

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

Ramón Novell Alsina, Susanna Esteba Castillo, Núria Ribas Vidal, Roger Chaler Baulés, Meritxell Baró Dilmé, Noemí Paniello Gómez y Carme Mariscot Bas

Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual. Institut d'Assistència Sanitària. Parc Hospitalari Martí i Julià. Salt (Girona).

Test y formulario de evaluación para la formación continuada disponible en: www.revistaalzheimer.com



Resumen

Los cambios relacionados con la edad en sujetos con síndrome de Down han recibido una notable atención, especialmente por la observación de que en estas personas las lesiones neuropatológicas propias de la enfermedad de Alzheimer se desarrollan en edades precoces. Estudios neuropatológicos han puesto de manifiesto que a los 30 años de edad pueden estar presentes deposición amiloidea, placas seniles y ovillos neurofibrilares, predominantemente en la amígdala, hipocampo y áreas de asociación cortical del lóbulo frontal, temporal y parietal características de la enfermedad de Alzheimer. Los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y los antagonistas NMDA se han mostrado eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en población general.

En el presente estudio se pretende demostrar la eficacia y seguridad de la terapia dual con donepezilo más memantina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down. Se incluyó a 6 sujetos que cumplieran los criterios de inclusión para la enfermedad de Alzheimer. La duración del tratamiento fue de 6 meses en monoterapia con 10 mg/día de donepezilo más 4 meses de terapia dual con 10 mg/día de donepezilo más 20 mg/día de memantina. A pesar de no obtenerse significación estadística, en el presente estudio, la denominada terapia dual (donepezilo más memantina) ha resultado beneficiosa en pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer, mejorando tanto la función cognitiva (DMR) como el funcionamiento global (ABS-RC:2) y, sobre todo, la conducta (ABC-ECA), especialmente tras la introducción de memantina. (Alzheimer. Real Invest Demenc. 2007;36:5-15)

Palabras clave: Síndrome de Down, enfermedad de Alzheimer, inhibidores de la acetilcolinesterasa, antagonistas N-metil-D-aspartato, donepezilo, memantina.

Abstract

Age-related changes in individuals with Down's syndrome (DS) have received considerable attention, especially as these individuals develop the neuropathological lesions of Alzheimer's disease (AD) at an early age. Neuropathological studies have shown that at 30 years of age the characteristic lesions of AD such as amyloid deposition, senile plaques and neurofibrillary tangles can be present, predominantly in the amygdala, the hippocampus and neocortical areas of the frontal, parietal and temporal lobes. In the general population, it has been shown that acetylcholinesterase inhibitors and NMDA antagonists have been effective in the treatment of AD.

This study intends to demonstrate the effectiveness and safety of dual therapy, using donepezil and memantine, in the treatment of AD in individuals with Down's syndrome. Seven patients were included in the study, who fulfilled the AD inclusion criteria. The treatment consisted of 6 months of monotherapy with donepezil at 10 mg/day, followed by 4 months of dual therapy with 10 mg/day of donepezil plus 20 mg/day of memantine. Although the results of our study were not statistically significant, this dual therapy (donepezil + memantine) was shown to be beneficial to patients with DS and AD, improving cognitive function (DMR), overall functioning (ABS-RC:2) and, particularly, behaviour (ABC), especially after the introduction of memantine.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2007;36:5-15)

Keywords: Down's syndrome, Alzheimer's disease, acetylcholinesterase inhibitors, N-methyl-D-aspartate antagonists, donepezil, memantine.

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

Introducción

A pesar de que la esperanza de vida en personas con síndrome de Down es todavía inferior a la de la población general, ha aumentado desde menos de 10 años a principios del siglo xx hasta los 50 años aproximadamente en la actualidad. Hoy día, un 20 % o más de personas pertenecientes a este grupo pueden superar los 55 años.

Esta observación de la reducción de la esperanza de vida junto con los cambios asociados a la edad que afectan a las personas con este síndrome hace pensar que estos sujetos envejecerían de forma prematura, y que los cambios relacionados con la edad, que observamos en la población general a partir de los 70 años, pueden darse en personas con síndrome de Down a edades inferiores a los 30 años. Entre otras evidencias que refuerzan este hecho encontramos un mayor riesgo de afectación sensorial, visual y auditiva, trastornos del tiroides y demencia de tipo Alzheimer a edades más tempranas cuando se compara con sujetos con discapacidad intelectual de etiologías diferentes.

Los cambios relacionados con la edad en sujetos con síndrome de Down han recibido una notable atención, especialmente por la observación de que estas personas desarrollan las lesiones neuropatológicas propias de la enfermedad de Alzheimer en edades precoces. En estudios neuropatológicos se ha puesto de manifiesto que a los 30 años pueden presentarse deposición amiloidea, placas seniles y ovillos neurofibrilares, predominantemente en la amígdala, hipocampo y áreas de asociación cortical del lóbulo frontal, temporal y parietal características de la enfermedad de Alzheimer^{1,2}.

Prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down

Se han llevado a cabo diversos estudios para determinar la prevalencia de la demencia en personas con sín-

drome de Down. La mayoría de ellos presenta problemas de tipo metodológico, por utilizar muestras provenientes de establecimientos sanitarios y por la utilización de criterios diagnósticos muy diversos. Tomados en su conjunto, los estudios transversales, longitudinales y de caso revelan un amplio abanico de cifras de prevalencia. Lai y Williams³, por ejemplo, señalan que el 51 % de la población estudiada presenta evidencias de declinar funcional con una edad de comienzo de demencia de 54,2 años. La prevalencia de la demencia aumenta con la edad en las 53 personas ingresadas en establecimientos sanitarios, del 8 % entre los 35 y los 49 años de edad al 75 % en mayores de 60 años. Evenhuis⁴, en un estudio prospectivo en el que sigue a 17 sujetos adultos con síndrome de Down hasta su fallecimiento, observa que 15 de ellos presentaron demencia (media de edad de 51,3 años). Aylward et al.⁵ presentan cifras de prevalencia de la demencia en síndrome de Down que oscilan entre un 10 y un 25 % entre los 40 y los 49 años, de un 20 a un 50 % entre los 50 y los 59 años, y entre un 30 y un 75 % en mayores de 60 años. En un estudio poblacional realizado en un distrito sanitario del Reino Unido, utilizando criterios DSM-IV e ICD-10 para demencia, Holland et al.⁶ 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. Oliver et al.⁷, realizando un seguimiento longitudinal de un grupo de 57 adultos con síndrome de Down mayores de 30 años, al estudiar los cambios cognitivos relacionados con la edad describen que un 13,2 % de ellos presenta cambios cognitivos significativos y un 15,1 % cambios cognitivos moderados. En un 71,1 % no observan deterioro cognitivo (Oliver⁸).

Janicki et al.⁹ presentan cifras de prevalencia de demencia del 3 % en adultos con discapacidad intelectual mayores de 40 años, del 6 % en mayores de 60 años y del 12 % en mayores de 80 años. En adultos con síndrome de Down, las cifras son 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.

Recibido para su publicación: 10 de abril de 2007.

Aceptado para su publicación: 10 de abril de 2007.

Correspondencia: R. Novell. E-mail: ramon.novell@ias.scs.es

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

El donepezilo es un fármaco anticolinesterásico aprobado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer leve y moderada.

En contraste con los numerosos estudios publicados en la población general, sólo siete estudios (Kishnani et al.¹⁰, Hemingway-Eltomey et al.¹¹, Lott et al.¹², Prasher et al.¹³, Prasher et al.¹⁴, Kondoh et al.¹⁵, Boada et al.¹⁶) han referido la utilización de donepezilo para tratar la demencia en personas con síndrome de Down.

Kishnani et al.¹⁰ publican los resultados del tratamiento con 10 mg/día de donepezilo en 4 sujetos con síndrome de Down durante 26-68 semanas. Sólo dos de ellos cumplían criterios DSM-IV para la demencia. Los resultados no mostraron cambios significativos sobre la conducta adaptativa en los sujetos afectados.

Prasher et al.¹³ publican los resultados de su estudio doble ciego y controlado con placebo, realizado en 30 pacientes durante 24 semanas. La medida de la eficacia fue valorada mediante la escala DMR (*Dementia Scale for Mentally Retarded Persons*) (Evenhuis et al.¹⁷). El grupo tratado con 10 mg/día de donepezilo no mostró una reducción estadísticamente significativa del deterioro en el funcionamiento diario, de las áreas cognitivas evaluadas y sobre la conducta adaptativa. No obstante, observan que el 50 % de la muestra en tratamiento activo mejora en las puntuaciones cuando se compara con los resultados basales y el grupo placebo. Los autores concluyen que el tamaño de la muestra no garantiza una potencia suficiente para detectar diferencias estadísticamente significativas, pero que los resultados sugieren que el tratamiento con donepezilo debería considerarse en los sujetos con síndrome de Down y deterioro cognitivo. Posteriormente, los mismos autores realizan un estudio abierto para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo (104 semanas) con donepezilo en personas con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer¹⁴. Los 25 sujetos incluidos habían participado en el anterior estudio controlado. Al finalizar el período de evaluación, el deterioro sobre el funcionamiento global y sobre la conducta adaptativa fue menor para los sujetos tratados

con donepezilo que para los que no recibieron tratamiento. Este estudio pretendió demostrar que el tratamiento a largo plazo con donepezilo puede resultar beneficioso en sujetos con ambos trastornos.

En otro estudio abierto realizado con donepezilo en síndrome de Down referido por Lott et al.¹², en el que se incluyeron 9 sujetos tratados con donepezilo y 6 sujetos no tratados, su objetivo fue observar la eficacia a corto plazo (5 meses) del tratamiento con donepezilo sobre los síntomas de demencia en el síndrome de Down, utilizando para ello la escala DSIDS (*Down Syndrome Dementia Scale*) (Gedye¹⁸). Los autores observaron una mejoría estadísticamente significativa en las puntuaciones cognitivas en el grupo tratado.

Kondoh et al.¹⁵ refieren una mejoría relevante sobre la calidad de vida en dos sujetos con síndrome de Down y discapacidad intelectual grave que presentaban síntomas de enfermedad de Alzheimer. Se utilizó como medida de la eficacia, tras 6 meses de tratamiento con 5 mg/día de donepezilo, la escala de conducta adaptativa ABS-RC:2 (Nihira et al.¹⁹).

En un reciente estudio abierto sobre 14 sujetos realizado en nuestro medio (Boada et al.¹⁶), con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento farmacológico con donepezilo sobre los trastornos cognitivos y conductuales en población con síndrome de Down mayor de 40 años, tras 12 meses de tratamiento se observó una mejora tanto en las escalas cognitivas como en las de actividades sociales (DMR), sobre todo en los primeros meses de tratamiento, comportándose de forma similar al estudio de Prasher et al.¹³ en el que la máxima respuesta se observa hacia la duodécima semana de tratamiento, para luego decrecer lentamente hasta la línea de placebo. A pesar de no obtenerse significación estadística, cuando se analizan los resultados parcialmente se observa una mejoría significativa en los ítems que valoran aspectos de lenguaje ($p = 0,05$), mostrándose, en general, más receptivos y comunicadores respecto al control basal. No se observó respuesta al tratamiento en el control de los síntomas conductuales evaluados mediante la escala ABC-ECA (*Aberrant Behavior Checklist*) (Aman et al.²⁰), en la que se valoran agitación, letargia, estereotipias, hiperactividad y locuacidad excesiva.

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

Diferentes datos implican al receptor N-metil-D-aspartado (NMDA) en la fisiopatología de diversos trastornos neuropsiquiátricos, incluidos la esquizofrenia, las alteraciones del estado de ánimo, los trastornos obsesivo-compulsivos y el autismo (Goff et al.²¹, Carlsson²²).

La utilización de memantina, un antagonista de los receptores NMDA, en personas con discapacidad intelectual se ciñe a la observación de una cierta mejora de las alteraciones de la conducta en personas con trastorno del espectro autista (Ericsson et al.²³, Chez et al.²⁴). En la actualidad, está en fase de reclutamiento de pacientes un estudio doble ciego cruzado frente a placebo en pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.

En estudios metodológicamente correctos, la administración oral de memantina, 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.

Reisberg et al.²⁵ realizaron el seguimiento de 258 pacientes durante 28 semanas en dos grupos paralelos distribuidos aleatoriamente a los que se les administró placebo o 20 mg/día de memantina. Los resultados del estudio mostraron el beneficio significativo de la memantina en las áreas básicas de funcionalidad, cognición y estado global en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. Los resultados de un estudio de extensión abierto en el que 175 pacientes continuaron tomando 20 mg/día de memantina durante 24 semanas más (Reisberg et al.²⁶) demuestran cómo el ritmo de deterioro de los pacientes que cambiaron a memantina se ralentizó en las tres áreas (funcionalidad, cognición y estado global). En el caso de los pacientes que ya tomaban memantina, el ritmo siguió la tendencia observada en las primeras 28 semanas. Posteriormente se han publicado diferentes análisis, conjuntos o individuales, de los datos de eficacia funcionales (Rive et al.²⁷, Doody et al.²⁸, Feldman et al.²⁹, Peskind et al.³⁰), conductuales (Gauthier et al.³¹, Cummings et al.³²) y cognitivos (Schmitt et al.³³,

Winblad et al.³⁴). Todos ellos han mostrado los efectos beneficiosos de la memantina en los trastornos conductuales, cognitivos y en la funcionalidad de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, así como una menor utilización de recursos y una mejora de la calidad de vida de los cuidadores. Especialmente interesante es el trabajo de Gauthier et al.³¹, en el que se indica que la memantina es eficaz en el tratamiento y prevención de los síntomas conductuales, fundamentalmente agitación y agresión.

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 favorables frente a la asociación donepezilo-placebo.

Tariot et al.³⁵ publicaron los resultados de un estudio combinado con memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer de moderada a grave en tratamiento estable con donepezilo. Los resultados de dicho estudio de distribución aleatoria, doble ciego y de 6 meses de duración indican que la asociación donepezilo (dosis estables 5-10 mg/día) más memantina (dosis flexible 5-20 mg/día) es significativamente más eficaz que el donepezilo en las áreas de funcionalidad, cognición y estado global. Posteriormente se han publicado diversos trabajos que refuerzan los beneficios de la asociación de memantina al tratamiento estable con donepezilo, con mejorías sobre la memoria, lenguaje y praxis comparado con placebo (Schmitt et al.³³), en actividades de la vida diaria (Feldman et al.²⁹, Van Dyck et al.³⁶, Peskind et al.³⁰), y sobre la conducta, especialmente en lo referente a la agitación/agresión, conducta alimentaria e irritabilidad (Cummings et al.³²).

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue realizar una descripción del curso evolutivo de una serie de casos con síndrome de Down tratados con donepezilo y memantina.

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

Material y método

Participantes

El presente trabajo ha sido realizado por profesionales (psiquiatras, psicólogas y diplomados universitarios de enfermería) en el Servicio Especializado en Salud Mental y Discapacidad Intelectual del Instituto de Asistencia Sanitaria de Salt, Girona.

Este servicio atiende de forma ambulatoria a sujetos con discapacidad intelectual que presentan enfermedades neuropsiquiátricas y/o conductuales que por su complejidad difícilmente pueden ser atendidas en los servicios genéricos de salud mental. Todos los pacientes incluidos eran ambulatorios y acudían acompañados a los controles por familiares o responsables legales/tutores que proporcionaron su consentimiento para ser incluidos.

Se incluyó en el estudio a personas de ambos sexos con síndrome de Down confirmado por estudio cromosómico y que cumplían criterios de demencia de ligera a grave según la DMR (Evenhuis et al.¹⁷) (tabla 1), modificados para síndrome de Down (Prasher³⁷) (tabla 2), siguiendo las recomendaciones de la Interna-

tional Association for the Scientific Study of Intellectual Disabilities (IASSID) de Aylward et al.³⁸. 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.

Tratamiento

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.

- A. Evidencia de deterioro del nivel previo de memoria a corto y largo plazo (observado en actividades de la vida diaria)
- B. Como mínimo uno de los siguientes (observado en actividades de la vida diaria):
 - Alteración del nivel basal de orientación temporal y espacial
 - Afasia
 - Apraxia
 - Cambio de personalidad
- C. Las alteraciones en A y B interfieren significativamente sobre el rendimiento en el trabajo, las actividades sociales o las relaciones con los demás
- D. No aparece de forma exclusiva en el curso de un delirium

Tabla 1. Criterios de demencia adaptados para retraso mental según DMR.

Evidencia de deterioro cognitivo y/o conductual superior a 6 meses		
En retraso mental ligero (CI: 50-69)	SCS ± 7	SOS ± 10
En retraso mental moderado (CI: 35-49)	SCS ± 25	SOS ± 15
En retraso mental grave (CI: 20-34)	SCS ± 34	SOS ± 15

SCS: puntuación cognitiva; SOS: puntuación social.

Tabla 2. Criterios de demencia DMR modificados para el síndrome de Down.

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

Procedimiento

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 *Adaptive Behavior Scale* (ABS-RC:2) (Nihira et al.¹⁹) 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) (Aman et al.²⁰) estado mental, mediante la batería *Psychiatric Assessment for Adults with Developmental Disabilities* (PAS-ADD) (Moss et al.³²) y perfil neuropsicológico, mediante la versión experimental del *Test Barcelona-DI* (Peña-Casanova³⁹) (tabla 3). Se evaluó la seguridad del tratamiento registrando los acontecimientos adversos y la cumplimentación del mismo.

Resultados

En el momento de la publicación se ha incluido a un total de 6 pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer, del 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. En la tabla 4 se describen los datos demográficos de la muestra estudiada.

En las figuras 1 y 2 se muestra la evolución de la puntuación media para la SCS y para la SOS de la DMR durante el período de tratamiento. Incrementos en las puntuaciones expresan empeoramiento. Como puede observarse, a pesar de no obtener significación esta-

Evaluación cognitiva

Dementia Questionnaire for Mentally Retarded Persons (DMR)¹⁷

Evaluación de conducta adaptativa y actividades de la vida diaria

Adaptive Behavior Scale Residential and Community (ABS-RC:2)¹⁹

Evaluación psicopatológica

Psychiatric Assessment for Adults with Developmental Disabilities (PAS-ADD)⁴⁰

Evaluación de trastornos de conducta

Aberrant Behavior Checklist (ABC-ECA)²⁰

Evaluación neuropsicológica

Test Barcelona-DI (versión experimental)

Tabla 3. Instrumentos de evaluación.

Sexo	
• Varón	4 (66,6 %)
• Mujer	2 (33,4 %)
Media de edad	43,3 años
Nivel de discapacidad intelectual	
• Ligero	1 (16,6 %)
• Moderado	3 (50 %)
• Grave	2 (23,4 %)
Lugar residencia	
• Hogar familiar	3 (50 %)
• Piso tutelado	1 (16,6 %)
• Residencia	2 (23,4 %)
Recurso laboral	
• Terapia ocupacional con auxiliar	2 (33,4 %)
• Terapia ocupacional	4 (66,4 %)

Tabla 4. Datos demográficos en población estudiada.

dística, dado el pequeño tamaño de la muestra, 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

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

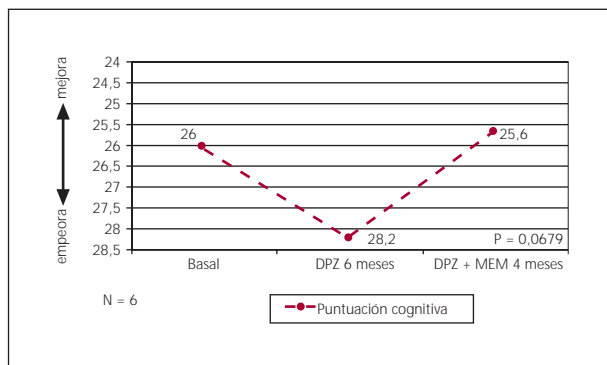


Figura 1. Evaluación cognitiva. Puntuación media (SCS). Escala DMR. DPZ: donepezilo. MEM: memantina.

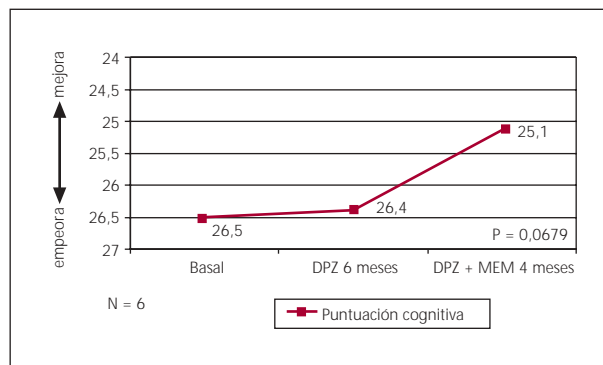


Figura 2. Evaluación social. Puntuación media (SOS). Escala DMR. DPZ: donepezilo. MEM: memantina.

vida diaria, actividades domésticas y el desarrollo del lenguaje (tabla 5, fig. 3).

Es destacable la mejora en todos los parámetros que evalúan la conducta, si bien, tal como se observa en la tabla 5 y en la figura 4, ésta es especialmente apreciable a partir de la introducción de memantina a los 6 meses de tratamiento.

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 ha sido 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 ha tenido que abandonar el tratamiento por acontecimientos advesos y han seguido una buena cumplimiento controlada por familiares o tutores.

Discusión

Los resultados de este estudio observacional sugieren que la denominada terapia dual (donepezilo más memantina) ha resultado beneficiosa en 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 población general (Gauthier et al.³¹, Cummings et al.³²).

Los datos que sugieren un empeoramiento cognitivo durante el tratamiento con donepezilo podrían explicarse al realizar el control a los 6 meses del inicio y no a los 3 meses. En la literatura médica se ha publicado que la eficacia del tratamiento con donepezilo es máxima hacia el tercer mes de tratamiento para luego decrecer hasta el efecto placebo (Prasher et al.¹³).

En la evaluación global de las alteraciones de la conducta asociada a la enfermedad de Alzheimer no se han apreciado importantes cambios durante la fase de tratamiento con donepezilo, si bien mejora tras la administración de memantina, especialmente sobre la irritabilidad/agitación, dominio que incluye la heteroagresividad.

El cumplimiento del tratamiento ha sido elevado (100 %) y ninguno de los 6 pacientes ha debido abandonar el tratamiento por acontecimientos advesos.

La realización de estudios clínicos controlados en personas con discapacidad intelectual es sumamente difícil, no sólo por la dificultad en la inclusión de casos,

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

Dominio	Área evaluada	Basal	Donepezilo + memantina*
I	Independencia en actividades de la vida diaria, básicas e instrumentales	13,1	13,5
II	Desarrollo físico	11,5	8,1
III	Destrezas económicas	8,1	7,3
IV	Desarrollo del lenguaje	9,5	10
V	Números y tiempo	10,1	7,5
VI	Actividades domésticas	10,8	11,2
VII	Actividades prevocacionales y vocacionales	9,8	7,5
VIII	Autodirección	10,5	8,8
IX	Responsabilidad	11	10,5
X	Socialización	10,5	7
XI	Conducta social	7	8,1
XII	Conformidad	6,8	8,6
XIII	Confianza	10,5	10,3
XIV	Comportamientos estereotipados e hiperactivos	6,8	8,5
XV	Conducta sexual	8	9,5
XVI	Comportamientos abusivos	12,5	13
XVII	Comportamiento social	9	9,5
XVIII	Comportamiento interpersonal molesto o perturbador	8,5	8,9

Tabla 5. Escala de habilidades adaptativas (ABS-RC:2). Puntuaciones medias por dominios.

*Donepezilo 6 meses seguido de donepezilo más memantina 4 meses.

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.

Reconocer la evidencia de declinar cognitivo y diagnosticar su causa es crítico. 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 demen-

cia, pueden no 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,

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

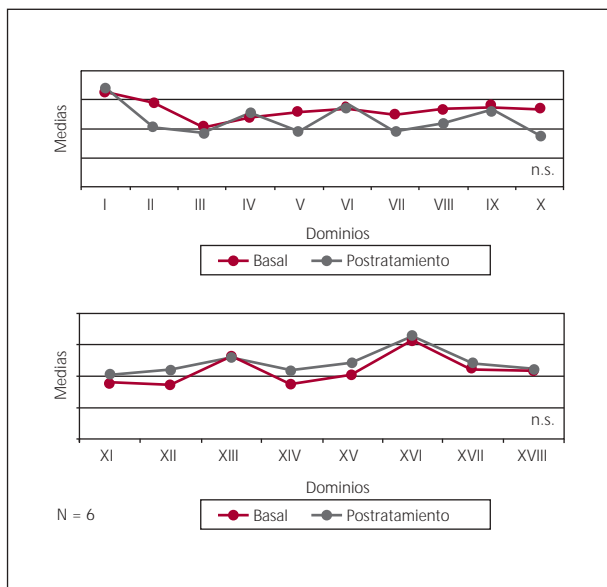


Figura 3. Basal frente a postratamiento DPZ + MEM. Escala de conducta adaptativa ABS-RC:2.

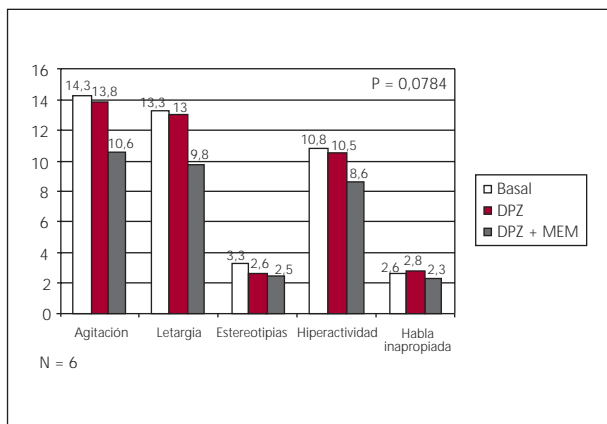


Figura 4. Evaluación de la conducta. Puntuación media. Escala ABC-ECA. DPZ: donepezilo. MEM: memantina.

el hipotiroidismo puede ocasionar empeoramiento de la función mental. La depresión puede simular o coexistir con una demencia (Burt et al.⁴¹).

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 controlados para confirmar los datos preliminares observados en el presente estudio. La presentación de los resultados del estudio doble ciego actualmente en marcha puede ser de utilidad a tal efecto.

En conclusión, considerando que los pacientes estaban recibiendo tratamiento estable con un inhibidor de la acetilcolinesterasa, los resultados insinúan la capacidad de la memantina para proporcionar efectos beneficiosos adicionales en pacientes con síndrome de Down y demencia que siguen tratamiento con donepezilo.

Como corolario, nos referimos a las normas para la evaluación y atención a las personas con demencia de tipo Alzheimer y discapacidad intelectual (Aylward et al.³⁸) que deben regir la buena práctica en esta población.

- Las necesidades de cada sujeto deben ser la base para definir la atención que precisa.
- Las capacidades y nivel de funcionamiento del sujeto en un momento determinado deben ser el punto de partida para evaluar los sucesivos cambios.
- Mientras que algunos cambios relacionados con la edad son normales, no lo es el grave deterioro mental y conductual.
- Las personas con síndrome de Down tienen una mayor predisposición para la demencia de tipo Alzheimer.
- Algunos cambios conductuales pueden parecer una demencia de tipo Alzheimer, pero pueden ser el resultado de un trastorno reversible.
- El diagnóstico diferencial basado en los criterios de la población general debe tener en cuenta las particularidades del déficit intelectual.

Agradecimientos

A los Dres. Secundino López-Pousa y Jordi Peña-Casanova por su confianza, paciencia y empeño en considerar a las personas con discapacidad intelectual como sujetos de pleno derecho.

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

Bibliografía

- Stoltzner SE, Grenfell TJ, Mori C, Wisniewski KE, Wisniewski TM, Selkoe DJ, et al. Temporal accrual of complement proteins in amyloid plaques Down's syndrome with Alzheimer's disease. *Am J Pathol.* 2000;156:489-99.
- Head E, Azizeh BY, Lott IT, Tenner AJ, Cotman CW, Cribbs DH. Complement association with neurons and beta-amyloid deposition in the brains of aged individuals with Down syndrome: study with PET, CT and neuropsychology. *Neurobiol Dis.* 2001;8:252-65.
- Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease on Down's Syndrome. *Arch Neurol.* 1989;46:849-53.
- Evenhuis HM. The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol.* 1990;47:263-7.
- Aylward E, Burt D, Thorpe LU, Lai F, Dalton AJ. Diagnosis of Dementia in individuals with intellectual disability. American Association on Mental Retardation. Washington DC; 1995.
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P. Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *Br J Psychiatry.* 1998;172:493-8.
- Oliver C, Crayton L, Holland A, Hall S, Bradbury J. A four year prospective study of age-related cognitive change in adults with Down's syndrome. *Psychol Med.* 1998;28:1365-77.
- Oliver C. Perspectives on assessment and evaluation. En: Janicki M, Dalton A, editores. *Handbook on aging and dementia and intellectual disabilities.* Philadelphia: Taylor and Francis; 1999. p. 123-40.
- Janicki MP, Dalton AJ. Prevalence of dementia and impact on intellectual disability services. *Mental Retard.* 2000;38:276-88.
- Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Krishnan KRR. Cholinergic therapy for Down syndrome. *Lancet.* 1999;353:1064-764.
- Hemingway-Eltomey JM, Lerner AJ. Adverse effects of donepezil in treating Alzheimer's disease associated with Down's syndrome. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1470.
- Lott IT, Osan K, Doran E, Nelson L. Down syndrome and Alzheimer's disease: response to donepezil. *Arch Neurol.* 2002;59:1133-6.
- Prasher VP, Huxley A, Haque MS. A 24-week double-blind trial, placebo controlled trial of donepezil in patients with Down syndrome and Alzheimer's disease - pilot Study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2002;17:270-8.
- Prasher P, Adams C, Holder R. Long term safety and efficacy of donepezil in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: open label study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18:549-51.
- Kondoh T, Amamoto N, Doi T, Hamada H, Ogawa Y, Nakashima M, et al. Dramatic improvement in Down syndrome-associated cognitive impairment with donepezil. *Ann Pharmacother.* 2005;39:563-6.
- Boada M, Novell R, Tàrraga Ll, Hernández I, Buendia M, Badenas S. Demencia en las personas con síndrome de Down. *Síndrome de Down: aspectos médicos actuales.* Fundació Catalana Síndrome de Down. Barcelona: Mason; 2005. p. 343-63.
- Evenhuis HM, Kengen MMF, Eurling HAL. Dementia questionnaire for mentally retarded persons. Hooge Burch, PO Box 2027, 2470 AA Zwammerdam. The Netherlands; 1990.
- Gedye A. Manual for the dementia scale for Down syndrome: Gedye Research and Consulting, Vancouver; 1995.
- Nihira K, Leland H, Lambert N. Adaptive behavior scale-residential and community (ABS-RC:2). American Association on Mental Retardation. Austin TX: Pro-Ed; 1993.
- Aman MG, Singh NN, Steward AW, Field CJ. The aberrant behaviour checklist: a behaviour rating scale for the assessment of treatment effects. *Am J Ment Defic.* 1985; 89:485-91.
- Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:1367-77.
- Carlsson ML. Hypothesis is infantile autism a hypoglutamatergic disorder? Relevante of glutamate-serotonin interactions for pharmacotherapy. *J Neural Trans.* 1998; 105:525-35.
- Ericsson CA, Chambers JE. Memantine for disruptive behavior in autistic disorder (setter). *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1000.
- Chez M, Hing P, Chin K, Memon S, Kirschner S. Memantine experience in children and adolescents with autism spectrum disorders (abstract). *Ann Neurol.* 2004; 56:C-10.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2003; 348(14):1333-41.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Scmitt F, Feris S, Mobius HJ. A 24-week open-label extension study of memantine in moderate to severe Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2006;63(1):49-54.
- Rive B, Vercelletto M, Damier FD. Memantine enhances autonomy in moderate to severe Alzheimer's diseases. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004;19(5):458-64.
- Doody R, Wirth Y, Schmitt F, Möbius HJ. Specific functional effects of memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's diseases. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18(2):227-32.
- Feldman HH, Schmitt FA, Olin JT; for the Memantine MEM-MD Study Group. Activities of daily living in moderate to severe Alzheimer disease. An analysis of the

Novell R et al. Utilización conjunta de fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas NMDA en la enfermedad de Alzheimer en personas con síndrome de Down

- treatment effects of memantine in patients receiving stable donepezil treatment. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(4):236-68.
30. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer diseases: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(8):704-15.
 31. Gauthier S, Wirth Y, Mobius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomised, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005;20(5):459-64.
 32. Cummings JL, Scheneider E, Tariot PN, Graham SM, Memantine MEM-MD-02 Study Group. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease maintained on donepezil treatment. *Neurology*. 2006;67(1):57-63.
 33. Schmitt FA, Van Dick CH, Wichems CH, Olin JT; for the Memantine MEM-MD-02 Study Group. Cognitive Response to Memantine in moderate to severe Alzheimer disease patients receiving donepezil: An exploratory reanalysis. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2006;20(4):255-62.
 34. Winblad B, Hefting N, Loft H. Memantine benefits on functional abilities in moderate to severe Alzheimer's disease. 10th International Conference on Alzheimer's Diseases and Related Disorders (ICAD). Madrid, 15-20 de julio, 2006.
 35. Tariot P, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(3):317-24.
 36. Van Dyck CH, Schmitt FA, Olin JT; Memantine MEM-MD-02 Study Group. A responder analysis of memantine treatment in patients with Alzheimer disease maintained on donepezil. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006;14(5):428-37.
 37. Prasher VP. Dementia questionnaire for persons with mental retardation (DMR): modified criteria for adults with Down syndrome. *J Appl Intellect Disabil*. 1997;10:54-60.
 38. Aylward EH, Burt DB, Thorpe LU, Lai F, Dalton A. Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res*. 1997 Apr;41(Pt 2):152-64.
 39. Peña-Casanova J. Neuropsychology and cognitive enhancement in intellectual disabilities. The state of the art. 5th European Congress for Mental Health in Mental Retardation. Towards the integrative approach in research and treatment. Octubre 2005.
 40. Moss S, Patel P. Dementia in older people with intellectual disability: symptoms and physical and mental illness and level of adaptative behavior. The PAS-ADD Battery. *Int J Disab Res*. 1997;41:60-9.
 41. Burt DB, Loveland KA, Lewis KR. Depression and the onset of dementia in adults with mental retardation. *Am J Ment Retard*. 1992;96:502-11.