

Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down*

R. Novell, S. Esteban, N. Ribas, R. Chaler, M. Baró, N. Paniello, C. Mariscot

Alzheimer. Realidades e Investigación en Demencia, 36: 5-15, 2007

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Los cambios relacionados con la edad en personas con síndrome de Down han recibido una notable atención porque desarrollan las lesiones neuropatológicas propias de la

enfermedad de Alzheimer en edades precoces: a los 30 años pueden presentar deposición amiloidea, placas seniles y ovillos neurofibrilares en el cerebro, predominantemente en la amígdala, hipocampo y áreas de asociación cortical del lóbulo frontal, temporal y parietal. Estas lesiones son características de la enfermedad de Alzheimer.

Se han llevado a cabo diversos estudios para determinar la prevalencia de la demencia en personas con síndrome de Down. Tomados en su conjunto, los estudios transversales, longitudinales y de casos revelan un amplio abanico de cifras de prevalencia. En un estudio poblacional realizado en un distrito sanitario del Reino Unido, utilizando criterios DSM-IV e ICD-10 para demencia, Holland et al. hallaron tasas de prevalencia del 0 % en edades entre los 30 y los 39 años, del 3,4 % entre los 40 y los 49 años, y del 26 % entre los 50 y los 59 años. Janicki et al. presentan cifras de prevalencia de demencia del 22 % en adultos mayores de 40 años y del 56 % en mayores de 60 años, siendo el probable inicio en la mitad de los 60 años y a principios de los 50 en el caso del síndrome de Down.

El donepezilo es un fármaco anticolinesterásico aprobado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer leve y moderada. (Sobre el empleo de anticolinesterásicos en las personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer, ver: <http://www.down21.org/salud/salud/farmacos.htm>). Su eficacia se manifiesta entre ligera y moderada, con ligeras y variables mejorías en el funcionamiento diario, alguna de las áreas cognitivas evaluadas y en la conducta adaptativa. En ocasiones la mejoría dura sólo unos pocos meses.

La memantina es un antagonista de los receptores NMDA que también se utiliza en la enfermedad de Alzheimer. Sola o en asociación con dosis estables de inhibidores de la acetilcolinesterasa, ha sido bien tolerada en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de ligera a grave durante más de 52 semanas. Su administración parece modificar la progresión sintomática en cognición, funcionalidad y conducta.

La asociación de memantina al tratamiento estable con donepezilo (terapia dual) se ha relacionado con efectos beneficiosos sobre la cognición y el declinar funcional en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. En todos los trabajos publicados los resultados son superiores a los conseguidos con sólo el donepezilo.

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

OBJETIVO, MATERIAL Y MÉTODO

El objetivo de este trabajo fue realizar una descripción del curso evolutivo de 6 casos (4 varones y 2 mujeres) con síndrome de Down tratados con donepezilo y memantina en el Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual del Instituto de Asistencia Sanitaria de Salt, Girona. El diagnóstico de síndrome de Down fue confirmado por cariotipo y todos ellos cumplían criterios de demencia de ligera a grave según la DMR, modificados para síndrome de Down, siguiendo las recomendaciones de la International Association for the Scientific Study of Intellectual Disabilities (IAS-SID). Se excluyó del estudio a los pacientes que presentaban patología previa o asociada al deterioro cognitivo que pudiese interferir en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer: depresión, hipotiroidismo, diabetes dependiente de insulina, enfermedades cardíacas, gastrointestinales, hepáticas, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, alteraciones sensoriales no corregidas, déficit de vitamina B12 y/o ácido fólico. No se excluyó a pacientes con enfermedad tiroidea controlada farmacológicamente o aquellos en tratamiento psicotrópico estable.

El tratamiento se inició con donepezilo a dosis crecientes de 5 mg/día durante el primer mes y 10 mg/día los meses restantes. Los pacientes siguieron el tratamiento durante 6 meses, momento a partir del cual se añadieron al tratamiento estable dosis crecientes de memantina. La memantina se inició a dosis de 5 mg/día, con incrementos semanales de 5 mg hasta la dosis máxima de 20 mg/día.

Se realizaron evaluaciones basales a los 6 meses del tratamiento con donepezilo y tras 4 meses de terapia dual (donepezilo 10 mg/día más memantina 20 mg/día). Los parámetros evaluados fueron: función cognitiva mediante la escala DMR, que incluye 50 ítems de medida del funcionamiento global (cognitivo, social y conductual), evaluando memoria a corto plazo, memoria remota, orientación espacial y temporal, habla, praxias, estado anímico, actividad e interés y alteraciones de la conducta, en sus dos subescalas: puntuación cognitiva (SCS) y puntuación social (SOS); conducta y habilidades adaptativas correspondientes a actividades de la vida diaria, mediante la escala Adaptative Behavior Scale (ABS-RC:2) traducida y adaptada a la población española por Isabel García Alonso (Departamento de Ciencias de la Educación, Universidad de Burgos); alteraciones de la conducta, mediante la escala Aberrant Behavior Checklist (ABC/ECA), estado mental mediante la batería Psychiatric Assessment for Adults with Developmental Disabilities (PAS-ADD) y perfil neuropsicológico, mediante la versión experimental del Test Barcelona-DI (Peña-Casanova). Se registraron los acontecimientos adversos y el cumplimiento del tratamiento.

RESULTADOS

Los 6 pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer provienen de un grupo total de 23 sujetos con síndrome de Down seguidos en el servicio. Este dato se corresponde con una tasa de enfermedad de Alzheimer del 26 % (IC 95% 10.2-48.4) para una franja de edad entre los 21 y los 52 años.

La evolución de la puntuación media para la SCS y para la SOS de la DMR durante el período de tratamiento muestra que, durante la fase de tratamiento con donepezilo en monoterapia, la puntuación media cognitiva empeoró 2,2 puntos y la social mejoró 0,1 puntos a los 6 meses de tratamiento. Al finalizar el tratamiento dual la mejoría fue de 2,6 puntos para la función cognitiva y de 1,3 para el comportamiento social.

Tras el tratamiento dual con donepezilo y memantina, se observa una tendencia a la estabilidad en las áreas de funcionamiento global y una cierta mejora sobre la independencia en las actividades básicas de la vida diaria, actividades domésticas y el desarrollo del lenguaje. Es destacable la mejora en todos los parámetros que evalúan la conducta, si bien, ésta es especialmente apreciable a partir de la introducción de memantina a los 6 meses de tratamiento: especialmente sobre la irritabilidad/agitación, dominio que incluye la heteroagresividad.

En la evaluación del perfil neuropsicológico realizado en uno de los seis casos después del tratamiento donepezilo más memantina destaca una discreta mejora en el lenguaje, mejorando la fluencia, el contenido de la información y la construcción gramatical. Mejora la correcta denominación de palabras de elevada frecuencia, si bien sigue realizando parafasias fonémicas y semánticas. No aparece aumento del tiempo de reacción. Respecto a la evaluación basal, se aprecia una estabilización de las funciones cognitivas.

La exploración psicopatológica mediante la batería PAS-ADD no evidencia enfermedad mental activa en ninguno de los pacientes incluidos. La asociación de 10 mg de memantina dos veces al día al tratamiento estable de 10 mg/día de donepezilo fue segura y bien tolerada, no alterando datos analíticos, signos vitales y electrocardiograma. Sólo un paciente durante el tratamiento con donepezilo presentó somnolencia excesiva, que se redujo al disminuir la dosis de 10 a 5 mg/día. Ninguno de los 6 pacientes hubo de abandonar el tratamiento por acontecimientos adversos y siguieron un buen cumplimiento terapéutico.

COMENTARIO

Los resultados de este estudio observacional sugieren que la denominada terapia dual (donepezilo más memantina) puede ser beneficiosa para pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer, mejorando tanto la función cognitiva (DMR), como el funcionamiento global (ABS-RC:2) y, especialmente, la conducta (ABC-ECA). Estos datos apoyan los resultados obtenidos en estudios previos en la población general, en los que la memantina mejora la eficacia del donepezilo u otro anticolinesterásico. El cumplimiento del tratamiento ha sido elevado (100 %) y ninguno de los 6 pacientes ha debido abandonar el tratamiento por acontecimientos adversos.

La realización de estudios clínicos controlados en personas con discapacidad intelectual es sumamente difícil, no sólo por la dificultad en la inclusión de casos, que conlleva no obtener significación estadística en la mayoría de los estudios, sino, especialmente, en la utilización de medidas de evaluación de la eficacia mediante instrumentos y escalas específicamente diseñados para esta población. La ausencia de criterios diagnósticos claramente definidos, específicamente para la demencia, puede ser una dificultad añadida.

Es imprescindible reconocer la evidencia de declinar cognitivo y diagnosticar su causa. Nos encontramos con dos problemas generales que pueden conducirnos a errores graves. En primer lugar, a pesar de que la mayoría de las personas con síndrome de Down empeorarán cognitivamente, todavía poseen un gran abanico de capacidades y, por consiguiente, si un sujeto de edad avanzada pierde capacidades a causa de una demencia, pueden ser reconocidas como tales y atribuirse al propio proceso de la discapacidad intelectual. Sólo si conocemos las capacidades previas a partir de información proporcionada por el propio sujeto, su familia o sus cuidadores, que le conocen desde hace mucho tiempo, podremos juzgar si hay cambios o no los hay. El diagnóstico de demencia requiere un conocimiento de los últimos meses o años de la persona.

En segundo lugar, puede ocurrir todo lo contrario. En la medida que la relación entre el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer va adquiriendo consistencia científica, podemos asumir que cualquier aparente pérdida se deberá a la demencia. Éste es un error grave, ya que la causa puede ser un proceso tratable o al menos remediado en parte. Así, por ejemplo, el hipotiroidismo puede ocasionar empeoramiento de la función mental. La depresión puede simular o coexistir con una demencia.

El diagnóstico de demencia en una persona con síndrome de Down requiere de la evidencia de cambios definitivos en aquellas áreas de función cognitiva que se ven deterioradas por la enfermedad de Alzheimer: memoria (agnosia), lenguaje (afasia), capacidad para realizar tareas complejas (apraxia), orientación en el tiempo y el espacio, actividades de la vida diaria y personalidad.

Es necesario realizar estudios bien controlados para confirmar estos datos preliminares. La presentación de los resultados del estudio doble ciego actualmente en marcha puede ser de utilidad a tal efecto.