

SÍNDROME DE DOWN
CUADERNOS DE ACTUALIDAD, 6

**El trastorno de regresión en el
síndrome de Down**

- 1. Actualizaciones y avances terapéuticos**
- 2. Experiencias negativas en la niñez**



FUNDACION
IBEROAMERICANA
DOWN21

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

El trastorno de regresión en el síndrome de Down
1. Actualizaciones y avances terapéuticos
2. Experiencias negativas en la niñez

© Fundación Iberoamericana Down21

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

PRESENTACIÓN

Desde hace unos cuantos años, y conforme aumentaba la población de personas con síndrome de Down que transitaban hacia la joven adultez en un ambiente de creciente incorporación e integración en actividades comunitarias, ha ido surgiendo y perfilándose la identidad de un cuadro especial, minoritario, duramente marcado por la interrupción de una trayectoria personal que era claramente ilusionante. Actualmente es reconocido como “trastorno de regresión en el síndrome de Down”.

Su proceso de identificación, con la consiguiente alarma, ha sido lento y no siempre lineal. Ciertos indicios se remontan a la descripción de Rollin (1946) pero cobra carta de naturaleza en el presente siglo con diferentes denominaciones. En España, Garvía y Benejam (2014) describen tres casos de regresión en adultos jóvenes, y sus características son definitivamente expuestas y monográficamente explicadas por Flórez y Ortega (2020 a, b), con amplia repercusión de carácter práctico tanto en España como en Iberoamérica.

Es enorme el esfuerzo realizado por los profesionales de las clínicas especializadas en síndrome de Down, tanto en Estados Unidos como en Europa, por delinear el proceso de diagnóstico clínico y tratar de averiguar la raíz y causa de aparición de este trastorno. Expertos en desarrollo, neurólogos y psiquiatras han acumulado horas y días de trabajo en desentrañar los casos que iban apareciendo en sus respectivas consultas y clínicas, y en mantener reuniones de trabajo, tanto presenciales como telemáticas, para consensuar sus datos e hipótesis. Imprescindible ha sido la ayuda prestada por varias Fundaciones privadas para financiar la realización de estas reuniones y para hacer llegar sus conclusiones a través de las pertinentes publicaciones y sistemas de comunicación.

El fruto de todo este trabajo ha sido la elaboración de una normativa consensuada con el fin de facilitar el desarrollo del proceso diagnóstico, nada sencillo, y delimitar el marco que identifica el trastorno de regresión en el síndrome de Down. Tal es el primero de los capítulos que ofrecemos en este Cuaderno de actualidad.

Pero, como es lógico, el pensamiento científico busca, por encima de todo, el origen de este trastorno, tan variado en su origen y en su expresión sintomatológica. No deja de ser significativo que expertos en

desarrollo y seguimiento de otras formas de discapacidad intelectual, admitan que el presente trastorno se adscriba de forma específica al síndrome de Down. Si así fuera, el origen primario se remontaría al cromosoma 21. ¿Qué habría en él que, al estar sobre-expresado, pudiese condicionar la aparición de un cuadro tan variable en su incidencia y expresión, tan explosivo y perturbador? Son numerosos los indicios que hacen pensar en una relación entre la vulnerabilidad al estrés, la presencia de la neuroinflamación larvada y la relativa frecuencia de patología autoinmune, factores todos ellos que son tan propios del síndrome de Down (Flórez y Ortega, 2020 c). En ese sentido apunta el segundo de los estudios que aquí ofrecemos, pese a que su diseño resulta demasiado elemental como para obtener claras conclusiones; pero ofrece interesantes reflexiones que habrán de influir sobre la actividad investigadora, tanto a nivel clínico como experimental.

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.

Flórez J, Ortega MC. (2020 a). Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down: Una nueva entidad. Fundación Iberoamericana Down21. Santander. 94 pág. Disponible libremente en: <https://www.down21.org/libros-online/Regresion-sindrome-de-Down.pdf>

Flórez J, Ortega MC. (2020 b). Regresión en adolescentes y adultos jóvenes con síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down*. 37: 56-67.

Flórez J, Ortega MC. (2020 c). 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>.

Rollin HR. (1946). Personality in mongolism with special reference to the incidence of catatonic psychosis. *Am J Ment Defic* 51: 219-237.

1. Trastorno de regresión en el síndrome de Down: actualizaciones y avances terapéuticos

Down syndrome regression disorder: updates and therapeutic advances. *Curr Opin Psychiatry* 2023, 36:96–103. DOI:10.1097/YCO.0000000000000845

AUTORES

Jonathan D. Santoro^{a,b}, Robyn A. Filipink^{c,d}, Nicole T. Baumer^{e,f}, Peter D. Bulova^g, Benjamin L. Handen^h

AFILIACIONES

^a Division of Neurology, Department of Pediatrics, Children's Hospital Los Angeles,

^b Department of Neurology, Keck School of Medicine of USC, Los Angeles, California,

^c Department of Pediatrics, University of Pittsburgh School of Medicine,

^d Division of Child Neurology, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania,

^e Department of Neurology,

^f Division of Developmental Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts,

^g Department of Medicine and

^h Department of Psychiatry, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania, USA

SUMARIO

Resumen	6
Introducción	7
Diagnóstico	8
Abordaje del tratamiento	11
Psicofármacos	18
Inhibidores de la acetilcolinesterasa	19
Inmunoglobulina intravenosa	20
Terapia electroconvulsiva	20
Otras consideraciones clínicas	21
Estresores psicosociales previos	21
Duración más prolongada de los síntomas	21
Conclusión y próximos pasos	22

RESUMEN

Objetivo de la revisión. *El trastorno de regresión en el síndrome de Down (TRSD) aglutina un conjunto de síntomas que se resumen en una regresión neuropsiquiátrica sin causa aparente. Aunque se ha acelerado el conocimiento de este trastorno a lo largo de esta década, los primeros estudios se vieron limitados por la heterogeneidad de su nomenclatura, de los abordajes terapéuticos y de las intervenciones terapéuticas. Esta revisión destaca los recientes avances en el diagnóstico y el abordaje clínico del TRSD, y revisa la bibliografía más actualizada sobre las intervenciones terapéuticas para este trastorno.*

Hallazgos recientes. *Varios estudios multicéntricos han señalado apasionantes hallazgos sobre la presencia de anomalías en el estudio neurodiagnóstico y sobre la respuesta a toda una variedad de formas terapéuticas que comprenden los psicofármacos (incluidas las benzodiazepinas), la terapia electroconvulsiva y la inmunoterapia. Se han observado tasas de respuesta muy diferentes en presencia o ausencia de una diversidad de factores clínicos y diagnósticos.*

Resumen. *Las personas con TRSD responden a diversas formas de terapia psiquiátrica (fármacos y terapia electroconvulsiva) y de inmunoterapia, lo que pone de manifiesto que este fenotipo puede tener múltiples causas. La atención multidisciplinaria es fundamental para evaluar y tratar a los individuos con este trastorno.*

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down es la condición genética más común asociada con discapacidad intelectual, con una prevalencia de aproximadamente 1 de cada 800 bebés nacidos vivos en todo el mundo [1]. Aunque se asocie con la discapacidad intelectual, la mayoría de los individuos con síndrome de Down desarrollan el lenguaje, y muchos de ellos aprenden a leer y son capaces de funcionar independientemente con sólo necesidad de apoyos mínimos. Existen varias comorbilidades médicas que se diagnostican frecuentemente en el síndrome de Down, entre las que se incluyen defectos cardíacos congénitos, apnea del sueño e hipotiroidismo. Aunque en la actualidad la esperanza de vida se sitúa alrededor de los 60 años de edad, la mayoría de los adultos con síndrome de Down desarrollarán la enfermedad de Alzheimer (edad media del comienzo a principios de la década de los 50 años), debido a la triplicación del gen de la proteína precursora de amiloide (APP) en el cromosoma 21. Se estima que los problemas mentales son considerablemente más frecuentes en el síndrome de Down que en el resto de la población general, existiendo informes que muestran índices más altos de trastornos del espectro autista (TEA), depresión y TDAH [2]. Las últimas directrices nacionales para los adultos con síndrome de Down recomiendan consultar con un especialista tan pronto como aparezcan problemas mentales [3]. Sin embargo, a lo largo de las dos últimas décadas, se ha venido informando de manera creciente sobre un fenómeno de deterioro neurocognitivo agudo o subagudo, fuera de los clásicos rangos de edad para el TEA y la enfermedad de Alzheimer, llamado **trastorno de regresión en el síndrome de Down** (TRSD) [4**,5,6,7]. Esta condición patológica ha sido descrita previamente en la literatura como trastorno desintegrador del síndrome de Down (TDSD), y también como regresión de origen desconocido en el síndrome de Down (RODSD)¹, aunque ambas denominaciones son sinónimos del TRSD.

El fenotipo clínico del TRSD es variable, e incluye insomnio, mutismo, bradicinesia, encefalopatía y trastornos neuropsiquiátricos, como la catatonía que se presenta de forma aguda o subaguda [4**,6,7,8**,9**]. Aunque la causa exacta siga siendo desconocida,

Ver: Flórez J, Ortega MC. Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down: Una nueva entidad. Fundación Iberoamericana Down21, Santander 2020. 94 pág. Disponible libremente en:
<https://www.down21.org/libros-online/Regresion-sindrome-de-Down.pdf>

y probablemente sea multifactorial, una minoría de los pacientes pueden tener causas médicas [8**]. A día de hoy, el TRSD es un diagnóstico de exclusión y, por lo tanto, el peso de la intervención terapéutica suele recaer en los psiquiatras, ya que los síntomas principales son psiquiátricos y muchos de los tratamientos conllevan farmacoterapia. En este artículo se proporcionará una revisión de las intervenciones diagnósticas y terapéuticas, así como un esquema o marco sobre la idoneidad y oportunidad de diversas intervenciones.

DIAGNÓSTICO

Ya hace tiempo que existen informes sobre la serie de síntomas del TRSD, si bien la heterogeneidad existente en los informes de casos y en las series de los casos de los individuos con esta condición ha dificultado el fenotipado definitivo [5]. Aunque en 2016 se propuso un modelo escalonado de abordaje [10], este resultó complicado para los clínicos y exigía múltiples evaluaciones y pruebas de laboratorio para los pacientes.

En 2022, se convocó un panel internacional multidisciplinario de expertos en el TRSD, al que se le encargó el desarrollo de recomendaciones diagnósticas [4**]. Las recomendaciones subsiguientes (tablas 1 y 2) se generaron partiendo de una combinación de la evidencia ya existente y publicada [8**,9**,11], y del deseo de excluir las causas médicas comunes de la encefalopatía, la catatonía y las enfermedades neuropsiquiátricas [4**]. El proceso diagnóstico conlleva una combinación de analítica sanguínea, electroencefalograma, neuroimagen y punción lumbar, que pueden realizarse en servicio ambulatorio. Dada la naturaleza multidisciplinar de las pruebas recomendadas, suele ser necesaria la coordinación de la asistencia con los neurólogos, los médicos de atención primaria y otros especialistas. Aunque gravosas en ciertas situaciones, durante las pruebas diagnósticas de los casos sospechosos de TRSD se han identificado de forma esporádica casos de ictus, enfermedad celíaca, disfunción endocrina y otras condiciones médicas reversibles.

Tabla 1. Recomendaciones para elaborar el diagnóstico de trastorno de regresión en el síndrome de Down

	Todos los pacientes	Si está indicado, clínicamente
Imágenes diagnósticas	MRI con y sin contraste de gadolinium en un escáner 3T	MRI de columna con y sin contraste Imagen PET/SPECT Angiografía MR de cabeza y cuello Espectroscopía MR
Test sanguíneos	Amoníaco Leucocitos y fórmula Vel. de sedimentación Hematíes Proteína C-reactiva Lípidos HbA1C Niveles de B12 Niveles de vit D 25-OH TSH, T4 Anticuerpos TPO Anticuerpos antitiroglobulina Receptor antihormona estimulante de tiroides ANA Serología o panel de celíaca Panel celular de encefalitis autoinmune	Pruebas de infecciones ^{a,b} dsADN Complementos 3 y 4 Niveles inmunoglobulinas Panel de citokinas Panel de celíaca ASO Anti-ADNasa B Ácido metilmalónico Vitamina B6 Homocisteína Hierro, TIBC, saturación de hierro Selenio Metales pesados (plomo, manganeso, mercurio, zinc, níquel, talio) Anticuerpos de glicoproteína de la mielina de oligodendrocitos Lactato Piruvato Evaluación trastorno neurometabólico Prueba de X-frágil Microarray cromosómico Secuenciación completa del exosoma

Test orina	n/a	Análisis de orina y cultivo Toxicología urinaria Porfirina total y porfobilinógeno Ácidos orgánicos Acilglicinas Glicosaminoglicanos Oligosacáridos Ácido siálico
------------	-----	--

Punción lumbar	Células y fórmula Proteínas totales Glucosa Tinción Gram y cultivo Índice IgG Oligoclonales Panel celular de encefalitis autoinmune	Test de infección ^{a,b} Presión LCR Neopterina Enzima convertidora de la angiotensina Lactato Piruvato Aminoácidos LCR Semialdehído alfa-aminoadípico Anticuerpo recetor de folatos 5-metiltetrahydrofolato Tetrahydrobiopterina Metabolitos de neurotransmisores Piridoxal 5-fosfato Ácido siálico Succiniladenosina Sepiapterina y dihydrobiopterina Amiloide-beta 42/40 Tau fosforilada
----------------	---	--

Electroencefalograma	EEG de rutina (60 min)	EEG prolongado (4-6 h) EEG nocturno (24+ h)
----------------------	------------------------	--

Otras pruebas	n/a	Polisomnograma (Valoración de AOS)
---------------	-----	------------------------------------

Audiograma (valoración de la audición)
Evaluación neurocognitiva

^a Pruebas de infección bacterias/protozoos. *Borrelia burgdorferi*, *Listeria monocytogenes*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*.
^b Pruebas de infección vírica: adenovirus, VIH, enterovirus, Epstein-Barr, herpes simplex 1 y 2, herpes humano 6 y 7, influenza A y B, John Cunningham, varicela zoster, virus del Nilo u otros según la región.

Tabla 2. Recomendaciones por consenso para el diagnóstico de trastorno de regresión en el síndrome de Down

Categoría	Criterios	Posible TRSD	Probable TRSD
Comienzo de síntomas	Comienzo de nuevos síntomas neurológicos, psiquiátricos o mixtos en un periodo inferior a 12 semanas en personas previamente sanas con síndrome de Down	Sí	Sí
Datos clínicos de disfunción neurológica	(1) Estado mental alterado o disregulación en la conducta Anorexia/disminución de ingesta oral o hiperfagia Confusión/desorientación Risa inapropiada Encefalopatía (2) Declive cognitivo Apatía Abulia y/o anularse Empeoramiento agudo en la memoria (dificultad para recordar) (3) Regresión en el desarrollo con o sin rasgos autísticos nuevos Aislamiento social Pérdida de hitos del desarrollo que ya había adquirido previamente Incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria	Están presentes ≥ 3 conjuntos de síntomas	Están presentes ≥ 6 conjuntos de síntomas

Estereotipias
Rigidez en el ritmo de sus rutinas
Disminución en el contacto visual
(4) Nuevos déficits neurológicos
focales y/o crisis convulsivas
(5) Insomnio o alteración del ritmo
circadiano
(6) Déficits en el lenguaje
Afasia comprensiva o expresiva
Afasia global (mutismo)
Habla en susurros
(7) Trastornos del movimiento
(excluidos los tics)^a
Catatonía
Bradicinesia
Rigidez
Trastorno de la marcha
(8) Síntomas psiquiátricos
Ansiedad
Ideas delirantes/alucinaciones
Desrealización/despersonalización
Tendencias obsesivo-compulsivas
Agresión/agitación

Exclusión de otras causas	Exclusión razonable de causas alternativas de regresión, que incluyen otros trastornos sistémicos y del sistema nervioso central. También se consideran excluyentes otros trastornos esencialmente psiquiátricos.	Sí	Sí
---------------------------------	---	----	----

^a Deben ser incluidos como uno de los grupos de síntomas, para un diagnóstico posible o probable

La edad a la que aparecen los síntomas es una consideración importante en el TRSD ya que, antes de que hubiera un reconocimiento más amplio como una entidad diferente, era diagnosticado con frecuencia como un TEA “de aparición tardía”, o como una enfermedad de Alzheimer de “aparición precoz”. La edad media de la aparición se cifra entre los 14 y los 17 años de edad [8**,9**]. En general, la consideración del TRSD debería efectuarse principalmente en individuos con regresión neurocognitiva entre las edades de 10-30 años, teniendo muy en cuenta a otros diagnósticos alternativos graves, como son el TEA y la enfermedad de Alzheimer, cuando estén fuera de estos rangos de edad.

Un principio fundamental de los criterios diagnósticos que se han ido generando fue que el TRSD es un diagnóstico de exclusión, y que es necesaria una evaluación exhaustiva y multidisciplinar en una población de pacientes tan complicada desde el punto de vista médico. Como tal, el diagnóstico diferencial es amplio y suele requerir la atención coordinada entre las especialidades [5,7,10,12,13*]. Es importante señalar que la causa exacta del TRSD es desconocida, y que es probable que haya múltiples causas que puedan generar un fenotipo similar [5]. Como comentaremos más adelante, las intervenciones terapéuticas con psicotrópicos, inmunoterapia y TEC han sido beneficiosas en esta población, a pesar de las diferencias en sus mecanismos de acción. Van surgiendo algunos datos sobre posibles anomalías neurodiagnósticas que podrían indicar una mayor probabilidad de que exista un componente inflamatorio o autoinmune en la enfermedad, pero han de realizarse estudios a gran escala para poder esclarecerlo [8**].

ABORDAJE DEL TRATAMIENTO

En la actualidad existen pocas orientaciones sobre qué enfoques terapéuticos son los más adecuados para cada paciente individual, y sobre qué factores deberían guiar la primera opción de tratamiento. Como resultado de ello, existe una gran variabilidad en el abordaje clínico, que se ve dificultado por la ausencia de biomarcadores fiables y consistentes para la enfermedad. Además, el tratamiento puede verse sesgado según sea la sub-especialidad que evalúe los casos. Por ejemplo, es más probable que los neurólogos o los neuroinmunólogos se inclinen por la obtención de neuroimágenes y muestras de líquido cefalorraquídeo (LCR), y que inicien el tratamiento con inmunoterapia, mientras que los psiquiatras pueden ser más proclives a diagnosticar síntomas del ánimo/ansiedad o catatonía, y a abordar el tratamiento

con psicofármacos. Esto no es algo imprevisible, pero subraya la necesidad fundamental de que la atención y el análisis sean multidisciplinares.

Stredny et al. [13*] propusieron el desarrollo de un modelo de equipo clínico multidisciplinar para tratar el TRSD, en un intento de adaptar las estrategias para cada paciente individual. El equipo, formado por profesionales de las discapacidades del neurodesarrollo, la neuroinmunología, la psiquiatría, la psicología y por trabajadores sociales, revisaría todos los casos de TRSD [13*]. Posteriormente, el equipo multidisciplinar llega a un consenso clínico sobre las recomendaciones específicas para cada uno de los pacientes, tomando en cuenta la perspectiva y la experiencia de todas las disciplinas. Existen muchos factores que pueden influenciar la estrategia del tratamiento inicial, incluyendo el momento y la duración de los síntomas, las características de la psicopatología, la presencia de catatonía, las características ambientales o los signos de autoinmunidad. La terapéutica se adapta tanto a los signos clínicos (p. ej., catatonía o psicosis) como a la presencia o ausencia de las anomalías del estudio neurodiagnóstico, identificadas mediante EEG, resonancia magnética y punción lumbar (p. ej., inmunoterapia), que se describe más adelante en detalle (tabla 3). El amplio rango de las opciones terapéuticas combina múltiples disciplinas médicas, resaltando una vez más la importancia de la asistencia multidisciplinar. Por último, el modelo incluye el apoyo de un especialista en recursos, de un trabajador social, de un intermediario académico, y de una continuada y objetiva valoración neuropsicológica sobre el funcionamiento a lo largo del tiempo, que sea estandarizada y monitorizada.

Finalmente, la experiencia de los pacientes sometidos a las valoraciones iniciales para el TRSD será distinta en función de los recursos clínicos disponibles y aplicados en el centro donde estén siendo tratados. Las vías diagnósticas y terapéuticas pueden incluir análisis y pruebas terapéuticas en servicio ambulatorio, que podrían tardar de varios meses a un año en completarse, o bien podrían acelerarse las evaluaciones ingresando al paciente y realizando simultáneamente pruebas de medicación, que podrían producirse en el transcurso de una semana a partir de su presentación. La optimización de la comunicación entre los equipos de las distintas especialidades médicas, de la infraestructura hospitalaria, de los servicios de apoyo y de neurodiagnóstico facilitará que la atención sea eficiente y puntual. En los apartados siguientes exponemos un pequeño resumen de nuestros actuales conocimientos respecto a las opciones terapéuticas más comunes para el TRSD (tabla 4).

Tabla 3. Respuestas a la terapéutica

Tipo de terapéutica	Utilización (n, %)	Todos los pacientes (n = 48)	LCR anormal (n = 8)	EEG y/o MRI		Valor X2	P	Odds ratio (95% CI)
				anormales (n = 18)	normales (n = 27)			
Antidepresivos	25 (52%)	12 (48%)	1/4 (25%)	2/8 (25%)	9/16 (56%)	2,73	0,11	0,26 (0,05-1,33)
Antipsicóticos	39 (81%)	25 (64%)	2/6 (33%)	9/15 (60%)	15/22 (68%)	1,12	0,22	0,47 (0,14-1,59)
Benzodiazepinas	41 (73%)	31 (76%)	6/8 (75%)	12/18 (67%)	13/17 (76%)	0,27	0,61	0,69 (0,17-2,79)
Terapia Electro Convulsiva	32 (67%)	25 (78%)	2/4 (50%)	6/10 (60%)	19/22 (86%)	3,89	0,04	0,21 (0,04-1,06)
Terapia nutricional	19 (39%)	0 (0%)	0/2 (0%)	0/8 (0%)	0/11 (0%)	0	1,0	n/a
Inmunoterapia	27 (56%)	25 (93%)	21/27 (78%)	19/30 (63%)	8/21 (38%)	6,67	0,01	3,8 (1,34-10,90)
Esteroides	23 (85%)	7 (30%)	4/8 (50%)	3/11 (27%)	0/6 (0%)	1,22	0,27	-
IgIV	27 (100%)	24 (80%)	8/9 (89%)	10/11 (91%)	7/8 (88%)	0,04	0,85	1,29 (0,10-16,53)
Anti CD-20	12 (44%)	6 (50%)	5/5 (100%)	2/4 (50%)	0/4 (0%)	4,38	0,04	-
MMF/AZ	13 (48%)	10 (77%)	4/5 (80%)	4/4 (100%)	1/3 (33%)	3,70	0,08	16,0 (0,69-383,0)

Tabla 4. Resumen de la literatura sobre la terapéutica en el trastorno de regresión en el síndrome de Down

Estudio	Pacientes	Terapias	Resumen
Ghaziuddin et al [17]	4	Benzodiazepinas y TEC	La utilización de benzodiazepinas y/o TEC se mostró eficaz en el tratamiento del TRSD, la mayoría se recuperaron en >90% de la línea de base cuando los estudios neurodiagnósticos fueron normales.
Worley et al [6]	11	Esteroides	En un estudio de cohorte con neurodiagnóstico negativo, sólo 2 pacientes recibieron esteroides y no respondieron. Más del 70% de los pacientes mejoraron algo en el curso del estudio.
Jacobs et al [10]	1	Psicofármacos	Informe de un caso con proceso de diagnóstico negativo que necesitó múltiples psicofármacos para recuperar el 85% de la línea basal.
Mircher et al [7]	30	Psicofármacos y TEC	Todos los pacientes mostraron estrés emocional anterior a la regresión, como posible desencadenante. Se observó recuperación total o parcial en el 50%. No se realizó análisis del tratamiento pero, anecdóticamente, parecieron más eficaces el aripiprazol, la risperidona y la paroxetina.
Cardinale et al [22*]	4	Inmunoterapia	Cuatro pacientes, uno de ellos con anomalías neurodiagnósticas, respondieron rápidamente a diversa inmunoterapia: esteroides, IgIV, rituximab y micofenolato mofetilo.

Miles et al [16]	7	Benzodiazepinas y TEC	Todos los pacientes respondieron a las benzodiazepinas y/o TEC. Aunque la TEC recuperó a la normalidad de forma dramática, a menudo los síntomas volvían exigiendo nuevas sesiones.
Santoro [2020]	35	Ninguna	Los estresores precedentes y síntomas depresivos fueron 6-7 veces más frecuentes en las personas con TRSD que con sólo SD.
Hart et al [23]	1	Inmunoterapia	Informe de un caso con respuesta a la inmunoterapia en un TRSD tratado con IgIV y después con micofenolato mofetilo.
Santoro [2022]	51	Múltiple	Tras múltiples intervenciones, la IgIV fue la única que mejoró la regresión de forma estadísticamente significativa a lo largo del tiempo.
Santoro [2022]	72	Múltiple	Una minoría de personas con TRSD tenían anomalías neurodiagnósticas (22% MRI, 17% LCR). Quienes las tenían mostraron una probabilidad 4 veces mayor de mejorar con inmunoterapia. Casi todos los pacientes, con independencia de los test, respondieron a la IgIV.
Sargado et al [24]	14	Ninguna	Identificación de estresores precedentes antes del comienzo de los síntomas del TRSD en el 100% de las personas.

PSICOFÁRMACOS

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y los medicamentos antipsicóticos son los fármacos comúnmente utilizados en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos en el síndrome de Down [7,8**,9**,14]. Los ISRSs y los antipsicóticos pueden ser también la primera de las opciones para el tratamiento del TRSD sin catatonía. Sin embargo, estos medicamentos también pueden utilizarse como segunda opción del tratamiento, si el TRSD con catatonía es resistente a la benzodiazepina, si los síntomas psiquiátricos se desmascaran tras la resolución de la catatonía con el uso de la benzodiazepina, y si otros tratamientos tales como la TEC o la IgIV no son opciones viables, debido a su uso restringido, a la limitada experiencia en su administración, a su limitada disponibilidad o a los problemas con las compañías aseguradoras. Múltiples estudios han reportado datos a nivel de series de casos que muestran mejorías variables en el TRSD con ISRSs y antipsicóticos [7,8**,9**,12]. Debe advertirse que el tratamiento de la depresión o de la ansiedad con ISRSs puede tener lugar durante la fase inicial de la evaluación [14,15].

No existen pruebas de control aleatorias que estudien la eficacia de los psicofármacos comúnmente usados en el TRSD, aunque actualmente se están planificando futuros estudios. El tratamiento de las manifestaciones neuropsiquiátricas del TRSD puede ser específico para los síntomas; eso comprende a los antipsicóticos (p. ej., haloperidol, risperidona, quetiapina, aripiprazol) para las concomitantes alucinaciones, el insomnio, la agitación y la agresión, y los ISRSs (p. ej., sertralina, fluoxetina, fluvoxamina) para la ansiedad, la depresión o el aplanamiento afectivo [7,8**,9**,16]. No obstante, a menudo el plan de tratamiento incluirá una combinación de medicamentos [12]. En la actualidad, la utilización de esta terapéutica se guía por los síntomas, aunque en estudios previos se han observado unos índices de respuesta a estos agentes significativamente inferiores en los individuos con estudios de anomalías neurodiagnósticas (p. ej., anomalías en el EEG, en la MRI, o en la punción lumbar) (Tabla 3) [8**]. En los casos en los que haya disfunción de las características neuropsiquiátricas y/o del ritmo circadiano, se han utilizado anecdóticamente y con éxito antipsicóticos atípicos. Deberá priorizarse la optimización del sueño dado que su mal funcionamiento puede favorecer y estimular la sintomatología clínica durante las horas diurnas.

Las benzodiazepinas, específicamente el lorazepam, son un tratamiento inicial común para el TRSD, debido a su capacidad para mejorar de forma inmediata, bajo costo, y evidencia comprobada en los

casos en que está presente la catatonía [8**,9**,16,17]. Varios artículos sugieren que si la catatonía es la causa subyacente del TRSD, el lorazepam debería ser la primera opción de la terapia [9**]. Las características que sugieren un diagnóstico de catatonía son sus rasgos motores prominentes (mutismo, posturas corporales, inmovilidad), junto con la disminución drástica de las actividades de la vida diaria, con los cambios sociales y la pérdida del habla [17]. Otra característica de la catatonía menos descrita puede ser la anorexia y la pérdida de peso, manifestada mediante la falta del suficiente control motor al comer [8**]. En presencia de catatonía, se recomienda encarecidamente el uso temprano de las benzodiazepinas [12,16,17]. La literatura apoya los métodos de tratamiento tanto con pacientes hospitalizados como ambulatorios y, excepto para el EEG, su uso no interfiere con las pruebas diagnósticas. En los casos médicamente resistentes, la TEC también se ha utilizado con efectos positivos [8**,9**,16,17].

Se ha utilizado con efectividad la escala Bush-Francis para evaluar la catatonía (BFCRS) en adultos con síndrome de Down y diagnosticar su presencia como causa del TRSD [16]. Un protocolo de estudio de pacientes diagnosticados con catatonía usando la BFCRS, comenzó con la administración supervisada de 2 mg i.v. de lorazepam y un aumento gradual de dosis orales si había respuesta a la medicación inicial [16]. En otra serie de casos pediátricos se utilizó solamente terapia oral de hasta 6 mg diarios, con buenos resultados siempre que una dosis de prueba resultase eficaz [18]. En dos amplios estudios multicéntricos sobre el TRSD no limitados a la catatonía, 63 de 91 (69%) pacientes mostraron mejoría durante el tratamiento con lorazepam [8**,9**].

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el donepezilo, también han sido utilizados en individuos con TRSD pero sólo a nivel de informe de caso y en conjunción con otros psicofármacos [19]. En estudios previos llevados a cabo en individuos con síndrome de Down, pero sin TRSD ni demencia, no se apreciaron beneficios significativos con esta clase de fármacos [20]. Incluso en los estudios sobre individuos con síndrome de Down y declive cognitivo en etapas posteriores de la vida, su eficacia potencial es limitada [21]. Por lo tanto, los médicos que prescriban esta clase de fármacos habrán de realizar una valoración detallada de los riesgos con respecto a los posibles beneficios.

Inmunoglobulina intravenosa

Los individuos con síndrome de Down son propensos a presentar una serie de trastornos autoinmunes e inflamatorios, aunque tradicionalmente no se pensaba que el TRSD pudiera ser considerada dentro de esas patologías [1,5]. La evaluación exhaustiva de individuos con síndrome de Down ha revelado que más del 20% presenta datos sobre anomalías en las pruebas de neuroimagen, y más del 15% presenta signos de inflamación en el LCR, lo que indica la necesidad de evaluar con mayor especificidad el papel de la inmunoterapia en esta población [8**].

En los individuos con TRSD que fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa (IgIV), múltiples estudios han informado de un alto índice de respuesta, superior al 85% [8**,9**,22*,23]. Lo que es aún más sorprendente, la probabilidad de la respuesta no parece afectada por la presencia de anomalías en los estudios neurodiagnósticos: el 92% de los pacientes respondieron a la terapia cuando éstos mostraban evidencias de anomalías neurodiagnósticas, y el 82% respondieron cuando no las tenían (tabla 3) [8**,9**]. Sin embargo, hasta la fecha, no ha habido ensayos controlados de IgIV.

También se han utilizado otras inmunoterapias, como los esteroides, el micofenolato mofetilo, la azatioprina, y los compuestos para la depleción de células B para el tratamiento de este trastorno, aunque los datos siguen siendo extremadamente preliminares [6,8**,22*,23]. Es de señalar que la probabilidad de respuesta a cualquier inmunoterapia es 4,1 veces mayor si un paciente con TRSD tiene datos de anomalías neurodiagnósticas (Tabla 3), mientras que la probabilidad de respuesta a los psicofármacos está entre 0,2 y 0,39 [8**].

Terapia electroconvulsiva

En los casos en que las benzodiazepinas han sido ineficaces en el tratamiento de la catatonía, se ha utilizado la terapia electroconvulsiva (TEC). En varias series de casos, la TEC ha demostrado ser un tratamiento eficaz en algunos pacientes con TRSD y catatonía, incluyendo aquellos que no adquirieron su nivel basal anterior de función solo con una benzodiazepina y los que no respondían a tratamientos previos con terapia psicofarmacológica para la depresión o la ansiedad [16,17]. En uno de los estudios, cuatro casos de adolescentes con síndrome de Down y catatonía fueron tratados con una benzodiazepina combinada con TEC, y alcanzaron el restablecimiento completo de su nivel anterior de función, aunque se necesitó el mantenimiento prolongado de la

TEC, debido a la reaparición de los síntomas cuando esta se interrumpía [17]. En otra serie de siete pacientes con TRSD y catatonía, los seis pacientes que recibieron tratamiento con TEC alcanzaron al menos el 90% de recuperación de su nivel anterior de función [16]. En ambos casos, la TEC fue bien tolerada, sin signos de efectos secundarios, aunque se han publicado varios informes sobre la dificultad para prescindir esta terapia [16,17]. De modo similar a la eficacia observada en los individuos con los psicofármacos, en uno de los estudios la ausencia de anomalías en el estudio neurodiagnóstico fue altamente predictiva de una mejor respuesta a la TEC (tabla 3) [8**].

OTRAS CONSIDERACIONES CLÍNICAS

Estresores psicosociales previos

Se han ofrecido informes de estresores previos ambientales o psicosociales en 30-100% de los individuos con TRSD [6,8**,24]. Aunque de manera anecdótica esto se percibiría como una probabilidad de predicción más elevada de una enfermedad psicológica o psiquiátrica, una minoría de estos individuos presentaba también evidencias de anomalías en los estudios neurodiagnósticos, y de este modo se subraya la importancia de evitar anclarse en las causas originarias de este trastorno para esta condición [8**]. La asociación de estresores psicosociales en el TRSD, así como su importante impacto en el funcionamiento del individuo y de la familia, subraya la posibilidad de utilizar las terapias no farmacológicas también, incluyendo la terapia conductual, el apoyo a la familia y la modificación de los servicios educativos y terapéuticos.

Duración más prolongada de los síntomas

Puesto que el TRSD sólo se ha cuantificado sistemáticamente hace muy poco tiempo, muchos de los pacientes que acudían a las clínicas de todo el país ya habían tenido síntomas durante varios años. Se ha descrito que el rendimiento diagnóstico era bajo si la evaluación se efectuaba 3 años después del comienzo de los síntomas, aunque sigue habiendo muestras de respuesta al tratamiento sintomático [8**,9**]. Una excepción a esto es que la capacidad de respuesta a la inmunoterapia parece disminuir a medida que aumenta el tiempo desde que se iniciaron los síntomas clínicos, aunque se siguen realizando estudios [8**].

CONCLUSIÓN Y PRÓXIMOS PASOS

El conocimiento y el fenotipado del TRSD conseguidos durante la última década han ampliado enormemente el arsenal terapéutico que los médicos pueden utilizar para tratar los síntomas (tabla 4). A falta de biomarcadores definitivos, el TRSD sigue siendo un diagnóstico de exclusión, debiéndose destacar la importancia crucial de que el abordaje sea exhaustivo y multidisciplinar en los cuidados. Cada una de las modalidades terapéuticas ha producido suficientes datos como para garantizar la intervención terapéutica en las personas con TRSD, aunque la elección del tratamiento sigue siendo complicada. Aunque la presencia precoz de anomalías neurodiagnósticas parezcan vinculada con la capacidad de respuesta a la inmunoterapia, siguen siendo necesarias más investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bull MJ. Down syndrome. *N Engl J Med* 2020; 382: 2344–2352.
2. Rivelli A, Fitzpatrick V, Chaudhari S, et al. Prevalence of mental health conditions among 6078 individuals with Down syndrome in the United States. *J Patient Cent Res Rev* 2022; 9: 58–63.
3. Tsou AY, Bulova P, Capone G, et al. Medical care of adults with Down syndrome: a clinical guideline. *JAMA* 2020; 324: 1543–1556.
4. ** Santoro JD, Patel L, Kammeyer R, et al. Assessment and diagnosis of Down syndrome regression disorder: international expert consensus. *Front Neurol* 2022; 13:940175.
- [Aunque el diagnóstico de trastorno de regresión en el síndrome de Down siempre ha sido clínico, en 2022 se obtuvo un consenso de criterios por parte de expertos internacionales con el fin de elaborar todo el proceso diagnóstico a seguir y de seleccionar los criterios propios de esta patología.]
5. Rosso M, Fremion E, Santoro SL, et al. Down syndrome disintegrative disorder: a clinical regression syndrome of increasing importance. *Pediatrics* 2020; 145.
6. Worley G, Crissman BG, Cadogan E, et al. Down syndrome disintegrative disorder: new-onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with Down syndrome. *J Child Neurol* 2015; 30: 1147–1152.
7. Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I, et al. Acute regression in young people with Down syndrome. *Brain Sci* 2017; 7.
8. ** Santoro JD, Partridge R, Tanna R, et al. Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with Down syndrome regression disorder. *J Neurodev Disord* 2022; 14:35.
- [Esta es la publicación más extensa hasta la fecha que describe las anomalías neurodiagnósticas y las respuestas terapéuticas, incluida la inmunoterapia, en los niños con síndrome de Down.]
9. ** Santoro SL, Baumer NT, Cornacchia M, et al. Unexplained regression in Down syndrome: management of 51 patients in an international patient database. *Am J Med Genet A* 2022; 188: 3049–3062.
- [Se trata de un fenotipado amplio e internacional del trastorno de regresión en el síndrome de Down, centrado en la respuesta a una variedad de intervenciones psicotrópicas e inmunológicas.]
10. Jacobs J, Schwartz A, McDougle CJ, Skotko BG. Rapid clinical deterioration in an individual with Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2016; 170: 1899–1902.
11. Santoro SL, Cannon S, Capone G, et al. Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an international Down syndrome database. *Genet Med* 2020; 22:767–776.
12. Walpert M, Zaman S, Holland A. A systematic review of unexplained early regression in adolescents and adults with Down syndrome. *Brain Sci* 2021; 11.
13. * Stredny CM, Hauptman AJ, Sargado S, et al. Development of a multidisciplinary clinical approach for unexplained regression in Down syndrome. *Am J Med Genet A* 2022; 188: 2509–2511.
- [Describe el proceso de evaluación clínica en un centro multidisciplinar para niños con el trastorno de regresión en el síndrome de Down.]
14. Palumbo ML, McDougle CJ. Pharmacotherapy of Down syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2018; 19: 1875–1889.
15. Thom RP, Palumbo ML, Thompson C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of depression in adults with Down syndrome: a preliminary retrospective chart review study. *Brain Sci* 2021; 11.

16. Miles JH, Takahashi N, Muckerman J, et al. Catatonia in Down syndrome: systematic approach to diagnosis, treatment and outcome assessment based on a case series of seven patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2019; 15: 2723–2741.
 17. Ghaziuddin N, Nassiri A, Miles JH. Catatonia in Down syndrome; a treatable cause of regression. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015; 11: 941–949.
 18. Lyons A, Allen NM, Flanagan O, Cahalane D. Catatonia as a feature of Down syndrome: an under-recognised entity? *Eur J Paediatr Neurol* 2020; 25: 187–190.
 19. Tamasaki A, Saito Y, Ueda R, et al. Effects of donepezil and serotonin reuptake inhibitor on acute regression during adolescence in Down syndrome. *Brain Dev* 2016; 38: 113–117.
 20. Johnson N, Fahey C, Chicoine B, et al. Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2003; 108: 367–372.
 21. Livingstone N, Hanratty J, McShane R, Macdonald G. Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015:Cd011546.
 22. * Cardinale KM, Bocharnikov A, Hart SJ, et al. Immunotherapy in selected patients with Down syndrome disintegrative disorder. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61:847–851.
- [Es el primer estudio de la respuesta a la inmunoterapia en cuatro niños con el trastorno de regresión en el síndrome de Down.]
23. Hart SJ, Worley G, Kishnani PS, Van Mater H. Case report: improvement following immunotherapy in an individual with seronegative Down syndrome disintegrative disorder. *Front Neurol* 2021; 12:621637.
 24. Sargado S, Milliken AL, Hojlo MA, et al. Is developmental regression in Down syndrome linked to life stressors? *J Dev Behav Pediatr* 2022; 43:427–436.

2. Experiencias negativas en la niñez y desarrollo del 'Trastorno de regresión en el síndrome de Down'

Adverse childhood experiences and the Development of Down syndrome regression disorder. American Journal of Medical Genetics, Part A. 2023: 1-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63199>

AUTORES

Sarah Wang¹, Lina Patel², Elise A. Sannar², Mellad Khoshnood¹, Natalie K. Boyd¹, Lorena Mendez¹, Noemi A. Spinazzi³, Eileen A. Quinn⁴, Michael S. Rafii^{5,6}, Jonathan D. Santoro^{1,5}

AFILIACIONES

¹ Division of Neurology, Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, California

² Department of Psychiatry, University of Colorado, Aurora, Colorado

³ Department of Pediatrics, Benioff's Children Hospital, University of California San Francisco, Oakland, California

⁴ Department of Pediatrics, University of Toledo College of Medicine and Life Sciences, Toledo, Ohio

⁵ Department of Neurology, Keck School of Medicine at the University of Southern California, Los Angeles, California

⁶ Alzheimer's Translational Research Institute, University of Southern California, San Diego, California

SUMARIO

Resumen	27
Introducción	28
Métodos	29
Aprobación y disponibilidad de datos	29
Población de estudio	29
Diseño del estudio	29
Encuesta	29
Confirmación del diagnóstico	30
Análisis estadístico	31
Resultados	32
Discusión	42
Conclusión	47
Bibliografía	48

RESUMEN

El trastorno de regresión en el síndrome de Down (TRSD) es un conjunto de síntomas clínicos de regresión neurocognitiva aguda o subaguda en personas con síndrome de Down (SD) que, por otro lado, estaban sanas. El objetivo de este estudio fue el evaluar si los niños con TRSD habían tenido una mayor prevalencia de experiencias negativas en su niñez (ENN) que en los que sólo tenían SD.

Se llevó a cabo un estudio de cohorte basado en una encuesta. A los cuidadores de personas con TRSD cuyos síntomas se iniciaron entre sus 10 y 30 años y a individuos con solo SD se les ofreció un cuestionario sobre sus ENN mediante encuesta REDCap online. Se recogió un total de 159 respuestas tras excluir las encuestas incompletas o las que no cumplían criterios de TRSD.

Las personas con TRSD no mostraron mayor probabilidad de experimentar ENN ($p = 0,18$, 95% intervalo de confianza [IC]: 0,43-1,17). En quienes mostraron ENN antes del comienzo de los síntomas, la mediana del tiempo anterior fue de 7 meses (intervalo intercuartil: 5-10). Los individuos con TRSD mostraron mayor probabilidad de informar tres o más ENN (52,33%) que los que tenían sólo el SD (39,22%) ($p = 0,02$; 95% IC: 1,08-2,87). El estar expuesto a ENNs no fue un factor predictivo de la respuesta a concretas intervenciones terapéuticas, aunque se apreció una asociación entre quienes presentaban ENNs 3 meses antes del comienzo de los síntomas y una menor respuesta a las benzodiazepinas y a la inmunoterapia ($p = 0,02$, 95%IC: -3,64 - -1,13).

Este estudio ofrece datos preliminares que indican que quienes presentan el TRSD tienen la misma probabilidad de haber tenido ENNs que los individuos que sólo tienen SD, si bien era en aquellos más frecuente el haber padecido tres o más ENNs frente a los que sólo tenían SD.

INTRODUCCIÓN

El trastorno de regresión en el síndrome de Down (TRSD) es un conjunto de síntomas clínicos de regresión aguda o subaguda del desarrollo, catatonía, bradicinesia, declive cognitivo, alteraciones neuropsiquiátricas y deterioro del lenguaje en personas con síndrome de Down (SD) (Mircher et al., 2017; Rosso et al., 2020; Santoro et al., 2020; Woley et al., 2015). Los síntomas son graves y discapacitantes, y ejercen un enorme impacto sobre la calidad de vida de las personas con síndrome de Down que, de no haber sido por este trastorno, habrían gozado de buena salud.

La etiología del TRSD no está clara aún, aunque los datos que están apareciendo apuntan a causas psiquiátricas, inmunológicas y sistémicas (Santoro et al., 2020; Santoro, Baumer, et al., 2022; Santoro, Partridge, et al., 2022). Se ha descrito la presencia de estresores ambientales previos entre el 29% y el 100% de los individuos con TRSD (Santoro, Partridge, et al., 2022; Sargado et al., 2022). Existen informes sobre la existencia de diversas circunstancias estresantes previas al inicio del TRSD, que suelen producirse meses antes de la aparición de los síntomas, como son el abuso, la hospitalización médica, las transiciones propias de la adolescencia y los cambios en el entorno doméstico (mudanzas, divorcio, etc.) (Santoro, Baumer, et al., 2022; Santoro, Partridge, et al., 2022; Sargado et al., 2022). Entre los estresores que hipotéticamente podrían tener relación con los cambios producidos en las estructuras vitales estables y regulares, se encuentran las experiencias negativas en la niñez (ENNs). La asociación temporal entre los estresores y la aparición de los síntomas en muchos individuos con TRSD justifica un primer diagnóstico psiquiátrico/psicológico, y que el abordaje terapéutico se realice con medicamentos tales como los antidepresivos, los antipsicóticos y, en los casos más graves, con terapia electroconvulsiva (Santoro, Baumer, et al. 2022; Santoro, Partridge, et al., 2022). Sin embargo, la interrelación de los estresores y los trastornos del sistema inmunitario, como causa que está surgiendo en el TRSD (Santoro, Partridge, et al., 2022), no está suficientemente reconocida y podría tratarse de un vínculo unificador entre los individuos con este conjunto de síntomas (Dube et al., 2009; Eid et al., 2022). Hasta la fecha no ha habido estudios controlados y a gran escala que hayan evaluado el papel que juegan los estresores ambientales en el desarrollo del TRSD.

Los objetivos específicos del presente estudio han sido (1) evaluar la prevalencia de las ENNs previas a la aparición de los síntomas en individuos con TRSD, y (2) determinar si los índices de las ENNs son

más altos en las personas con TRSD que en los individuos que sólo tienen SD.

MÉTODOS

Aprobación y disponibilidad de datos

El presente estudio fue aprobado por el comité de revisión institucional de la *University of Southern California*. Se obtuvo el consentimiento electrónico de los cuidadores o tutores de todos los individuos. Los datos anonimizados están a disposición de los investigadores cualificados que los soliciten. La primera página de esta encuesta fue una autorización con vistas al cuestionario, sólo tras haber declarado el consentimiento/asentimiento.

Población de estudio

Los individuos se seleccionaron en la clínica de neurología del síndrome de Down del Children's Hospital de los Ángeles (CHLA), y también mediante la selección electrónica de un grupo de apoyo para individuos y para cuidadores de personas con TRSD en Facebook. El periodo de selección duró 8 semanas (del 1 de agosto de 2022 al 30 de septiembre de 2022). El único criterio de exclusión previo a la encuesta de este estudio fue la edad de la aparición del trastorno: < 10 años o > 30 años.

Diseño del estudio

En este estudio se utilizó un diseño retrospectivo de casos y controles.

Encuesta

Los cuidadores cumplimentaron una encuesta online anónima, voluntaria y “abierta”, vía REDCap, sobre las exposiciones a las ENNs. Se utilizó el Cuestionario de Experiencias Negativas en la Infancia, que consta de 10 preguntas (*The 10-question ACE Questionnaire*) (Felitti et al., 1998). Se añadieron cinco preguntas más, escritas en un formato binario similar (sí/no), con el fin de rastrear otros factores posiblemente provocadores del estrés que ya se habían reseñado en informes previos sobre el TRSD (Santoro, Partridge, et al., 2022; Sargado et al., 2022). En el caso de los individuos con TRSD, se hicieron preguntas sólo sobre las ENNs previas a la aparición de los síntomas, mientras

que en el caso de los individuos que sólo tenían SD las preguntas sobre las ENNs abarcaban todas las épocas de su vida hasta la fecha de la encuesta. Así se estableció que el periodo total de exposición en el caso de los individuos con TRSD incluiría los meses transcurridos desde el nacimiento hasta la aparición de los síntomas, y en los individuos que solo tenían SD dicho periodo incluiría los meses transcurridos desde el nacimiento hasta la fecha de la encuesta. En el caso de los individuos con TRSD, se pidió a los encuestados que indicaran con cuántos meses de antelación a la aparición de los síntomas se habían producido las ENNs, y que lo hicieran utilizando números redondos. Las respuestas a partir de cero indicaron un periodo de <4 semanas hasta la fecha de la aparición de los síntomas. Como el estudio fue diseñado para identificar la exposición previa a la aparición de los síntomas del TRSD, no se valoraron en este estudio las exposiciones posteriores (p. ej., después de la aparición de los síntomas) en el caso de los individuos con TRSD. Al no existir una mecánica establecida para evaluar objetivamente la gravedad de las ENIs, no se llevó a cabo esta evaluación. No se ofreció remuneración alguna por participar en la encuesta.

En los individuos sin TRSD, una vez cumplimentadas las preguntas sobre las ENNs, las demográficas y las clínicas, se dieron por terminadas las encuestas. En esta encuesta no se utilizaron las historias médicas, y el estudio se basó en la información proporcionada por los cuidadores o por los propios individuos sobre las estadísticas demográficas, la información clínica y la exposición a las ENNs. Las encuestas incompletas fueron excluidas del estudio. El orden en que se presentaron en la encuesta las preguntas relativas a las ENNs fue aleatorio, aunque las preguntas relativas a los datos demográficos y clínicos fueron propuestas en el mismo orden en todas las encuestas. Todas las preguntas se presentaron en una página con las opciones de desplazamiento con el cursor habilitadas hacia abajo. Ni los cuidadores ni los individuos tuvieron la opción de revisar las respuestas antes de la finalización del estudio.

Se anotaron las direcciones IP para garantizar que no se realizaran múltiples respuestas completadas de la encuesta. No se utilizaron cookies para rastrear las respuestas. El índice de respuestas completadas se determinó dividiendo el número de encuestas completadas por el número total de consentimientos obtenidos.

Confirmación del diagnóstico

Todas las respuestas de los cuidadores relativas a los individuos con TRSD fueron evaluadas *post-hoc*, para confirmar que el informe de

los síntomas proporcionado por el cuidador era congruente con las directrices consensuadas para el diagnóstico del TRSD (Santoro, Patel, et al., 2022). Los criterios para el TRSD fueron reproducidos textualmente en la encuesta, y se les pidió a los encuestados que contestaran si esos criterios se habían cumplido en el momento de la aparición de los síntomas, con el fin de minimizar la interpretación de si los individuos cumplían realmente los criterios o no. Esto fue llevado a cabo por un revisor independiente (MK), que solo revisó las respuestas clínicas, y que carecía de información sobre las respuestas a las preguntas referentes a las estadísticas demográficas y las ENNs. Siguiendo las directrices consensuadas, los individuos fueron estratificados como si tuvieran “posible” o “probable” TRSD según el número de criterios que cumpliesen, realizándose posteriormente sub-análisis en estos grupos. Esto también se usó como sustituto para establecer la gravedad de la enfermedad, ya que para cumplir con los criterios de “posible” trastorno los individuos debían tener tres o más síntomas, mientras que para cumplir con los criterios de “probable” trastorno, se requerían seis o más síntomas. Posteriormente, los individuos que no cumplían con los criterios de posible ni de probable TRSD fueron excluidos del estudio. Como la encuesta fue anónima, no se pudo llevar a cabo la confirmación de los síntomas clínicos, ni tampoco se pudieron hacer más preguntas sobre los síntomas.

Análisis estadístico

Para los datos demográficos y clínicos se elaboraron estadísticas descriptivas. Para calcular la solidez de la asociación entre los datos clínicos, la exposición a las ENNs y el diagnóstico de TRSD, se utilizaron índices de probabilidad (ORs por sus siglas en inglés) con los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se utilizó el coeficiente kappa de Cohen para evaluar la fiabilidad entre los informes propios o de los cuidadores sobre el TRSD y el cumplimiento de los criterios clínicos existentes para el diagnóstico de TRSD (Santoro, Patel, et al., 2022). Se utilizó el análisis multivariante para evaluar el impacto de las subcategorías de las ENNs en las contestaciones proporcionadas por los cuidadores respecto a la respuesta a los diferentes tipos de tratamientos, y se incluyó un ajuste de covariables para la edad, el sexo, la raza, la etnia, el nivel de educación de la madre y la fecha del diagnóstico. Las categorías terapéuticas incluyeron benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepresivos e inmunoterapia. Las subcategorías de las ENNs que se utilizaron para el análisis incluían la exposición a tres o más ENNs en cualquier momento temporal anterior a la aparición

de los síntomas, la exposición a <3 ENNs en total en cualquier punto temporal previo a la aparición de los síntomas, la exposición a una ENN <3 meses antes de la aparición de los síntomas, la exposición a una ENN tres meses o más antes de la aparición de los síntomas, y la exposición a múltiples ENNs <3 meses antes de la aparición de los síntomas. Además, se utilizó un análisis de regresión multivariante para determinar si los factores demográficos estadísticamente significativos influían en la probabilidad de exposición a las ENNs. Para cada una de las pruebas estadísticas se consideró estadísticamente significativo un valor p nominal de <0,05.

RESULTADOS

En total se obtuvieron 224 respuestas para individuos con TRSD. Se excluyeron 65 individuos (29%): 47 (72%) de las respuestas excluidas eran respuestas incompletas, y 18 (28%) de los individuos no cumplieron con los criterios para el TRSD al hacer la revisión secundaria. La mediana de respuestas incompletas en la encuesta fue 12 (rango intercuartil [IQR]: 8-14), siendo 3 la cifra mediana de respuestas incompletas referentes a las ENNs (IQR: 2-4). Este resultado arrojó un coeficiente Kappa de 0,81 (95% de intervalo de confianza [CI]: -0,89; -0,72) entre el encuestado y el revisor médico. Así pues, se incluyó un total de 159 individuos con TRSD. Se obtuvieron 207 respuestas del grupo de control de los individuos con SD pero sin TRSD, aunque sólo 178 (86%) estaban completas y fueron, por tanto, incluidas en este estudio.

Tabla 1. Datos demográficos y rasgos clínicos

	TRSD (n = 159)	SD (n = 178)	Valor de p	95% CI
Edad (mediana, intervalo intercuartil)	16 (14-19)	14 (12-17)	0,68	0,31-1,52
Sexo				
Varón	70 (45%)	87 (49%)	0,43	0,55-1,29
Mujer	87 (55%)	91 (51%)		
Raza				
Caucásica	135 (85%)	145 (85%)	0,77	0,28-1,84
Negra	7 (5%)	14 (8%)		
Asiática	6 (4%)	10 (6%)		

EL TRASTORNO DE REGRESIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN
1. ACTUALIZACIONES Y AVANCES TERAPÉUTICOS. 2. EXPERIENCIAS NEGATIVAS EN LA NIÑEZ

Nativa americana	0	1 (1%)		
Hawai, Islas Pacífico	0	1 (1%)		
Otras	10 (6%)	7 (3%)		
Etnia				
Hispana	25 (16%)	67 (38%)	<0,001	0,18-0,52
No hispana	134 (84%)	111 (62%)		
Nivel educación materna				
High School	41 (26%)	88 (49%)		
Grad, College	83 (52%)	80 (45%)	<0,001	0,10-0,44
Grad. Master	30 (19%)	9 (5%)		
Grad. doctorado	5 (3%)	1 (1%)		
Prematuridad				
A término	114 (72%)	111 (62%)		
(>37 semanas)				
Prematuro	35 (22%)	60 (34%)	0,07	0,97-2,42
(34-37 semanas)				
Prematuro	10 (6%)	7 (4%)		
(<34 semanas)				
Cardiopatía congénita				1
No	72 (45%)	59 (33%)		
Sí, sin cirugía	37 (23%)	70 (39%)	0,02	,07-2,59
Sí, con cirugía	50 (31%)	49 (28%)		
Enfermedad celiaca	19 (12%)	14 (8%)	0,21	0,77-3,29
Enfermedad tiroidea	75 (47%)	47 (26%)	0,001	1,58-3,93
Pérdida audición	38 (24%)	52 (29%)	0,27	0,47-1,24
Otitis media crónica	34 (21%)	50 (28%)	0,16	0,42-1,15
Apnea obstructiva del sueño	70 (44%)	117 (66%)	0,001	0,26-0,64
Depresión	39 (25%)	26 (14%)	0,02	1,10-3,30
Ansiedad	69 (43%)	41 (23%)	0,001	1,60-4,09
Trastorno espectro autista	31 (19%)	47 (26%)	0,13	0,40-1,13
Epilepsia	9 (6%)	38 (21%)	0,001	0,10-0,47
Espasmos infantiles	2 (1%)	6 (3%)	0,22	0,07-1,84
Ictus (Moyamoya)	3 (2%)	11 (6%)	0,06	0,08-1,07
Insomnio	40 (25%)	55 (31%)	0,24	0,47-1,21
Hipotonía	61 (38%)	95 (53%)	0,01	0,35-0,84
Problemas de visión	32 (20%)	32 (18%)	0,62	0,67-1,98
Psoriasis	17 (11%)	19 (11%)	0,94	0,21-2,06
Alopecia	28 (18%)	19 (11%)	0,001	1,689-7,66
Otras enfermedades autoinmunes	22 (14%)	11 (6%)	0,02	1,14-5,20

Abreviaturas: CI: intervalo de confianza; SD: síndrome de Down; TRSD: trastorno de regresión en el SD.

En la Tabla 1 se detallan los datos demográficos y de historial médico. El tiempo de exposición total (la mediana de los meses en la fecha del diagnóstico en el caso de individuos con TRSD, y la mediana de la edad en el momento de completar la encuesta en el caso de los individuos que solo tenían SD) fue para los individuos con TRSD y con SD de 192 y 169 meses, respectivamente ($p = 0,19$, 95% CI: 0,56-11,4). Los dos grupos fueron similares en gran parte, aunque la cohorte que sólo tenía SD mostró mayores porcentajes de individuos de ascendencia hispana ($p < 0,001$, 95% CI: 0,18-0,52) y niveles inferiores de educación materna ($p = <0,001$, 95% CI: 0,1-0,44) que los de aquellos con TRSD. En los individuos que sólo tenían SD se observaron índices más altos de apnea obstructiva del sueño ($p < 0,001$, 95% CI: 0,26-0,64), de epilepsia ($p < 0,001$, 95% CI: 0,10-0,47) y de hipotonía ($p = 0,01$, 95% CI: 0,35-0,84), mientras que los individuos con TRSD presentaron índices más altos de enfermedades tiroideas ($p < 0,001$, 95% CI: 1,58-3,93), de depresión ($p = 0,02$, 95% CI: 1,10-3,30), de ansiedad ($p < 0,001$, 95% CI: 1,60-4,09), de alopecia ($p < 0,001$, 95% CI: 1,68-7,66), y de otras enfermedades autoinmunes ($p = 0,02$, 95% CI: 1,14-5,20).

Tabla 2. Rasgos clínicos del TRSD

	N (%)
Edad de comienzo (mediana, intervalo intercuartil)	16 (14-19)
Diagnóstico de TRSD	
Posible	39 (24%)
Probable	120 (76%)
Velocidad en el comienzo de los síntomas	
Aguda, < 4 semanas	49 (31%)
Subaguda, 4-12 semanas	97 (61%)
Prolongada, > 12 semanas	13 (8%)
Criterios diagnósticos	159 (100%)
Alteración del estado mental	107 (67%)
Declive cognitivo	117 (74%)
Regresión en el desarrollo	133 (94%)
Déficit neurológico focalizado	33 (21%)
Alteración del sueño o del ritmo circadiano	94 (59%)
Regresión en el lenguaje	122 (77%)
Trastornos del movimiento (incluye catatonía)	159 (100%)
Trastornos psiquiátricos	105 (67%)
Agitación / Trastorno obsesivo-convulsivo	81 (51%)
Terapias médicas utilizadas	
Estabilizadores del ánimo	66 (42%)

Antipsicóticos	104 (65%)
Benzodiazepinas	20 (13%)
Terapia electroconvulsiva	20 (13%)
Estimulación transcraneal magnética	2 (1%)
Corticoesteroides orales	16 (10%)
Corticoesteroides intravenosos	64 (40%)
Intervenciones inmunológicas	64 (40%)
Micofenolato mofetilo	8 (5%)
Rituximab	4 (3%)

En la Tabla 2 se muestran las características clínicas de los individuos con TRSD. La mediana de la edad en que aparecieron los síntomas fue de 16 años (IQR: 14-19). En casi todos los individuos (92%) los síntomas aparecieron en un periodo aproximado de <12 semanas. Sólo un 8% informó sobre síntomas que habían aparecido a lo largo de “>12 semanas” hasta alcanzar el nadir, aunque estos individuos informaron sobre periodos de múltiples síntomas que daban resultados que podrían ser cualificados como deterioro agudo, producidos en un periodo-ventana de 12-semanas (p. ej., dos periodos de regresión con más de 12 semanas de intervalo, pero ambos con un nadir en los síntomas de <12 semanas). La mayoría de los individuos con TRSD (79%) cumplía con los criterios post hoc para un probable TRSD, mientras que el resto cumplía con los criterios para un posible TRSD. En el presente estudio se utilizaron diversas terapias, habiendo utilizado más de una terapia la mayoría de los individuos (n = 143; 89%).

Tabla 3. Respuestas a la encuesta sobre las ENN, por pregunta (todas se refieren al hijo/familiar con SD)

Pregunta	TRSD (n= 159)	SD (n = 178)	Valor de p	95% CI	OR
¿Le parecía a su hijo o familiar que no disponía de comida suficiente, o que tenía que usar vestidos sucios, o que no había nadie que le protegiera o cuidara?	1 (<1%)	4 (2%)	0,25	0,03-2,49	0,28
¿Perdió a alguno de los padres o un familiar muy próximo por	67 (42%)	55 (30%)	0,03	1,04-2,54	1,63

EL TRASTORNO DE REGRESIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN
1. ACTUALIZACIONES Y AVANCES TERAPÉUTICOS. 2. EXPERIENCIAS NEGATIVAS EN LA NIÑEZ

causa de enfermedad, muerte, abandono u otra causa?						
¿Se separaron o divorciaron sus padres?	44 (28%)	68 (38%)	0,05	0,39-0,99	0,63	
¿Vivió con alguien que estuviera deprimido, con enfermedad mental o intento de suicidio?	31 (20%)	35 (20%)	0,91	0,60-1,76	1,029	
¿Vivió con alguien que tuviera problemas con la bebida o las drogas, incluidos fármacos prescritos?	17 (11%)	9 (5%)	0,05	1,00-5,35	2,31	
¿Tenía a alguno de sus padres o familiar próximo que estuviera diagnosticado de una enfermedad grave?	27 (18%)	50 (28%)	0,02	0,32-0,92	0,54	
¿Tenía a alguno de sus padres o algún adulto en casa que alguna vez se pegaran o se amenazaran?	10 (6%)	15 (8%)	0,49	0,33-1,72	0,75	
¿Vivía con alguien que hubiese estado en la cárcel o en prisión?	3 (2%)	24 (13%)	<0,001	0,04-0,43	0,13	
¿Alguno de los padres o familiares en casa le juró, insultó o humilló alguna vez?	14 (9%)	19 (11%)	0,64	0,41-1,74	0,84	
¿Alguno de los padres o familiares en casa le hirió, pegó o lesionó físicamente alguna vez?	5 (3%)	2 (1%)	0,20	0,56-15,4	2,95	
¿Sintió alguna vez que nadie de su familia le amaba o pensaba que era especial?	3 (2%)	5 (3%)	0,61	0,16-2,92	0,69	
¿Experimentó algún contacto sexual no deseado (caricias,	4 (3%)	4 (2%)	0,84	0,28-4,69	1,15	

coito oral/anal/vaginal/ penetración?					
¿Ha experimentado acoso o vejación por cualquier medio de expresión oral o escrito, comunicación electrónica, o acto físico?	30 (16%)	20 (11%)	0,05	1,00-3,39	1,83
¿Ha cambiado de escuela o trasladado a otro vecindario?	86 (59%)	88 (49%)	0,24	0,84-1,99	1,29
¿Alguno de sus familiares próximos se han marchado de casa por alguna razón (un hermano que se va a la universidad, o se casa, o abandono de uno de los padres por separación, divorcio, etc.)?	79 (51%)	101 (57%)	0,32	0,52-1,24	0,80
¿Alguna respuesta positiva al cuestionario de ENNs?	114 (72%)	139 (78%)	0,18	0,43-1,17	0,71
¿Tres o más informaciones sobre las ENNs?	53 (33%)	39 (22%)	0,02	1,09-2,87	1,76

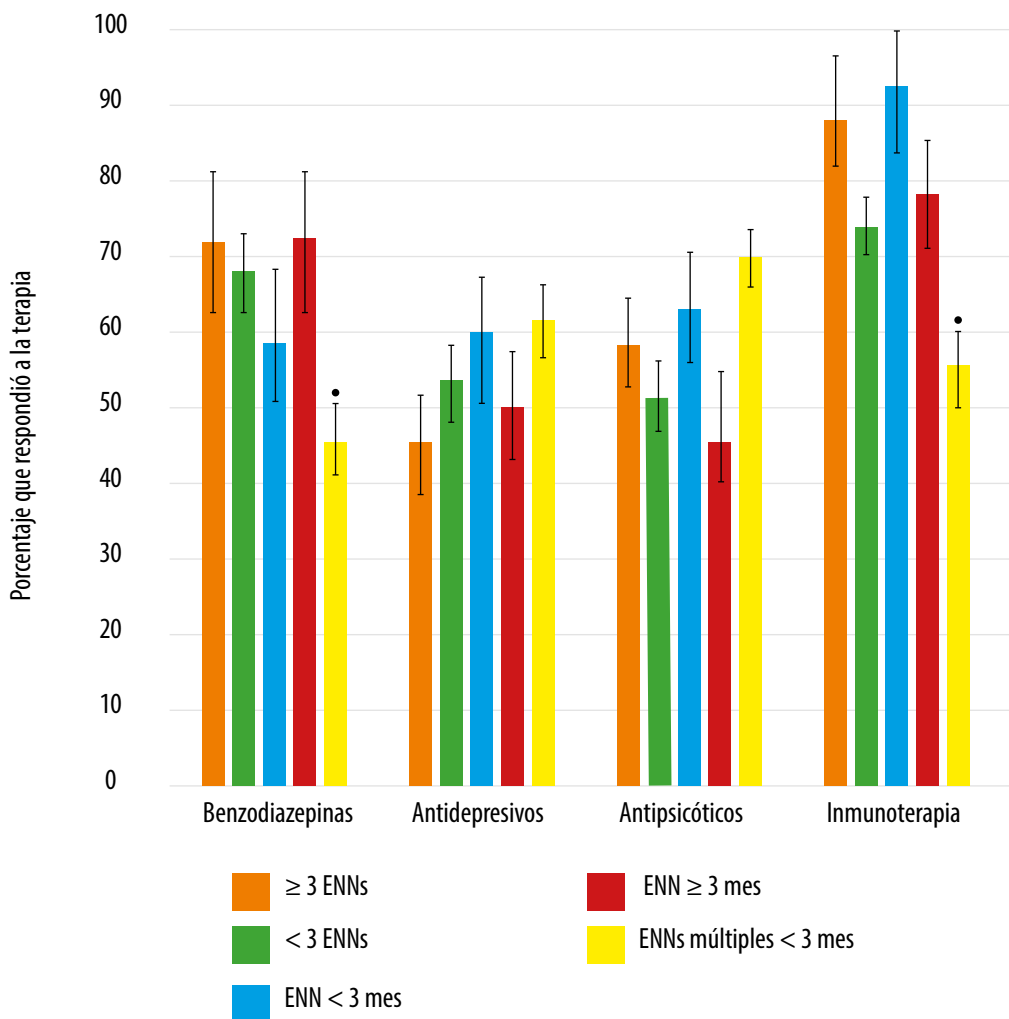
Abreviaturas: ENN: experiencias negativas en la niñez; CI: intervalo de confianza; TRSD: trastorno de regresión en el síndrome de Down; OR: odds ratio.

En la Tabla 3 se detallan las respuestas a las preguntas relativas a las ENNs de los individuos con solo SD y de los individuos con TRSD. La mayoría de los individuos de ambos grupos (72% con TRSD, 78% con solo SD) contestaron que habían estado expuestos como mínimo a una ENN, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,18$, 95% CI: 0,43-1,17). De modo similar, la estratificación por el número total de ENNs comunicadas no fue significativa ($p = 0,11$, 95% CI: 0,91-2,45), aunque sí fue superior la cifra de individuos con TRSD que comunicaron haber tenido tres o más ENNs (52; 33%) en comparación con los individuos con solo SD (39; 22%), lo que resulta estadísticamente significativo ($p = 0,02$, 95% CI: 1,08-2,87). En el caso de los individuos con TRSD fueron mayores las pro-

habilidades de haber pasado por la pérdida reciente de un miembro de la familia ($p = 0,03$, 95% CI: 1,04-2,54), y tenían una tendencia a índices más altos de convivencia con alguien que tenía problemas con la bebida o las drogas ($p = 0,05$, 95% CI: 1,00-5,35), y de sufrir abusos ($p = 0,05$, 95% CI: 1,00-3,39). En las restantes ENNs no aparecieron diferencias estadísticamente significativas entre las respuestas de los individuos con solo SD y las respuestas de los individuos con TRSD. El diagnóstico de un miembro de la familia con una enfermedad médica grave ($p = 0,02$, 95% CI: 0,32-0,92), y el tener a un miembro de la familia en prisión ($p = 0,001$, 95% CI: 0,04-0,43) fueron hechos que presentaron mayores probabilidades en el caso de los individuos con solo SD en comparación con los individuos con TRSD, y hubo una tendencia similar en los casos de divorcio/separación ($p = 0,05$, 95% CI: 0,39-0,99). Entre todas las respuestas positivas a las preguntas referentes a las ENNs en individuos con TRSD, la mediana de tiempo entre la experiencia y la aparición de los síntomas fue de 7 meses (IQR: 5-10 meses). Se llevó a cabo un análisis de regresión multivariante para examinar el impacto de la edad, el sexo, la raza, el grupo étnico y el nivel de educación materna en las exposiciones a las ENNs, si bien estas variables demográficas no cambiaron las diferencias estadísticamente significativas ni para la exposición a una ENN (OR ajustado: 0,89, $p = 0,47$, 95% CI: 0,69-13,45) ni para la exposición a tres o más ENNs (OR ajustado: 1,55, $p = 0,03$, 95% CI: 0,1-3,61).

Las respuestas sobre las terapias específicas (benzodiazepinas, antipsicóticos, antidepresivos e inmunoterapia) fueron proporcionadas por los cuidadores y sub-analizadas según el número total y la fecha de las exposiciones a las ENNs (figura 2).

En el caso de los individuos con ≥ 3 ENNs en cualquier punto temporal ($n = 52$), el 88% respondió a la inmunoterapia, en comparación con el 72% para las benzodiazepinas, el 59% para los antipsicóticos, y el 45% para los antidepresivos ($p = 0,03$, 95% CI: 1,23-3,17). En los individuos con < 3 ENIs en cualquier punto temporal ($n = 107$), estos índices fueron 74%, 68%, 52%, y 57%, respectivamente ($p = 0,05$, 95% CI: 1,06-2,12). En el caso de los individuos con una exposición a las ENNs < 3 meses antes de la presentación del trastorno ($n = 43$), el 92% respondió a la inmunoterapia, en comparación con el 64% para los antipsicóticos, el 60% para los antidepresivos y el 59% para las benzodiazepinas ($p = 0,001$, 95% CI: 2,14-3,77). En aquellos con exposiciones a las ENIs > 3 meses antes de la presentación del trastorno ($n = 116$), estos índices fueron 78%, 48%, 51%, y 73%, respectivamente ($p = 0,02$, 95% CI: 1,38-6,31). Por último, cuando se evaluó solamente a los individuos que habían tenido múltiples ENNs (definidas como



más de 1) <3 meses antes ($n = 13$, 8%) de la aparición de los síntomas, respondieron mejor a los antipsicóticos (9/13, 69%), en comparación con los antidepresivos (8/13, 62%), la inmunoterapia (7/13, 54%), y las benzodiazepinas (6/13, 46%; $p = 0,01$, 95% CI: 1,33-4,09).

El subanálisis de las respuestas a los cuestionarios sobre las ENNs se llevó a cabo según los criterios diagnósticos de individuos con “posible” TRSD e individuos con “probable” TRSD (Tabla 4).

Tabla 4. Respuestas a la encuesta sobre las ENN, por pregunta (todas hacen relación al hijo o familiar con SD), en personas con TRSD posible vs. probable.

Pregunta	TRSD posible n=39	TRSD probable (n=120)	Valor de p	95% CI	OR
¿Le parecía a su hijo o familiar que no disponía de comida suficiente, o que tenía que usar vestidos sucios, o que no había nadie que le protegiera o cuidara?	0 (0%)	1	0,43	0,19-49,9	3,05
¿Perdió a alguno de los padres o un familiar muy próximo por causa de enfermedad, muerte, abandono u otra causa?	13 (33%)	54 (45%)	0,20	0,29-1,30	0,61
¿Se separaron o divorciaron sus padres?	12 (31%)	32 (27%)	0,62	0,55-2,69	1,22
¿Vivió con alguien que estuviera deprimido, con enfermedad mental o intento de suicidio?	6 (15%)	25 (21%)	0,46	0,26	0,69
¿Vivió con alguien que tuviera problemas con la bebida o las drogas, incluidos fármacos prescritos?	6 (15%)	11 (9%)	0,28	0,61-5,24	1,80
¿Tenía a alguno de sus padres o familiar próximo que estuviera diagnosticado de una enfermedad grave?	3 (8%)	24 (20%)	0,08	0,09-1,18	0,33
¿Tenía a alguno de sus padres o algún adulto en casa que alguna vez se pegaran o se amenazaran?	2 (5%)	8 (7%)	0,73	0,15-3,72	0,76
¿Vivía con alguien que hubiese estado en la cárcel o en prisión?	2 (5%)	1 (1%)	0,13	0,57-72,9	6,43

EL TRASTORNO DE REGRESIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN
1. ACTUALIZACIONES Y AVANCES TERAPÉUTICOS. 2. EXPERIENCIAS NEGATIVAS EN LA NIÑEZ

¿Alguno de los padres o familiares en casa le juró, insultó o humilló alguna vez?	3 (8%)	11 (9%)	0,83	0,29-4,63	1,17
¿Alguno de los padres o familiares en casa le hirió, pegó o lesionó físicamente alguna vez?	1 (3%)	4 (3%)	0,81	0,08-7,04	0,76
¿Sintió alguna vez que nadie de su familia le amaba o pensaba que era especial?	1 (3%)	2 (2%)	0,72	0,14-17,6	1,55
¿Experimentó algún contacto sexual no deseado (caricias, coito oral/anal/vaginal/ penetración)?	2 (5%)	2 (2%)	0,25	0,43-23,4	3,19
¿Ha experimentado acoso o vejación por cualquier medio de expresión oral o escrito, comunicación electrónica, o acto físico?	9 (23%)	21 (18%)	0,44	0,59-3,41	1,41
¿Ha cambiado de escuela o trasladado a otro vecindario?	21 (54%)	65 (54%)	0,97	0,48-2,4	0,99
¿Alguno de sus familiares próximos se han marchado de casa por alguna razón (un hermano que se va a la universidad, o se casa, o abandono de uno de los padres por separación, divorcio, etc.)?	19 (49%)	60 (50%)	0,89	0,46-1,96	0,95
¿Alguna respuesta positiva al cuestionario de ENNs?	29 (74%)	85 (71%)	0,67	0,53-2,71	1,19
¿Tres o más informaciones sobre las ENNs?	14 (36%)	38 (32%)	0,62	0,57-2,58	1,21

Abreviaturas: ENN: experiencias negativas en la niñez; CI: intervalo de confianza; TRSD: trastorno de regresión en el síndrome de Down; OR: odds ratio.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de respuesta entre los individuos con “probable” TRSD con menos síntomas y los individuos con “probable” TRSD con más síntomas. Particularmente, no hubo diferencia alguna en la frecuencia de las respuestas positivas al cuestionario sobre las ENNs entre los individuos con casos posibles ($n = 29$, 74%) y los individuos con casos probables ($n = 85$, 71%) ($p = 0,67$, 95% CI: 0,53-2,71), ni tampoco hubo diferencias en la frecuencia de tres o más ENNs notificadas en individuos con casos posibles ($n = 14$, 36%) en comparación con los individuos con casos probables ($n = 38$, 32%) ($p = 0,62$, 95% CI: 0,57-2,58).

DISCUSIÓN

En una amplia cohorte de individuos con TRSD, los índices de ENNs previas al desarrollo de los síntomas clínicos fueron similares a los de los individuos con solo SD. Sin embargo, el conjunto de la exposición a las ENIs (notificación de ≥ 3 ENIs) fue mayor en los individuos con TRSD (33%), en comparación con los individuos con solo SD (22%). Estos datos confirman que los estresores ambientales previos son corrientes en los individuos con TRSD, especialmente cuando precedieron a la aparición de los síntomas en donde la mediana de tiempo entre la exposición a la ENN y la aparición de los síntomas fue de solo 7 meses. Puesto que algunos índices de ENNs eran menores en individuos con TRSD, parece improbable que concretas o específicas ENNs sean necesarias o suficientes para explicar por sí solas el desarrollo de los síntomas, dado que, en los casos de los individuos con solo SD, las notificaciones totales de ENNs obtuvieron similares índices altos. Esto es importante para la evaluación de los individuos en los que se sospecha un TRSD, ya que puede que la determinación de la etiología exacta de los síntomas o las probabilidades de respuesta a las diversas terapias no se establezcan fácilmente a partir de sólo la historia clínica.

Actualmente, el TRSD sigue siendo un diagnóstico de exclusión, ya que no se han identificado pruebas sensibles ni específicas (Santoro, Patel, et al., 2022). Si bien los individuos con TRSD comunicaron mayores índices de ciertas ENNs, su número total no fue predictivo de la existencia de la patología cuando se comparó con los individuos con sólo SD. De hecho, y sorprendentemente, las preguntas sobre múltiples ENNs tuvieron índices más bajos de notificación en el caso de las personas con TRSD. Esto es problemático, ya que anteriormente se había notificado que los niños con discapacidad intelectual tenían índices más altos de ENNs que los niños de la población general, lo que dificulta la diferenciación de su impacto sobre los síntomas clínicos

del TRSD (Berg et al., 2016, 2019). Si bien en este estudio la exposición a múltiples ENNs fue más frecuente en los individuos con TRSD comparados con los individuos con solo SD, sigue sin clarificarse si algunas ENNs específicas son realmente predictivas de la patología del TRSD, o si influyen sobre la etiología más probable del grupo de los síntomas clínicos. Un argumento contra el hecho de que determinadas ENNs constituyan una etiología singular o específica, es que la tasa de respuesta a las diversas terapias fue relativamente constante o similar, sin diferencias estadísticas, salvo el hecho de que las benzodiazepinas y la inmunoterapia fueron menos efectivas cuando se habían producido múltiples ENNs <3 meses antes de la aparición de los síntomas. Además, la exposición a múltiples ENNs no fue predictiva de una mayor cantidad de síntomas clínicos (definida por tener “probable” TRSD vs. “posible” TRSD). Si bien esto podría indicar que los individuos que sufren múltiples ENNs en los 3 meses previos a su regresión son más propensos a tener etiologías psicológicas o psiquiátricas relacionadas con sus síntomas, el diseño del presente estudio no permite evaluar este tema.

Se ha vinculado la exposición a los estresores ambientales tanto con el desarrollo de una enfermedad psiquiátrica (Carbone et al., 2019; Kasznia et al., 2021; Lakkireddy et al., 2022) como con diversos trastornos médicos, incluyendo los trastornos cerebrales y los del sistema inmunitario (Dube et al., 2009; Eid et al., 2022; Roberts et al., 2022). Un concepto que aflora sobre la causa por la que estos estresores podrían guardar relación con sus consecuencias sobre la salud, sean éstas de índole psiquiátrica o médica, es que las ENNs pueden contribuir a un empeoramiento de la carga alostática (Misiak et al., 2022; Piotrowsky et al., 2020)². Este concepto hace referencia a los efectos acumulados de los estresores agudos y crónicos en la regulación fisiológica, provocando los estados de mucho estrés unas consecuencias fisiológicas que desembocan en una desregulación sistémica (Danese y McEwen, 2012). Los altos índices de ENNs comunicados en estas cohortes son importantes a pesar de la falta de relevancia estadística entre ellos. Los altos índices de ENNs en personas con SD pueden a la

²**Alostasis:** En biología, la alostasis describe el proceso a través del cual el cuerpo sometido a situaciones de exigencia o estrés logra recuperar su estabilidad realizando cambios de comportamiento fisiológico o psicológico que le permitan mantener un equilibrio estable, considerando también las exigencias futuras. Aunque este concepto parece similar a la homeostasis, pone el énfasis en el esforzado proceso de adaptación.

larga ser predictivos de la aparición temprana de diversos problemas médicos a lo largo de su vida (Bull, 2020; Chicoine et al., 2021). Anteriormente esto se ha denominado “envejecimiento acelerado” en las personas con SD, aunque también podría unificarse de acuerdo con la hipótesis de la carga alostática (Marcovecchio et al., 2021; Obeid et al., 2016; Ruiz et al., 2018; Xu et al., 2022). En una población de individuos con SD, que pueden estar ya predispuestos a la desregulación inmunológica y a la exposición a las ENNs (Berg et al., 2016, 2019), este concepto podría unificar el solapamiento existente entre los orígenes de la enfermedad psiquiátrica y la neuroinmunológica, a través del sistema neuroendocrino (Moustén et al., 2022; Pillinger et al., 2019; Sharif et al., 2018). Así, la forma específica de las ENNs experimentadas por un individuo puede tener menos importancia que la que tendría el impacto acumulado por las respuestas al estrés sobre el sistema.

Un modelo que utilice la desregulación neuroendocrina (en el que los orígenes psiquiátricos, neurológicos e inmunológicos pueden coexistir simultáneamente) para explicar el conjunto de los síntomas del TRSD, podría también explicar por qué los individuos con esta condición responden tanto a las intervenciones psiquiátricas como a las inmunológicas (Cardinale et al., 2019; Ghaziuddin et al., 2015; Hart et al., 2021; Santoro et al., 2020; Santoro, Baumer, et al., 2022; Santoro, Partridge, et al., 2022). Esto es incluso más relevante cuando tenemos en cuenta que las tasas de respuesta a las intervenciones psiquiátricas (p. ej., la terapia electroconvulsiva) y a las intervenciones inmunológicas (p. ej., IgIV), son ambas >70% y tienen un solapamiento limitado en las indicaciones terapéuticas (Santoro, Partridge, et al., 2022). En el presente estudio, la inmunoterapia fue menos eficaz en los pacientes con múltiples ENNs en los 3 meses anteriores a la aparición de los síntomas, lo que podría ser indicio de que en estos casos la etiología guardaría más relación con la psiquiatría. Curiosamente, la inmunoterapia fue bastante eficaz en los individuos que habían experimentado más de tres ENNs en cualquier momento a lo largo de su vida, lo que ya no se explica tan fácilmente desde el punto de vista psiquiátrico. A medida que vamos aprendiendo más sobre la etiología del TRSD, más nos inclinamos a creer que deberían priorizarse con mucho las investigaciones sobre el papel de la sobrecarga alostática en la desregulación del sistema neuroendocrino, puesto que, como fruto de estas investigaciones, podrían identificarse intervenciones terapéuticas cada vez mejores. Esto es de particular importancia, dado el papel establecido de la desregulación del interferón en las personas con SD (Kong et al., 2020; Sullivan et al., 2016; Waugh et al., 2019), un siste-

ma que potencialmente puede resultar afectado por el estrés (Tripathi et al., 2021). Esto tal vez pueda explicar por qué la inmunoterapia fue particularmente efectiva en los individuos con más de tres ENNs a lo largo de su vida, pero no lo fue en los individuos con múltiples estresores cercanos en el tiempo. Conviene destacar que, si bien la exposición a múltiples ENNs a lo largo de toda la vida es de importancia potencial en el TRSD, es improbable que ella sea la causa directa del desarrollo del síndrome clínico o de la gravedad de los síntomas cuando éste se desarrolla, ya que casi 2/3 de los individuos con más de tres ENNs no desarrollaron el TRSD.

El presente estudio no carece de limitaciones y es una investigación inicial sobre la interrelación entre el estrés y el TRSD. Por este motivo, los resultados del estudio habrán de contemplarse de forma moderada. Cualquier herramienta de sondeo como el cuestionario sobre las ENNs, cuyo objeto es la evocación de las exposiciones a acontecimientos previos, en especial a acontecimientos estresantes, se verá limitada por la distorsión o sesgo de los recuerdos. Además, las encuestas médicas pueden verse dificultadas por los posibles sesgos de conformidad, detección y selección. Asimismo, en el presente estudio se excluyeron las respuestas incompletas que también pueden presentar márgenes de sesgo, aunque la inclusión de los datos de un individuo a quien faltaban por comunicar respuestas sobre las ENNs, también podría haber creado un sesgo con respecto a la respuesta de las preguntas sobre las ENNs enumeradas previamente en la encuesta. En esta cohorte en particular de individuos con TRSD, el efecto Hawthorn (p. ej., las personas que buscan admitir el papel del estrés en el TRSD) también podría haber afectado la participación en el estudio. El presente estudio se basó en las respuestas de los individuos o de sus cuidadores con respecto a la historia médica y a los síntomas clínicos, introduciendo el sesgo de la memoria también en estos datos. Esto se moderó parcialmente porque se recurrió a un revisor que confirmó que los criterios para el TRSD se cumplían en este estudio, aunque los autores reconocen que esta es una estrategia *post hoc* imperfecta. Es posible que múltiples preguntas de la encuesta hayan registrado el mismo acontecimiento relacionado con el estrés, aumentando así el informe sobre las ENNs en ambas cohortes. No sería de prever que esto afectara más a un grupo que al otro, pero sí podría explicar por qué la cifra total de ENNs no fue elevada en las personas con TRSD, mientras que la cifra de haber tenido simplemente más de tres ENNs sí lo fue. La herramienta de la encuesta (la determinación de la ENN) utiliza un formato de sí/no, que resultó insuficiente para captar la gravedad, la frecuencia, el momento o

el impacto de las secuelas relacionadas con el estrés, lo cual es una importante limitación del estudio. Dados los datos obtenidos en este estudio, será beneficiosa su ampliación lógica para investigar las características de estas exposiciones a las ENNs. La cohorte de control, que representaba una muestra regional (California) difirió del ámbito nacional de los individuos con TRSD, y es limitada al haberse guiado por un muestreo por conveniencia. Por ejemplo, los niveles inferiores de la educación materna (un biomarcador representativo del estatus socioeconómico) estaban presentes en el grupo de control, y pueden haber producido una cohorte de comparación con una mayor probabilidad de exposiciones estresantes. Otro factor que puede producir errores en los datos obtenidos sobre la respuesta a terapias específicas, es que esta no se definió, y quedó a merced de la subjetividad del cuidador que rellenaba la encuesta. Esto pudo dar lugar a un exceso en la interpretación de la respuesta a ciertas terapias, dada la imposibilidad de recoger datos clínicos objetivos en el presente estudio. Los autores también valoran el potencial sesgo en la aceptación, en tanto en cuanto los cuidadores pueden haber sabido que la finalidad de este estudio era investigar específicamente las ENNs para el establecimiento diagnóstico del TRSD, lo que pudo influir en la probabilidad de las respuestas. Además, los datos presentados pueden haber sido influenciados por el sesgo de desgaste, ya que es probable que los cuidadores hayan buscado una causa para los síntomas particulares asociados con la enfermedad, y hayan podido influir en la posibilidad de reportar excesivamente la relación temporal de los estresores con los síntomas. Ya que el presente estudio no supuso contacto directo con los pacientes (p. ej., conversaciones telefónicas ni encuentros clínicos), se considera que el riesgo del sesgo de la verificación es menor. Aunque el análisis de regresión multivariante no cambió la significación estadística respecto al índice total de exposición a las ENNs, ni a la probabilidad de haber sido expuesto a un conjunto de ellas (tres o más ENIs), esta es una limitación del presente estudio y podría reflejar las diferencias en la probabilidad del respaldo de las ENNs en los diferentes niveles de educación materna. Este hallazgo se ve agravado por el hecho de que no se obtuvieron ni las edades ni el sexo de los cuidadores que cumplimentaron la encuesta, lo que también podría haber influido sobre la probabilidad de la notificación sobre las ENIs. Además, ya que los individuos de la cohorte fueron en su mayor parte reclutados localmente de una clínica neurológica, en el grupo de comparación estuvo presente una representación excesiva de ciertos trastornos médicos, como la epilepsia. Si bien es dudoso cómo esto podría afectar la exposición a las ENNs, hay que mencionar que según los

informes existentes, los adultos con trastornos neurológicos tienen índices más altos de exposición a las ENNs (Mendizabal et al., 2022).

CONCLUSIÓN

El presente estudio proporciona datos preliminares, según los cuales los individuos con TRSD experimentan ENNs en una proporción similar a los individuos que solo tienen SD, aunque el hecho de tener más de tres ENNs, a menudo previas a la aparición de los síntomas, fue algo más prevalente en los individuos con TRSD. El estrés y las ENNs podrían jugar un papel fundamental en los orígenes psiquiátricos y neuroinmunológicos del TRSD, aunque siguen siendo desconocidos los mecanismos patogénicos exactos. Para poder vincular los datos bioquímicos objetivos con la respuesta al estrés en estas poblaciones, serán precisos estudios futuros que se centren en el impacto, tanto inmediato como a largo plazo, de los estresores sobre los biomarcadores objetivos de la desregulación inmunológica (p. ej., las citocinas), en personas tanto con SD como con TRSD.

BIBLIOGRAFÍA

- Berg KL, Shiu CS, Acharya K et al. (2016). Disparities in adversity among children with autism spectrum disorder: A population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 58(11), 1124-1131. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13161>
- Berg KL, Shiu CS, Feinstein RT et al. (2019). Children with developmental disabilities experience higher levels of adversity. *Research in Developmental Disabilities* 89, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.03.011>
- Bull MJ. (2020). Down syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 382(24), 2344-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1706537>
- Carbone EA, Pugliese V, Bruni A et al. (2019). Adverse childhood experiences and clinical severity in bipolar disorder and schizophrenia: A transdiagnostic two-step cluster analysis. *Journal of Affective Disorders*, 259, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.049>
- Cardinale KM, Bocharnikov A, Hart SJ et al. (2019). Immunotherapy in selected patients with Down syndrome disintegrative disorder. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 61(7), 847-851. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14127>
- Chicoine B, Rivelli A, Fitzpatrick V et al. (2021). Prevalence of common disease conditions in a large cohort of individuals with Down syndrome in the United States. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*, 8(2), 86-97. <https://doi.org/10.17294/2330-0698.1824>
- Danese A & McEwen BS. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & Behavior*, 106(1), 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.019>
- Dube SR, Fairweather D, Pearson WS, Felitti VJ, Anda RF & Croft JB. (2009). Cumulative childhood stress and autoimmune diseases in adults. *Psychosomatic Medicine*, 71(2), 243-250. <https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e3181907888>
- Eid K, Torkildsen O, Aarseth J et al. (2022). Association of adverse childhood experiences with the development of multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 93(6), 645-650. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2021-328700>
- Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D et al. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The adverse childhood experiences (ACE) study. *American Journal of Preventive Medicine*, 14(4), 245-258. [https://doi.org/10.1016/S0749-3797\(98\)00017-8](https://doi.org/10.1016/S0749-3797(98)00017-8)
- Ghaziuddin N, Nassiri A & Miles JH. (2015). Catatonia in down Syndrome; a treatable cause of regression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 11, 941-949. <https://doi.org/10.2147/ndt.S77307>
- Hart SJ, Worley G, Kishnani PS & Van Mater H. (2021). Case report: Improvement following immunotherapy in an individual with seronegative Down syndrome disintegrative disorder. *Frontiers in Neurology*, 12, 621637. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.621637>
- Kaszniak J, Pytel A, Stanczykiewicz B et al. (2021). Adverse childhood experiences and Neurocognition in schizophrenia Spectrum disorders: Age at first exposure and multiplicity matter. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 684099. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.684099>
- Kong XF, Worley L, Rinchai D et al. (2020). Three copies of four interferon receptor genes underlie a miId type I Interferonopathy in Down syndrome. *Journal of Clinical Immunology*, 40(6), 807-819. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00803-9>
- Lakkireddy, S. P., Balachander, S., Dayalamurthy, P., Bhattacharya, M., Joseph, M. S., Kumar, P., Kannampuzha AJ, Mallappagari S, Narayana S et al. (2022). Neurocognition and its association with adverse childhood experiences and familial risk of men-

- tal illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 119, 110620. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2022.110620>
- Marcovecchio GE, Ferrua F, Fontana E et al. (2021). Premature senescence and increased oxidative stress in the thymus of Down syndrome patients. *Frontiers in Immunology*, 12, 669893. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669893>
- Mendizabal A, Nathan CL, Khankhanian P et al. (2022). Adverse childhood experiences in patients with neurologic disease. *Neurology Clinical Practice*, 12(1), 60-67. <https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000001134>
- Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I et al. (2017). Acute regression in young people with Down syndrome. *Brain Sciences*, 7(6), 57. <https://doi.org/10.3390/brainsci7060057>
- Misiak B, Stariczekiewicz B, Pawlak A et al. (2022). Adverse childhood experiences and low socioeconomic status with respect to allostatic load in adulthood: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*, 136, 105602. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105602>
- Moustien I V, Serensen NV, Christensen RHB & Benro ME. (2022). Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with unipolar depression compared with healthy control individuals: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(6), 571-581. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0645>
- Obeid R, Hübner U, Bodis M & Geisel J. (2016). Plasma amyloid Beta 1-42 and DNA methylation pattern predict accelerated aging in young subjects with Down syndrome. *Neuromolecular Medicine*, 18(4), 593-601. <https://doi.org/10.1007/s12017-016-8413-y>
- Pillinger T, O'Ambrosio E, McCutcheon R & Howes OD. (2019). Is psychosis a multi-system disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first- episode psychosis and perspective on potential models. *Molecular Psychiatry*, 24(6), 776-794. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>
- Piotrowski P, Frydecka D, Kotowicz K et al. (2020). A history of childhood trauma and allostatic load in patients with psychotic disorders with respect to stress coping strategies. *Psychoneuroendocrinology*, 115, 104645. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2020.104645>
- Roberts AL, Zafonte R, Chibnik LB et al. (2022). Association of Adverse Childhood Experiences with Poor Neuropsychiatric Health and Dementia among Former Professional US football players. *JAMA Network Open*, 5(3), e223299. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.3299>
- Rosso M, Fremion E, Santoro SL et al. (2020). Down syndrome disintegrative disorder: A clinical regression syndrome of increasing importance. *Pediatrics*, 145(6), e20192939. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-2939>
- Ruiz R, Roque A, Pineda E et al. (2018). Early life stress accelerates age-induced effects on neurogenesis, depression, and metabolic risk. *Psychoneuroendocrinology*, 96, 203-211. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.07.012>
- Santoro JD, Partridge R, Tanna R et al. (2022). Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with Down syndrome regression disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 14(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09446-w>
- Santoro JD, Patel L, Kammeyer R et al. (2022). Assessment and diagnosis of Down syndrome regression disorder: International expert consensus. *Frontiers in Neurology*, 13, 940175. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.940175>
- Santoro SL, Baumer NT, Cornacchia M et al. (2022). Unexplained regression in Down syndrome: Management of 51 patients in an international patient database. *American Journal of Medical Genetics*. Part A. 188, 3049-3062. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62922>

- Santorio SL, Cannon S, Capone G et al. (2020). Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an international Down syndrome database. *Genetics in Medicine*, 22(4), 767 - 776. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0706-8>
- Sargado S, Milliken AL, Hojlo MA et al. (2022). Is developmental regression in Down syndrome linked to life stressors? *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*, 43(7), 427-436. <https://doi.org/10.1097/dbp.0000000000001086>
- Sharif K, Watad A, Copian L et al. (2018). The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. *Autoimmunity Reviews*, 17(10), 967-983. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.005>
- Sullivan KD, Lewis HC, Hill AA et al. (2016). Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *eLife*, 5, e16220. <https://doi.org/10.7554/eLife.16220>
- Tripathi A, Whitehead C, Surrao K et al. (2021). *Frontiers in Neurology*, 13, 940175. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.940175>
- Wagh KA, Araya P, Pandey A et al. (2019). Mass cytometry reveals global immune remodeling with multi-lineage hypersensitivity to type I interferon in Down syndrome. *Cell Reports*, 29(7), 1893-1908.e1894. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.038>
- Worley G, Crissman BG, Cadogan E et al. (2015). Down syndrome disintegrative disorder: New onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with Down syndrome. *Journal of Child Neurology*, 30(9), 1147-1152. <https://doi.org/10.1177/0883073814S54654>
- Xu K, Li S, Muskens IS et al. (2022). Accelerated epigenetic aging in newborns with Down syndrome. *Aging Cell*, 21(7), e13652. <https://doi.org/10.1111/ace1.13652>

COMENTARIO FINAL (Down 21)

El primero de los estudios aquí expuestos ofrece una visión clara sobre la presencia de este particular trastorno. Muestra la enorme complejidad del problema, en su etiología, su desarrollo, su evolución y su respuesta al tratamiento. Hemos de ser conscientes de que existen múltiples y variadas circunstancias reales en las que resultará enormemente difícil cumplir con todos los requisitos de exploraciones y análisis que en el artículo se exponen para proceder a un diagnóstico posible o probable. Bueno es que los clínicos los conozcan aunque no puedan llevarlos a cabo, y será su recto criterio el que les acerque, en lo posible, al diagnóstico y a iniciar el tratamiento presuntamente más idóneo. El recto conocimiento, en cualquier caso, les deberá estimular a contactar con clínicas y profesionales más especializados que, directamente o a distancia, les ayuden a realizar un adecuado seguimiento.

A la vista de la creciente casuística acumulada en el proceso de identificación de este trastorno, en la que destaca la descripción de posibles precedentes negativos en la vida de la persona como posibles factores predisponentes o provocadores, no es de extrañar que se proponga la hipótesis de una posible relación etiológica entre la incidencia de factores estresantes y la aparición de este cuadro. Tal ha sido el objetivo de estudio del segundo artículo.

Los autores se han inclinado por indagar y evaluar la presencia de las llamadas experiencias adversas o negativas en la niñez, basándose en un cuestionario ideado en 1998 (Felitti et al., 1998) para analizar una posible relación entre tales experiencias y la muerte en adultos. La encuesta debía ser respondida online por los cuidadores. Las preguntas formuladas son pertinentes pero insuficientes en este caso. Y más discutible es todavía la metodología empleada en la comunicación, demasiado simple para valorar algo tan complejo y subjetivo como son la presencia, la duración y la intensidad de elementos realmente estresantes en la vida de una persona, y más si ésta presenta discapacidad intelectual. Además, el estudio se limita a cuantificar la “cantidad” de experiencias presuntamente negativas, pero no indaga la incidencia real de esas experiencias en la persona.

Los profesionales clínicos que han tenido que afrontar un posible diagnóstico de este trastorno de regresión son muy conscientes de la necesidad de profundizar a fondo en la compleja trayectoria de la vida del protagonista, anterior a su relativamente brusca aparición, y conocen muy bien lo intrincado que resulta valorar la naturaleza e intensidad del ambiente y circunstancias estresantes en la vida de una persona concreta.

El valor del presente estudio reside en que decididamente declara y airea la necesidad de fijarse en las realidades estresantes previas a la aparición del cuadro, y en mostrar la urgencia por profundizar en la relación entre factores estresantes, respuestas neuroinflamatorias y disfunción del sistema inmune en el síndrome de Down. Porque la creciente aparición de este trastorno nos obliga a considerar cómo son y cómo se ejecutan nuestras actuaciones familiares y educadoras en las etapas tan sensibles de la vida. Sobran discursos generalizadores cuando predomina la necesidad de una bien ponderada individualización.

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

Colección RECURSOS

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

(Coord.)

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

Cuadernos de Actualidad

- 1. La investigación en el síndrome de Down: propuestas actuales y recomendaciones. *J.A. Hendrix et al.*
- 2. La medición de los resultados en los estudios de investigación sobre las personas con síndrome de Down. *Anna J Esbensen et al.*
- 3. Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: 1. Perspectivas familiares. *J. Flórez.* 2. Causas, algo más que amiloide *A.C. Martini et al.*
- 4. El desarrollo de la actividad física en las personas con síndrome de Down. 1. Consecuencias sobre la salud. *Brantley K. Ballenger et al.* 2. Obstáculos y factores facilitadores. *Emma E. Schultz et al.*
- 5. El trastorno del espectro autista en el síndrome de Down: 1. Experiencias de los cuidadores. *N. A. Spinazzi et al* 2. Patología comórbida en niños con síndrome de Down y autismo. *N. A. Spinazzi et al.*

REVISTAS

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

PÁGINAS WEB

- www.down21.org
- www.downciclopedia.org
- www.sindromedownvidaadulta.org

El trastorno de regresión en el síndrome de Down es un conjunto de síntomas clínicos de regresión aguda o subaguda del desarrollo, catatonía, bradicinesia, declive cognitivo, alteraciones neuropsiquiátricas y deterioro del lenguaje en personas con síndrome de Down. Puede aparecer en la etapa de adolescencia tardía y comienzo de la joven adultez. Los síntomas son graves y discapacitantes, y ejercen un enorme impacto sobre la calidad de vida de las personas con síndrome de Down que, de no haber sido por este trastorno, habrían gozado de buena salud.

Varios estudios multicéntricos han señalado apasionantes hallazgos sobre la presencia de anomalías en el estudio neurodiagnóstico y sobre la respuesta a toda una variedad de formas terapéuticas que comprenden los psicofármacos (incluidas las benzodiazepinas), la terapia electroconvulsiva y la inmunoterapia. Se han observado tasas de respuesta muy diferentes en presencia o ausencia de una diversidad de factores clínicos y diagnósticos.

Como posibles factores determinantes de la aparición de este trastorno, son numerosos los indicios que hacen pensar en una relación entre la vulnerabilidad a elementos estresantes previos en la vida de la persona, la presencia de la neuroinflamación larvada y la relativa frecuencia de patología autoinmune, factores todos ellos que son tan propios del síndrome de Down.