

NUM/17 JUNIO 2014

ARTICULO

Depresión y regresión en el síndrome de Down: apuntes para una teoría patogénica

[Volver al índice](#)

Jesús Flórez

Jesús Flórez es Catedrático de Farmacología y asesor científico de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria

Abstract. *It is commonly accepted that stressing events throughout life lead to several forms of anxiety and depression. Stress may induce reactive responses mediated in the central nervous system (CNS), which may appear in peripheral tissues as well as in the CNS itself. Agents involved in these reactive responses belong to the complex inflammation/immunological system. This activity also operates on the basis of a specific genetic predisposition. It has been shown in several forms of depressive disorders the presence of neuroinflammatory components generated by astrocyte activation. Indeed, the appearance of recurrent and chronic infections, the existence of autoimmune disorders, and the oxidative stress promote the initiation of depression. In Down syndrome, several risk factors of depression appear to converge: a) an increased presence of brain astrocytes; b) frequent and chronic infections; c) disturbed regulation of immune responses; d) reduced hippocampal volume, a trait frequently observed in major depression; e) neurochemical brain alterations, including the serotonergic system; f) increased oxidative stress; g) increased incidence of stressing events throughout the life. A pathogenetic hypothesis is put forward to account for the prevalence of depression and early regression episodes observed in people with Down syndrome, compared to other developmental disabilities and the typical population*

I. DEPRESIÓN

A lo largo de su vida, la persona con discapacidad intelectual puede desarrollar alguna forma de enfermedad mental; es decir, su problemática se añade y suma a la de la discapacidad. Pero lo hace de una forma especial porque la discapacidad modifica el contorno, la apariencia, la sintomatología de la enfermedad mental, por lo que la hace menos reconocible para quien no está especializado en analizar el entramado resultante de ambas condiciones.

El síndrome de Down no es ajeno a esta realidad. Se afirma que el 25-30% de las personas con síndrome de Down padecen alguna forma de enfermedad mental a lo largo de su vida. En ocasiones una misma persona muestra más de un tipo de trastorno mental. Todos los autores concuerdan en que el tipo de trastorno mental más frecuente en el síndrome de Down es el que afecta al estado de ánimo: la depresión, el trastorno bipolar y el estado distímico. McGuire y Chicoine, fundadores y directores de una Clínica Síndrome de Down para Adultos, llegan a afirmar que "no nos sorprendería que la prevalencia final superara el 20% de la población que visita nuestro centro" (McGuire y Chicoine, 2006). Y aparece en cualquier etapa de la vida: la juventud, la adultez, las fases iniciales del envejecimiento. Téngase presente que, en la población general, el testimonio verbal personal es el primer instrumento a tener en cuenta para suscribir el diagnóstico; pero este elemento falla con frecuencia en las personas con síndrome de Down que no han sido educadas a verbalizar sus experiencias y sentimientos. La

experiencia adquirida tras el análisis de muchos casos ha permitido individualizar determinadas conductas y estigmas indicativos de depresión.

La depresión adopta diversas formas de expresión en su sintomatología, y de gravedad en su intensidad. Lo mismo ocurre tanto en su duración, que puede circunscribirse a un episodio o repetirse y mantenerse en sucesivos episodios, como en su respuesta a las diversas formas de terapia, psicológica y farmacológica.

En general, hay tres formas por las que se puede desencadenar una enfermedad mental en cualquiera de nosotros: a) por causas físicas, es decir, las alteraciones bioquímicas o estructurales —congénitas o adquiridas— propias de un determinado cerebro, b) por lo que solemos denominar "factores estresantes" o "estresores" que inciden en diverso grado y frecuencia a lo largo de la vida, y c) por una combinación de ambos tipos de factores. En el caso de la depresión, se contempla la alteración de diversos factores: genéticos, epigenéticos y neuroquímicos. Se acepta, en general, la necesidad de que exista una matriz o terreno propicio en el cerebro para que, sobre él, vaya ejerciendo su labor perturbadora una sucesión de eventos que actúen como estresores capaces de minar el funcionamiento de determinados circuitos cerebrales.

La cuestión de máxima importancia consistirá en comprender de qué modo el factor estresante altera la biología neuronal de tales circuitos. Y vinculada a ella, nuestra pregunta, entonces, sería: ¿por qué el cerebro del síndrome de Down es particularmente susceptible para desarrollar la depresión?

II. REGRESIÓN: PÉRDIDA DE ADQUISICIONES, DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO

Han aparecido varios informes clínicos de casos de niños, adolescentes y jóvenes con síndrome de Down que han mostrado una regresión inesperada y grave en su funcionamiento cognitivo y adaptativo. Precisamente en una etapa histórica en la que mayores progresos se observan en el desarrollo de los jóvenes con síndrome de Down. La primera descripción clínica de esta forma de regresión se debe a Prasher (2002) que la denominó como "Jóvenes Adultos con Síndrome Desintegrador". Regresión significa la pérdida relativamente rápida y atípica de las habilidades previamente adquiridas en la cognición, socialización y actividades de la vida diaria, junto con el aumento de conductas maladaptativas. Estos declives aparecen tras una trayectoria del desarrollo que se describe como habitual en los jóvenes con síndrome de Down.

Los informes sobre la regresión (considerada "rara" por su frecuencia) en esta población muestran diversos síntomas y problemas. Puesto que cada clínica o centro de servicios dispone de sólo uno o dos casos y los síntomas varían entre cada individuo, puede parecer como si la regresión individual fuera un caso aislado. Pero desde la perspectiva de un grupo clínico, la prevalencia de regresión en personas con síndrome de Down relativamente jóvenes puede ser mayor de lo inicialmente esperado y, cuando aparece, se convierte en una real preocupación para las familias y los profesionales de la medicina y de la educación.

Pero el problema es serio, como puede apreciarse en la detallada exposición de Devenny y Matthews (2011). Existen casos, algunos graves, para cuyo diagnóstico es imprescindible un equipo multidisciplinar ya que, para esclarecer el problema, han de intervenir profesionales de diferentes ámbitos y, con todo, muchas veces no se consigue resolver de manera adecuada. Su presencia está siendo recientemente detectada y es motivo de creciente preocupación.

Debido a que la aparición de la regresión en esta población es relativamente rara, se conoce poco sobre las características del declive en estas personas, cuáles son las más vulnerables, cuáles son los factores de riesgo, y cuáles son a la larga las consecuencias sobre su desarrollo. Son frecuentes los signos de pérdida de habilidades adaptativas, pérdida de atención; los síntomas que predominan se encuentran dentro del dominio de la "depresión" o de la "ansiedad", algunos síntomas de resistencia y agresiones. Y es lógico que sea ahora cuando nos llama la atención: cuando nos hemos habituado a ver evoluciones muy favorables en el curso vital de los jóvenes con síndrome de Down.

Desconocemos las causas por las que se inicia la regresión. Se han propuesto posibles alteraciones hormonales, pobre respuesta adaptativa en los periodos ineludibles de la transición o tras acontecimientos especialmente importantes en la vida de una persona, anestesia en intervenciones quirúrgicas, el dolor persistente no identificado, el abuso sexual. En su conjunto podríamos definirlos a todos como elementos estresores. Algunos autores incluso proponen la aparición muy precoz de patología asociada a la enfermedad de Alzheimer. La realidad es que la neurobiología de la población con síndrome de Down es tan variada —a lo que se suma la amplia variabilidad del entorno— que resulta muy difícil predecir un factor como único causante del problema.

El pronóstico y la evolución de este tipo de trastornos no son en absoluto favorables. La medicación hasta ahora más utilizada se encuentra en el ámbito de los fármacos antidepresivos, si bien su eficacia es poco convincente. Sin duda, se requiere una alta aportación de apoyo psicoterapéutico, muy adaptado a la especificidad y circunstancias de cada individuo.

Si bien la regresión grave de niños y adolescentes con síndrome de Down puede afectar solamente a un número pequeño de individuos, el estudio completo y sistemático de los factores que contribuyen a este declive puede proporcionar un modelo sobre cómo promover el desarrollo de todos los individuos con síndrome de Down.

¿Podría considerarse a esta denominada regresión como una forma particularmente precoz y maligna de depresión en el síndrome de Down?

III. EL ESTRÉS EN EL SÍNDROME DE DOWN

Es interesante observar que la hipertensión (presión sanguínea alta) no es frecuente en las personas con síndrome de Down. Cuando compartimos este descubrimiento con otras personas, frecuentemente su respuesta es: "probablemente se deba a que estos individuos no tienen estrés en sus vidas". Esto es un mito. Una persona con síndrome de Down está expuesta como un estigma ante la sociedad desde la cuna; para bien y para mal. Sus rasgos externos son inconfundibles y siguen provocando en la sociedad, de inicio, un rechazo, aunque después sea atemperado cuando se llega a conocer la persona. Pero la realidad es que muchas personas con síndrome de Down siguen preguntando: "¿Por qué me miran así?". Desde que empiezan a comprender, se dan cuenta de que su vida es cuestionada y que la sociedad rechaza y trata de eliminar su vida una vez concebida por todos los medios posibles, en lo que invierte una ingente cantidad de dinero. Las personas con síndrome de Down no sólo tienen estrés en sus vidas, sino que además lo perciben en los demás, y les llega a afectar. En la exposición que a continuación ofrezco, sigo de cerca el artículo de McGuire y Chicoine (2010) sobre los factores estresantes en el síndrome de Down.

Evidentemente hay ciertos problemas de la vida por los que estas personas no tienen que preocuparse. Por ejemplo, es raro que hayan de preocuparse por cómo va a afrontar el pago de su vivienda. Sin embargo, esto no significa que en sus vidas no haya factores estresantes. En muchas ocasiones han de enfrentarse con determinados problemas con los que no tiene que enfrentarse el resto de las personas. Y a cualquier edad.

Sin ánimo de agotar las situaciones reales que les pueden resultar estresantes, ya desde pequeños son "obligados" a realizar ejercicios y programas que en principio no desean realizar porque están por encima de su hipotonía y tendencia a la pasividad. A hacer cosas para las que no tienen ganas y que no entienden por qué han de hacerlas. A compartir su vida con otros niños a los que no entienden o que arman un barullo que los aturde. A participar durante todo el día en una actividad tras otra, con horarios extremos, empujados por la ansiedad bienintencionada de sus padres, que les desborda y vuelven rendidos a casa. A ir a un colegio cuya actividad les obliga a esforzarse y superarse constantemente, y en donde frecuentemente se sienten postergados porque no les hacen caso y con sensación de fracaso. A vivir y formar parte de realidades que no terminan de entender. A vivir en residencias donde puede haber ciertas personas que tengan hábitos inconvenientes, que permanezcan despiertas por la noche, o simplemente que no les gusten. Y a pesar de ello, quizá tengan pocas oportunidades para negociar un cambio o para vivir con quienes desearían.

Además, la discapacidad intelectual y los problemas de lenguaje derivados del síndrome de Down suelen limitar la habilidad de la persona para afrontar el estrés. Por consiguiente, hay momentos en que estos adultos pueden experimentar tanto estrés, si no más, como cualquiera de nosotros, con la diferencia de que ellos tienen menos habilidad para expresarlo y sobrellevarlo.

La presencia del estrés en la vida de una persona generalmente no provoca una enfermedad mental. El apoyo adecuado, el saber apartarse de la situación, el participar en actividades que reducen el estrés, y el hacer uso de adecuadas estrategias son medios que ayudan a evitar el desarrollo de una enfermedad mental. Sin embargo, se hace preciso reconocer el estrés, sus síntomas, con la finalidad de desarrollar activamente esas estrategias que nos permitan afrontarlo y sobreponernos. Con toda seguridad, el individuo con síndrome de Down desde pequeño no reconoce su propio estrés, ni es capaz de verbalizar sus problemas que los resuelve, quizá, con determinadas formas de conducta. No debemos minimizar el estrés en la vida de una persona, sólo porque ésta no verbalice sus preocupaciones. Es importante saber que la persona con síndrome de Down puede estar experimentando estrés, y puede estar necesitando ayuda para desarrollar estrategias saludables con las que afrontarlo.

Entre los factores de estrés más frecuentes que pueden desencadenar una enfermedad mental en estas personas se encuentran los siguientes:

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

1. Impotencia o debilidad aprendida

Uno de los desencadenantes específicos de la enfermedad mental (y muy especialmente de la depresión), es un estado que se denomina *impotencia o debilidad aprendida*. Ésta se produce cuando un individuo ha experimentado un fracaso que le ha conducido a un sentido de futilidad y de desesperanza, y a una tendencia a darse por vencido en futuras ocasiones. Por ejemplo, si un bebé o un niño llora continuamente sin que nadie reaccione, aprenderá al final que llorar no le sirve de nada, y dejará de hacerlo: se está dando por vencido. Ha aprendido a darse por vencido y ya no volverá a llorar ni siquiera en las nuevas ocasiones en que haya más posibilidades de que los demás reaccionen ante su llanto. Pero la sensación de fracaso no desaparece. También en los adolescentes con síndrome de Down que se sienten frustrados o infelices con su situación. Después de reiterados e infructuosos intentos por comunicar sus problemas, o porque éstos no son tomados en serio, desarrollan un sentimiento de desesperanza y se dan por vencidos. No sólo renuncian a lograr ese cambio en particular, sino que además se retiran, adoptan conductas de resistencia y negatividad, se vuelven apáticos en general, y se deprimen.

En algunas ocasiones, las habilidades limitadas del lenguaje imposibilitan que exprese sus preocupaciones de una forma inteligible. En otras, quienes escuchan estas preocupaciones no las toman en serio ni dan importancia a

sus problemas. La limitación de recursos puede ser también un problema.

Para que un entorno ofrezca apoyo, ha de ser sensible y receptivo. El primer paso para proporcionar apoyos o cuidados consiste en escuchar. Sin entender el problema, no podemos ofrecer una solución auténticamente beneficiosa. Evidentemente, entender las necesidades de una persona con síndrome de Down que tenga muy pocas habilidades de comunicación puede significar un gran problema. Cuando alguien expresa estas necesidades, pero no se le escucha, se produce una situación que puede ser muy frustrante, y que al final es origen de desesperanza.

Cualquiera que vea que sus intentos por cambiar su entorno, o por influir en él, son ignorados o malinterpretados, puede sentirse frustrado. Si eso, además, ocurre continuamente, puede convertirse en un serio desencadenante de una enfermedad mental.

2. Falta de oportunidades

La falta de oportunidades puede resultar muy estresante, frustrante y problemática para la autoestima. La oportunidad no es simplemente poder hacer algo, o hacer algo para llenar nuestro tiempo. Es un reto interesante que nos permite sentirnos creativos e ilusionados. Las tareas, actividades o empleos disponibles para adolescentes y adultos con síndrome de Down empiezan por no cumplir estos requisitos. O quizá ni siquiera exista la posibilidad de realizar tareas ni de encontrar ningún empleo, debido a la falta de recursos y a otras razones.

El individuo es quien define la satisfacción que le proporciona una determinada tarea o un determinado trabajo. Por consiguiente, lo que a nosotros podría parecer nos aburrido o insatisfactorio, puede resultar satisfactorio para alguien con síndrome de Down. Pero lo contrario también es cierto. Lamentablemente, ellos no suelen participar activamente en la elección de sus trabajos, y esto puede ocasionarles un sentimiento de frustración.

Las situaciones de la vida también pueden ser una fuente de frustración o de estrés. Muchas personas con síndrome de Down tienen oportunidades limitadas para elegir su situación en la vida. Los problemas económicos, la necesidad de encontrar rápidamente un hogar tras la muerte de los padres, y otras dificultades, son factores que contribuyen a la carencia de formas de vivienda apropiadas de las que pueda disponerse. Desde luego, lo ideal es que las familias puedan estudiar con bastante antelación las posibilidades existentes, pero esto no ocurre siempre. Además, suele haber problemas de fluctuación de recursos. Un plan bien elaborado puede volverse problemático en el momento necesario, porque se ha producido un cambio en la financiación por parte del estado o de otra institución.

Muchos adultos siguen viviendo en casa, con sus padres o con sus hermanos, o con ambos a la vez, y les va muy bien. Otros se mudan a residencias o pisos tutelados, y también les va bien. Sin embargo, en ocasiones, cuando alguien quiere vivir fuera de su casa familiar, no se dispone de oportunidades. Otros se han mudado a residencias y pisos tutelados, y no encajan en ellos. Una vez más, la valoración y la planificación individual son importantes para optimizar estas circunstancias y minimizar el estrés.

Incluso cuando se vive en un buen sitio pueden existir factores estresantes. Aunque hayamos disfrutado de nuestra estancia en residencia universitaria, hay cuestiones que se convertirían en un problema si tuviéramos que vivir allí para siempre. La presencia de ruidos, la tolerancia ante los hábitos de los demás y el compromiso de satisfacer las necesidades de todos los individuos, son cuestiones que pueden ocasionar problemas. Las dificultades con el lenguaje y con la habilidad para expresar los problemas pueden reducir la capacidad para afrontarlos.

La falta de oportunidades puede ser también un problema en los campos de la enseñanza, las actividades recreativas y los viajes. Como en los restantes campos, el primer paso consiste en reconocer que éstas pueden ser áreas de estrés para el individuo. Cuando el profesor no atiende, o cuando se le exige al alumno más de lo debido porque no adaptan los contenidos. Algo tan positivo como la escolarización en régimen de integración se está convirtiendo en fuente de frustración y de estrés por la falta de preparación del profesorado y de programación del currículo. Una vez que se ha identificado el problema, el individuo necesita que se le anime a continuar descubriendo y desarrollando las oportunidades que puedan optimizar su participación en estas áreas.

3. Falta de respeto

Lamentablemente, otro factor estresante para las personas con síndrome de Down es el trato con las personas que no los respetan. Es estresante tratar con personas (tanto niños como adultos) que hacen comentarios despectivos sobre ellos, o les llaman por nombres hirientes. Los individuos crueles o desaprensivos pueden ser muy hirientes. Incluso la gente amable o bienintencionada puede causar malestar, cuando no reconoce o no aprecia las capacidades de una persona con síndrome de Down.

4. Acontecimientos esperados, pero estresantes

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

Tales cambios resultan difíciles para muchas de estas personas, como es el momento en que un hermano se muda del hogar familiar, se va a estudiar a la universidad, se casa. Estos cambios suelen afectar a la persona con

síndrome de Down de dos maneras. Primero, experimenta la mudanza del hermano fuera del hogar familiar como una pérdida, y pasa por un proceso de duelo. Segundo, a menudo siente que éstos son acontecimientos normales en los que ella nunca participará. Cuando una persona con síndrome de Down entra en la adolescencia y en la adultez, las diferencias entre su vida y las vidas de sus hermanos, o de sus compañeros no discapacitados, se vuelven más evidentes.

Cobra gran importancia la pena que sienten cuando el hermano se va de casa. Obviamente, no es lo mismo que cuando un miembro de la familia fallece: cuando el familiar se ha mudado de casa, el contacto físico con la persona sigue siendo posible. La implicación de ese miembro de la familia con la persona con síndrome de Down le ayuda a afrontar su pérdida. Pero la persona con síndrome de Down se siente generalmente dolida ante las promesas incumplidas (por ejemplo, cuando un miembro de la familia falta a un acontecimiento previamente planificado). Además, la tendencia al orden y a la repetición (rituales), hace que la irregularidad en las visitas les resulten especialmente difíciles de aceptar. En muchas ocasiones el cambio de conducta de un paciente, o la alteración de su salud mental, aparecen antes de que se produzca alguno de estos acontecimientos. "Ni siquiera se le había hablado sobre el cambio, cuando comenzó su depresión". Sin embargo, aparentemente ya lo sabía, y estaba luchando con el cambio. Debe tenerse muy presente la increíble habilidad de muchas de estas personas para "captar" asuntos sobre los que no se les ha hablado.

No es éste el momento de abordar los muchos medios de que disponemos para aliviar muchas de estas situaciones, que pueden leerse en el artículo anteriormente citado (McGuire y Chicoine, 2010).

5. Acontecimientos inesperados y estresantes

Muchos sucesos inesperados, como una muerte, una enfermedad, una separación o divorcio de los padres, conllevan un sentimiento de pérdida. La pérdida es una forma de transición, y la transición puede ser difícil para muchas personas con síndrome de Down. La muerte de un miembro de la familia, de un amigo o de un cuidador pueden resultar especialmente difíciles de sobrellevar. Con cierta frecuencia y en especial a ciertas edades, la persona con síndrome de Down se enferma, o ha de ir a una consulta, o al dentista, o necesita una operación. Otras veces acuden a visitar a un familiar o amigo enfermo. El divorcio tiene aspectos que son propios tanto de los acontecimientos esperados como de los inesperados. Normalmente, no suele ser una noticia que se le dé de golpe a la persona con síndrome de Down. Con frecuencia, incluso cuando no se le ha hablado sobre los problemas existentes, la persona ya es consciente de ellos.

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

Es importante comprender que un cambio, aunque sea positivo, sigue siendo un cambio. Las buenas noticias, como son un ascenso en el trabajo, ser invitado a viajar por un amigo, o el nacimiento de un nuevo sobrino o sobrina, pueden ser sucesos muy positivos en la vida de una persona con síndrome de Down, pero también pueden causar estrés. La utilización de las estrategias adecuadas ayudará a evitar que estos hechos positivos se conviertan en negativos.

6. El duelo

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

Es muy recomendable acudir a publicaciones que explican recursos bien experimentados para abordar con éxito el paso de las personas con síndrome de Down por estas situaciones, a veces de largo recorrido (V. p. ej., Clark, 2008).

7. En conclusión

Si me he detenido a describir con detalle todo este elenco de situaciones potencialmente estresantes, muchas de ellas tan comunes, es para mostrar que la persona con síndrome de Down, desde que nace, está sometida a impulsos que apedrean los mecanismos biológicos de que disponemos precisamente para afrontarlos. Más aún, nuestra bienintencionada acción por sacar de ella el máximo de sus capacidades —frase que tantas veces hemos proclamado— aun a costa de mantenerla siempre en situaciones que le son límites, le dirige hacia un estilo de vida que, paradójicamente, le puede perjudicar más que beneficiar si no sabemos ser prudentes y frenar a tiempo. Puesto que consideramos que la acción estresante e insistente conduce hacia la depresión y, con cierta probabilidad, hacia la regresión que observamos en el síndrome de Down, debemos preguntarnos por qué esta población parece particularmente vulnerable. Al fin y al cabo, la mayoría de las situaciones descritas son comunes a todos los seres humanos, incluidos los que tienen discapacidad pero no tienen síndrome de Down.

Por eso, nuestro siguiente paso va a ser analizar qué puede haber de especial en la biología cerebral del

síndrome de Down que nos dé algún indicio para comprender esta singularidad.

IV. DEPRESIÓN Y NEUROINFLAMACIÓN

Existe un esfuerzo ampliamente compartido y permanente por identificar los mecanismos biológicos que conducen a la depresión. ¿Qué cambios se observan en el cerebro, sean de naturaleza bioquímica o estructural? ¿Cuáles son comunes a toda forma de depresión y cuáles son específicos de una forma determinada de depresión? ¿Qué factores los inician? ¿Cuál es el ambiente genético en el que operan? Las hipótesis se suceden, unas con más credibilidad y éxito que otras, lo que indica el terreno resbaladizo en el que nos encontramos.

Una de las perspectivas más novedosas que actualmente ha cobrado particular atención es la perspectiva neuroinflamatoria de la depresión; es decir, el análisis de los cambios de carácter inflamatorio /inmunológico (marcadores) que se aprecian en una persona que sufre depresión y que repercuten en la iniciación de cambios neuroquímicos de carácter inflamatorio / inmunológico que aparecen en el tejido cerebral (Müller, 2014). Consecuencia de ello será preguntarse qué es lo que desencadena esa particular cascada inflamatoria. Si los factores estresores aparecen como elementos cualificados, ¿en qué grado ellos son capaces de iniciar el proceso inflamatorio?

En íntima asociación con la perspectiva neuroinflamatoria se encuentra la contribución de factores que promueven un estado hiperactivo del llamado estrés oxidativo y nitrosoactivo. Su posible factor coadyuvante en la patogenia de la depresión está siendo objeto de profundo estudio (Moylan et al., 2014).

1. Planteamiento de la hipótesis

En relación con el síndrome de Down, mi hipótesis patogénica es la siguiente. **1.** Acepto el papel de la neuroinflamación como realidad presente, aunque no la única, en la depresión (Maes, 2011; Raison y Miller, 2011; Müller, 2014). **2.** Los estresores, en función de su intensidad y duración, son capaces de iniciar y mantener este proceso neuroinflamatorio e inmune (Glaser y Kielcot-Glaser, 2005). **3.** A ello se suma el incremento en la actividad del estrés oxidativo y nitrosoactivo. **4.** En el síndrome de Down se aprecian claras alteraciones en los mecanismos de respuesta inflamatoria e inmunológica (alteraciones de diversos marcadores biológicos, susceptibilidad a las infecciones, presencia de enfermedades autoinmunes) (Kusters et al., 2009; Bloemers et al., 2010; Ram y Chinen, 2011), por lo que el síndrome de Down ofrece una patología que es más susceptible a que los factores estresantes, tan comunes y abundantes, disparen la cadena de procesos neuroinflamatorios que acompañan y/o provocan la depresión y sus situaciones afines, como son la regresión en algunos individuos y los procesos asociados a ciertas formas de ansiedad (p. ej., el trastorno obsesivo/compulsivo). **5.** Igualmente, en el síndrome de Down existe un incremento del estrés oxidativo y nitrosoactivo, con aumento de radicales libres de oxígeno, como consecuencia de la sobreexpresión de ciertos genes (p. ej., SOD1). **6.** El síndrome de Down, por su naturaleza, está sometido a un número elevado y pertinaz de factores estresantes, con frecuencia mal reconocidos, expresados y detectados. **7.** A ello se ha de añadir otra realidad biológica: en los pacientes con depresión unipolar aparece una reducción del hipocampo (Videbech y Ravnkilde, 2004); pues bien, la reducción del volumen del hipocampo es una constante en los cerebros de las personas con síndrome de Down.

Este conjunto de hechos podría explicar por qué, frente a otras discapacidades intelectuales, la depresión es el trastorno mental más frecuente en el síndrome de Down. A continuación expongo las líneas fundamentales de esta secuencia patogénica.

2. Inmunología en la depresión

En los típicos procesos inflamatorio / inmunológicos (p. ej., la artritis reumatoide), se aprecia en la sangre un incremento de sustancias que son liberadas por determinadas células que participan en el proceso; a estas sustancias las llamamos marcadores. Destacan entre ellos el factor de necrosis tumoral [(TNF)- α], la interleucina-6 (IL-6), la proteína C-reactiva (CRP) y la neopterin. En conjunto, estas sustancias se encuentran elevadas como media en mayor proporción en los pacientes deprimidos que en los no deprimidos. La elevación, sin embargo, no es tan intensa como en las enfermedades propiamente autoinmunes o inflamatorias. Pero elevaciones pequeñas, si se mantienen prolongadamente, llegan a ejercer un efecto nada despreciable. Puede decirse que un tercio de personas con depresión muestran valores de marcadores claramente elevados. Una primera conclusión podría ser que existe un determinado grupo de personas con depresión en el que se aprecian signos de reacción inflamatoria, la cual podría contribuir a la fisiopatología de la depresión (Raison et al., 2009; Kupfer et al., 2012). Junto a ello hay un hecho bien comprobado: la administración de una citocina, el interferón α (IFN- α), para el tratamiento de la hepatitis C o de ciertos tipos de cáncer provoca con gran frecuencia depresión como reacción adversa. Pues bien, el IFN- α incrementa la producción de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α en el cerebro, y su administración se ha convertido en modelo experimental de depresión inducida por citocinas (Raison et al., 2009).

Algunos estudios han mostrado que niveles moderadamente elevados de CRP e IL-6 llegan a predecir de manera independiente la aparición de una depresión pasados unos cuantos años (Pasco et al., 2010). Es interesante también constatar que diversas condiciones que son consideradas como factores de riesgo de la depresión (estrés psicosocial, falta de sueño, pobreza, etc.) han sido frecuentemente asociadas con un aumento en la tendencia a la inflamación (Irwin et al., 2006; Pace et al., 2006; O'Connor et al., 2009). Todo esto no quiere decir que las vías de la inflamación hayan de actuar de modo aislado e independiente de los otros sistemas

fisiológicos del organismo implicados en la patogenia de la depresión. Más bien la propuesta está en que, si la inflamación tiene alguna relevancia en la depresión, la tiene porque las vías de la reacción inflamatoria interactúan de forma extensa con los otros sistemas del cerebro y de todo el organismo que se consideran implicados también en la fisiopatología depresiva (Haroon et al., 2012).

Lógicamente, desde esta perspectiva podríamos afirmar que, como resultado de las diferencias individuales en la respuesta de las vías fisiológicas implicadas interconectadas con el sistema inmune, los individuos podrían variar en su sensibilidad a los efectos conductuales de la señalización inflamatoria. Es decir, la singular fisiología de ciertos individuos les haría más vulnerables a desarrollar síntomas depresivos en respuesta a niveles incluso bajos de estimulación inflamatoria. Por el contrario, la fisiología de otros los haría más resistentes a desarrollar depresión en respuesta a niveles incluso altos de actividad inflamatoria. Esta propuesta tiene mucha importancia al abordar la depresión en el síndrome de Down, como después veremos.

3. El estrés, el eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, la inflamación y la depresión

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

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

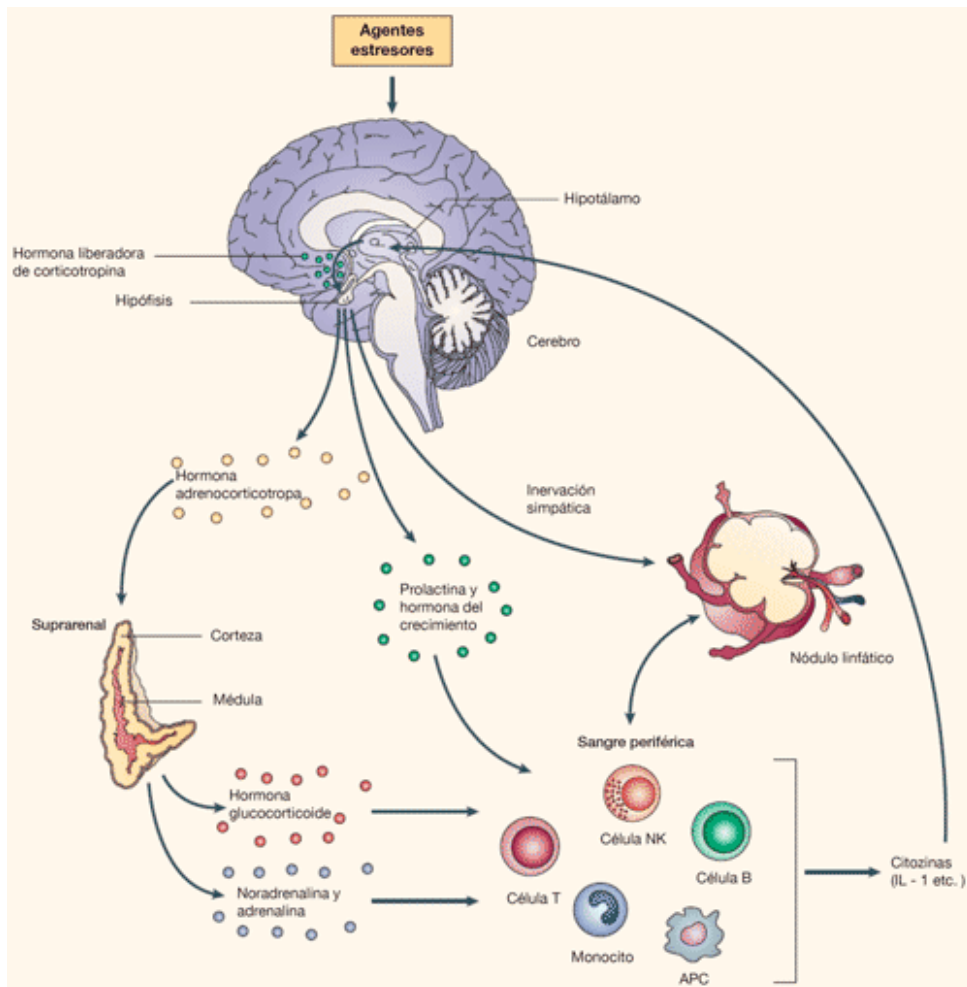


Fig. 1. Modulación de la respuesta hormonal al estrés por parte del sistema nervioso central (Tomada de Glaser y

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

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

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

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

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

Como vemos, del conjunto de efectos provocados por las hormonas asociadas al estrés sobre las células inmunitarias, aparece una modificación en la regulación de secreción de citocinas, siendo como resultante un aumento en la producción de IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α e IFN- γ . Pero la IL-1 puede, a su vez, incrementar más la producción de CRH, e IL-6 promueve la síntesis de la CRP en el hígado. Es decir, los factores estresantes que sabemos que influyen en la inducción y mantenimiento de la depresión, son capaces de modificar y alterar los mecanismos de la inmunidad y la inflamación. En la neuroinflamación actúan fundamentalmente los astrocitos y la microglia, células que liberan abundantes citocinas inflamatorias y, además, debilitan la función de la barrera hematoencefálica.

En la siguiente tabla, modificada de Maes (2011), se resumen los principales datos:

Tabla 1. Biomarcadores de de la inflamación y de la activación inmune mediada por células en la depresión

Biomarcadores inflamatorios en la depresión

Aumento de CRP

Aumento de la producción de IL-1

Aumento de la producción de IL-6

Aumento de TNF- α

Aumento de los niveles de prostaglandinas

Activación de la inmunidad mediada por células en la depresión

Aumento de los receptores solubles de IL-2 (indica activación de células Th-1

Aumento del número y porcentaje de células T activadas (CD25+, HLA-DR+)

Aumento de CD8

Aumento de niveles séricos de IL-12

Estado refractario a los esteroides en células inmunes

Estado refractario a los esteroides en IL-1 y en la producción de receptores solubles de IL-2

Aumento de la producción de IFN- γ

Aumento de neopterinina como marcador de activación de células T

El IFN- α induce una respuesta inmune mediada por células relacionada con el desarrollo de la depresión

El IFN- α induce a la indolamina 2-3 dioxigenasa, relacionada con el desarrollo de la depresión

El IFN- α induce un descenso en los niveles de triptófano, en relación con el desarrollo de la depresión

La cuestión es saber si se trata de una simple coincidencia, o si hay una relación más estrecha entre estos procesos. Con otras palabras, en qué grado los factores estresantes, a través de sus modificaciones sobre los mecanismos inmunitarios, son capaces de iniciar y/o mantener ciertos cuadros depresivos. O, lo que es lo mismo, en qué grado la disregulación inmunológica interviene en la patogenia de la depresión o de algunas formas depresivas. De hecho, varios de los factores presentes en la neuroinflamación alteran la actividad de los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico y glutamatérgico implicados en la neuroquímica de la depresión.

Un modelo humano utilizado para desentrañar algunos de estos interrogantes es la administración de la citocina IFN- α , que aplicada a pacientes puede provocar depresión. Como ocurre con cualquier otro estresor ambiental con capacidad depresogénica, la estimulación inflamatoria crónica debida a la dosificación reglada de IFN- α ocasiona todo un abanico de respuestas conductuales. Algunos pacientes se limitan a sentir malestar y cansancio, pero otros llegan a tener pensamientos graves depresivos como el suicidio que exige la suspensión del tratamiento y la hospitalización psiquiátrica; entre ambos extremos, se observa todos los niveles posibles de síntomas depresivos. Esto indica, lógicamente, que la acción de los estímulos inflamatorios (en este caso el de la citocina IFN- α , pero lo mismo cabe decir de las demás citocinas implicadas) no constituyen un factor único patogénico de la depresión sino que, probablemente, se suma a la presencia o ausencia de otros factores. Es decir, cada persona tiene su *umbral o índice de vulnerabilidad* que viene definido por su propia constitución, su genética y su respuesta a influencias epigenéticas. La acción de carácter inflamatorio / inmunitario, desencadenada por los agentes estresores, influirá en la proporción que le permita el umbral de vulnerabilidad.

Este concepto es clave en nuestro análisis a la hora de abordar los fenómenos depresivos en el síndrome de Down.

V. LA DEPRESIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN

Partimos de la base, ya mencionada, de que la incidencia de depresión en el síndrome de Down, a cualquier edad, es superior a la que se ve en la población general e incluso en otras formas de discapacidad intelectual. Y que existen unas formas graves de conducta regresiva en edades relativamente jóvenes que pueden estar relacionadas con la depresión. Ha quedado ampliamente expuesta la importancia de los elementos estresores en el síndrome de Down: su variedad, su presencia, su influencia.

Tenemos, por tanto, un conjunto importante de agentes capaces de desencadenar los mecanismos patogénicos de la depresión. ¿Es el síndrome de Down, por sí mismo, una condición con un bajo umbral (o alto índice) de vulnerabilidad? En el contexto de esta revisión, habremos de evaluar, en primer lugar, el terreno: el propio cerebro con síndrome de Down; y en segundo lugar, y a la vista de todo lo aquí expuesto sobre el papel patogénico de la neuroinflamación en la depresión, las peculiaridades de la respuesta inflamatoria / inmunológica en este síndrome.

Conocemos cada vez con mayor precisión las alteraciones morfológicas que aparecen en el cerebro de las personas con síndrome de Down, desde las etapas prenatales hasta el envejecimiento. Una de las estructuras cuyo volumen se ve más constantemente reducido es el hipocampo. Dado que en la depresión se aprecia también una reducción del hipocampo (Videbech y Ravnkilde, 2005), podemos preguntarnos en qué grado la disminución observada en el síndrome de Down condiciona o favorece la instauración de la depresión.

Durante décadas se ha analizado hasta el extremo el comportamiento de los sistemas serotoninérgico y noradrenérgico en el cerebro de las personas con depresión, basándose sobre todo en el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos de eficacia contrastada (Castro et al., 2014). Sin poder precisar todavía el papel exacto de estos sistemas, predomina la idea de que en ciertas formas de depresión existe una regulación a la baja de su funcionamiento que forma parte, junto a otros factores, de la patogenia depresiva. Seguimos sin tener una idea precisa de cómo funciona la transmisión noradrenérgica y serotoninérgica cerebral en el síndrome de Down pero hay datos que apuntan a que lo hacen a la baja (Flórez, 1992; Dierssen et al., 1998). Si así fuera, sería otro elemento de aproximación a lo que sucede en la depresión.

Del conjunto de todos estos datos se podría proponer que el cerebro del síndrome de Down, constitutivamente, presenta un mayor índice de vulnerabilidad ante la agresión estresora que el resto de la población.

Atendiendo ahora al elemento inflamatorio/inmunitario, es bien conocida la alteración de la respuesta inflamatoria/inmunitaria en el síndrome de Down. Destacan, por una parte, la agresividad y persistencia de

determinadas infecciones como son las del tracto respiratorio, que reflejan una deficiencia en la respuesta al insulto infeccioso. Por otra parte, es frecuente la aparición de patología de tipo autoinmune como es el hipotiroidismo, la enfermedad celíaca, la alopecia. Todo ello indica la presencia de una disregulación en los mecanismos inflamatorios e inmunes. Los estudios epidemiológicos muestran que, en la población general, las infecciones graves o mantenidas y los trastornos de tipo autoinmune se convierten en factores de riesgo para la aparición de una depresión mayor (Benros et al., 2013; Müller, 2014). No se han realizado estudios similares en la población con síndrome de Down, pero resulta imprescindible evaluar en ella los marcadores biológicos propios de la neuroinflamación, antes citados, que han sido valorados y encontrado alterados en la población general con depresión. ¿Cómo influyen los agentes estresores y su subsiguiente liberación de elementos neuroinflamatorios en un terreno marcado por la disfuncionalidad de la respuesta inmunitaria, como es el del síndrome de Down?

En cuanto al factor del estrés oxidativo, en el síndrome de Down hay una sobreexpresión del gen *SOD1* que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 21, responsable de la formación de una enzima: la superóxido dismutasa 1. Esta enzima se encarga de canalizar ciertos radicales libres de oxígeno hacia la formación del peróxido de hidrógeno, del cual derivarán otros radicales de oxígeno que, en exceso, pueden ejercer una acción tóxica. En condiciones normales, la producción de estos radicales puede verse neutralizada por la acción de otras enzimas, la catalasa y la glutatión peroxidasa. Pero si hay sobreproducción de peróxido de hidrógeno por una actividad excesiva de la *SOD1*, o si la glutatión peroxidasa no contrarresta suficientemente el formado, habrá un exceso de radicales libres de oxígeno altamente reactivos que producirán peroxidación de lípidos de membrana y otras acciones hasta lesionar las estructuras celulares.

Como consecuencia del exceso de actividad de *SOD1* en el síndrome de Down, no acompañada por una mayor actividad de la catalasa y glutatión peroxidasa, se ha podido demostrar un incremento de la producción de superóxidos (aniones hidroxilo) en las mitocondrias de diversas células de las personas con síndrome de Down y en cultivos de fibroblastos, así como alteraciones en las proteínas mitocondriales de personas con síndrome de Down (V. revisión de Flórez, 2011). El resultado es que estas mitocondrias son menos eficientes con el tiempo. Aparecen lesiones o cambios conformacionales en sus lípidos, en sus proteínas y, lo que es más grave, en el propio ADN mitocondrial. La lesión de las proteínas de la cadena de transporte de electrones dentro de la membrana mitocondrial interna puede alterar la eficiencia de la cadena de transporte de electrones y, consiguientemente, el metabolismo oxidativo. Pero, además, la lesión del ADN mitocondrial provoca cambios más sustanciales; en efecto, a diferencia del ADN nuclear, el mitocondrial no se encuentra protegido por proteínas del tipo de las histonas; es decir, se encuentra más vulnerable frente a la lesión oxidativa, lo que termina por producir mutaciones o pérdida de bases en sus nucleótidos; y además, está menos sometido a la acción de procesos reparadores intrínsecos.

Todo este conjunto de alteraciones es lo que llamamos estrés oxidativo. Lo que nos interesa señalar aquí es que se han observado signos de estrés oxidativo ya durante el desarrollo fetal y etapa postnatal temprana en las neuronas de fetos y niños con síndrome de Down. Ello, lógicamente, puede afectar negativamente a dos tipos de procesos:

- a) Los procesos de neoformación y, sobre todo, de diferenciación de las neuronas durante el desarrollo del sistema nervioso fetal, cuando las neuronas de diversas estirpes van madurando, migrando y ubicándose en sus diversos espacios y sitios, para originar las ricas redes interneuronales del cerebro.
- b) Los procesos de supervivencia neuronal, sobre todo en situaciones marcadas por el riesgo.

La disponibilidad actual de modelos animales de síndrome de Down debe ser también utilizada para encontrar respuestas a estas preguntas. Se ha demostrado que la aplicación de excesiva estimulación social y física a ratones trisómicos durante las primeras semanas de vida reduce su capacidad cognitiva por alterar los componentes emocionales y conductuales del aprendizaje (Martínez-Cué et al., 2005). Lo que significa que, a determinadas edades, los agentes estresores afectan en mayor grado las funciones dependientes del hipocampo. Deberán hacerse estudios de este tipo en los que se analicen tanto las conductas indicadoras de estados depresivos como el estado de los marcadores relacionados con la propia neuroinflamación.

VI. CONCLUSIÓN

Los agentes estresores, cuyo papel en el desencadenamiento de diversas formas de depresión es bien conocido, provocan respuestas reactivas mediadas por el sistema nervioso central, que se manifiestan tanto en los tejidos periféricos como en el propio sistema central. Los agentes involucrados en estas respuestas forman parte del complejo sistema inflamatorio / inmunológico, y actúan sobre la base de una determinada disposición genética.

De este modo se ha podido comprobar que, en determinadas formas de depresión mayor, existe un componente neuroinflamatorio derivado de la activación de los astrocitos. La presencia de infecciones recurrentes y mantenidas y los procesos de autoinmunidad facilitan la iniciación de la depresión. En el síndrome de Down, confluyen varios factores de riesgo: la abundancia de astrocitos cerebrales, la frecuencia de infecciones que se cronifican, la existencia de una disregulación de la respuesta inmune, la reducción del volumen hipocámpico, las características neuroquímicas del cerebro, el incremento de estrés oxidativo y la elevada incidencia de circunstancias estresantes que se suceden a lo largo de la vida. Se propone una hipótesis patogénica que explique la prevalencia de los cuadros de depresión y de la existencia del fenómeno de la regresión en las

BIBLIOGRAFÍA

- Benros ME, Waltoft BL, Nordentoft et al. Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for mood disorders: a nationwide study. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 812-820.
- Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME et al. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatric Inf Dis J* 2010; 29:39-42.
- Castro ME, del Río J, Flórez J. Fármacos antidepresivos y antimaníacos. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Elsevier 2014, pp. 533-546.
- Clark L. Cómo ayudar a una persona con síndrome de Down a afrontar la enfermedad terminal y la muerte de un ser querido. *Revista Síndrome de Down*, 2008; 25: 126-131. (http://revistadown.downcantabria.com/wp-content/uploads/2008/09/revista98_126-131.pdf)
- Devenny D, Matthews A. Regression: atypical loss of attained functioning in children and adolescents with Down syndrome. En: *Int Rev Res Develop Disabil* 2011; 41: 233-264. En español: *Síndrome de Down: Vida adulta* 2012; 4 (num 10, febrero). (<http://www.down21materialdidactico.org/revistaAdultos/revista10/index.html>)
- Dierssen M, Vallina IF, Baamonde C et al. Interactions of central noradrenergic transmission in Ts65Dn mouse, a model for Down syndrome. *Brain Res* 1997; 238-244.
- Flórez J. Neurologic abnormalities. En: Pueschel SM, Pueschel JK (eds). *Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome*. Paul H. Brookes 1992, pp. 159-173.
- Flórez J. Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. En *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias*, 4ª ed. R. Alberca y S. López-Pousa (eds). Editorial Médica Panamericana, Madrid 2011, pp. 263-272.
- Flórez J, Pazos A. Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Elsevier 2014, pp. 407-428.
- Glaser R, Kiecot-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Rev, Immunology* 2005; 5: 243-251.
- Haroon E, Raison CL, Miller AH. Psychoneuroimmunology meets neuropsychopharmacology: translational implications of the impact of inflammation on behavior. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 137-162.
- Irwin MR, Wang M, Campomayor CO et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Inter Med* 2006; 166: 1756-1762.
- Kupfer DJ, Frank E, Phillips ML. Major depressive disorder: new clinical, neurobiological and treatment perspectives. *Lancet* 2012; 379: 1045-1055.
- Kusters BLP, van Bleek GM, Kimpen JLL, Bont L. Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J Pediatrics* 2009; 156: 804-809.
- Maes M. Depression is an inflammatory disease, but cell-mediated immune activation is the key component of depression. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2011; 35: 664-675.
- Martínez-Cué C, Rueda N, García E et al. Behavioral, cognitive and biochemical responses to different environmental conditions in male Ts65Dn mice, a model of Down syndrome. *Behav Brain Res* 2005; 163: 174-185.
- McGuire D, Chicoine B. *Mental Wellness in Adults with Down Syndrome. A Guide to Emotional and Behavioral Strengths and Challenges*. Woodbine House, Bethesda 2006. En español: *Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales*. Fundación Iberoamericana Down21, 2010. (<http://www.down21materialdidactico.org/librobienestarmental/index.html>)
- McGuire D, Chicoine B. Factores estresantes en los adultos con síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2010; 2: 47-55.
- Moylan S, Berka M, Dean OM, Samunia Y, Williams LJ, O'Neila A, Hayley AC, Pasco JA, Anderson G, Jacka FN, Maes M. Oxidative & nitrosative stress in depression: Why so much stress? *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 46-62.
- Müller N. Immunology of major depression. *Neuroimmunomodulation* 2014; 21: 123-130.
- O'Connor MF, Bower JE, Cho HJ et al. To assess, to control, to exclude: effects of biobehavioral factors on circulating inflammatory markers. *Brain Behav Immun* 2009; 23: 887-897.
- Pace TW, Mletzko TC, Alagbe O et al. Increased stress-induced inflammatory responses in male patients

with major depression and increased early life stress. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1630-1633.

Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *Br J Psychiatry* 2010; 197: 372-377.

Prasher VP. Desintegrative syndrome in young adults. *Irish J Psychol Med* 2002; 19: 101.

Raison CL, Miller AH. *Is depression an inflammatory disorder?* *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13: 467-475.

Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Experiment Immunol* 2011; 164: 9-16.

Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1957-1966.

[<< Volver al índice](#)
