

Más información sobre el valor de la memantina en el síndrome de Down: un ensayo clínico controlado y randomizado

R. Boada, C. Hutaff-Lee, D. Weitzenkamp, T.A. Benke, E.J. Goldson, A.C.S. Costa

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La memantina es un fármaco catalogado como agonista parcial o antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA. Como tal, parece restaurar la actividad del transmisor glutamato en situaciones en que dicha actividad está alterada y puede resultar lesiva. Esa es la razón por la que se emplea la memantina en el tratamiento de las fases precoces de la enfermedad de Alzheimer en donde se cree que el exceso de glutamato está contribuyendo a lesionar y dañar neuronas en el hipocampo. La acción de la memantina se ha estudiado en varios laboratorios en el ratón Ts65Dn, un modelo de síndrome de Down ampliamente utilizado en experimentación animal. El objetivo de estos estudios ha sido el de intentar normalizar la función de la transmisión glutamatérgica en el hipocampo, habiéndose observado una mejoría en los déficit de memoria y aprendizaje de estos ratones, y más concretamente los que dependen de la función del hipocampo. Incluso ha llegado a normalizar los niveles de sinapsis excitadoras (glutamatérgicas) en el hipocampo.

Basándose en estos hechos, se ha propuesto comprobar la utilidad de la memantina en las personas con síndrome de Down. En un estudio controlado y randomizado, realizado recientemente en personas que presentaban conjuntamente síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer, mayores de 40 años, la memantina administrada durante un año no mostró mejoría significativa. Pero los tests evaluados en este trabajo no incluían funciones que dependen del hipocampo, y por otra parte es posible que a edades tan altas, las lesiones sean ya irreversibles. De ahí que los autores del estudio que presentamos decidieran analizar la posible eficacia la memantina en personas adultas jóvenes con síndrome de Down, sin signo alguno de demencia. el estudio fue también randomizado y controlado con placebo.

MÉTODOS

Se realizó el estudio en 40 personas con síndrome de Down, de las que 20 recibieron memantina y 20 recibieron placebo. El 62% en cada grupo eran mujeres. La media de edad de los participantes fue de 22 años 7 meses (rango entre 18 y 31 años) en el grupo placebo y 23 años 3 meses (rango entre 18 y 30 años) en el grupo memantina. La duración del tratamiento fue de 16 semanas. El CI fue de alrededor de 40, con una edad mental de 6,1 años en el grupo placebo y 7,6 años en el de memantina, no siendo significativa esta diferencia.

La batería de pruebas de evaluación neuropsicológica atendían a cinco dominios: funcionamiento intelectual, lenguaje y vocabulario, memoria episódica visual y verbal; memoria operativa visual y verbal; y funcionamiento adaptativo de la conducta. Los tests fueron los siguientes, agrupados por su dominio cognitivo:

Translational Psychiatry, 2012. 2, e141, DOI: 10.1038/tp.2012.66

Funcionamiento cognitivo y adaptativo

Scales of Independent Behavior – Revised (SIB-R)

Differential Ability Scales-II (DAS II), matrices

Evaluaciones del hipocampo (requieren memoria a largo plazo)

CANTAB Paired Associate Learning (PAL)

CANTAB Pattern Recognition Memory (PRM)

California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), forma abreviada

Rivermead Behavioral Memory Test-Children's version (RBMT)

Evaluaciones de corteza prefrontal (requieren memoria operativa)

CANTAB Spatial Working Memory (SWM)

DAS-II Recall of Digits

Evaluaciones del lenguaje

Peabody Picture Vocabulary Test-3rd edition (PPVT-III)

Test of Reception of Grammar-2nd edition (TROG-II)

DAS-II Verbal Fluency

Pero a la vista del mecanismo de acción de la memantina y de sus posibles efectos en el hipocampo, se eligieron sólo dos de los tests de la memoria episódica como resultados primarios del estudio: el CANTAB-PAL y el CANTAB-PRM; son dos tests en los que se aprecian claras diferencias entre la población con y sin síndrome de Down de la misma edad mental. Son tests con tareas no verbales que se ven en un ordenador y sólo requieren una respuesta motórica, pulsar mediante contacto. Por eso se piensa que son los mejores candidatos para valorar los resultados sobre la memoria. Dada la naturaleza exploradora de este estudio, se añadieron dos resultados más como secundarios, también de la función hipocámpica, uno que valora la memoria verbal episódica (CVLT-II) y el otro que valora la memoria de forma más ecológica en su versión para niños (RBMT).

Se pasaron los diversos tests al principio de la prueba (basal) y a las 16 semanas, por parte del mismo investigador.

La memantina fue administrada de la siguiente manera: 5 mg una vez al día en la primera semana, dos veces al día en la semana 2, una dosis de 5 y otra de 10 mg en la semana 3, y 10 mg 2 veces al día desde la semana 4 a la 16.

RESULTADOS

Se apreció una mejoría significativa a las 16 semanas de administrar memantina en uno de los resultados secundarios que tiene que ver con la memoria: el CVLT-II. Se trata de un test que mide el aprendizaje verbal episódico, la memoria verbal, y consiste en presentar una lista de palabras que sea superior a la extensión media de la memoria verbal (en nuestro caso, la lista fue de 9 ítems en lugar de los 16 que se suelen emplear). Además, la memantina produjo una mejoría limitada que no alcanzó valor estadístico en dos evaluaciones más: una en los resultados primarios, las etapas PAL de la batería CANTAB, y otra en los resultados secundarios: la evocación DAS-II de dígitos. En la prueba PAL se valora la memoria visoespacial a largo plazo a partir de una serie de dibujos que aparecen y desaparecen en sitios distintos de una pantalla. Posteriormente aparece uno de ellos en el centro y el sujeto ha de localizar el lugar de la pantalla en el que lo había visualizado.

La tolerabilidad en conjunto fue buena, a excepción de dos casos en los que el fármaco desarrolló un estado de ansiedad que obligó a suspenderlo en un sujeto.

Es evidente que estos resultados pueden parecer irrelevantes en términos prácticos, pero suscitan una serie de consideraciones que deben tenerse en cuenta. Aunque de forma muy limitada, la memantina consiguió mejorar parcialmente en personas con síndrome de Down aspectos de memoria alojada en un sitio en donde se supone que la memantina, a partir de los experimentos en animales, actúa: el hipocampo. Es decir, no se puede esperar que mejore funciones cerebrales que dependan de áreas en donde ese fármaco no actúa. Y

lo ha hecho en una población con síndrome de Down de edad ya madura pero no tan avanzada como para haber desarrollado lesiones irreversibles. Eso bastaría para justificar un estudio en una población más extensa y mediante administración de mayor duración.

Digamos, pues, que la memantina actuó levemente en una de las dimensiones que suelen fallar en las personas con síndrome de Down, como es la memoria episódica y visoespacial. Pero ¿cabe esperar mejores resultados, o más espectaculares, de los futuros medicamentos inicialmente probados en los modelos animales de síndrome de Down?



COMENTARIO

A la hora de avanzar en nuestros intentos por mejorar las capacidades cognitivas y conductuales de las personas con síndrome de Down mediante fármacos, Costa et al. han expuesto ideas muy acertadas. En primer lugar, incluso avances modestos en la función cognitiva obtenidos mediante fármacos pueden repercutir en amplios avances colectivos en las personas con síndrome de Down, sus familias y sus comunidades. En segundo lugar, ha de considerarse que el diseño de un ensayo clínico sea eficaz: a la hora de considerar posibles resultados, no se puede esperar que un fármaco administrado durante unas pocas semanas o meses consiga lo que sólo se consigue con la práctica de años, como pueden ser las habilidades de la vida diaria, incluso en la población normal. Los objetivos a conseguir y evaluar han de ser, por tanto, realistas y no se ha de esperar de un fármaco un efecto inmediato. Por tanto, no pidamos a un ensayo clínico resultados que estén fuera del alcance lógico. Es posible que un fármaco mejore la actividad de una región concreta del cerebro, pero puede ser necesario que pasen meses y entrenamiento para que después se materialice en un efecto conductual o adaptativo claramente objetivable.

Por último, se ha destacar algo obvio pero que con frecuencia se olvida. **El desarrollo de terapias farmacológicas destinadas a la discapacidad intelectual propia del síndrome de Down (o de cualquier otro tipo) debe ser considerado como una terapia coadyuvante, y nunca como un sustituto de otras formas más tradicionales de intervención y de valor comprobado, como son la terapia del lenguaje, la física, la ocupacional y demás estrategias innovadoras propias de la educación especial.**