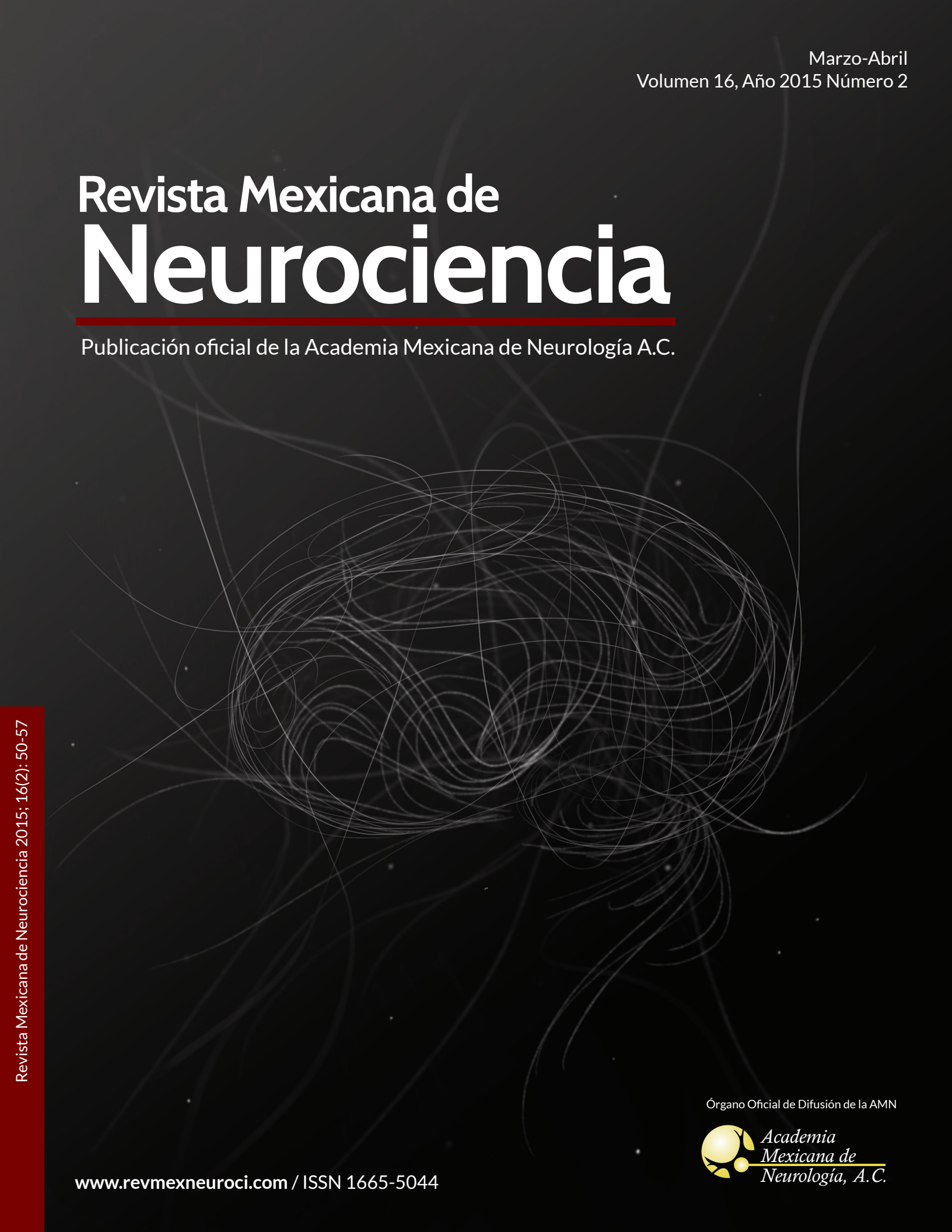
Marzo-Abril
Volumen 16, Año 2015 Número 2

Revista Mexicana de Neurociencia

Publicación oficial de la Academia Mexicana de Neurología A.C.



Revista Mexicana de Neurociencia 2015; 16(2): 50-57

Órgano Oficial de Difusión de la AMN

Academia Mexicana de Neurología, A.C.

www.revmexneuroci.com / ISSN 1665-5044

Reporte de caso

Schiappacasse-Cocio Guido,[1]
González-Soto Patricio [2]

[1] *Policlínico de oncología. Centro Médico Integral; Villa Alemana, V región, Chile.*
[2] *Laboratorio de investigación en ciencias biológicas. Universidad de Valparaíso; Valparaíso, V región, Chile.*

Utilidad de la Memantina en deterioro cognitivo tardío por radioterapia: Reporte de caso clínico y revisión de la literatura

Utility of the memantine in late cognitive deterioration secondary to radiotherapy: Case report and literature review

Resumen

Introducción: Las complicaciones tardías a nivel del sistema nervioso central por radioterapia cada vez son más frecuente, deteriorando considerablemente la calidad de vida del paciente; y no contamos con un tratamiento farmacológico aprobado para el deterioro cognitivo tardío.

Reporte de caso: Se presentó en un paciente que cursa con deterioro cognitivo tardío por radioterapia, un beneficio terapéutico manifiesto con memantina para su disfunción neuro-cognitiva.

Conclusiones: La memantina podría ser útil en el tratamiento del deterioro tardío por radioterapia. Sin embargo, se requiere de información derivada de ensayos clínicos para concluir que la memantina es efectiva en demencia tardía por radioterapia.

Palabras clave.
Deterioro cognitivo por radioterapia, disfunción cognitiva, memantina

Abstract

Introduction: Late CNS complications secondary to radiotherapy are more frequently seen, affecting significantly the patients' quality of life. There is no approved pharmacological treatment for this type of late cognitive decline.

Case report: We evaluated clinically a patient with late cognitive decline attributed to radiotherapy. A trial with memantine showed benefits on his cognitive performance. A statistical analysis was in use type goodness of fit with statistics chi square, to evaluate the impact of the medicament in this case with cognitive late dysfunction. There was obtained a beneficial not attributable result at random.

Conclusions: Memantine could be useful in the treatment of late cognitive decline due to radiotherapy. However, it is necessary information derived from clinical trials to conclude that memantine is effective in tardive dementia associated with radiotherapy.

Keywords

Cognitive deterioration for radiotherapy, cognitive dysfunction, memantine

Correspondencia:
Guipson Dhaity. Servicio de Neurocirugía del Centro Médico de Toluca, México.

Introducción

La radioterapia es citotóxica sobre células tumorales y sanas; incluyendo las de origen encefálico. Pese a la utilización de nuevos esquemas de radioterapia y la radiocirugía, las lesiones neurológicas centrales han ido aumentando en los últimos años, dado ausencia de márgenes de seguridad establecidos con exactitud en la aplicación de la radioterapia, la mayor suceptibilidad individual al daño neurológico por radioterapia asociado a aumento de factores de riesgo vascular (tabaquismo, dislipidemia, diabetes mellitus); y la mayor sobrevida del paciente oncológico.

La incidencia de complicaciones neurológicas en relación con la radioterapia depende del esquema de tratamiento empleado (técnica de aplicación, volumen del campo irradiado, dosis total empleada y fraccionamiento de ésta), la edad del paciente, la presencia de edema cerebral previo, la existencia de enfermedades concomitantes y tratamientos simultáneos (quimioterapia), la susceptibilidad individual a los efectos de la radioterapia y la supervivencia tras el tratamiento.[1-3]

Las complicaciones agudas (se presentan en horas o días) o subagudas (en menos de 6 meses) son transitorias y leves, y su curso puede mejorar mediante uso de corticoides. Sin embargo, las complicaciones tardías (más de 6 meses) suelen producir cuadros progresivos e irreversibles para los que no existen tratamientos eficaces. Su incidencia está aumentando como consecuencia del incremento de la supervivencia de los pacientes oncológicos. Esto tiene gran importancia clínica porque, al contrario de las complicaciones agudas o subagudas, suelen ser irreversibles, incapacitantes y responder mal al tratamiento, siendo consecuencia de la necrosis isquémica y desmilinización secundaria al daño vascular (daño directo sobre células endotelialesy oligodendrocitos), junto con diferente interacciones celulares y moleculares (daño indirecto celular por radioterapia).[4-6] Dado que no existe un tratamiento eficaz para esta patología es importante usar medicamentos innovadores en un intento de mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

Caso Clínico

Paciente de 65 años de edad, ingeniero civil industrial, tabáquico crónico. Hace 1 año se le diagnosticó un cáncer pulmonar de células pequeñas estadio limitado que se trató con quimiorradiación en base a Cisplatino y Etopósido. Y posteriormente, dada remisión completa recibió Irradiación Cerebral Profiláctica precoz (ante de 6 meses de iniciada la inducción), dado que mejora la sobrevida y disminuye la incidencia de metástasis cerebrales posteriores.

Presenta un cuadro progresivo de 1 mes de evolución caracterizado por desorientación temporo-espacial, dificultad gradual en el reconocimiento de miembros de la familia, dificultad para almacenar nueva información, dificultad en la lectura y escritura; a lo que se agrega ideas deliriosas y alucinaciones auditivas y visuales sobre la temática de familiares ya fallecidos. En la primera consulta destaca apatía y falta de comunicación con interlocutor.

La evaluación cognitiva presentó una puntuación en Test Minimental 13/30. Pero como la edad y años de estudios influye en el test, fueron estas variables consideradas en el estudio, determinando un corte en 27 puntos aplicados a este caso en particular. Sin embargo, es escasa la valoración de este test en pacientes oncológicos sometidos y radioterapia y su capacidad puede ser menor para detectar la expresión de lesiones cortico-subcortical de sustancia blanca por radioterapia. [7]

Es por eso que se aplicó en conjunto con el Cuestionario de la Actividad Funcional de Pfeffer, test de fácil aplicación que mide capacidad funcional para desempeñarse en actividades instrumentales de la vida diaria y que además tiene alta correlación con el deterioro cognitivo. En éste tenía una puntuación de 30 (valor mayor ó igual a 6 indica dependencia funcional).

El nivel de escolaridad influye menos sobre las actividades diarias que un test cognitivo y su aplicación conjunta como en este caso mejora significativamente la especificidad, valor predictivo negativo y el valor global de la evaluación.[8]

La evaluación con el cuidador reveló un Inventario Neuropsiquiátrico de Cummings de 51 (Delirios 9; Alucinaciones 9; apatía 9; Desinhibición 9; Agitación 9; Depresión 6).[9] Este test tiene un elevado rendimiento psicométrico para evaluar síntomas no cognitivos en un paciente con demencia, como en nuestro caso que es positivo para alteraciones psicopatológicas; y además se correlaciona con la gravedad de la demencia con un coeficiente de fiabilidad entre 0,51 a 0,97 para frecuencia y entre 0,51 y 1 para gravedad. La validación española para este test muestra alta tasa de sensibilidad para las subescalas a medir,10 lo que lo hace un test fiable a la hora de aplicarlo en población latina como en nuestro caso.

Los test psicométricos aplicados determinan que estamos en presencia de un paciente con demencia severa, ¿pero cuál es su etilogía?.

Al respecto, examen físico normal. Exploración neurológica dirigida mostró discurso repetitivo, fuerza muscular normal con aumento del tono en extremidades y presencia de reflejos primitivos (palmopalmar bilateral y reflejo de prensión positivos) sin signos meníngeos.

Al laboratorio destaca hemograma y niveles de vitamina b12 y ácido fólico normales. Sin clínica de déficit de vitamina B6. Proteína c reactiva en rango normal. Función renal, electrolitograma, perfil hepático, amonemia, glicemia, perfil tiroideo normal y examen de orina normal. Scanner con contraste de tórax y abdomen y pelvis no evidencia recaída de la enfermedad neoplásica. Electroencefalograma digital normal. Líquido cefalorraquídeo normal. La Resonancia Magnética Nuclear Encefálica con doble contraste en base a Gadolinio mostró lesiones sugestivas de leucoaraiosis e infartos lacunares dispersos en sustancia blanca con predominio subcortical frontal con signos de atrofia de hipocampo *(Figura 1)*. A la angiorresonancia de

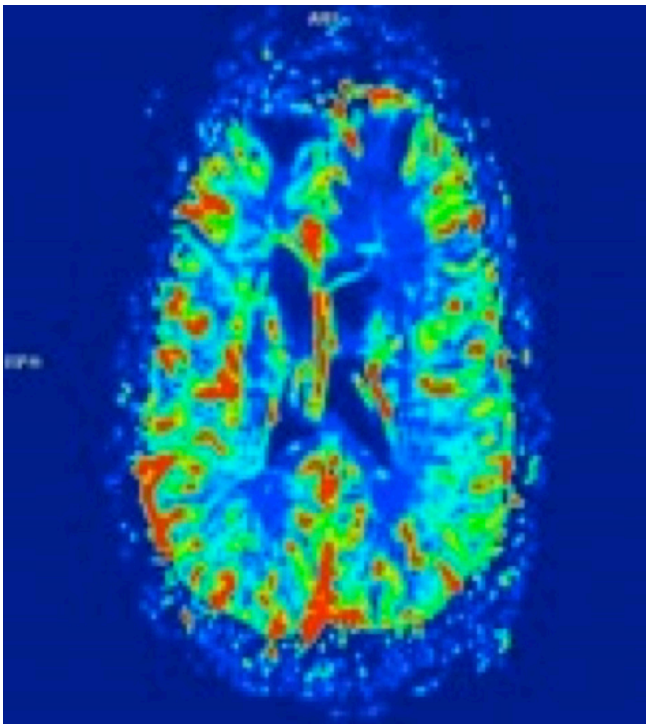


Figura 1. Tomografía por emisión de positrones con radioglucosa muestra hipometabolismo cortical frontal que apoya diagnóstico de necrosis cortical frontal.

vasos craneales, el paciente tenía estenosis arterial de los vasos pequeños en las ramas segmentarias de la arteria cerebral anterior con predominio derecho. Se diagnosticó demencia asociada a radioterapia, teniendo en cuenta el daño focal en el área subcortical frontal (la necrosis cerebral focal), y la enfermedad cerebrovascular a causa de la estenosis de los vasos y sobre todo a la estenosis en sitios inusuales de las arterias cerebrales (ramas segmentarias de la arteria cerebral anterior). Cabe señalar que las secuencias para resonancia de perfusión presentaron una disminución del volumen sanguíneo cerebral relativo y las de difusión un coeficiente de difusión aparentemente mayor en el área subcortical frontal; lo que apoya la necrosis cerebral focal por radioterapia y aleja la posibilidad de recurrencia de la enfermedad neoplásica en esa zona.[11,12] Los estudios de glucosa mediante Tomografía por Emisión de Positrones mostraron imágenes hipometabólicas en región frontal, apoyando el diagnóstico de radionecrosis y alejando la posibilidad de recurrencia de la enfermedad neoplásica *(Figura 1)*. En comité clínico formado

oncología médica, neuropsiquiatra y farmacólogo decide tratamiento inicial con: a) dexametasona 4 mgr cada 12 horas oral dado la presencia de necrosis cortical focal. b) Antipsicótico tipo neuroléptico atípico (Risperidona en dosis creciente hasta 3 mgr cada 12 horas vía oral). c) Y benzodiazepina de vida media intermedia (Clonazepam 2 mgr noche vía oral) para manejo de agitación psicomotriz nocturna.

Al mes la evaluación global del paciente no hubo efectos perjudiciales sobre presión arterial y metabolismo de la glucosa. Sin embargo continuó fumando, pero disminuyó dosis de una cajetilla de 20 cigarrillos al día a media cajetilla al día (su señora lo atribuye a que su marido está más tranquilo y con menos ansiedad).

Con respecto a las ideas deliriosas y alucinaciones visuales y auditivas se obtuvo respuesta parcial sin exacerbarse somnolencia diurna, pero no hubo mejoría en la función cognitiva y actividades funcionales.

Ante aquello, comité clínico y ético del Centro Médico Integral regido por declaración de Helsinki, sabiendo que no existe tratamiento farmacológico aprobado para el deterioro cerebral tardío asociado a radioterapia ni ningún reporte en el orbe de uso de Memantina en deterioro orgánico cerebral tardío instalado por radioterapia, decide agregar experimentalmente y tras consentimiento informado de esposa del paciente, antagonista de receptor N Metil D Aspartato (NMDA) de glutamato tipo Memantina (antagonista no competitivo del tono glutaminérgico, voltaje dependiente y de afinidad moderada). Se decide iniciar dosis de 10 mgr al día oral sin escalar dosis, dado que el paciente es fumador y la nicotina puede influir sobre el trasporte catiónico renal de la memantina, aumentando sus concentraciones plasmáticas y efectos adversos. Además, este fármaco disminuye el efecto de los neurolépticos; y una mayor dosis podría, por ende, ser perjudicial bloqueando el efecto obtenido por Risperidona sobre síntomas psicóticos.

A los 2 meses se realiza segunda reevaluación. Su esposa informó una mejoría significativa en el deterioro cognitivo, alucinaciones y trastornos del comportamiento. Además, el paciente mostró una mejoría significativa en el lenguaje y disminución de apatía, en lo informado por su esposa y también detectado por la evaluación clínica, junto con una evidente mejora en su capacidad de comunicarse verbalmente con el equipo médico. En ese momento, el paciente estaba más activo y demostró una mejoría en locomoción. En la evaluación psicométrica el Test de Minimental subió su puntuación de 13 a 20, el Test de Actividades Funcionales mejoró disminuyendo su puntuación de 30 a 20; y en el Test de Cummings también se observó beneficio disminuyendo su puntuación de 51 a 30. Se realiza prueba de bondad de ajuste utilizando estadística chi2. Con nivel de significancia Alfa=0,05 se obtiene que las mejoras en la puntuación de los test psicométricos es estadísticamente significativo con terapia inicial más Memantina en relación a estado basal; lo que no ocurrió al comparar estado basal versus terapia inicial lo que apoya la hipótesis alterna *"la Memantina tiene un efecto terapéutico beneficioso en la demencia por radioterapia"* *(Figura 2)*.

Ya trascurrido un mes de la segunda reevaluación estando en enero del año 2015, el paciente se mantiene estable sin variación de su evaluación psicométrica, siendo el fármaco bien tolerado sin presentar efectos adversos de consideración.

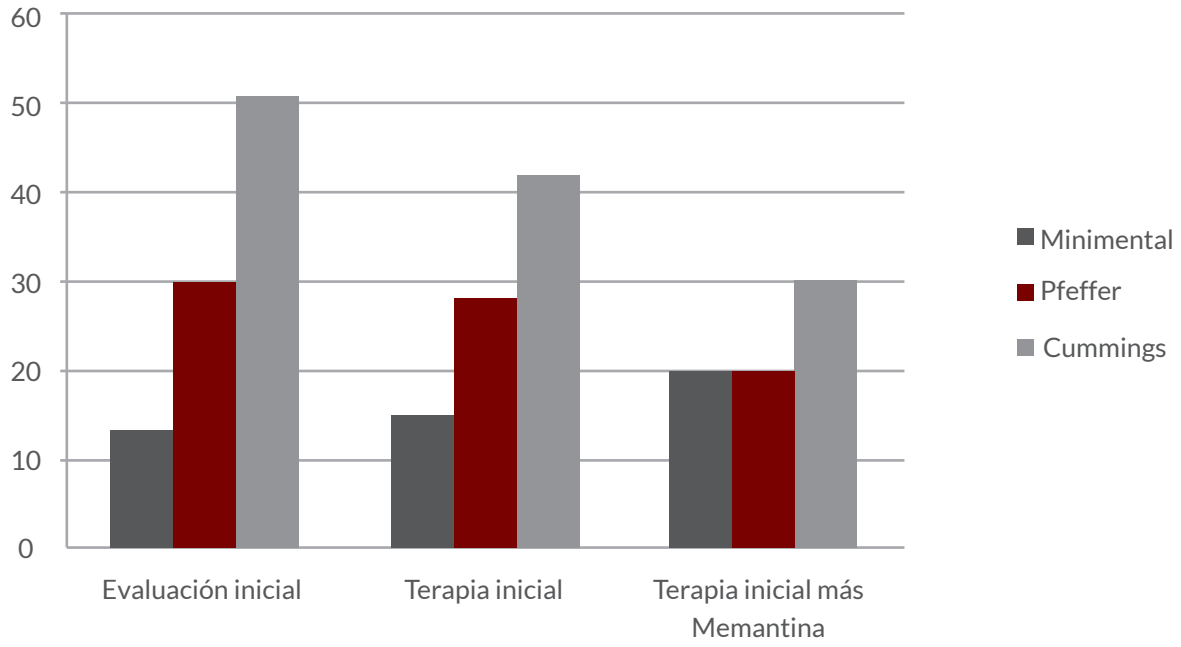


Figura 2. para grado de libertad de 2 no existe una diferencia significativa entre los test psicométricos aplicados al paciente en su evaluación inicial y al mes de tratamiento con terapia inicial (p=0,3); pero si existe una mejoría estadísticamente significativa entre la evaluación inicial y la terapia inicial más memantina con p menos de 0.05.

Discusión

Pese a que no existe un tratamiento farmacológico aprobado para tratar específicamente la demencia tardía por radioterapia y ningún reporte del uso de Memantina en deterioro cognitivo tardío por radiación, basamos esta indicación en:

a) Estudio RTOG 0614,13 randomizado, placebo-control, doble ciego, con n = 442, en donde pacientes con metástasis cerebrales tratados con cirugía o Radiocirugía y posteriormente Radioterapia Cerebral Total se randomizaron a placebo o memantina dentro de los 3 primeros días de iniciada la radioterapia hasta por 6 meses. No hubo diferencias en la Sobrevida Libre de Progresión ni Sobrevida Global, pero en el brazo con Memantina hubo un menor deterioro de las funciones ejecutivas hasta por 6 meses que duró seguimiento del estudio. Esto demuestra el beneficio en prevención primaria de complicaciones agudas y subagudas por radioterapia. Pero, se requiere un mayor tiempo de seguimiento para comprobar si la Memantina tiene efecto preventivo sobre las complicaciones neurológicas tardías en Sistema Nervioso Central por radioterapia.

b) En randomización con n = 321, la Memantina en relación a placebo en demencia vascular leve a moderada mejora la función cognitiva y el comportamiento global sin presentar mayores efectos adversos en forma significatica.14 Y dado que la demencia por radioterapia también hay deterior vascular, se extrapola que al igual que en ésta hay deterioro por neurotoxicidad, dada mayor actividad glutamatoérgica, efecto antagonizado por la memantina.

Es importante este reporte por ser la primera comunicación a nivel del orbe de la utilidad de este fármaco en deterioro cognitivo tardío por radioterapia, con las implicancias que conlleva en la calidad de vida del paciente y su entorno familiar.

Conclusiones

Este reporte muestra un efecto terapéutico beneficios, no debido al azar, de la memantina en el deterioro cognitivo tardío por radioterapia; siendo un primer paso que nos permite válidamente instar a los equipos de investigación del orbe a seguir investigando sobre el tema y realizar estudios fase 3, con n significativo, randomizados y doble ciego, para obtener mayor evidencia que confirme si es útil el uso de Memantina en el deterioro neurocognitivo tardío por radioterapia ya instalado.

Declaración de conflictos de interés
No existen potenciales conflictos de interés para ninguno de los autores, en este informe científico.

Fuentes de financiamiento
Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

Referencias

1. Cross NE, Glantz MJ. Neurologic complications of radiation therapy. Neurol Clin N AM 2003; 21: 249-277.
2. Chi D, Béhin A, Delattre JY. Neurologic complications of radiation therapy. In: Schiff D, Kesari S, Wen PY, eds. Cancer neurology in clinical practice. Neurologic complications of cancer and its treatment, 2008: 259-286.
3. De Angelis LM, Posner JB. Side Effects of radiation therapy. In: De Angelis LM, Posner JB, eds. Neurologic complications of cancer, 2009: 511-55.
4. Wong CS, Van der Kogel AJ. Mechanisms of radiation injury to the central nervous system: implications for neuroproteccion. Mol Interv 2004; 4: 273-284.
5. Kim JH, Brown SL, Jenrow KA, Ryu S. Mechanisms of radiation-induced brain toxicity and implications for future clinical trials. J Neurooncol 2008; 87: 279-286.
6. Soussain C, Ricard C, Fike JR, Mazeron JJ, Psimaras D, Delattre Y. CNS complication of radiotherapy and chemotherapy. Lancet 2009; 374: 1639-1651.
7. Meyers C, Wefel J.The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifi, ands, buts, or sensitivity. Journal of Clinic Oncology 2003; 21: 3557-3558.
8. Quiroga P, Albala C, Klaasen G. Validation of a screening test for age associated cognitive impairment in Chile. Rev. méd. Chile 2004; 132: 467-478.
9. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensiveassesment of psychopatology in dementia. Neurol 1994; 44: 2308-2314.
10. Vilalta J, Lozano M, Hernández M, Llinás J, López S, López L. Neuropsychiatric Inventory: propiedades psicométricas de su adaptación al español. Neurol 1999; 29: 9-15.
11. Giglio P, Gilbert MR. Cerebral radiation necrosis. Neurologist 2003; 9: 180-188.
12. Yang I, Huh NG, Smith ZA, Han SJ, Parsa AT. Distinguishing glioma recurrence from treatment effect after radiochemotherapy and immunotherapy. Neurosurg Clin N Am 2010; 21: 181-186.
13. Brown PD, Shook S, Laack NN, Wefel JS, Choucair A, Suh JH, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiation therapy (WBRT): first report of RTOG 0614, a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Int J radiat 2012; 84: 1-3.
14. Orgorozo JM, Rigaud AS, Stöffler A, Möbius HJ, Forette F. Efficacy and safety of Memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial. Stroke 2002; 33: 1834-1839.

Revista Mexicana de Neurociencia, 2015; 16(2): 50-57

www.revmexneuroci.com