

# La práctica del ensayo clínico en el síndrome de Down

Fabián Fernández y Roger H. Reeves

Los autores trabajan en John Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD 21205, USA. [ffernan6@jhmi.edu](mailto:ffernan6@jhmi.edu)

**EN RESUMEN** | Los resultados conseguidos en la última década de investigación plantean la utilización de medicamentos en las personas con síndrome de Down para mejorar sus cualidades cognitivas. El artículo destaca la gran variabilidad de las características personales y ambientales de cada individuo, y las intrínsecas dificultades para llevar a cabo de forma correcta y fiable los indispensables ensayos clínicos, que definan y avalen la utilidad de los productos propuestos. Los autores se inclinan por la necesidad de recurrir a los ensayos clínicos “en el mismo sujeto”, en los que cada individuo recibe tanto el placebo como el fármaco a estudiar, de modo que un mismo sujeto es el control de sí mismo.

**ABSTRACT** | Experimental research over the past decade has raised the possibility that learning deficits associated to Down syndrome might be effectively managed by medication. The paper discusses the challenges linked with translating them. In particular, it highlights sources of phenotypic variability in the Down syndrome population that are likely to impact performance assessments in the clinical trials. It is proposed the implementation of within-subjects trials, as opposed to a randomized or paired between subjects design. Those participating in this type of clinical trial serve as their own controls.

A la vista de la ruta imparable de la neurociencia aplicada en su deseo de desarrollar un posible tratamiento neurocognitivo de las diversas formas de discapacidad intelectual (ver, por ejemplo la reciente publicación del volumen 228 del prestigioso Handbook of Experimental Pharmacology, titulado Cognitive Enhancement, Springer International 2015; Kantak y Wettstein, 2015), es preciso destacar un elemento esencial: la imprescindible utilización del ensayo clínico, científicamente programado y realizado de acuerdo con los estándares propios de la farmacología clínica. Es la clave de la medicina basada en la evidencia.

Pero a la hora de recurrir a la fase de los ensayos clínicos, nos encontramos con algunas dificultades inherentes a los propios síndromes que debemos tener en cuenta y tratar de superar.

---

## LA VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL

Existe una enorme variabilidad en muchos de los rasgos clínicos y psicológicos de las personas con síndrome de Down, la cual es de prever que ha de interferir en los sistemas de evaluación que utilizemos para valorar la eficacia de un compuesto farmacológico. Es preciso dar cumplida respuesta a esta dificultad porque su presencia puede ocultar beneficios reales, como después veremos. Las personas con síndrome de Down ejecutarán las diversas pruebas de evaluación estructuradas para valorar su aprendizaje y su memoria, con lógicas diferencias entre una y otra. Sea cual fuere su puntuación, lo que esperamos es que su ejecución traduzca cuidadosamente la competencia que analizamos. Pero esta suposición puede verse constreñida por factores psicológicos ligados de forma inexcusable al propio perfil conductual del síndrome de Down. Los bebés y niños pequeños con síndrome de Down inician su vida con un déficit en la motivación fundamental, una

cualidad intrínseca que impulsa a los niños muy pequeños a explorar e ir ganando control sobre el ambiente que les rodea. Posteriormente, esa motivación les lleva a realizar actividades cada vez más complicadas y más difíciles que les obligan a desarrollar la virtud de la perseverancia. Muchas de estas conductas les satisfacen por sí mismas, y son las que al final permiten la construcción de su mundo y su sentimiento de eficacia personal dentro de él. Los niños con síndrome de Down, en cambio, parecen sentirse satisfechos o saciados con niveles menores de estimulación, de manera más acorde con su edad de desarrollo o edad mental, no la cronológica.

Dejados a su aire, los niños y jóvenes con síndrome de Down parecen evitar el abordar cuestiones o tareas difíciles, o amoldarse a ambientes menos conocidos. Se dirá que eso sucede en cualquier persona; pero hay grados; y cuando se compara la conducta de un conjunto o grupo con síndrome de Down con la de otro que no lo tiene, se aprecian claramente las diferencias entre uno y otro.

---

## LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Sobre la base de estas realidades, los organizadores de los ensayos clínicos para estudiar los efectos posibles de un fármaco en la población con síndrome de Down habrán de considerar no solamente la pertinencia de los resultados que se eligen para ser medidos y evaluados (p. ej., la memoria, el lenguaje, la función ejecutiva, etc.), sino también la manera en que son ofrecidas sus evaluaciones neuropsicológicas. Heller, Kishnani y colaboradores recogieron a lo largo de casi dos décadas sus experiencias obtenidas a lo largo de varios ensayos clínicos realizados en la población con síndrome de Down, y recomendaron lo siguiente para detectar mejor posibles cambios en las diversas sesiones de pruebas (Heller et al., 2006):

1. El examinador de una prueba ha de ser siempre el mismo, y debe ser introducido a los participantes con anticipación y tiempo suficiente.
2. No deben cambiar las condiciones ambientales: la misma orientación en una sala que ya les resulte familiar, y tenga la misma decoración.
3. Mantener los horarios, incluidos los tiempos de descanso, comidas, etc.
4. Limitar al máximo las distracciones: ruido, interrupciones, presencia de otros observadores.
5. El equipo investigador debe tener experiencia en su trato con personas con discapacidad intelectual, y ha de ser capaz de mantener un espíritu positivo y animoso a lo largo de todo el estudio, para evitar posibles tiempos de cansancio o desinterés. Ha de saber mostrar su sensibilidad y empatía.

En muchos aspectos, la comunidad síndrome de Down está formada por una mezcla ecléctica de personas cuyo desarrollo neurocognitivo ha sido tensionado de forma diversa por las interacciones entre los problemas ocasionados en los distintos órganos (además del cerebro, posibles problemas en el corazón, el desarrollo neuromuscular, la función tiroidea, las alteración sensoriales, etc.). Todas estas interacciones se traducen en los resultados intelectuales propios de cada individuo. A pesar de una aparente similitud en lo que la persona media con síndrome de Down es capaz o no de hacer, es posible que cada uno alcance un nivel determinado a través de diferentes trayectorias en su desarrollo, en donde los problemas de un tipo puedan ser compensados por la acción beneficiosa de otro tipo. Por ejemplo, la relativamente buena evolución del desarrollo neuronal, por un lado, puede verse afectada por las secuelas de unas dificultades en el sueño, por otro (D'Souza y Karmiloff-Smith, 1998). Lo que se trata de explicar es que, en ocasiones, unas personas con síndrome de Down pueden mostrar unas puntuaciones de CI iguales y ser muy distintas en muchos aspectos entre sí (motivación, comprensión lectora, etc.). En consecuencia, ya sólo por ello no se puede predecir que muestren el mismo nivel de ejecución en sus respuestas ante un mismo tratamiento farmacológico.

Uno de los diseños estándar que se utilizan en los ensayos clínicos para definir la eficacia clínica de un fármaco es el emparejamiento de los individuos en función de varios factores que por sí mismos pueden influir decisivamente en la respuesta (Kover y Atwood, 2013). Algunos de ellos son obvios, pero, incluso aquí, no siempre son reconocibles a la hora de hacer la asignación a los grupos. Un ejemplo del diseño por emparejamiento de pares en un ensayo clínico para personas

con síndrome de Down está representado en el estudio dirigido por Costa (Boada et al., 2012). Se trataba de dilucidar si la memantina, un bloqueante del canal abierto de NMDA, podría mejorar las mediciones de memoria episódica en comparación con un placebo. Los grupos que recibían fármaco o placebo fueron completamente emparejados en función de la edad, el sexo, las puntuaciones basales de inteligencia, habilidad verbal, estado socioeconómico, hipotiroidismo, índice de masa corporal, diabetes y presencia de apnea del sueño. Este ensayo ilustra el tiempo que un equipo debe tardar para minimizar variables que puedan interferir con la interpretación de los resultados y la eficacia del fármaco. Con todo, al hacer eso, lo que demuestra irónicamente es que nunca se llegan a controlar todos los posibles elementos de confusión o perturbación en una población con síndrome de Down, en la que la cantidad de conocida información médica se ve decisivamente sobrepasada por decisivos desconocimientos relacionados con las trayectorias en el desarrollo (ambiente, familia, educación, experiencias personales, etc.) (Mervis y Robinson, 1999).

## EL DISEÑO DE ENSAYO CLÍNICO “EN EL MISMO SUJETO”

Ha de utilizarse un método alternativo de ensayo clínico que reduzca las variaciones asociadas a las diferencias individuales: el diseño “en el mismo sujeto” (within-subject) (Kim, 2010). En lugar de asignar grupos separados de individuos con síndrome de Down a un grupo control y a otro tratado con el fármaco, todas las personas del estudio pasan por una fase en la que reciben placebo, y una fase en la que reciben el fármaco. Los mismos tests y evaluaciones cognitivas se repiten de manera repetida en las dos fases. Es decir, con este método, las personas que participan en el ensayo se constituyen en sus propios controles. De este modo, los cambios en la ejecución del grupo no pueden ser atribuidos a nebulosas diferencias que podrían existir potencialmente en un grupo grande de sujetos que hubiesen sido reclutados para el ensayo, o al modo de haber sido randomizados. Con ello se suprimen todas las variables en la línea basal no explicadas. Las diferencias en la magnitud de la respuesta podrán ser explicadas de forma adecuada, de una persona a otra, en función de su propia historia.

Hay otras dos ventajas en este método “en el mismo sujeto”, que han sido varias veces expuestas de forma universal y tienen aplicación especial para los ensayos clínicos en personas con síndrome de Down. La primera, efectos terapéuticos sutiles que podrían haber quedado estadísticamente ocultos en una comparación entre grupos, se ven ahora magnificados para mejorar la detección, lo que requiere un menos análisis post hoc, y facilita las decisiones sobre si se debería avanzar la investigación clínica a ulteriores etapas o abrirse a otros sitios del mismo país o pasar a una fase internacional. La segunda ventaja es que mejora el poder estadístico. La incorporación de personas con síndrome de Down en los ensayos clínicos se ve complicada por el número de individuos que han de mantenerse disponibles durante un periodo prolongado de tiempo, y por las actitudes culturales en la comunidad del síndrome de Down que podrían rechazar la idea de la farmacoterapia cognitiva (Inglis et., 2014). Puesto que los participantes sirven como su propio control, el número total de los necesarios para el ensayo baja a la mitad.

Pero este diseño tiene también sus desventajas. La repetición de las pruebas podría introducir los efectos de práctica que contribuirían a una mejor ejecución en la última mitad del ensayo en comparación con las sesiones anteriores (Acosta et al., 2011; Edwards et al., 1996). Se puede utilizar el análisis de la tendencia para aislar estos efectos y modelar si aparecen de una manera lineal o cuadrática (es decir, si la ejecución mejora en incrementos fijos con cada exposición a la prueba o si la magnitud de la mejoría crece conforme avanza la utilización de las mismas pruebas). Es también posible que aparezcan los efectos debidos a la fatiga, lo que entorpecería la ejecución debido al hecho de que los individuos son sometidos a la prueba el doble de tiempo. Las personas con síndrome de Down tienen debilidad muscular, pueden presentar problemas relacionados con la calidad del sueño y se sabe que lo pasan mal cuando han de persistir en la realización de una tarea. Al utilizar este tipo de diseño, puede ser necesario dividir las sesiones en periodos más cortos, y



motivarles en la familia entre una prueba y otra para que sigan participando en el ensayo (Berry-Kravis et al., 2008).

Se pueden mitigar los efectos derivados de la práctica repetida y de la fatiga mediante estrategias cruzadas que randomizan el orden en que los participantes reciben el tratamiento. En la fase inicial del ensayo, por ejemplo, se elige aleatoriamente la mitad de los individuos que reciben el fármaco mientras que la otra mitad recibe el placebo. Después de un periodo adecuado de limpieza, se cambian los grupos para alternar el tratamiento. La estructura más ideal para un ensayo clínico en el que participen personas con síndrome de Down debería asumir que los efectos de la práctica y la fatiga aparecerán de manera natural, incluso cuando se intente controlarlos por el sistema de aplicación cruzada. Para desenmascararlos completamente en la corrección y análisis estadísticos, se podría diseñar la evaluación “en el mismo sujeto” en cuatro fases. La primera fase actuaría como una fase introductoria de línea basal, que permitiría a todos los individuos familiarizarse con la rutina de la prueba y la recogida de datos control. La segunda y tercera fases serían las de los tratamientos cruzados con la alternancia placebo-fármaco o fármaco-placebo. La cuarta actuaría como una condición basal que se reinterroga o reexamina. Aquí, los efectos fatiga podrán ser valorados en el subgrupo al que se adjudicó inicialmente el fármaco, de modo que la tendencia en la ejecución sin farmacoterapia podrá ser evaluada a través de dos fases secuenciales, al igual que en los participantes que inicialmente recibieron placebo. Igualmente se evaluarán ahora en ambos subgrupos los efectos remanentes, propios de la transición de la administración del fármaco a la del placebo.

Queda implícito en el diseño “en el mismo sujeto” el sesgo de la selección. No son los individuos los que son elegidos para los largos ensayos clínicos; lo son las familias. Los cuidadores asumen amplias responsabilidades cuando deciden participar en los estudios sobre la eficacia de los fármacos, casi como un segundo empleo. Asisten a múltiples visitas que a veces exigen largos desplazamientos, son responsables de administrar la medicación al tiempo y en la dosis requeridos, y se les exige que se conviertan en observadores ayudantes durante el estudio para que registren los datos sobre la conducta del individuo que arrojarán luz sobre ciertas evaluaciones importantes para la FDA, como puede ser la función ejecutiva. Estas exigencias, codificadas en la mayoría de los criterios de inclusión, seleccionan a las familias colocándolas en posiciones altas en las escalas de estado socioeconómico, que suelen ser las de nivel educativo más alto. Poco se puede hacer, si es que se puede hacer algo, en el proceso de

selección y lo que ello significa a la hora de generalizar los efectos del fármaco a otros grupos de personas con síndrome de Down con un CI más bajo o pertenecientes a familias de niveles más bajos (Fernald, 2010; Fernald et al., 2013; Hoff, 2003; Mani et al., 2013; Tomalski et al., 2013). La demostración positiva de que un fármaco puede mejorar la función cognitiva en cualquier persona con síndrome de Down establece por sí misma una importante prueba de principio que beneficiaría materialmente a toda la comunidad.

## CONCLUSIÓN

Sugerimos, pues, la posibilidad de que los organizadores de un ensayo clínico para valorar las intervenciones cognitivas en personas con síndrome de Down, adopten un diseño “en el mismo sujeto” en lugar del ensayo randomizado o emparejado “entre sujetos”. Consideramos que este diseño elimina la variabilidad que surge de las múltiples diferencias individuales en el desarrollo, aunque introduce algunos artefactos debidos a la repetición de las pruebas de aprendizaje y memoria. Pensamos que vale la pena utilizarlo, porque intercambia factores desconocidos que no pueden ser controlados por factores que son reconocidos y abiertos a una corrección sistemática. Ningún fármaco será una panacea para toda persona con síndrome de Down, y como tal, el diseño “en el mismo sujeto” proporciona el beneficio añadido de escudriñar la información médica de manera personalizada, de manera que sirva de información para futuras oportunidades terapéuticas.

## Nota del Editor

El presente artículo forma parte del capítulo “Assessing cognitive improvement in people with Down syndrome: important consideration for drug-efficacy trials”, publicado en el libro: Kantak KM, Wettstein JG. Eds. *Cognitive Enhancement. Handbook of Experimental Pharmacology* 228. Springer International Publishing Switzerland 2015.

## BIBLIOGRAFÍA

- Acosta MT, Kardel PG, Walsh KS, Rosenbaum KN, Gioia GA, Packer RJ. Lovastatin as treatment for neurocognitive deficits in neurofibromatosis type 1: phase I study. *Pediatr Neurol* 2011; 45: 241-245.
- Berry-Ktavis E, Sumis A, Kim OK, Lara R, Wu J. Characterization of potential outcome measures for future clinical trials in fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 1751-1757.
- Boada R, Hutaff-Lee C, Schrader A, Weitzemkamp D, Nenke TA, Goldson EJ, Costa AC. Antagonism of NMDA receptors as a potential treatment for Down syndrome: a pilot randomized control trial. *Transl Psychiatry* 2012; 2:2141.
- Edwards S, Brice C, Craig C, Penri-Jones R. Effects of caffeine practice and mode of presentation on Stroop task performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 54: 309-315.
- Fernald A. Getting beyond the “convenience sample” in research on early cognitive development. *Behav Brain Sci* 2010; 33: 91-92.
- Fernald A, Marchman VA, Weisleder A. SES differences in language processing skill and vocabulary are evident at 18 months. *Dev Sci* 2013; 16: 234-248.
- Gardiner KJ. Abordajes farmacológicos para mejorar la función cognitiva en el síndrome de Down: estado actual y conclusiones. *Rev Síndrome de Down* 2015; 32: 25-34
- Heller JH, Spiridigliozzi GS, Grissman GA, Sullivan-Saarela JA, Li JS, Kishnani PS. Clinical trials in children with Down syndrome: issues from a cognitive research perspective. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C: 187-195.
- Hoff E. The specificity of environmental influence: socioeconomic status affects early vocabulary development via maternal speech. *Child Dev* 2003; 74: 1368-1378.
- Inglis A, Lohn Z, Austin JC, Hippman C. A “cure” for Down syndrome: What do parents want? *Clin Genet* 2014; 86: 310-317.
- Kantak KM, Wettstein JG. Eds. *Cognitive Enhancement. Handbook of Experimental Pharmacology* 228. Springer International Publishing Switzerland 2015.
- Kim J. Within-subjects design. En: Salkind N (ed) *Encyclopedia of research design*. Sage, Thousand Oaks, CA. 2010: pp 1639-1645.
- Kover ST, Atwood K. Establishing equivalence: methodological progress in group-matching design and analysis. *Am J Intellect Dev Disabil* 2013; 118: 3-15.
- Mani A, Mullainathan S, Shafrir E, Zhan J. Poverty impedes cognitive function. *Science* 2013; 341: 976-980.
- Mervis CB, Robinson BF. Methodological issues in cross-syndrome comparisons: matching procedures, sensitivity (Se) and specificity (SP). *Monogr Soc Res Child Dev* 1999; 64: 115-130.
- Tomalski P, Moore DG, Ribeiro H, Axelsson EL, Murphy E, Karmiloff-Smith A, Johnson MH, Kushnerenko E. Spontaneous status and functional brain development – associations in early infancy. *Dev Sci* 2013; 16: 676-687.