Sharr C, Lavigne J, Elsharkawi IMA et al. (2016). Detecting celiac disease in patients with Down syndrome. *Am J Med Genet A* 170: 3098–3105.
- Sullivan KD, Evans D, Pandey A et al. (2017). Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic auto-inflammation. *Sci Rep* 7, 14818.
- Taylor CP, Traynelis SF, Siffert J, et al. 2016. Pharmacology of dextromethorphan: Relevance to dextromethorphan/quinidine (Nuedexta®) clinical use. *Pharmacol Ther.* 164: 170-82.
- Tamasaki A, Saito Y, Ueda R et al. (2016). Effects of donepezil and serotonin reuptake inhibitor on acute regression during adolescence in Down syndrome. *Brain Dev.*;38(1):113-117. doi:10.1016/j.braindev.2015.06.006
- Toups M. (2018). Inflammation and Depression: the neuroimmune connection. *Curr Treat Options Psychiatry.* December; 5(4): 452–458. doi:10.1007/s40501-018-0157-x
- Waugh KA, Araya P, Pandey A et al. (2019). Mass cytometry reveals global immune remodeling with multilineage hypersensitivity to type I interferon in Down syndrome. *Cell Rep.* 29, 1893–1908. e4.
- Worley G, Crissman BG, Cadogan E et al. (2015). Down Syndrome disintegrative disorder: new-onset autistic regression,

## Bibliografía

dementia, and insomnia in older children and adolescents with Down syndrome. *J Child Neurol* 30(9): 1147-1152. doi:10.1177/0883073814554654

Zhang Y, Che M, Yuan J et al. (2017). Aberrations in circulating inflammatory cytokine levels in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget* 8, 84489–84496.

## ÍNDICE DE MATERIAS

### A

Abulia, 22t  
Abuso, víctima de, 37t  
ACTH, 56-59, 61  
Actividades de la vida diaria, 22t, 30, 36t  
Agitación, 32t  
Aislamiento social, 32t  
Alteraciones tiroideas, 68  
Anemias, 68  
Antagonistas glutamatérgicos, 64, 78  
Antiepilépticos, 77  
Antipsicóticos, 64  
    atípicos, 76  
Apetito, 23t, 33t, 37t  
Apnea del sueño, 23t, 63  
    benzodiazepinas, 75  
Aripiprazol, 76  
Artritis idiopática, 68  
Atención, 22t, 36  
Autoinmunidad, 61, 63, 65

### B

Benzodiazepinas, 64, 74-75  
    síndrome apnea-hipopnea, 75

### C

Cambio de residencia, 37t  
Cansancio, 33t  
Carbamacepina, 77  
Catatonía, 13, 36t  
    en la RODSD, 22-23t, 36t,

42-43, 63-65, 84

Celiaquía, 68  
Células de reacción inflamatoria, 59  
Citalopram, 75  
Citocinas, 55, 58, 60  
Comportamiento externalizado, 23t  
Comportamiento internalizado, 23t  
Comportamientos repetitivos, 33t  
Conducta opositora, 32t  
Conductas adaptativas, 13, 36t  
Conectividad neuronal, 46  
Control motor, 22t, 30, 36t  
Corteza prefrontal, 46-47  
Cortisol, 56, 58-59  
CPAP, 75  
CRH, 56-59, 61  
    sistema neuronal, 58  
Crisis comiciales, 68

### D

Déficits neurosensoriales, 68  
Déficits vitamínicos, 68  
Demencia tipo Alzheimer, 68, 70  
Depresión, 32t-33t, 36t, 39-40, 42, 84  
Desarrollo puberal, 23t  
Dextrometorano/quinidina, 78  
Dificultad para concentrarse, 32t  
Distracciones, 32t  
Dolores crónicos, 69

Donepezilo, 80  
Down Syndrome Medical Interest Group - USA (DSMIG), 15  
DSMIG, 15  
    estudio de la RODSD, 19-42, 83  
    análisis, 34-41  
    metodología, 19-24  
    resultados, 25-34  
Duelo, 37t, 53

## E

Eje hipotalamo-hipofiso-suprarrenal (HPA), 56-59  
Enfermedad celíaca, 39  
Enfermedad de Alzheimer, 12  
Enfermedades mentales y neuroinflamación, 56  
Epilepsia, 68  
Escitalopram, 75  
Estado inflamatorio en el síndrome de Down, 54-55  
Estado mental, 69-70  
Estrés emocional, 23t  
Estrés en la persona con síndrome de Down, 48-54  
Estrés y neuroinflamación, 54-61  
Estrés, microglía, 60-61, 62  
Estrés, respuesta fisiológica al, 56, 57  
Estrés, sensibilidad al, 48, 50, 53  
Estrés, situaciones de la vida cotidiana, 49-53  
Estresores, 32t, 39-40, 42, 47  
Exploración psiquiátrica, 69  
Extrapiramidalismo, 22t, 36t

## F

Fluoxetina, 76  
Funciones adaptativas, 22t, 30, 36t  
Funciones ejecutivas, 13, 22t, 30, 36t

## G

GABA, sistemas, 64  
Gabapentina, 77  
Glutamato, sistemas, 64

## H

Habilidades funcionales, 22t, 36t  
Habilidades motoras, 13  
Habilidades sociales, 22t, 25, 36t  
Hipocampo, 46  
Hipofolemia, 68

## I

Incontinencia, 23t, 37t  
Indefensión aprendida, 50-51  
Inhibidores selectivos recaptación serotonina, 76  
Inmunoterapia, 80  
Insomnio, 32t  
Interferones, receptores, 55  
Interleucinas, 55, 59  
Irritabilidad, 32t

## L

Lenguaje, 36t  
Litio, 77

Lorazepam, 75, 81

## M

Maduración postnatal, 46  
Memantina, 78  
Memoria, 22t, 32t, 36t  
Microglía cerebral, 60-61, 62  
Movimientos estereotipados,  
22t, 36t

## N

N-acetilcisteína, 78  
Neurogénesis, 46  
Neuroinflamación, 54-61

## O

Olanzapina, 76  
Oxcarbacepina, 77

## P

Paroxetina, 76  
Pérdida de interés, 32t  
Planificación, 22t, 36t  
Pregabalina, 77  
Procesos infecciosos, 68  
Psicosis catatónica, 12  
Psicosis, 70  
Psicoterapia, 79-80

## Q

Quetiapina, 76  
Quimiocinas, 55, 58

## R

Razonamiento pragmático, 13  
Reacción de duelo, 71  
Receptores GABA-A, 64, 75  
Regresión aguda, 13  
Regresión, 13  
Regresión, caso clínico, plantea-  
miento, 5-9  
Regresión, caso clínico, trata-  
miento, 80-81  
Regresión, casos publicados,  
26t-29t  
Regresión de origen desconoci-  
do en el síndrome de Down, 5,  
15, 19, 36t-38t.  
casos publicados, 26t-29t  
catatonia, 22-23t, 26-29t,  
36t, 42-43  
cribados, 37t  
criterios clínicos, 21  
diagnóstico, 36t-38t  
diagnóstico diferencial, 67-  
71  
estudio del DSMIG, 19-42  
evaluación médica, niveles,  
21-22, 31-33, 38  
hipótesis etiopatogénicas,  
45-66  
iniciativa del estudio DSMIG,  
15-17  
planteamientos y propuestas  
del DSMIG, 19-42  
rasgos característicos, 21,  
22-23t, 25, 30, 36t  
rasgos comunes, 23t, 36t  
rasgos principales, 22t, 36t  
salud mental, 23t, 36t-37t  
tratamiento, 74-81  
Risperidona, 78, 81

RODSD, V. Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down

## S

Salud mental, 23t  
Sertralina, 75  
Síndrome de Apnea-Hipopnea del sueño, 68  
Síndrome de Rett, 68  
Síndrome desintegrador, 13  
Síndrome pediátrico neuropsiquiátrico de comienzo agudo, 45  
Síndrome serotoninérgico, 75  
Síndrome X-frágil, 68  
Sistemas dopaminérgicos, 64  
Sueño, trastornos, 23t, 32t  
Superóxido dismutasa (SOD-1), 55

## T

TEA, 37t  
Terapia electroconvulsiva, 78-79  
Terreno biológico, 46, 47  
Tiroides, función, 39  
Topiramato, 77  
Trastorno adaptativo, 70  
Trastorno de ansiedad generalizada, 70  
Trastorno de control de impulsos con conductas oposicionistas, 70  
Trastorno de estrés postraumático, 37t  
Trastorno depresivo, 70  
Trastorno desintegrador del síndrome de Down, 13

Trastorno neuropsiquiátrico agudo, 13  
Trastorno obsesivo-compulsivo, 71

## V

Venlafaxina, 80  
Vitamina D, 39  
Vulnerabilidad cerebral, periodos, 47, 55, 61

## Z

Zolpidem, 75  
Zonisamida, 77



# 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](http://www.down21.org) (2010-2017). 2ª ed.
- ¿Cómo favorecer la autonomía personal de mi hijo con síndrome de Down? *B. Garvía*

## Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión electrónica). *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. Froehlike, 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*.

## REVISTAS

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

## PÁGINAS WEB

- [www.down21.org](http://www.down21.org)
- [www.downciclopedia.org](http://www.downciclopedia.org)
- [www.sindromedownvidaadulta.org](http://www.sindromedownvidaadulta.org)

La existencia de una regresión inesperada, que puede aparecer en pleno progreso del desarrollo cognitivo, adaptativo y emocional en adolescentes y jóvenes adultos con síndrome de Down, ha sido ya reconocida en prestigiosas publicaciones y es claro objeto de preocupación en las reuniones internacionales de los expertos. Aunque poco frecuente, su presencia plantea serios problemas que impactan de forma muy acusada y dolorosa sobre el joven con síndrome de Down, su familia y todo su entorno.

Tomando como base el trabajo realizado por el Down Syndrome Medical Interest Group - USA para conseguir un consenso mundial sobre una definición para esta nueva entidad, la monografía ofrece una completa descripción de su desarrollo.

Profundiza en las posibles causas neurobiológicas y psiquiátricas que pueden estar implicadas en su aparición, con especial énfasis en los procesos neuroinflamatorios y los factores estresantes que tanta influencia ejercen, en ocasiones, sobre el comienzo y permanencia de algunos trastornos mentales. Detalla su evolución, diagnóstico y aplicación de las medidas terapéuticas recomendadas en la actualidad.

#### Patrocinadores



INSTITUTO DEMOCRÁTICO  
DE INVESTIGACIÓN Y APOYO  
A LA DISCAPACIDAD INTELECTUAL



Down  
Madrid



Fundación  
Síndrome de Down  
de Cantabria



DOWN



FUNDACIÓN  
ESPAÑOLA PÉREZ DE GUEBARA Y BUZÓN



FUNDACIÓN  
COMPLEMENTA  
SÍNDROME DE DOWN

Jesús Flórez  
María del Carmen Ortega

ISBN 978-84-09-23295-6



9 788409 232956