

Barcelona, Mayo 2015

Efecto de la combinación de la epigallocatequina galato (EGCG) y un protocolo estandarizado de estimulación cognitiva sobre funciones cognitivas y competencias en la vida diaria de adultos jóvenes con síndrome de Down

Antecedentes

La epigallocatequina galato (EGCG) es un flavonol del té verde. El estudio con esta sustancia se explica por ser una molécula capaz de inhibir la acción de una proteína llamada Dyrk1A producida en exceso en el síndrome de Down (SD) por causa de la triple presencia del gen *DYRK1A*. Este exceso resulta perjudicial para la función cerebral.

Los estudios en modelos animales y los subsiguientes en seres humanos se han realizado en nuestro centro administrando un extracto de té verde con una cantidad estandarizada de EGCG. Por consiguiente, junto a la EGCG, se administraron otros productos presentes en el té verde en cantidades variables y no estandarizadas.

Estudios preclínicos protagonizados por los promotores del tratamiento con EGCG, en combinación con enriquecimiento ambiental, mostraron que éste provoca cambios a nivel cerebral (anatómico, neuronal, funcional) que se traducen en una mejora del rendimiento cognitivo en modelos animales subrogados de la trisomía en el cromosoma 21.

Basándonos en estos estudios preclínicos realizamos un estudio piloto inicial con 30 personas con SD de 18 a 30 años (estudio de Fase I, primera vez que se administra en personas con SD) de 3 meses de duración. La mitad fue tratada con un extracto de té verde con una cantidad estandarizada de EGCG (9 mg/kg/día según peso) y la otra mitad con placebo, en un diseño doble ciego (ni los individuos ni los investigadores saben quién pertenece a cada grupo) con asignación aleatoria de los tratamientos. Este estudio sirvió para comprobar la seguridad y tolerabilidad de la EGCG y tener ciertos indicios iniciales de eficacia del tratamiento.

En un segundo estudio doble ciego, en el que participaron 87 personas con SD de 16 a 34 años (estudio de Fase II), investigamos la eficacia del tratamiento durante 12 meses. Tras ese periodo se hizo un seguimiento de los participantes en el estudio durante un nuevo periodo de 6 meses post-tratamiento. La intervención consistió en la administración de EGCG (entre 600 y 800 mg/día según peso) combinada con un protocolo estandarizado de estimulación cognitiva. Este tratamiento se comparó con la administración de un placebo combinado con el mismo protocolo de estimulación cognitiva. Los resultados obtenidos en los distintos estudios quedan expuestos a continuación en el presente documento.

Efectos de la combinación de la EGCG y la estimulación cognitiva

La combinación de la EGCG y la estimulación cognitiva promueve cambios significativos en determinadas áreas de la memoria, de las funciones ejecutivas y de la competencia en la vida diaria en los participantes del estudio. Los resultados sugieren que los cambios observados persisten durante al menos seis meses tras interrumpir el tratamiento. La magnitud de los cambios tras la intervención de 12 meses es cuantitativamente pequeña, pero clínicamente significativa. Esta mejoría clínica de los participantes se acompaña de cambios en la conectividad funcional de ciertas áreas corticales de los lóbulos frontales del cerebro y de una normalización de la excesiva excitabilidad cortical.

Tomando en consideración los estudios clínicos y preclínicos, de forma global podemos inferir que el tratamiento combinado mejora la plasticidad sináptica cerebral de las personas con SD. Esto se traduce en una moderada, pero clínicamente significativa, mejora en ciertas formas de memoria, en las funciones ejecutivas y en su competencia en la vida diaria.

Se debe hacer hincapié en que los efectos de cualquier tratamiento tienen que ser contextualizados dentro de la variabilidad biológica de las personas. Es decir, no existe ningún tratamiento que sea eficaz en la totalidad de la población tratada. Hay individuos que responden mejor a las terapias que otros.

Aspectos relativos a la seguridad del tratamiento

En la actualidad tenemos datos de 58 personas con síndrome de Down tratadas con EGCG (15 del estudio piloto y 43 del estudio en fase II) tomando las mismas dosis.

Podemos afirmar que la EGCG es segura y bien tolerada a las dosis administradas. Los efectos adversos observados durante el estudio son similares a los observados cuando no administramos la EGCG (grupo placebo no tratado).

La EGCG es una molécula activa por lo que, como en cualquier tratamiento farmacológico, pueden aparecer efectos adversos. Por tanto, es recomendable que consulten con su médico para que evalúe si éstos tienen relación con el tratamiento y, en tal caso, si debería ser interrumpido.

Hay dos aspectos relativos a las funciones tiroidea y hepática a considerar al iniciar el tratamiento.

Función tiroidea

Durante el estudio realizado por el grupo investigador se ha observado que algunos sujetos presentaron un aumento leve de los valores de TSH durante los primeros meses de tratamiento. Este aumento fue transitorio ya que los valores volvieron al valor basal a los seis meses de tratamiento. Por tal motivo, y dado que el hipotiroidismo es muy frecuente en este grupo, se recomienda realizar análisis tres meses después de iniciar el tratamiento y un seguimiento anual de los mismos.

Función hepática

Se monitoriza midiendo diversos parámetros como enzimas hepáticas (Alanina transaminasa-ALT, Aspartato aminotransferasa-AST, Gamma-glutamil transpeptidasa-GGT), y otros parámetros bioquímicos (tiempo de protrombina, bilirrubina en suero). A nivel global no se han observado cambios en la funcionalidad hepática. Sin embargo, ante la posibilidad de que se observe alguna alteración a nivel

individual, se recomienda realizar análisis tres meses después de iniciar el tratamiento y un seguimiento anual de los mismos.

Aspectos relativos a la biodisponibilidad y la dosificación de la EGCG

Se recomienda siempre que la EGCG sea administrada justo antes de una comida. No se recomienda la administración de EGCG en ayunas ya que, en ese caso, las concentraciones de EGCG en el organismo son muy superiores a las que se observan con la misma dosis tomada junto con alimentos. Por tanto se trata de una precaución para evitar posibles efectos adversos.

La dosis recomendada de EGCG es de 600 mg/día para un rango de pesos de 50 a 75 kg y de 800 mg/día para un rango de pesos de 75 a 100 kg. Estas dosis diarias han sido administradas a adultos jóvenes de más de 16 años. Todavía no se ha evaluado la dosificación más adecuada en población pediátrica y adolescente.

Los estudios, tal como se ha comentado previamente, se han realizado con un extracto de té verde estandarizado respecto a su contenido en EGCG. La calidad de los preparados de extracto de té verde es muy variable. Deben utilizarse extractos de té verde cuyo contenido en EGCG esté claramente definido o preparados que sólo contuvieran EGCG.

Aspectos relativos a la estimulación cognitiva en el tratamiento combinado con la EGCG

Es importante destacar que el tratamiento propuesto consiste en la combinación de la EGCG con un protocolo de estimulación cognitiva. En la actualidad nuestros datos sugieren que la sinergia entre ambos tratamientos es una buena opción terapéutica para mejorar la función cognitiva en personas con SD.

En nuestros estudios realizados con EGCG, el protocolo de estimulación cognitiva utilizado fue el FesKits (www.feskits.com/), un programa informático de estimulación cognitiva integral. Sin embargo existen otras opciones de estimulación cognitiva que son ofrecidas por las diversas instituciones SD y que suponemos pueden ser igualmente válidas siempre que se apliquen de forma sistemática. Éste es un aspecto que deberá ser debidamente valorado por cada institución que ofrece estimulación cognitiva. Por tanto, recomendamos lo siguiente:

- La estimulación cognitiva debería centrarse en el entrenamiento de la memoria, la atención, el lenguaje y las funciones ejecutivas.
- Teniendo en cuenta la variabilidad en el rendimiento cognitivo, el protocolo de estimulación debe adaptarse a cada individuo en función del nivel de ejecución mostrado en cada habilidad al inicio, aumentándose la complejidad a medida que se resuelvan adecuadamente los ejercicios siguiendo una progresión independiente en cada uno de los dominios.
- Para que la estimulación cognitiva sea efectiva debe realizarse con regularidad. En nuestros estudios, por ejemplo, se realizaron 3 sesiones semanales con una duración media aproximada de 40 minutos por sesión.

Aspectos relativos a la prescripción y seguimiento de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento

Si usted decide iniciar un tratamiento con EGCG le recomendamos que acuda a su médico del centro de asistencia primaria. Él es quien debería realizar la prescripción del tratamiento. Si en algún momento cree observar un efecto adverso que usted atribuye al tratamiento debe acudir a su médico para consultarlo.

Desconocemos cuánto debe durar el tratamiento; se recomienda seguir con el mismo mientras se observen efectos terapéuticos.

Dado que el tratamiento está orientado a la mejora del rendimiento cognitivo y la funcionalidad conductual, recomendamos que sean los neuropsicólogos clínicos quienes han de valorar la eficacia del tratamiento.

El tratamiento hasta la fecha ha sido evaluado en una población de 16 a 34 años. Por tanto sólo es recomendable de 16 años en adelante. Es preciso realizar estudios en población pediátrica y preadolescente antes de recomendar el tratamiento en este rango de edad. Por tanto no es recomendable su administración en población menor de 16 años.

Recomendaciones finales

- Si usted decide iniciar un tratamiento con EGCG le recomendamos que acuda a su médico del centro de asistencia primaria para que se lo prescriba.
- Si en algún momento cree observar un efecto adverso que atribuya al tratamiento debe acudir a su médico.
- Se recomienda seguir con el tratamiento mientras se observen efectos terapéuticos
- Combine el tratamiento con EGCG con un protocolo de estimulación cognitiva
- Dado que el tratamiento está orientado a la mejora del rendimiento cognitivo y la funcionalidad, los neuropsicólogos clínicos son quienes deben valorar la eficacia del tratamiento.
- El tratamiento, hasta la fecha, ha sido evaluado en una población de 16 a 34 años. Por tanto, sólo es recomendable su uso de 16 años en adelante.

**Este documento ha sido elaborado por los equipos de investigación liderados por la Dra. Mara DIERSEN del Centro de Regulación Genómica (CRG), y por el Dr. Rafael DE LA TORRE del IMIM- Instituto Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM)*

Además ha sido editado y avalado por el Profesor Jesús FLÓREZ.