



SÍNDROME DE DOWN :VIDA ADULTA

Revista digital de la Fundación Iberoamericana Down 21



NUM/10 FEBRERO2012

ARTÍCULOS

Regresión: pérdida atípica del nivel de funcionamiento conseguido en niños, adolescentes y jóvenes con síndrome de Down

D. Devenny

New York State Institute for Basic Research in Developmental Disabilities, Staten Island, N.Y., USA

A. Matthews

College of Staten Island, Staten Island, N.Y., USA

RESUMEN

Profesionales de la medicina y de la educación y padres vienen informando sobre una grave regresión que observan en el funcionamiento adaptativo y cognitivo de niños y adolescentes con síndrome de Down. En el momento actual, es tan poco lo que conocemos sobre las características de esta regresión que no queda claro si estos individuos conforman un grupo de diagnóstico especial o forman parte de un continuum en la expresión de conductas maladaptativas o de la psicopatología. Esta revisión se centrará en la regresión de niños y adolescentes con síndrome de Down y examinará ciertos posibles factores de riesgo que pueden contribuir al declive en su funcionamiento. Recientemente hemos examinado 32 historias de una clínica especializada en discapacidades del desarrollo y hemos visto que 14 niños y adolescentes con síndrome de Down que sufrieron esa regresión tenían una alta prevalencia de síntomas de ansiedad, depresión y agresión. Basándonos en los estudios de caso de estas personas que han mostrado regresión, consideramos cuatro posibles factores de riesgo que podrían iniciar o contribuir sustancialmente a la regresión; analizamos la menarquia, la fase de transición, los acontecimientos en sus vidas, y la exposición a la anestesia. Cada uno de los individuos descritos en estos estudios de caso había estado expuesto a más de uno de estos factores de riesgo. Sugerimos un marco de trabajo para comprender la regresión y para recoger información que sea útil para comparar casos entre diversas circunstancias clínicas. Si bien la regresión grave puede estar implicada en sólo un número pequeño de niños y adolescentes con síndrome de Down, el estudio completo y sistemático de los factores que contribuyen a este declive puede proporcionar un modelo o patrón sobre cómo podemos avanzar en el desarrollo de todas las personas con síndrome de Down.

1. INTRODUCCIÓN

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. Se afirma que aparece esta regresión tras un periodo de desarrollo que las familias describen como típico de jóvenes con síndrome de Down. Los informes sobre la regresión 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. 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.

El objeto de esta revisión es centrar la atención sobre el tema de la regresión grave en niños, adolescentes y jóvenes con síndrome de Down y examinar algunos de los factores de riesgo que pueden contribuir a su aparición. Surge una cuestión sobre si estas personas con regresión grave de alguna manera forman un grupo diagnóstico singular, o si se encuentran en un continuum dentro de la expresión de las conductas maladaptativas y de la psicopatología. Para examinar esta cuestión, presentaremos los resultados del examen de sus historias clínicas, comparando el número y tipos de conductas maladaptativas registrados en chicos y adolescentes que mostraron y que no mostraron regresión. Con el fin de describir las características de la regresión con mayor detalle, la revisión describirá varios informes individuales. Por último, sugeriremos un marco de trabajo para comprender la regresión y para recoger información que ayude a comparar en el futuro casos provenientes de diversas situaciones clínicas.

2. Personas con regresión

Regresión, si bien identificada sólo raramente en niños, adolescentes y jóvenes con síndrome de Down, 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 del SD. Muchos informes sugieren que estas personas ya no recuperan sus habilidades en el nivel de funcionamiento que su desarrollo anterior parecía prever.

En 2002, Prasher describió con detalle el perfil clínico observado “en una importante minoría de jóvenes de edades entre los 15 y los 30 años” (p. 101) basándose en su seguimiento durante 10 años de 357 adultos con síndrome de Down. Llamó a esta condición Jóvenes Adultos con Síndrome Desintegrador, y afirmó que había observado la regresión por periodos de 1-2 años, seguida de una fase estacionaria en su funcionamiento. En su experiencia clínica, hubo un deterioro gradual pero grave en las capacidades funcionales tras un periodo de desarrollo normal (p. 101). El declive era abarcador ya que afectaba a la cognición, la capacidad de lenguaje, la motricidad y las habilidades adaptativas y sociales. Vio también que existían con frecuencia cambios en la personalidad, la conducta y el estado de ánimo. Prasher advirtió que, aunque podía observarse cierta mejoría tras el tratamiento con antidepresivos, persistían síntomas residuales. Sugirió tres posibles causas de esta regresión: en primer lugar, cambios prematuros asociados con la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer (acumulación de placas amiloides y ovillos neurofibrilares); en segundo lugar, la ruptura de las rutinas y la pérdida de apoyos propios de la transición en los servicios comunitarios que pasan de estar basadas en el niño a estar basadas en el adulto; y en tercer lugar, la ruptura de la identidad de uno mismo que puede acompañar a la madurez y al darse cuenta de la limitación existente en sus opciones sociales y profesionales.

2.1. Revisión de historias clínicas

En un reciente estudio examinamos las historias clínicas de niños, adolescentes y jóvenes con síndrome de Down para evidenciar la regresión en el funcionamiento adaptativo y en la cognición (Matthews et al., 2010). La base de datos de una clínica que ofrece atención de nivel terciario a personas con discapacidades del desarrollo contenía 197 personas con síndrome de Down nacidas entre 1980 y 2004. (Esta clínica está especializada en evaluar a personas con discapacidades del desarrollo que tiene problemas de salud; no ofrece cuidados primarios de salud). A partir de estos datos, aplicamos los siguientes criterios de selección: (1) discapacidad intelectual de intensidad no superior al grado leve o moderado, porque de este modo podría detectarse mejor la presencia de un declive; (2) ausencia de trastorno del espectro autista, porque esta comorbilidad altera el curso del desarrollo temprano y presenta un perfil de regresión que es algo diferente del que aquí nos preocupa. Hubo 32 casos que cumplían los criterios de selección, y examinamos sus historias en busca de una posible regresión. Se determinó la presencia de

regresión si el individuo experimentaba un grave e inexplicable declive en su funcionamiento adaptativo. Aunque en muchos casos se sospechó la existencia de declive cognitivo, el grado de este declive fue difícil de determinar porque, o bien la conducta maladaptativa interfería con la evaluación de la cognición, o no se dispuso de la ejecución de test estandarizados o niveles de capacidad intelectual previos a la regresión. Para cada caso, se prestó especial atención a la posible asociación entre el momento de aparición de los acontecimientos y de las transiciones como desencadenantes potenciales o como factores agravantes del declive.

Catorce chicos, adolescentes y jóvenes, 44% del total de casos, mostraron evidencia de regresión grave. Su desarrollo fue descrito como el habitual para chicos con síndrome de Down hasta que experimentaron un comienzo relativamente rápido de declive en su funcionamiento adaptativo. Con anterioridad a este declive, se había apreciado en algunas de estas personas conductas maladaptativas (como por ejemplo movimientos repetitivos y estereotipias, cierta terquedad o resistencia, y búsqueda de atención), pero no eran de intensidad o frecuencia suficientes como para preocupar a los padres.

Todos menos uno mostraron al menos una conducta que estaba dentro del dominio de "depresión" (tablas 1 a y 1 b). Las conductas incluidas en esta categoría eran pérdida de alegría o disfrute en las actividades diarias, aislamiento o retraimiento voluntario, lloro o tristeza visible y cansancio. (Aunque conductas como son cambios en los hábitos de sueño o de comida suelen ser signos clínicos de depresión, los señalamos en otro sitio). La frecuencia de conductas de interiorización (aislamiento, retraimiento, tristeza) fue mayor en quienes eran mayores al comienzo de su declive. Esto concuerda con el estudio de Dykens et al. (2002) que comprobaron que el aislamiento y el retraimiento eran mayores en los adolescentes que en los adultos. Sólo cuatro de estas personas recibieron diagnóstico de depresión y tendieron a ser quienes eran mayores al empezar la regresión. Capone et al. (2006) han sugerido que los factores estresores psicosociales, como puede ser el hacerse más conscientes de ser diferentes con su consiguiente congoja, puede exacerbar los síntomas de depresión en los adolescentes. También se ha sugerido en los adultos con síndrome de Down una posible asociación entre el aumento de síntomas de interiorización durante la adolescencia y un aumento de riesgo de depresión premórbida asociada con demencia de tipo Alzheimer (Dykens et al., 2002; Myers y Pueschel, 1997).

	1	2	3	4	5	
SEXO *	V	V	M	M	M	M
NIVEL DI *	Ligera	Ligera	Ligera	Moderada	Moderada	M
EDAD DE INICIO	4	8	9	9	11	1
PROBLEMAS MÁS PREOCUPANTES	Regresión, dejó de aprender, mutismo, depresión	Desobediencia, períodos de depresión y retraimiento, hiperactividad	Agresión, impulsividad, cambios de humor, autolesión	Depresión, pérdida de sueño, conductas rituales	Ansiedad, retraimiento, ensimismamiento	A c c h c li t
CONDUCTAS						
PÉRDIDA DE HABILIDADES ADAPTATIVAS	+	+	+	+	+	+
AUMENTAN LAS DIFICULTADES DE COMUNICACIÓN	+	-	+	+	+	+
DEPRESIÓN	+	+	+	+	+	-
ANSIEDAD	-	+	+	-	+	+
AGRESIÓN	-	+	+	-	-	+

RARAS, INAPROPIADAS	+	+	-	+	+	+
REPETITIVAS, ESTEREOTIPADAS	+	-	-	+	+	+
BUSCAN ATENCIÓN	+	+	+	-	-	+
PÉRDIDA DE ATENCIÓN	+	+	+	+	+	-
INCONTINENCIA	-	-	-	+	-	+
CAMBIOS EN LA COMIDA	-	-	+	-	-	+
OBESIDAD	-	-	+	-	-	+

* DI: Discapacidad intelectual. V: Varón. M: Mujer.

Las conductas en la categoría de "ansiedad" incluyeron estados de pánico, cambios de humor, fobias específicas, y ansiedad. Todos menos uno de los participantes mostraron signos de al menos una de estas conductas (Tablas 1 a y 1 b). Cinco de los siete individuos que tenían 18 años o más al comenzar la regresión recibieron el diagnóstico de "ansiedad social" o de "trastorno de ansiedad". Uno de los participantes más jóvenes tenía un diagnóstico de "ansiedad por separación" y otro "ansiedad - sin especificar". En el estudio de Dykens et al. (2002), la ansiedad fue una de las conductas observadas en el ámbito de la interiorización, pero no mostró predominio en la niñez frente a la adolescencia.

El tercer dominio que registramos fue "agresión", que consiste en conductas relacionadas con resistencia, autolesión y agresión a otros. La resistencia fue la conducta más frecuentemente observada dentro de este dominio (tablas 1 a y 1 b). Podría tratarse de una reacción de la persona ante el incremento de exigencias forzadas por un ambiente social, físico y cognitivo crecientemente complejo, pero su presencia reduce probablemente las oportunidades educativas y sociales del individuo.

	8	9	10	11	12	
SEXO	V	V	M	M	M	M
NIVEL DI	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada	Moderada
EDAD DE INICIO	18	18	20	20	21	21
PROBLEMAS MÁS PREOCUPANTES	Agresión, autolesión, desobediencia, retraimiento, aislamiento	Depresión, aislamiento, cambios de humor, conductas repetitivas	Aislamiento, ansiedad, transiciones díficiles	Grave ansiedad de separación, depresión	Aislamiento, desobediencia, soliloquio, declive del funcionamiento adaptativo	Criterio de aislamiento
CONDUCTAS						
PÉRDIDA DE HABILIDADES ADAPTATIVAS	+	+	+	+	+	+
AUMENTAN LAS DIFICULTADES DE COMUNICACIÓN	+	+	+	+	-	-
DEPRESIÓN	+	+	+	+	+	+

ANSIEDAD	+	+	+	+	+	+
AGRESIÓN	-	-	+	+	+	+
RARAS, INAPROPIADAS	+	+	+	+	+	+
REPETITIVAS, ESTEREOTIPADAS	-	+	+	-	+	+
BUSCAN ATENCIÓN	+	+	-	-	+	+
PÉRDIDA DE ATENCIÓN	+	+	+	+	+	-
INCONTINENCIA	+	+	+	-	-	-
CAMBIOS EN LA COMIDA	-	+	-	+	+	-
OBESIDAD	-	-	-	+	+	-

* DI: Discapacidad intelectual. V: Varón. M: Mujer.

En las tablas 1 a y 1 b se indican otras conductas que causan preocupación. Aunque estas conductas maladaptativas variaron entre los participantes, con sólo una excepción (un varón cuya regresión se inició a los 12 años), cada uno mostró varios tipos diferentes. Por definición, las conductas maladaptativas son aquellas que ejercen un impacto negativo sobre el funcionamiento. Las conductas específicas en esta categoría son diversas y se expresan a lo largo de un continuum, tanto en su intensidad como en su frecuencia. Además, su manifestación puede no ser constante, siendo el contexto quien determina el tipo y la intensidad de su expresión. En las etapas finales de la niñez y comienzo de la adolescencia en el síndrome de Down, se expresan con relativa frecuencia conductas maladaptativas caracterizadas por la terquedad, desobediencia, temores e impulsividad (Dykens et al., 2002). Los niños con SD muestran también una mayor frecuencia/intensidad de conductas repetitivas, si se los compara con los demás niños de edad mental similar (Evans y Gray, 2000). Si bien cabe esperar que los niños y adolescentes con síndrome de Down muestren algunas conductas maladaptativas como parte de su trayectoria a lo largo del desarrollo, las conductas descritas en las historias clínicas del estudio de Matthews et al. (2010) van claramente más allá de lo que podría considerarse habitual o típico.

Hubo 18 niños, adolescentes y jóvenes en este estudio que cumplieron los criterios de selección pero que no mostraron regresión. Estas personas sirvieron de grupo de comparación dentro de toda población analizada. Habían sido referidas a la clínica por diversas razones: neurológicas, endocrinológicas, evaluaciones psicológicas. Dos de ellas fueron evaluadas por causa de un posible trastorno del espectro autista, pero fue descartado en ambos casos. En contraste con la descripción de las personas que sufrieron regresión, en los miembros del grupo comparativo no se describieron cambios súbitos en su conducta, personalidad y funcionamiento adaptativo. Si bien cinco de ellos presentaron conductas problemáticas (preocupación con la misma actividad, agresión, conductas inapropiadas y disruptivas, estereotipias, déficit de atención y falta de cooperación), estas conductas no constituían la preocupación principal de los padres y no fueron la razón por la que buscaban una evaluación clínica de su hijo. Tales conductas maladaptativas, según los informes, fueron persistentes y no cambiaron con el tiempo en cuatro individuos, y hubo una mejoría en el quinto.

No se entiende claramente el impacto a largo plazo que las conductas maladaptativas ejercen sobre el funcionamiento cognitivo y adaptativo, pero mientras el individuo está inmerso en esa conducta, hay claramente una disrupción del aprendizaje social y cognitivo. Las personas con grave y extensa regresión expresan todo un conjunto de conductas maladaptativas y la impresión es que, en total, muestran mayor número de ellas y quizá con mayor frecuencia e intensidad que el grupo comparativo de personas sin regresión.

2.2. Descripción de casos

Actualmente, los mejores datos en relación con la regresión atípica de niños, adolescentes y jóvenes con síndrome de Down provienen de las historias clínicas. Con el fin de describir las características de esta regresión, presentamos un conjunto de casos. El nivel del detalle proporcionado en el momento de inicio de la regresión y la información sobre su evolución varía según cada informe. Muchos de ellos dependen de la información retrospectiva dada por los cuidadores, con poca o ninguna documentación durante las etapas muy iniciales de la regresión. Algunos de estos informes han sido publicados en la correspondencia del Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) (on line). Los participantes de esta página web son profesionales que poseen amplia experiencia con las personas con síndrome de Down en sus profesiones médicas, educativas o de atención directa.

2.2.1. Caso 1: Mujer con comienzo de regresión coincidiendo con la menarquia

Se presenta preocupación sobre una joven de 17 años con síndrome de Down que tenía una historia de regresión de su desarrollo desde hace 3 años. En el estudio se propone a la labilidad emocional asociada a la menarquia como posible causa iniciadora o sustancialmente contribuyente a la regresión. Se obtuvo permiso para presentar los detalles del caso tanto de la familia como del médico que examinó a la joven.

Fuente informativa. La descripción de los síntomas y resultados de las pruebas provienen del Dr. Brian Skotko, del Programa Síndrome de Down en el Children's Hospital de Boston, del médico que la trató y de una entrevista con la madre. Además de ofrecer una historia detallada de las conductas, se aplicaron extensas pruebas médicas en un intento de identificar los factores causales o contribuyentes.

Descripción de las conductas. La chica nació a término de un embarazo sin complicaciones y fue dada a luz mediante cesárea programada. Su nacimiento se complicó con asfixia; la puntuación Apgar fue de 0 al minuto 1, 2 a los 5 minutos y 4 a los 10 minutos. Pasó sus primeras seis semanas en una unidad pediátrica de cuidados intensivos. Gozó de buena salud durante las primeras etapas del desarrollo con excepción de dos episodios de bronquiolitis y la dislocación de una rodilla.

Su madre la describió como una niña con alto funcionamiento y muy verbal hasta el momento de la menarquia, que apareció hacia los 14 años. En los siguientes 3 años, mostró una grave pérdida en sus habilidades de lenguaje expresivo, habilidades académicas, socialización y funcionamiento adaptativo.

Dejó de realizar las habilidades de aseo personal. A los 17 años, según su madre, "come como un bebé, rompiendo y triturando los alimentos con las manos, dejando caer la comida en su vestido y ni siquiera parece que se da cuenta de que la comida va cayendo en su cara". Con comida en las manos era capaz de pasarse los dedos por el pelo, o sacudir sus manos sobre su vestido o las paredes. Tenía dificultad para permanecer sentada mientras comía. Llegó a ser incontinente de día y de noche, requiriendo el uso de pañales.

La madre informó que al despertarse de noche se mostraba hambrienta y se iba a la cocina para comer cuanto encontrara. Se ocupaba en otras actividades nocturnas como pintar su mesa con pintura de uñas, romper papeles, desenrollar los rollos del baño y jugar a "ser chef", lo que significaba mezclar ingredientes como harina, arroz, leche y zumos. Sus padres pusieron una campanilla en su puerta para poder despertarse cuando saliera de su cuarto por la noche, pero aprendió a sostener la campanilla para que no sonara cuando se salía del cuarto. Tuvo también sonambulismo.

Además, sufrió episodios cuando mostraba intensa agitación y se desconectaba del mundo que le rodeaba. Su madre contó que "no es verbal durante esos episodios y muestra en sus ojos una mirada fría y distante". Los episodios tenían una duración relativamente corta (unos 20 minutos) pero cuando acaecían, se mostraba intensamente agresiva, se tiraba del pelo, se doblaba los dedos hacia atrás, hacía una llave de cabeza a uno de los padres, le pellizcaba, le doblaba hacia atrás sus dedos, y le hundía sus uñas en el brazo. Su maestro también contó estos episodios de agresión, que incluía conductas de autolesión y llanto. Estos episodios parecían iniciarse y terminar de forma rápida y, una vez pasados, parecía tranquilizarse oyendo música.

Hallazgos clínicos. Las pruebas genéticas confirmaron la trisomía 21 y descartaron los síndromes PTEN (anomalía genética a veces asociada al autismo), X-frágil, Rett, Smith-Magenis y Smith-Lemli-Opitz. Su estado cromosómico fue normal a excepción de la trisomía. Otros estudios metabólicos descartaron aminoacidopatías, acidurias orgánicas, trastornos de ácidos grasos, trastornos de almacenamiento lisosomal y peroxisomal, trastornos de glicosilación i de deficiencia de ornitina transcarbamilasa. Las pruebas de laboratorio fueron negativas para la enfermedad de

Lyme y PANDAS (trastorno pediátrico autoinmune asociado con infecciones estreptocócicas). Tenía una función tiroidea normal y no tenía enfermedad celíaca. En momentos diversos, se le administró Abilify, Clonidina, Trazodona y Memantina, sin que hubiera un alivio significativo o mantenido.

Las observaciones generales mostraron un buen contacto ocular, girarse mientras estaba sentada y muy escasa comunicación verbal. El examen físico mostró una talla en el rango normal dentro de la escalas del síndrome de Down y obesidad. No tenía problemas de visión pero tenía una pérdida auditiva sensorio-neural que en parte estaba corregido con prótesis amplificadora. En la exploración neurológica no se apreció actividad convulsiva en el EEG y la resonancia magnética cerebral y espinal fue normal. Los neurotransmisores medidos en el líquido cefalorraquídeo fueron normales. El estudio del sueño reveló 20 episodios obstructivos muy leves. Sus amígdalas y adenoides no estaban lo suficientemente agrandadas como para aconsejar su cirugía, y la estructura de su cavidad oral no indicó la necesidad de practicar cirugía reparadora.

2.2.2. Caso 2: Mujer con inicio de agresiones en la época de la transición

Fuente informativa. Hay tres fuentes informativas relacionadas con el comienzo de la regresión en esta joven. Durante el tiempo de su regresión, su madre mantuvo un diario sobre el progreso diario de su hija. Este diario iba y volvía de la casa a la escuela, siguiendo diariamente los estados de ánimo y conductas de la hija. La segunda fuente es el historial clínico durante ese mismo período de tiempo. La tercera es la transcripción de dos extensas entrevistas mantenidas con la madre en el momento actual; su hija tiene ahora 26 años. En estas entrevistas, la madre da una visión retrospectiva sobre la regresión de su hija.

Descripción de las conductas. Se confirmó el diagnóstico de trisomía 21 completa a los 4 días del nacimiento. Se iniciaron los servicios de intervención durante su infancia, que incluían terapia ocupacional y lenguaje. En conjunto, el desarrollo físico de la niña era el propio de una niña sana con este síndrome. Se sentó a los 9 meses, gateó a los 12, anduvo a los 14 y controló esfínteres a los 6 años, pero hubo importante retraso en el desarrollo del lenguaje y el habla. Contribuyeron a sus dificultades de comunicación durante la infancia las otitis medias recurrentes, con múltiples maniobras quirúrgicas para colocar tubos de miringotomía. Fue descrita como un bebé feliz que fue aceptada por su familia y que disfrutaba de las interacciones sociales.

Conforme se hizo mayor su habla fue para ella una fuente de frustración porque no se vería entendida por personas que no fueran las de su familia. Se describió su lenguaje como repetitivo, que bien pudo deberse a su intento por compensar su falta de habilidad para formar palabras que fueran inteligibles.

A lo largo de toda su niñez mostró conductas de estereotipia, como palmoear y frotarse las manos. Persistió en coleccionar objetos que fueran largos y delgados que los movía como si fueran un péndulo. Se aficionó a un juego concreto de eslabones de plástico que tenía que ensamblar con un orden específico de colores. Este movimiento pendular parecía calmarla. Su madre la describe como flexible cuando era niña, pero conforme creció mostraba más persistencia y adhesión a las rutinas.

Durante sus años en la escuela elemental, se le describió como feliz en la escuela y socialmente conectada con los miembros de su familia y tuvo un "amigo" especial. Su regresión comenzó a la edad de 10 años, un año después de que pasara de la escuela elemental a la escuela media. Había tenido el mismo profesor y asistentes desde los 5 a los 9 años. En la nueva escuela tuvo una serie de nuevos profesores y muchos más compañeros. En el primer semestre de su segundo año en esta última escuela, su madre empezó a notar cambios. Su madre la describe afirmando: "me mira como si no existiera, como si fuera transparente".

Esta chica terminó retirándose por completo de su familia y de todas las actividades con las que hasta entonces había disfrutado. Se resistía a ir a la escuela. Empezó a tener serios trastornos del sueño, durmiendo menos de 2-3 horas cada noche y rechazando dormir en su propio cuarto. Empezó a tener incontinencia y a necesitar el uso de pañales. No respondía a las historias familiares, juegos, programas de la TV o canciones con las que antes disfrutaba y se negó a ver vídeos caseros o de sí misma cuando era niña. Cesó la comunicación entre ella y sus familiares pero siguió hablando a amigos imaginarios. Empezó también a tener accesos de una risa incontrolable e inapropiada.

Su madre trabajó de forma intensa con ella durante 5 años. Eso supuso organizar rutinas estrictas en casa y en la escuela y mantener registros sobre los cambios de humor de su hija, conductas (por ejemplo el bruxismo, la falta de interacción con los compañeros, chuparse el pulgar), lo que comía almuerzo y la frecuencia de sus aseos. Diariamente estos registros eran intercambiados entre los padres y el maestro. Aunque permanecía la mayor parte del tiempo sin

responder, su madre siguió cantando sus canciones favoritas, le mostraba sus fotos y vídeos de su vida, iniciaba conversaciones y le mostraba su afecto.

Tras varios años de intervención en casa y en la escuela, la joven había recuperado algunas de sus habilidades sociales y adaptativas. Ya no tiene incontinencia y puede funcionar en tanto se encuentre en un ambiente previsible. Su madre "micromanipula" la vida de su hija para mantener la estabilidad. Se organizan comidas específicas para cada día de la semana, se organizan los días mediante actividades programadas, y si van de compras a una gran superficie, han de ir cada vez a las mismas tiendas y en el mismo orden. Los cambios en sus rutinas le producen ansiedad y se siente sobrecogida. Todavía persisten algunas de sus conductas estereotipadas, como el balanceo de objetos de plástico.

La joven ha recuperado parte de su habilidad para comunicarse, aunque su habilidad para el habla sigue siendo pobre. Muestra también interés en cosas con las que antes disfrutaba e interactuará con los demás de una manera social que resulta aceptable. Aunque recuerda con gran detalle acontecimientos especiales ocurridos antes y después de la regresión, no recuerda los cumpleaños, las fiestas o las vacaciones que ocurrieron durante el tiempo que duró la regresión. Tampoco parece reconocerse a sí misma en los vídeos tomados durante ese período.

Hallazgos clínicos: Las primeras visitas al pediatra de la familia no ofrecieron causa alguna evidente que explicara la regresión. Fue explorada por un neurólogo a los 10 años y 4 meses de edad cuando los padres empezaron a preocuparse por los cambios de conducta. Se le analizó la función tiroidea, la sangre y la orina, pero todos los datos estaban dentro de los límites normales. La evaluación EEG y neurológica no fue concluyente pero hubo sospecha de que pudiera estar experimentando pequeñas crisis temporales. Como precaución, se le prescribió una dosis baja de Tegretol (carbamazepina).

En una ulterior evaluación por parte de un neuropsicólogo y un psiquiatra a lo largo de un periodo de 3 meses, se determinó que padecía ansiedad asociada a conductas rituales y estereotipias; sin embargo, siguió sin precisarse la causa del declive cognitivo y funcional. Cuando se comprobó que el Tegretol no había aliviado ninguno de los síntomas, fue suspendido. A los 11 años y 6 meses, el neurólogo sugirió una posible depresión y le prescribió Depakote. No se elaboraron más conclusiones en relación con el episodio de declive.

2.2.3. Caso 3: Varón con inicio de regresión asociado a acontecimientos de su vida

Este informe tiene que ver con un muchacho que mostró depresión y regresión en la conducta adaptativa y en las habilidades comunicativas, que se iniciaron a los 12 años tras experimentar dos importantes acontecimientos en su vida en el curso de un año. Los medicamentos no solucionaron su depresión y su retraimiento, y la posterior regresión en su funcionamiento no mejoró sustancialmente. Enfrentado a posteriores acontecimientos negativos, sufrió un episodio de depresión mayor. Los padres dieron permiso para presentar este informe.

Fuente de información: Hemos dispuesto de informes obtenidos de psiquiatras, neurólogos, psicólogos y educadores que trabajaron a lo largo de 10 años a partir del comienzo del problema hasta la aparición del segundo episodio depresivo cuando ya era un joven adulto.

Descripción de las conductas: Las primeras preocupaciones sobre este muchacho se iniciaron a finales de sus 12 años. Hasta entonces se le describió como un chico feliz con interés por las actividades sociales. Se comunicaba a base de frases de cuatro o cinco palabras, podía firmar su primer nombre y reconocía la mayoría de las letras del alfabeto. Vivía en una familia que le apoyaba, con sus padres, una hermana con la que se sentía muy unido y un hermano con el que compartía su cuarto. A los 11 años y 8 meses pasó a la escuela media, a un programa para estudiantes con necesidades especiales. Su nivel de funcionamiento está en el nivel moderado. Cuando tuvo 12 años y 3 meses, su hermana se casó y se fue de casa y su hermano se trasladó al cuarto que había quedado vacío.

Unos dos meses más tarde, el muchacho empezó a mostrar cambios en su conducta. Se negó a ir a la escuela en el autobús por las mañanas, hablaba rara vez y cuando lo hacía era con frases de una palabra, no respondía a las órdenes verbales, se reía de forma inapropiada y emitía sonidos vocales no comunicativos. Se mostraba desinteresado por las actividades escolares y se le describió como inconsciente a su ambiente y sus compañeros. En casa estaba retraído y redujo su sueño.

Fue evaluado por un psiquiatra y un neurólogo a los 12 años y 9 meses, y se le diagnosticó de depresión mayor, pero debido a su dificultad para comunicarse, no se descartó la existencia de un trastorno psicótico subyacente. Se le prescribieron antidepresivos pero un informe a los 13 años y 11 meses indica que no mostró mejoría clínica. También había desarrollado un pobre control de los impulsos con episodios de violencia. Los intentos de medicación antipsicótica se mostraron

ineficaces para tratar los síntomas diana y produjeron efectos secundarios perjudiciales, incluidos los trastornos de sueño.

A los 15 años, permanecía en gran parte sin comunicarse, respondiendo a las preguntas con resistencia y con respuestas de una palabra. Las observaciones sobre él en la escuela lo describían como un adolescente que simplemente "estaba sentado" cuando no se le estimulaba a participar en actividades por parte del profesor. Su implicación en las tareas cognitivas era mínima, pero si se le invitaba a tareas repetitivas y rutinarias que habían formado parte de su formación prelaboral, podía estar atendiendo durante casi una hora.

Siguió siendo tratado como una depresión, pero su conducta y sus habilidades adaptativas se deterioraron progresivamente. Estaba aislado en la escuela y pasaba la mayor parte del tiempo en su casa solo en su cuarto. A los 22 años, fue descrito como persona casi no verbal, con dificultades de sueño, que se resistía a mantener actividades sociales, y que tenía pobre higiene personal. Durante el año anterior, había tenido una serie de acontecimientos familiares: su padre murió, el perro de casa murió, y pasó de la escuela a un centro comunitario de trabajo. La evaluación a los 23 años decía que estaba padeciendo un segundo episodio depresivo y se recomendaba medicación e intervención conductual.

Hallazgos clínicos: Se dijo que este muchacho había tenido un desarrollo inicial propio del síndrome de Down. Había sido tratado de forma favorable por hipotiroidismo desde su primera infancia. De recién nacido había sufrido cirugía gastrointestinal y después, a los 10 años, tuvo cirugía por subluxación de cadera. A los 14 años se le trató con antidepresivos: Prozac, Paxil, Depakote, sin que con ninguno mejoraran su humor y sus síntomas, y con efectos secundarios adversos. Toleró una combinación de Zolft y Trazodone, y siguió con esta combinación hasta que llegó el segundo episodio de depresión mayor a los 23 años, cambiándose entonces la medicación a Prozac y Seroquel. A los 23 años se diagnosticó obesidad con un índice de masa corporal de 39. No se dispone de más información sobre su evolución.

2.2.4. Caso 4: Regresión tras cirugía

Hay informes que señalan que algunos jóvenes adultos con síndrome de Down experimentaron regresión tras una intervención quirúrgica. En dos casos, se describió que el comienzo del declive fue inmediatamente después de despertar de la anestesia, mientras que otros informes indican que la regresión apareció al cabo de 2-3 años de la cirugía. La descripción de este declive comprendía pérdida de las funciones adaptativas y de las habilidades previamente adquiridas con preponderancia de pérdida del contacto ocular, estereotipias, y pérdida de habilidades comunicativas. Las descripciones generales ofrecidas por los padres de estas personas las caracterizaban, antes de la cirugía como felices, con un desarrollo inicial y unas habilidades de comunicación propios de los niños con síndrome de Down. No existe consenso sobre si estos declives observados son en efecto consecuencia de la administración de la anestesia, o de la intervención quirúrgica, o de la condición para la que se requirió la cirugía. Fuentes adicionales de estrés podrían comprender también los acontecimientos durante la intervención y la propia estancia en el hospital.

2.3. Resumen de los estudios de casos y posibles factores de riesgo

Hemos presentado las descripciones de individuos que han mostrado una regresión grave durante su niñez y adolescencia. Los informes de los padres indican que, en su opinión, su hijo era feliz y se desarrollaba de acuerdo con las expectativas, hasta que en un cierto momento durante su niñez y adolescencia, surgió una regresión relativamente abrupta y grave en sus habilidades previamente adquiridas. Algunos de estos niños presentaban en su infancia algunas conductas problemáticas, como estereotipias y otros movimientos repetitivos, o una necesidad de constancia; no obstante, venían funcionando dentro de su familia y de la comunidad.

Los médicos, los educadores y los padres han ofrecido varias posibles explicaciones para esta regresión observada en los niños, adolescentes y jóvenes adultos con síndrome de Down. Algunas de estas explicaciones siguen a extensas exploraciones en las que se han descartado diversos factores genéticos y médicos que pudiesen contribuir a estos cuadros. La información que sigue a continuación explora los factores propuestos por los profesionales y padres relacionados con los casos previamente descritos.

2.3.1. La transición

Para dos de estas personas (casos 2 y 3), el paso de la escuela elemental a la escuela media fue un acontecimiento significativo que los dejó vulnerables. Si bien esta transición puede ser difícil para cualquier chico, y en especial si tiene discapacidad intelectual, quizá los niños con síndrome de Down necesiten una atención especial para que se sientan seguros durante este periodo.

Patterson (2002) ha sugerido que las transiciones, como son las que tienen lugar entre la casa y la escuela, pueden promover sentimientos de ansiedad y de tristeza que se pueden manifestar como regresiones en las habilidades de autocuidado, retraimiento social y declive funcional. En el caso 2, la chica mostraba una dependencia con relación a la continuidad y al orden que parecía aumentar a lo largo de su niñez. Su apego a los objetos y sus conductas estereotipadas y repetitivas asociadas a sus manipulaciones sugiere la presencia de una ansiedad temprana que quizá se hizo abrumadora cuando pasó a una escuela nueva. Su dificultad para expresarse verbalmente en una nueva situación pudo haberle provocado grave retraimiento y depresión. Si bien la velocidad de la regresión fue relativamente rápida, el periodo de recuperación fue lento y exigió una intervención cuidadosa y constante dirigida por su madre. En opinión de la madre, sólo puede funcionar en contextos altamente estructurados y predecibles, y sus actuales actividades son cuidadosamente vigiladas para mantener esa constancia.

La necesidad de la constancia, la repetición y el orden en la vida diaria ha sido identificada como un componente del fenotipo del síndrome de Down (Capone et al., 2006; Evans y Gray, 2000; McGuire y Chicoine, 2002). McGuire y Chicoine lo han acuñado en inglés con el nombre de "groove" (literalmente, surco), y podemos designarlo con los términos de hábito, costumbre, rutina o costumbre (v. nota en McGuire y Chicoine, 2010, p. 157). Sugieren estos autores que estas rutinas ayudan a las personas con síndrome de Down a manejar el estrés de su vida diaria. Es probable que la necesidad de rituales cambie a lo largo del desarrollo, siendo el periodo de preadolescencia uno de los periodos más vulnerables. Es en esta época cuando se espera que los niños se hagan más autoconfiados en relación con las actividades de la vida diaria y del control emocional.

Claramente la mayoría de los niños con síndrome de Down hacen sus transiciones sin que se observen declives en su funcionamiento adaptativo, y sería interesante saber qué apoyos y técnicas son las que tiene éxito en ellos. Pero algunos niños pueden ser particularmente sensibles a los cambios en la rutina, y un cambio relativamente grande en el contexto escolar puede trastornar sus mecanismos de afrontamiento que han establecido para funcionar en un contexto específico. Éstos pueden ser los niños que, en su primera infancia, muestran altos niveles de ansiedad o a los que les resulta difícil hacer transiciones más pequeñas (por ejemplo, cambio de clase). Cleve et al. (2006) sugieren que la planificación de la transición de la escuela al trabajo ha de iniciarse hacia los 14 años y que se debe dar oportunidad a los individuos a participar en las decisiones sobre sus futuras actividades laborales y sistemas de vivienda.

2.3.2. Acontecimientos de la vida

Uno de estos muchachos (caso 3), que probablemente estaba todavía tratando de navegar por esta transición a la escuela, "perdió" entonces a su hermana cuando se marchó de casa. Aun cuando las circunstancias de este acontecimiento eran felices y suponían una etapa razonable en el devenir de su hermana, el chico con SD lo experimentó como pérdida. Perdió también la estrecha compañía de su hermano al asignar a los dos una habitación separada. Estos dos acontecimientos tan juntos en el tiempo tuvieron probablemente un efecto sinérgico que terminó inicialmente en una grave depresión. Aunque recibió tratamiento a tiempo, no recuperó sus habilidades adaptativas y sociales y progresó muy poco en términos académicos.

Hay pocos estudios que examinen la relación entre acontecimientos de la vida y conductas adaptativas y/o función neuroconductual en los adolescentes con síndrome de Down. Esto quizá refleje la pobreza de estudios que hay en general sobre esta edad (Dykens, 2007). Los acontecimientos de la vida pueden no ser considerados importantes a la hora de diagnosticar la causa de una regresión en una persona si transcurre un lapso significativo de tiempo entre el acontecimiento y la evaluación clínica de las conductas. Estos acontecimientos de la vida, entonces, no se incorporan en el historial clínico y no se los considera como elementos que contribuyen a comprender la regresión. Sin embargo, los individuos con discapacidad intelectual pueden mostrar una reacción diferida a un suceso de su vida, en parte debido a las dificultades que tienen con el concepto de tiempo (Lunsky, 2008).

Si bien se ha visto que los niños y adolescentes con síndrome de Down tienen un número de acontecimientos negativos en sus vidas que es similar al de los demás con desarrollo ordinario (Coe et al., 1999), el impacto ejercido sobre ellos puede ser muy diferente. Ciertamente, un evento que puede ser neutro o incluso positivo para un niño con desarrollo ordinario (cambio de escuela) puede en realidad ser experimentado como negativo para un niño con discapacidad intelectual. En el estudio de Coe et al. (1999), tanto el número como la gravedad de los acontecimientos negativos en un periodo que comprendía los 12 meses anteriores estuvieron asociados con incrementos en conductas maladaptativas, en opinión de los padres.

Es probable que la depresión diagnosticada en el muchacho del caso 3 fuera su respuesta a los acontecimientos negativos que había experimentado. La depresión puede tener consecuencias desagradables de larga duración para el funcionamiento adaptativo en los adultos con síndrome de Down. Callacott y Cooper (1992) vieron que la depresión en la niñez iba asociada a bajos niveles de conducta adaptativa y altos niveles de retraimiento, estereotipias, inaceptables hábitos vocales y trastornos psicológicos en la adultez, en comparación con quienes no habían tenido historia de depresión.

La trayectoria en el desarrollo del muchacho en el caso 3 parece haber cambiado a partir de experimentar los primeros acontecimientos de su vida a los 12 años, y a partir de ahí experimentó un parón en su funcionamiento adaptativo. La falta de progreso en sus habilidades adaptativas a lo largo del resto de su niñez y su adolescencia no es algo desconocido en las personas con síndrome de Down. Dykens et al. (2006) vieron que mientras los niños con síndrome de Down entre el año y los 7 años progresaban en su adquisición de habilidades adaptativas, en el período de los 7 a los 11 años y medio mostraban una enorme variabilidad interindividual. Estos autores sugieren que existían patrones diferentes en su desarrollo dentro del grupo de los mayores, de modo que algunos de estos adolescentes mostraban "una parada relacionada con la edad" en su funcionamiento adaptativo.

Será preciso prestar más atención para determinar cómo preparar a las personas ante los acontecimientos de la vida que puedan ser previsibles, así como al tipo de asesoramiento que pueda prestárseles para aquellos sucesos que no se puedan prever.

2.3.3. Menarquia y ciclos hormonales

También la regresión grave puede estar relacionada con los mecanismos biológicos. La menarquia y la naturaleza cíclica de los niveles hormonales durante los períodos menstruales probablemente influyen en la estabilidad emocional, igual que lo hacen en la población general. El comienzo de la pubertad tanto en varones como en mujeres es un tiempo de agitación en donde aparecen cambios físicos confusos que acompañan a crecientes expectativas sociales para una mayor dependencia de sí mismos.

Para la adolescente en el caso 1, la regresión coincidió con la menarquia y el aumento de conductas maladaptativas se asociaba con su ciclo menstrual. Los estudios del ciclo menstrual en mujeres adolescentes y jóvenes con SD ha estado confinado mayoritariamente a comprender la relación entre fertilidad y ovulación (v. revisión de Goldstein, 2004). En general, los estudios de Estados Unidos (Burke et al., 2010), Reino Unido (Buckley y Sacks, 1987), Japón (Takano et al., 1999), y Dinamarca (Goldstein, 1988) colocan la edad de la menarquia para las adolescentes con síndrome de Down entre los 11 y los 13 años. Goldstein (1988) observaron síntomas premenstruales en el 60% de adolescentes con síndrome de Down, la misma proporción que en un grupo control de la población con desarrollo normal. Se describieron cambios en el ánimo y la conducta en sólo el 7,7% de las adolescentes con síndrome de Down (N = 13) comparado con el 37,5% en las adolescentes con autismo (N = 14; Burke et al., 2010). Pero ninguno de estos estudios examinó en profundidad los síntomas específicos asociados a los ciclos menstruales. (Nota del editor: Hay un estudio completo sobre signos premenstruales en mujeres con síndrome de Down en Mason L. y Cunningham C. Premenstrual syndrome in women with Down syndrome. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities* 2009; 22: 287-297).

Las mujeres de la población ordinaria describen diversos cambios físicos, psicológicos y conductuales que coinciden con el ciclo menstrual. Los síntomas en el período previo a la menstruación son tensión de mamas con dolor, cefaleas, plenitud abdominal, depresión, ansiedad, pobre concentración, irritabilidad y letargia. Si bien este conjunto de síntomas se conoce ahora como síndrome premenstrual y es considerado como una entidad diagnóstica, hay una diversidad amplia de síntomas, y el diagnóstico se realiza a partir de lo que informan las propias mujeres (Richardson, 1995). Hay escasa información que indique cuántas mujeres con síndrome de Down experimentan el síndrome premenstrual, cómo puede expresarse y cómo debería diagnosticarse en esta población.

Basándonos en estudios realizados en la población normal, se sabe que existen diferencias individuales en la reactividad al ciclo menstrual. Las mujeres que tenían altos niveles de ansiedad o trastorno de pánico, comentaban sentir mayores niveles de molestias físicas y psicológicas durante la fase premenstrual (Sigmon et al., 2000). Además, cuando estas mujeres se encontraban en distrés psicológico asociado al ciclo premenstrual, era más probable que tuvieran estrategias maladaptativas de afrontamiento, como por ejemplo el desentenderse mental o conductualmente o mostrar conductas de negación (Sigmon et al., 2004). Si se extrapolan estos hallazgos a las

adolescentes con síndrome de Down, puede ser que anteriores grados altos de ansiedad les puedan llevar a una descompensación y regresión conductual poco después de la menarquia.

No existen todavía estudios sobre el impacto del estrógeno y la progesterona sobre la regulación del ánimo o sobre su influencia en el desarrollo cortical de las adolescentes u adultas jóvenes con síndrome de Down, aunque se sabe que estas hormonas ejercen profundos efectos sobre el funcionamiento. La adolescencia en la población general va asociada a un aumento en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, identificado por el gradual aumento de corticosterona que se inicia en la primera fase de la adolescencia (Walker et al., 2001). Hay otras modificaciones durante este periodo del desarrollo que incluyen ciertas modificaciones de la estructura cerebral, como son el aumento de los brotes sinápticos, la creciente mielinización y el aumento en la actividad del lóbulo frontal (v. revisión de Walker y Bollini, 2002). Las hormonas gonadales y suprarrenales ejercen un papel en la organización de la función neural a través de su influencia sobre la liberación de neurotransmisores y sobre el desarrollo de la estructura neural, influencias que se deben a la acción de estas hormonas sobre la expresión de los genes (v. revisiones de Halbreich, 2003 y Walker y Bollini, 2002). Las modificaciones en las conexiones neurales entre la corteza y las regiones límbicas que se dan durante la adolescencia "pueden jugar un papel en la integración de las conductas emocionales con los procesos cognitivos, y producir en consecuencia el aumento de la estabilidad y control emocionales que se observan al comienzo del desarrollo del adulto (Walker y Bollini, 2002, p. 18). La variabilidad en los niveles hormonales, tanto los de carácter cíclico como los individuales, en las adolescentes con síndrome de Down deben interactuar con los diversos sistemas neurales ya comprometidos, y constituir por tanto un factor de riesgo en relación con las alteraciones en el desarrollo emocional y cognitivo.

2.3.4. Anestesia y cirugía

La asociación entre cirugía, anestesia y regresión es otro posible factor biológico/yatrógeno que contribuye a la regresión. Los niños y adolescentes con síndrome de Down tienen mayor riesgo de necesitar cirugía debido a sus muchas anomalías congénitas y problemas médicos (v. revisiones de Leizen, 2001; Roizen, 2007), y tienen mayor riesgo de tener complicaciones debidas a la administración de anestesia (Butler et al., 2000). Los estudios en la población general sobre los efectos adversos de la anestesia y la cirugía (Fodale et al., 2010) sugieren que puedan significar un factor que contribuya a la regresión de las personas con síndrome de Down. La cirugía en sí misma va asociada a un sistema complejo de respuesta estresora, que incluye el aumento de secreción de cortisol y catecolaminas (Gao et al., 2005), de respuesta inflamatoria y, específicamente, de neuroinflamación (Tsai et al., 2010). Además, la cirugía activa respuestas específicas homeostáticas, que desencadenan mecanismos inmunes y una cascada inflamatoria que implica la liberación de diversos mediadores inflamatorios (v. revisiones de Gao et al., 2005; Tsai et al., 2010).

Puesto que se reconoce que la experiencia física y emocional de la cirugía por sí misma no carece de importancia, los procesos fisiológicos relacionados con la recepción de anestesia podrían impactar sobre el bienestar de los niños y adolescentes con síndrome de Down. El objetivo terapéutico de la anestesia general es producir analgesia, amnesia, hipnosis, y relajación muscular para facilitar la manipulación quirúrgica (Fodale et al., 2010). La acción molecular de los anestésicos generales es generalizada y compleja porque los anestésicos son muy liposolubles y se disuelven en todas las membranas (que tienen una constitución eminentemente lipídica), penetran en las organelas intracelulares e interaccionan con muchas moléculas constituyentes de las células (Perouansky y Hemmings, 2009). Aun cuando los mecanismos del cerebro que median la anestesia no están todavía plenamente aclarados, el sistema colinérgico tiene un papel crítico a la hora de determinar las diversas etapas de la anestesia. La disminución de la liberación de la acetilcolina y la depresión de la transmisión colinérgica facilitan los efectos beneficiosos de los anestésicos generales (Fodale et al., 2006). Estudios recientes en modelos tanto humanos como murinos han indicado que el síndrome de Down está asociado a un déficit del sistema colinérgico (v. revisión de Kishnani et al., 2009). La administración de anestesia tiene el potencial de exacerbar aún más este déficit.

Los anestésicos pueden ejercer efectos neurotóxicos que lleven a la supresión de la proliferación de células madre y su posterior diferenciación, con apoptosis secundaria a un exceso en la liberación de calcio, y a la alteración de la proteína β -amiloide, convirtiéndola de una forma soluble en insoluble (Fodale et al., 2010; Perouansky y Hemmings, 2009). Dada la invasiva presencia de la proteína β -amiloide extracelular en las personas con síndrome de Down, que se inicia ya al principio de la adolescencia, este factor, por sí solo, podría acarrear serias consecuencias sobre el funcionamiento posterior de estas personas.

3. UN MARCO ESTRUCTURAL PARA COMPRENDER LA REGRESIÓN GRAVE

Los médicos evalúan a los niños y adolescentes con SD "en el contexto de un conjunto creciente de influencias psicosociales (padres-familia-colegio) y de expectativas por unas habilidades cada vez más sofisticadas de tipo cognitivo, conductual y adaptativo, y todo ello frente a un fondo caracterizado por una función cerebral que se desarrolla con demora y de forma atípica y por la presencia de frecuentes complicaciones médica" (Capone et al., 2006, p. 161). Con el fin de dar forma práctica a esta complejidad, es útil disponer de un marco estructural amplio que sirva para comprender el desarrollo de estas personas. La perspectiva bio-ecológica de Bronfenbrenner (1979, 1992) da un peso explicativo a las múltiples fuerzas que juntas forman un modelo de desarrollo. En este marco teórico, el desarrollo es un proceso dinámico bi-direccional en el que el contexto influye sobre el desarrollo de un individuo pero al mismo tiempo, el individuo influye sobre el contexto en el que se encuentra inmerso. Un cambio en el desarrollo significa un patrón persistente en la conducta y en la percepción (Bronfenbrenne y Crouter, 1983), en el que las propiedades del ambiente que tienen más significado para el niño serán las que más influyan (v. Sontag, 1996). Desde la perspectiva del individuo, las fuerzas personales, sociales y culturales se encuentran encajadas, muy al estilo de las muñecas Matryoska.

La capa más interna consiste en un microsistema que contiene el ambiente inmediato del niño, incluidas sus interacciones con los miembros de la familia, los profesores y compañeros del colegio, y los demás miembros de su comunidad. La capa siguiente, el macrosistema, contiene las creencias culturales, los valores de la sociedad y las inclinaciones políticas. El impacto sobre el niño de estas consideraciones de más largo alcance viene mediado en buena parte a través de su impacto sobre la familia y los servicios de que dispone la comunidad, incluidas las oportunidades educativas y la atención sanitaria. Y una capa final, más amplia y externa, el sistema crono, es el contexto histórico. Para los niños con síndrome de Down, las oportunidades de acceso a las atenciones médicas, educativas, y a ser criados dentro de sus propias familias han cambiado de forma dramática en las últimas dos generaciones, lo que hace al contexto histórico particularmente importante para este grupo.

Hay dos constructos importantes relacionados con las características del funcionamiento individual dentro del microsistema que son aplicables al actual análisis. El primero consiste en las cualidades personales de las características físicas, la personalidad y el temperamento. El síndrome de Down está asociado con un conjunto distintivo de características faciales y físicas. Puesto que el síndrome tiene una prevalencia relativamente alta y es característico, es relativamente frecuente que los demás en la comunidad identifiquen visualmente a una persona con síndrome de Down. Las conductas asociadas al fenotipo de este síndrome están intrínsecamente ligadas a la identificación física. El síndrome de Down va asociado a una alteración intelectual con déficit en el aprendizaje verbal y en la memoria, y puntos fuertes en el procesamiento visual y el funcionamiento socio-emocional (v. Chapman y Hesketh, 2000; Dykens et al., 2000; Fidler y Nadel, 2007). Desde la perspectiva de las personas que constituyen el microsistema del niño, cabe esperar que tenga limitaciones físicas e intelectuales dentro de una personalidad cálida y amigable. Los rasgos craneo-faciales asociados al síndrome de Down sugieren un rostro infantil y una personalidad asociada a la inmadurez, la ingenuidad, la honradez, la obediencia (Fidler y Hodapp, 1999). Desde la perspectiva del chico y del adolescente con SD, las estrategias en la primera infancia que tuvieron éxito para mantener su complicidad pueden no tener ya valor adaptativo en las situaciones sociales crecientemente complejas con las que se enfrentan como adolescentes (Fidler et al., 2005). El sutil incremento en conductas de retraimiento o repliegue, que se describe en algunos adolescentes con síndrome de Down, puede ser una respuesta a este aumento de la complejidad (Dykens et al., 2002).

El segundo constructo relacionado con el funcionamiento de un individuo en el microsistema implica "atributos que se estructuran en el desarrollo", esto es, la orientación activa del individuo hacia el ambiente, lo que incluye exploración, curiosidad y la expectativa de que el ambiente realmente responda (Bronfenbrenner, 1992). Se trata de un "concepto teóricamente útil para estudiar a los chicos con discapacidad porque da apoyo para investigar los factores protectores que son capaces de modificar el ambiente" (Sontag, 1996, p. 325). Muchos niños y adolescentes con síndrome de Down muestran resiliencia a la vista de los acontecimientos negativos de su vida y los problemas personales y sociales.

La resiliencia implica una resistencia relativa al estrés, a la adversidad y a los riesgos ambientales; pero puede también incluir resistencia a la perturbación ocasionada por procesos internos biológicos y psicológicos (Broberg et al., 2009). La resiliencia es un componente necesario y crítico para negociar con éxito un curso difícil en el desarrollo. La resiliencia en los niños y

adolescentes con síndrome de Down necesita ser estudiada desde las dos perspectivas, la del individuo y la del ambiente social. Sontag (1996) ha sugerido que una parte significativa de la investigación sobre discapacidades intelectuales no toma en consideración la bidireccionalidad del desarrollo. En su lugar, se usan las características estáticas del niño (edad, sexo, cociente intelectual, edad mental) como variables predictoras para comprender el funcionamiento de los padres, pero la mayoría de los investigadores no rastrean simultáneamente las influencias del niño sobre los padres. En el modelo bioecológico de Brofenbrenner, la influencia del niño sobre el microsistema es tan importante como la influencia del ambiente sobre el niño. El estudio de niños y adolescentes con síndrome de Down que se muestran resilientes y que negocian con éxito el estrés y la adversidad podría contribuir de manera importante a que comprendiéramos de qué modo otras personas resultan ser vulnerables a la regresión.

Tabla 2. Recogida de datos sobre conductas en relación con la regresión

SÍNTOMAS	Anterior al declive	Comienzo del declive	Evaluación tras el declive	Evolución
FECHA / EDAD				
CONDUCTAS DE ANSIEDAD Fatiga Cefaleas Irritabilidad Agitación Insomnio Distracciones				
CONDUCTAS DE DEPRESIÓN Pobre concentración Pobre memoria Cambios en el sueño Cambios en la comida Pérdida de interés Inseguridad Retraimiento social				
CONDUCTAS DE AGRESIÓN Discusiones, amenazas Inicia peleas Destruye objetos Autoabusos Crueldad con animales Accesos de mal genio Lenguaje abusivo				
CONDUCTAS OBSESIVOCOMPUSIVAS Lavado de manos Ordenar objetos Conductas repetitivas Acumular objetos Adhesión a rituales/rutinas Agitar objetos Lenguaje repetitivo				
AUTOLESIONES				
TOZUDEZ				
CONDUCTAS DE OPOSICIÓN				
BÚSQUEDA DE ATENCIÓN				

POBRE CONCENTRACIÓN				
IMPULSIVIDAD				
SECRETO, RESERVA				
PREFIERE ESTAR SOLO				
SENTIMIENTOS DE RECHAZO				
INCONTINENCIA				
OBSESIÓN				
PUNTUACIÓN CI				
FUNCIONAMIENTO ADAPTATIVO				

La ventaja conceptual del modelo bio-ecológico consiste en que se considera que los múltiples factores personales y ambientales son formativos y conducen a un cambio en el desarrollo dentro de esferas de influencia en constante ampliación. Proporciona también el fundamento para considerar por qué determinados niños expuestos a factores de riesgo pueden escapar de consecuencias que a la larga son perjudiciales. A partir de las descripciones de casos sobre regresión grave que hemos ofrecido en esta revisión, queda claro que no hay un único factor causante. Ciertamente, es probable que factores diferentes causen impactos relativamente diferentes, dependiendo de las características del niño, del momento en el desarrollo en que esos factores diferentes se manifiesten, y de la reacción de la familia y la escuela a los cambios que ocurran en la conducta. Los efectos a largo plazo del comienzo relativamente brusco de la regresión parecen ejercer una influencia de larga duración sobre la trayectoria del desarrollo de estos niños y adolescentes con síndrome de Down.

4. UN ABORDAJE COLECTIVO PARA ULTERIORES ESTUDIOS

Tabla 3. Recogida de datos sobre acontecimientos de la vida en relación con la regresión

ACONTECIMIENTO	Anterior al declive	Comienzo del declive	Evaluación tras el declive	Evolución
FECHA / EDAD				
MUERTE DE UN FAMILIAR, FECHA				
MUERTE DE UN AMIGO/CUIDADOR, FECHA				
MUERTE DE UNA MASCOTA, FECHA				
CAMBIO DE RESIDENCIA, FECHA				
CAMBIO DE ESCUELA/TRABAJO, FECHA				
PÉRDIDA DE FAMILIAR, AMIGO, CUIDADOR POR TRASLADO, FECHA				
VÍCTIMA DE ABUSO FÍSICO/VERBAL/SEXUAL, FECHA				
INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS O DIAGNÓSTICAS MÉDICAS				

INTERVENCIÓN, FECHA				
INTERVENCIÓN, FECHA				
INTERVENCIÓN, FECHA				
INTERVENCIÓN, FECHA				
INTERVENCIÓN, FECHA				

Puesto que ninguna clínica o institución que ofrezca servicios tendrán suficientes casos de regresión, uno de los objetivos de esta revisión es sugerir un esquema para recoger información básica para que estos casos faciliten las comparaciones entre las diversas clínicas y centros de investigación. La eficacia de este enfoque fue sugerido de manera independiente por dos médicos, Mary Pippan (DSMIG, 2010) y Brian Chicoine (DSMIG, 2010 b).

Dykens (2007) y Capone et al. (2006) han presentado listas preliminares de factores de riesgo asociados a trastornos psiquiátricos y problemas de conducta de personas con síndrome de Down. Estos factores de riesgo quedan incorporados en estas sugerencias para organizar una base de datos mínima que pueden emplearse por las diversas clínicas y centros de investigación.

4.1. Salud y funcionamiento básicos

El Down Syndrome Medical Interest Group (DSMIG) y el Comité de Genética de la American Academy of Pediatrics han ofrecido una Guía Clínica Práctica para niños con SD desde el nacimiento a los 12 años (Van Cleve y Cohen, 2006) y desde los 12 a los 21 (Cleve, Cannon y Cohen, 2006). Estas guías clínicas forman la base de la atención médica para todas las personas jóvenes con síndrome de Down y se recomiendan como base y fundamento para reunir información sobre la salud general.

El estudio del caso proporcionado por el Dr. Skotko (caso 1) ofrece un protocolo para la evaluación clínica de niños y adolescentes que presentan regresión. Además de estos tests y evaluaciones y de los datos sobre Salud Básica, se sugiere que la información sobre conductas anteriores al comienzo de la regresión, en el momento de la regresión, y en el momento de la evaluación quede registrada de forma similar a como se indica en las tablas 2 y 3. Se trata de un marco estructural preliminar para recoger la información. Un sistema más eficiente sería disponer de un cuestionario online que el médico o el psicólogo pudieran rellenar.

5. CONCLUSIONES

Esta revisión está motivada por la preocupación de varios clínicos con experiencia, los cuales observaron una grave regresión en el funcionamiento adaptativo de un pequeño número de chicos y adolescentes con síndrome de Down. En la actualidad no disponemos de datos sobre la prevalencia de la regresión grave en esta población, pero es rara, con sólo uno o dos casos de una misma fuente. Prasher (2004) fue el primero en describir esta regresión en adolescentes mayores y jóvenes adultos y le dio el nombre de Trastorno Desintegrador del Joven Adulto, término que parece hacerse eco del Trastorno Desintegrador de la Infancia, un raro trastorno (Frombonne, 2009) asociado al trastorno del espectro autista en DSM-IV (APA, 1994).

Examinamos los historiales de niños y adolescentes con síndrome de Down provenientes de una clínica especializada en discapacidades del desarrollo con el fin de comprender las formas en que se presentan las conductas asociadas a la regresión (Matthews et al., 2010). Los criterios de selección excluyeron niños y adolescentes con trastornos del espectro autista porque forman una categoría diagnóstica diferente.

De los 32 casos que cumplían nuestros criterios de selección, 14 personas tenían una descripción clínica de regresión, siendo la edad de comienzo en todos menos uno entre los 8 y los 21 años (tablas 1 a y 1 b). Las descripciones de los padres de estos niños y jóvenes incluían el curso del desarrollo que era típico del de los niños con síndrome de Down hasta la aparición de la regresión, si bien algunos mostraban conductas relacionadas con obsesiones y compulsiones. Tras la regresión, sin embargo, la disminución de su funcionamiento adaptativo persistió y expresaron formas diversas de conductas maladaptativas, siendo muy frecuentes los síntomas de depresión, ansiedad y agresión. En contraste con el grupo que mostró regresión, los otros 18 que entraron dentro de nuestros criterios de diagnóstico mostraron muchas menos conductas maladaptativas y no se registró regresión. Pensamos que este estudio es preliminar porque implica un muestra sesgada, basada en referencias clínicas, y porque mucha de la documentación sobre

el declive consiste en informes retrospectivos de los padres. Además, disponemos de información inconstante sobre la evolución de estas personas. No obstante, los datos indican ciertamente que el problema de regresión grave puede ser más frecuente de lo que se pensó inicialmente.

Uno de los objetivos de esta revisión es poner de manifiesto la variabilidad asociada a la regresión de los niños y adolescentes con síndrome de Down. El síndrome de Down está asociado con un conjunto complejo de procesos neurobiológicos y de conductas que, asociados, conforman un fenotipo. Este fenotipo, sin embargo, no es estático sino que surge a partir de los procesos propios del desarrollo en interacción con la complejidad de la experiencia de la vida (Fidler y Nadel, 2007). Los médicos que han compartido su preocupación sobre las personas con regresión grave han sugerido posibles factores que podrían ser responsables de la iniciación y/o mantenimiento de la regresión. En respuesta a estas preocupaciones, exploramos cuatro posibles factores con cierto detalle.

El primer factor fisiológico fue el papel de las hormonas en las mujeres con síndrome de Down. La evidencia de esto como factor contribuyente a la regresión en las mujeres con síndrome de Down fue el momento de la menarquia que coincidió con el comienzo de la regresión en la muchacha del caso 1, y posiblemente que su ánimo y su conducta cambiaba a lo largo del ciclo menstrual. La evidencia a partir de las mujeres de la población general, sin embargo, sugiere que las fluctuaciones hormonales pueden ejercer una influencia profunda sobre el funcionamiento. La contribución de las hormonas tanto a la cognición como a la salud emocional en mujeres y en varones con síndrome de Down es un área que necesita muchos más estudios.

Un posible segundo factor fisiológico fue la asociación entre la regresión grave y la anestesia. Al indagar sobre este tema, pareció claro que muchos factores pueden contribuir –cada uno en particular o juntos– a alterar el desarrollo y el funcionamiento del individuo. Los estudios obtenidos en la población general revelaron que la cirugía puede tener muchas consecuencias tanto para la salud cognitiva como para la emocional. Puesto que los niños y adolescentes con síndrome de Down pueden estar expuestos varias veces a la anestesia y a la cirugía por causa de sus problemas físicos, resulta necesario realizar más estudios en relación con el tipo de cirugía, el anestésico empleado, la edad a la que se realiza la intervención y la evaluación de la experiencia hospitalaria, antes de que podamos entender el impacto de la cirugía sobre el funcionamiento adaptativo en estas personas.

Hemos analizado además dos áreas relacionadas con la experiencia, el papel de las transiciones y el papel de los acontecimientos de la vida, como factores contribuyentes a la regresión grave. Si bien la mayoría de la gente joven con síndrome de Down tolera el cambio (aunque quizá prefieran la estabilidad), para una pequeña minoría el cambio puede resultar devastador. Quizá algunos de los primeros signos que indicarían la necesidad durante la etapa de transición sean la presencia de conductas obsesivo-compulsivas o la dificultad mostrada en transiciones de menor cuantía (por ejemplo, cambiar de una actividad a otra) en la época de la niñez. Debe haber también un seguimiento minucioso del niño o el adolescente durante e inmediatamente después de una transición, no sólo en esa situación sino también vigilando el funcionamiento diario para detectar cambios en la comida o en el sueño que puedan indicar la presencia de distrés.

Muchos acontecimientos de la vida son impredecibles, inevitables y están fuera del control del individuo. Algunos de ellos pueden no ser fácilmente comprensibles para un niño o adolescente con síndrome de Down. Mientras que para algunos miembros de la familia un suceso negativo puede ser difícil de afrontar, para el niño o adolescente con síndrome de Down el mismo suceso puede ser traumático. Aplicar parte de la más reciente información obtenida en los estudios sobre el trastorno de estrés post-traumático puede ayudar a comprender lo que parecen ser reacciones extremas a acontecimientos de la vida, como es el caso de la ansiedad que puede persistir una vez ocurrido el suceso en cuestión (National Institutes of Health, 2011).

Algunos de los mensajes publicados en la "DSMIG listserv" han propuesto otros factores como posibles contribuyentes a la regresión, a los que no hemos prestado atención en esta revisión, pero que deberían ser considerados si este tema va a ser seguido con interés. Entre estos posibles factores se han propuesto el dolor persistente (Smith, 2010), acontecimientos traumáticos (Pipan, 2010), el abuso (Smith, 2010). La encefalopatía de Hashimoto fue considerada por Chicoine (2010 a) y esta sugerencia fue apoyada por la exposición de un caso en una mujer de 22 años con síndrome de Down que mostró un declive funcional durante 9 meses, acompañado de cambios conductuales, ansiedad y crisis mioclónicas (Brodthmann, 2009).

Puede cuestionarse si la regresión severa en niños y adolescentes podría estar asociada con un comienzo extraordinariamente temprano de demencia porque se conoce muy bien que los adultos

con síndrome de Down tienen mayor riesgo de desarrollar demencia asociada a la enfermedad de Alzheimer. Prasher (2002) sugirió que los cambios propios del desarrollo en la deposición de placas puede ser uno de los rasgos etiológicos de lo que describió como Jóvenes Adultos con Síndrome Desintegrador. Iniciándose en fases tempranas de la adolescencia, las personas con síndrome de Down presentan acumulación de placas amorfas, difusas, no fibrilares relacionadas con la expresión de la tercera copia del gen que codifica la proteína precursora de β -amiloide (APP) localizado en el cromosoma 21. Existe también el problema a largo plazo de que algunos tipos de anestesia puedan alterar el sustrato biológico del péptido β -amiloide, dejando a las personas con síndrome de Down particularmente vulnerables a la neuropatología del Alzheimer (Perouansky y Hemmings, 2009; Fodale et al., 2010). Sin embargo, el comienzo temprano de la demencia en la población con síndrome de Down tiene una expresión conductual diferente a la del perfil de regresión severa que vemos en chicos y adolescentes. En las etapas preclínicas e iniciales de la demencia, los individuos sufren un declive en las mediciones de la memoria episódica (Devenny et al., 2002) así como modificaciones conductuales y cognitivas propias de las funciones del lóbulo frontal (Ball et al., 2008), pero tienen relativamente preservado el funcionamiento adaptativo. La trayectoria del cambio relacionado con la demencia sigue un curso a lo largo de un período extenso de tiempo y el curso de su declive cognitivo es relativamente predecible (Devenny et al., 2000), siendo tardíos los cambios en el funcionamiento cognitivo que lo acompañan a lo largo de la progresión neurodegenerativa (Zigman et al., 2002). Por todo ello, las manifestaciones conductuales de demencia en la enfermedad de Alzheimer muestran una apariencia muy diferente de la precipitada y extensa regresión en un período de tiempo relativamente corto que caracteriza al cuadro en niños y adolescentes descrito en esta revisión.

En el momento presente, necesitamos disponer de mejores descripciones sobre la regresión grave en esta población junto con, de forma ideal, algunos estudios basados en poblaciones sobre su prevalencia. Para comprender el modo en que surge, necesitaremos de un modelo que tenga en consideración la vulnerabilidad en términos del sustrato neurobiológico del individuo (por ejemplo, procesos neurales y el modo en que relacionan con el síndrome de Down), el impacto fisiológico de los cambios en el desarrollo (por ejemplo, el comienzo de la pubertad), el impacto fisiológico de las experiencias (por ejemplo, los aumentos de cortisol en respuesta al estrés y a la cirugía), y los acontecimientos de la vida (por ejemplo, la muerte de un familiar). El contexto social puede tener un potencial equivalente para apoyar o para desorganizar el desarrollo; las evaluaciones tienen que considerar el ambiente de la escuela y de la casa, la facilidad en las transiciones entre actividades, sitios y personas, y los cambios que pueden experimentar estos muchachos en sus asociaciones personales con la familia, los maestros y los compañeros. 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.

Agradecimientos. Los autores agradecen a numerosas personas que han compartido su preocupación por la regresión de los niños y adolescentes, y han contribuido a nuestro análisis sobre este tema: Karen Amble, Brian Chicoine, Janet Manalagos, Barry Martin, Dennis McGuire, Thwani Satten, y Brian Skorko. Agradecen de modo particular a Sharon Krinsky-McHale, Phyllis Kittler, Ira Cohen, Robert Hodapp y un revisor anónimo, por sus detalladas y valiosas sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

- American Psychiatric Association (1994). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: APA.
- Ball, S. L., Holland, A. J., Treppner, P., Watson, P.C. & Huppert, F. A. (2008). Executive dysfunction and its association with personality and behavior changes in the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *Br J Clin Psychol*, 47, 1-29.
- Broberg, M., Blacher, J., & Emerson, E. (2009). Editorial for JIDR special issue on resilience and people with intellectual disabilities. *J Intellect Disabil Res* 53, 955-956.
- Brodthmann, A. (2009). Hashimoto encephalopathy and Down syndrome. *Arch Neurol* 66(5), 663-666

- Bronfenbrenner, U. (1979). *Ecology of human development*. CambridgeMA: Harvard University Press.
- Bronfenbrenner, U. (1992). Ecological systems theory. En Vasta, R. (Ed.), *Annals of child development. Six theories of child development: Revised formulations and current issues*. (pp. 187-249). London, GB: Jessica Kingsley.
- Bronfenbrenner, U., & Crouter, A. C. (1983). The evolution of environmental models in developmental research. En P. H. Mussen (Series Ed.) and W Kessen (Vol. Ed.) *Handbook of child psychology. History, theory, and methods* (Fourth Edition, Vol 1, pp. 357-414). New York: Wiley.
- Buckley, S., & Sacks, B. (1987). *The adolescent with Down syndrome: Life for the teenager and for the family*. Portsmouth, GB: Portsmouth Polytechnic.
- Burke, L. M., Kalpakjian, C. Z., Smith, y. R., & Quint, E. H. (2010). Gynecologic issues of adolescents with Down syndrome, autism, and cerebral palsy. *J Pediat Adolesc Gynecol* 23, 11-15.
- Butler, M. G., Hayes, B. G., Hathaway, M. M., & Begleiter, M. L. (2000). Specific genetic diseases at risk for sedation/anesthesia complications. *Anesth Analg*, 91, 837-855.
- Capone, G., Goyal, P., Ares, W, & Lannigan, E. (2006). Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet Part C: Seminars in Medical Genetics*. 142C, 158-172.
- Chapman, R. S., & Hesketh, L.J. (2000). Behavioral phenotype of individuals with Down syndrome. *Ment Retard Develop Disabil Rev* 6(2), 84-95.
- Chicoine, B. (2010a). Hashimoto's cerebritis. Message posted to Down syndrome medical interest group: www.DS-MIG@LISTSERV.Down-syndrome.NET.
- Chicoine, B. (2010b). Adult with autistic features. Message posted to Down syndrome medical interest group: www.DS-MIG@LISTSERV.Down-syndrome.NET.
- Collacott, R. A., & Cooper, S. (1992). Adaptive behavior after depressive illness in Down 's syndrome. *J Nerv Ment Disord*, 180(7), 468-470.
- Devenny, D. A., Krinsky-McHale, S. J., Sersen, G., & Silverman, W. P. (2000). Sequence of cognitive decline in dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 44, 654-665.
- Devenny, D. A., Zimmerli, E. J., Kitrler, P., & Krinsky-McHale, S. J. (2002). Cued recall in early-stage dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 46, 472-483.
- Dykens, E. M. (2007). Psychiatric and behavioral disorders in persons with Down syndrome. *Mental Retard Develop Disabil Res Rev*, 13, 272-278.
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M., & Evans, D. W (2006). Profiles and development of adaptive behavior in children with Down syndrome. *Down Syndrome Res Practice*, 9(3), 45-50.
- Dykens, E. M., Hodapp, R. M., & Finucane, B. (2000). *Genetics and mental retardation syndromes*. Baltimore: Paul H. Rookes Publishing.
- Dykens, E. M., Shah, U., Sagun, J., Beck, T., & King, B. H. (2002). Maladaptive behavior in children and adolescents with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*, 46, 484-492.
- Evans, D. W., & Gray, E. L. (2000). Compulsive-like behavior in individuals with Down syndrome: its relation to mental age level, adaptive and maladaptive behavior. *Child Develop*, 71 (2), 288-300.
- Fidler, D. J., Barren, K. C., & Most, D. E. (2005). Age-related differences in smiling and personality in Down syndrome. *J Develop Phys Disabil*, 17 (3), 263-280.
- Fidler, D.J., & Hodapp, R. M. (1999). Craniofacial maturity and perceived personality in children with Down syndrome. *Am J Ment Retard*, 104, 410-421.
- Fidler, D. J., & Nadel, L. (2007). Education and children with Down syndrome: Neuroscience, development, and intervention. *Ment Retard Develop Disabil Res Rev*, 13, 262-271.
- Fodale, V., Quattrone, D., Trecroci, C., Caminiti, V., & Santamaria, L. B. (2006). Alzheimer's disease and anesthesia: Implications for the central cholinergic system. *Br J Anaesth*, 97(4), 445-452.

- Fodale, V., Santamaria, L. B., Schifilliti, D., & Mandal, P. K. (2010). Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: A pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia*, 65, 388-395.
- Frombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediat Res*, 65 (6), 591-598.
- Gao, L., Taha, R., Gauvin, N. Othmen, L. B., Wang, Y., & Blaise, G. (2005). Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest*, 128, 3664-3670.
- Goldstein, H. (1988). Menarche, menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reproduct Biol*, 27, 343-349.
- Goldstein, H. (2004). Sex and contraception in Down syndrome. En Rondal, J.A., Rasore-Quartino, A. & Soresi, S., (Eds.) *The adult with Down syndrome: A new challenge for society*, London: Whurr Publishers Ltd .
- Halbreich, U. (2003). The etiology, biology, and evolving pathology of premenstrual symptoms. *Psychoneuroendocrinology*; 28, 55-99.
- Kishnani, P. S., Sommer, B. R., Handen, B. L., Seltzer, B., Capone, G. T., Spiridigliozzi, G. A., et al., (2009). The efficacy, safety, and tolerability of Donepezil for the treatment of young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet, Part A*, 149A, 1641-1654.
- Leshin, L. (2002). Pediatric health update on Down syndrome. En Cohen, W.I., Nadel, L., and Madnick, M.E., (Eds.), *Down syndrome visions for the 21st century* (pp. 187-201). New York, USA: Wiley-Liss.
- Lunsky, Y. (2008). The impact of stress and social support on the mental health of individuals with intellectual disabilities. *Salud Pública de México*, 50(Supp. 2), S151-S153.
- Matthews, A., Amble, K., Krinsky-McHale, S. J., Satten, T., & Devenny, D. A. (2010). Declines in behavior and adaptive functioning in children and adolescents with Down syndrome: Association with transitioning. 43rd Garlinburg Conference on Research and Theory in Intellectual and Developmental Disabilities. Annapolis, MD.
- McGuire, D. E., & Chicoine, B. A. (2002). Life issues of adolescents and adults with Down syndrome. En Cohen, W.I., Nadel, L., and Madnick, M.E., (Eds.), *Down syndrome visions for the 21st century*. (pp. 215-219). New York, USA: Wiley-Liss.
- Myers, B. A., & Pueschel, S. M. (1991). Psychiatric disorders in persons with Down syndrome. *J Nerv Ment Disease*, 179(10), 609-613.
- National Institutes of Health. (2011). Post-traumatic stress disorder. Research Portfolio Online Reporting Too. Retrieved February 6, 2011. <http://report.nih.gov/nihfactsheets/ViewFactSheet.aspx?csid=58&key=P>.
- Patterson, B. (2002). Behavioral concerns in persons with Down syndrome. En Cohen, W.I., Nadel, L., and Madnick, M.E., (Eds.), *Down syndrome visions for the 21st century*. (pp. 215-219). New York, USA: Wiley-Liss.
- Perouansky, M., & Hemmings, H. C. (2009). Neurotoxicity of general anesthetics. Cause for concern? *Anesthesiology*, 111, 1365-1371.
- Pipan, M. (2010). Help needed. Message posted to Down syndrome medical interest group: www.DS-MIG@LISTSERV.Down-syndrome.NET.
- Prasher, V. P. (2002). Disintegrative syndrome in young adults. *Irish J Psychol Med*, 19(3), 101.
- Richardson, J. T. E. (1995). The premenstrual syndrome: A brief history. *Social Sci Med*, 41 (6), 761-767.
- Roizen, N. J. (2007). Down syndrome. En Batshaw, M.L., Pellegrino, L., and Roizen, N.J., (Eds.), *Children with disabilities*, (pp. 263-273). Baltimore, USA: Paul H. Brooks Publishing.
- Sigmon, S. T., Dorhofer, D. M., Rohan, K.J., & Boulard, N. E. (2000). The impact of anxiety sensitivity, bodily expectations, and cultural beliefs on menstrual symptom reporting: a test of the menstrual reactivity hypothesis. *J Anxiety Disord*, 14, 1-20.

- Sigmon, S. T., Whitcomb-Smith, S. R., Roban, K. J., & Kendrew, J. J. (2004). The role of anxiety level, coping strategies, and cycle phase in menstrual distress. *J Anxiety Disord*, 18, 177-191.
- Smith, D. (2010). Adult with autistic features. Message posted to Down syndrome medical interest group: www.DS-MIG@LISTSERV.Down-syndrome.NET.
- Sontag, J. C. (1996). Toward a comprehensive theoretical framework for disability research: Bronfenbrenner revisited. *J Special Educ*, 30(3), 319-344.
- Takano, T., Takaki, H., Kawano, H., & Nonaka, K. (1999). Early menarche in Japanese Down syndrome. *Pediatrics*, 103(4), 854-855.
- Tsai, T. L., Sands, L P, & Leung, J. M. (2010). An update on postoperative cognitive dysfunction. *Adv Anesthesia*, 28(1), 269-284.
- Van Cleve, S. N., Cannon, S., & Cohen, W. I. (2006). Part II: Clinical practice guidelines for adolescents and young adults with Down syndrome: 12 to 21 years. *J Pediat Health Care*, 20(3.), 198-205.
- Van Cleve, S. N., & Cohen, W. I. (2006). Part I: Clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *J Pediat Health Care*, 20(1), 47-54.
- Walker, E., & Bollini, A. M. (2002). Pubertal neurodevelopment and the emergence of psychotic symptoms. *Schizophrenia Res*, 54, 17-23.
- Walker, W. F., Walder, D.J., & Reynolds, F. (2001). Developmental changes in cortisol secretion in normal and at-risk youth. *Develop Psychopathol*. 13, 721-732.
- Zigman, W. B., Schupf, N., Urv, T., Zigman, A., & Silverman, W. (2002). Incidence and temporal patterns of adaptive behavior change in adults with mental retardation. *Am J Ment Retard*, 107, 161-174.