

Rivastigmina en los adolescentes con síndrome de Down*

J.H. Heller, G.A. Spiridigliozzi, B.G. Crissman, J.A. Sullivan, R.L. Eels, J.S. Li, P.M. Doraiswamy, K.R. Krishnan y P.S. Kishnani

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology
16(6): 755-765, 2006

RESUMEN

Aunque el coeficiente intelectual de la mayoría de las personas con síndrome de Down está en el intervalo entre ligero y moderado (40-70), muestran un perfil muy desigual de habilidades. Sus dificultades cognitivas son más evidentes en campos como el aprendizaje y la memoria, probablemente por las alteraciones que se observan en el hipocampo y corteza prefrontal. Son también claros los problemas en el campo del lenguaje, con independencia de cómo estén los anteriores. Lo normal es que necesiten atenciones especiales tanto en casa como en la escuela para que puedan expresar el máximo de su potencialidad. Y siempre se piensa en si habrá algún medio adicional para incrementar su capacidad.

En estudios anteriores se ha indicado que los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el donepezilo y la rivastigmina, pueden mejorar los síntomas de la demencia ligera o moderada tipo Alzheimer u otras demencias en las personas adultas con síndrome de Down (véase <http://www.down21.org/salud/salud/farmacos.htm>). Pero también pueden mostrar alguna eficacia en el tratamiento de los déficit cognitivos de las personas con síndrome de Down sin que tengan demencia, puesto que se ha visto que en el cerebro de estas personas hay también una deficiencia del sistema colinérgico. Y, como se sabe, al inhibir la acetilcolinesterasa con estos productos, se incrementa la presencia de acetilcolina en el cerebro y aumenta la actividad de los sistemas colinérgicos cerebrales que influyen en algunos aspectos de la atención, la memoria y la conducta. Kishnani et al. (1999) publicó el primer trabajo sobre el empleo de donepezilo en 4 adultos con síndrome de Down durante un mínimo de 26 semanas, dos de los cuales no tenían demencia, y apreciaron cierto incremento en la atención, la comunicación, el estado de ánimo. También el donepezilo mejoró el lenguaje de 8 adultos con síndrome de Down sin demencia (Heller et al., 2003) en un estudio abierto durante 24 semanas, y Johnson et al., (2003) lo confirmaron en un estudio doble-ciego y controlado con placebo en 19 adultos con SD tratados durante 12 semanas.

Los estudios en niños son limitados. Heller et al. (2004) publicaron el primer estudio sobre el donepezilo en 7 niños con síndrome de Down (8-13 años) y vieron cierta mejoría en la ejecución del lenguaje al final de las 22 semanas del estudio. El presente estudio muestra por primera vez en niños el efecto de la rivastigmina, otro inhibidor de la acetilcolinesterasa. La rivastigmina se diferencia del donepezilo en que inhibe también la butirilcolinesterasa y que hay una forma soluble disponible para administrar en forma líquida, lo que hace más fácil ajustar bien la dosis y tomarla si no se es capaz de tragar bien las pastillas o las cápsulas.

*Tomado de Canal Down 21 (www.down21.org), junio 2007

DIFICULTADES PARA MEDIR LA EFICACIA DE UN PRODUCTO EN LA POBLACIÓN CON SÍNDROME DE DOWN

Las principales dificultades estriban en la necesidad de elegir bien las pruebas que se van a realizar para evaluar la eficacia y seguridad de un determinado tratamiento. Lo difícil es saber qué pruebas van a ser capaces de acertar a medir el amplio rango de niveles de habilidad, tal como se ve en esta población, y que sean lo suficientemente sensibles como para apreciar las modificaciones en la ejecución. Porque los errores a la hora de acertar en la selección del nivel de habilidad puede ocasionar una falsa interpretación sobre la eficacia del producto, sea porque estamos en presencia de efectos “techo” o de efectos “suelo”. Debido a los fallos inherentes en la interpretación de un efecto potencialmente debido al tratamiento, es preciso extremar la precaución. Por eso se aconseja utilizar toda una batería de pruebas que abarquen tanto las mediciones subjetivas de una función adaptativa (es decir, los informes de los padres y las impresiones sobre el cambio comentadas por el clínico o terapeuta), como las mediciones objetivas de áreas cognitivas específicas, que validen los resultados en una medición única (puntuación), y caractericen mejor los efectos del tratamiento administrado.

MEDICIONES REALIZADAS

El aprovechamiento académico y la conducta global fueron medidos por el Wide Range Achievement Test 3 (WRAT 3) y el Child Behavior Checklist (CBCL), respectivamente.

Se midió la eficacia en las siguientes áreas: Función adaptativa, lenguaje, atención, memoria y procesamiento asociativo. Todas menos dos de estas mediciones fueron test diagnósticos estandarizados para una población de desarrollo normal. Las dos pruebas especiales fueron la Clinician's Interview-Based Impression of Severity/Change (CIBIS/CIBIC), que es una revisión no estandarizada de la Clinician Global Impression Scale (CGI) y el Test of Verbal Expression and Reasoning (TOVER).

Seleccionar la batería de tests para niños con discapacidad intelectual resulta muy problemático. Lo normal es que la realización de los tests adecuados a su edad por parte de estos niños caiga en el extremo inferior del test, que es un área particularmente insensible a los cambios en la ejecución. Además, los niños con discapacidad intelectual pueden demostrar un perfil atípico de puntos fuertes y puntos débiles que se extienden más allá de los límites de los tests estandarizados. En este estudio se usaron también las mediciones de lenguaje preescolar y de atención para demostrar los efectos ejercidos sobre la ejecución incluso por parte de los sujetos cuyo funcionamiento era más bajo.

La función adaptativa se midió mediante el Vineland Adaptive Behavior Scales, Interview Edition (VABS) y el CIBIS/CIBIC que es una escala semiestructurada de puntuación basada en entrevistas, y adaptada a personas con SD a partir de la escala CGI. La puntuación CIBIS se obtiene valorando el nivel de alteración de la función adaptativa en cada visita sobre una escala de siete puntos. La puntuación CIBIC se obtiene con escala de siete puntos basándose en la impresión del clínico sobre el cambio de la función adaptativa en cada visita con relación a la línea de base. La escala es bimodal: 1 es mejoría marcada, que desciende hasta 4 (ninguna mejoría) en relación con la línea de base, y sube de 5 hasta 7 conforme la conducta empeora con relación a la línea de base. Se midió el lenguaje por el TOVER y la Clinical Evaluation of Language Fundamental-Preschool (CELF-P). La atención, la memoria y el procesamiento asociativo se midieron mediante los subtests de NEPSY: Developmental Neuropsychological assessment, y la Leiter International Performance Scale-Revised (Leiter-R).

MÉTODOS

El estudio se realizó en 11 adolescentes con síndrome de Down (8 varones y 3 mujeres), de edades comprendidas entre 10 y 17 años (media: 12 años, 6 meses). 10 tenían trisomía simple y 1

mosaicismo. Todos ellos eran verbales, con inteligibilidad, y capaces de oír el habla a nivel de conversación. Ninguno tenía disfunción tiroidea en forma activa u otras alteraciones. Ninguno había recibido medicación que pudiera ser utilizada para tratar síntomas propios del síndrome de Down. Todos vivían en sus casas con al menos uno de los padres y asistían a la escuela de forma regular. Se siguieron las normas éticas de los ensayos. Uno hubo de suspender el estudio por problemas con la medicación.

Fueron analizados en 4 sesiones: la primera para realizar el screening (semana -4), la segunda como basal (semana 0), la tercera a la semana 8 de recibir dosis bajas de rivastigmina (las dos primeras semanas, 1,5 mg/día, las otras seis, 3,0 mg/día), y la cuarta a la semana 16, (8 semanas con la dosis de 4,5 mg/día). Cada dosis diaria fue administrada en dos veces.

RESULTADOS

En las pruebas iniciales, las puntuaciones WRAT-3 de lectura y deletreo fueron muy dispersas: desde < 45 hasta 80; las puntuaciones en aritmética fueron siempre bajas (sólo uno puntuó por encima de < 45). La mediana de ejecución fue de más de 3 SD por debajo de la media para la edad, si bien 3 individuos tuvieron puntuaciones WRAT dentro de la SD de 1,5. Todos los perfiles de conducta CBCL que medían clínicamente factores conductuales como son la agresión, la ansiedad, la depresión, problemas de atención y problemas sociales estaban dentro de los límites normales.

Los efectos secundarios se indican en la siguiente tabla (n = 11).

[Tabla I] EFECTOS SECUNDARIOS EN FUNCIÓN DE LA DOSIS

EFECTO ADVERSO	DOSIS: 1,5 MG	DOSIS: 3,0 MG	DOSIS: 4,5 MG
Diarrea	2	1	0
Vómitos	1	2	0
Molestias gástricas	1	0	1
Menor apetito	1	0	0
Cefalea	1	0	0
Cansancio	0	0	2
Molestias del sueño	0	1	0
Conducta desafiante	0	1	0
Mal humor	1	0	0
Inestabilidad emocional	0	0	1
Total	7	5	4

En 4 sujetos no se apreció ningún efecto secundario y en 5 aparecieron entre uno y tres, pasajeros y de escasa importancia.

Eficacia: se apreciaron efectos significativos producidos por la medicación en las mediciones de la conducta adaptativa en su conjunto (Vineland Adaptive Behavior Scales y Clinician's Interview-based Impression of Change), el lenguaje (TOVER y CELF), la memoria (NEPSY) y la atención (Leiter, tests A y B), como se aprecia en la siguiente tabla en la que se dan las puntuaciones brutas. No se apreció cambio alguno en las pruebas de procesamiento asociativo.

[Tabla II] VALORES BRUTOS Y DESVIACIÓN ESTÁNDAR (EN PARÉNTESIS)

DOMINIO/MEDICIÓN	LÍNEA DE BASE	SEMANA 16	DIFERENCIA	VALOR DE P
Función adaptativa (escala VABS)				
En conjunto de la conducta adaptativa	132,8 (27,9)	140,6 (31,7)	-7,8 (10,5)	0,04a
Comunicación	88,7 (13,8)	94,3 (13,8)	-5,6 (4,1)	0,01b
Habilidades vida diaria	96,4 (14,4)	101,8 (13,4)	-5,4 (6,8)	0,03a
Socialización	77,2 (12,5)	79,7 (12,2)	-2,5(5,9)	0,21
Conducta maladaptativa (parte I)	7,5 (5,2)	7,2 (4,8)	0,3 (4,3)	0,83
Conducta maladaptativa (parte II)	1,2 (1,6)	0,8 (0,9)	0,4 (1,1)	0,31
Impresión por entrevista clínica (CIBIS)	4,4 (1,0)	4,6 (1,2)	-0,2 (0,4)	0,50
Lenguaje				
Evaluación clínica del lenguaje				
Elementales – Preescolar (CELF-P)				
Puntuación total de lenguaje	79,7 (31,2)	86,8 (31,1)	-7,1 (6,8)	0,01b
Puntuación de lenguaje expresivo	42,6 (21,5)	48,5 (22,0)	--5,9 /,4)	0,03a
Puntuación de lenguaje receptivo	37,1 (10,6)	38,3 (11,5)	-1,2 (,0)	0,49
Test de expresión verbal y razonamiento (TOVER)	17,5 (9,8)	22,7 (13,1)	-5,2 (5,8)	0,02a
Atención				
Leiter-R, Atención A	50,7 (10,6)	56,6 (8,2)	-5,9 (5,9)	0,01b
Leiter-R, atención B	42,5 (9,9)	50,5 (11,5)	-8,0 (8,9)	0,02a
NEPSY Atención visual	6,7 (3,7)	10,0 (6,5)	-3,3 (6,4)	0,14
Memoria				
Leiter R, Memoria anticipatorio	10,6 (7,9)	13,9 (4,9)	-3,3 (5,8)	0,11
Leiter-R, Reconocimiento inmediato	8,5 (5,8)	7,0 (2,7)	1,5 (3,9)	0,26
NEPSY Memoria narrativa	7,5 (6,3)	12,2 (10,0)	-4,7 (5,2)	0,02a
NEPSY Memoria inmediata para nombres	8,1 (4,3)	13,9 (5,0)	-5,8 (5,2)	0,01b
Procesamiento asociativo				
Leiter-R asociación parejas	15,6 (4,2)	16,1 (15,6)	-0,5 (4,3)	0,72
NEPSY fluidez verbal - alimentos/bebidas	6,7 (3,7)	10,0 (6,5)	-3,3 (6,4)	0,87
NEPSY fluidez verbal - animales	5,2 (2,6)	6,9 (3,7)	-1,7 (4,2)	0,23

^ap < 0,05; ^bp < 0,01

En equivalencia de edades, las mejoras en los tests que mostraron aumentos significativos con el tratamiento fueron de 7 meses para el test VABS Comunicación, 4 meses para el VABS habilidades diarias, 2 meses para el lenguaje, (CELF-P total), 8 meses para la atención sostenida B (Leiter-R), 27 meses para memoria inmediata (NEPSY) y 9 meses para memoria narrativa (NEPSY).

COMENTARIO

Nos parece que, pese a las limitaciones del planteamiento que después comentaremos, este estudio es un intento serio de averiguar si el incremento de la actividad colinérgica cerebral, como consecuencia de la inhibición de la acetilcolinesterasa producida por la rivastigmina, es un mecanismo que puede influir positivamente en algunos aspectos del desarrollo cognitivo y conductual en el adolescente con síndrome de Down. Para ello, los autores han tenido sumo cuidado en ajustar poquito a poco las dosis, y evitar así efectos indeseables, y, sobre todo, han realizado una amplia batería de pruebas diagnósticas que analizan el comportamiento y la actividad cognitiva de los adolescentes desde distintos puntos de vista.

Las limitaciones son serias y, por desgracia, difícilmente superables. La muestra total es pequeña, lo que da escaso poder estadístico; repetición de las pruebas a intervalos demasiado cortos; un espacio total de tiempo pequeño; y, sobre todo, la falta de un grupo control de iguales características sometido a placebo. Sabidas son las dificultades con que en la práctica nos encontramos para encontrar un grupo suficientemente amplio, que pueda ser seguido con cuidado y paciencia durante un tiempo prolongado. Pese a ello, es un estudio más que sugiere la acción positiva que el aumento de la actividad colinérgica cerebral puede ejercer sobre ciertas actividades de las personas con síndrome de Down.

REFERENCIAS

Heller et al. Donepezil for the treatment of language deficits in adults with Down syndrome: A preliminary 24-week open trial. *Am J Med Genet A*, 2003; 116: 111-116.

Heller et al. Donepezil effects on language in children with Down syndrome: results of the first 22-week pilot clinical trial. *Am J Med Genet* 2004; 130A: 325-326.

Johnson et al. Effects of donepezil on cognitive functioning in Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2003; 108: 367-372.

Kishnani et al. Cholinergic therapy for Down's syndrome. *Lancet* 1999; 353: 1064-1065.