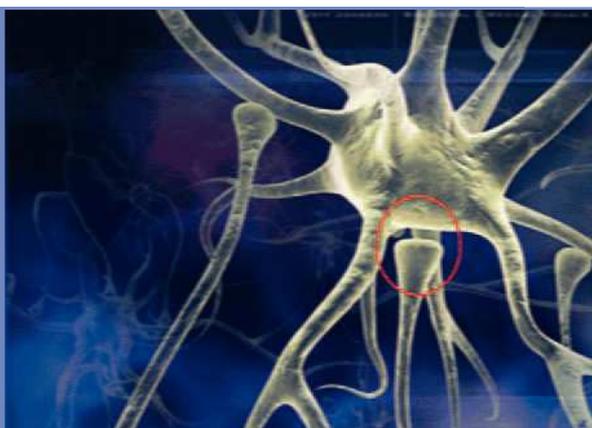


Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada

Antagonistas de los receptores del NMDA

La enfermedad de Alzheimer es un proceso neurodegenerativo que se caracteriza por el deterioro de las funciones cognitivas e intelectuales, que disminuye la memoria y la capacidad de las personas afectadas para realizar las actividades cotidianas que antes de la enfermedad desempeñaban con total normalidad. La memantina, un antagonista de los receptores del N-metil-D-aspartato (NMDA), es un fármaco de utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada y grave.



Aloís Alzheimer estudió en 1906 el cerebro de una paciente que falleció a causa de una enfermedad que comenzó con un delirio celotípico, iniciando una rápida y progresiva pérdida de memoria acompañada de alucinaciones, desorientación tempoespacial, paranoia, trastornos de la conducta y un grave trastorno del lenguaje. La muerte se produjo por septicemia debida a escaras de decúbito y neumonía.

Síntomas

En España, se calcula que 700.000 personas están diagnosticadas de enfermedad de Alzheimer y se prevé que en 2025 la enfermedad afectará a 1.200.000.

Las tres fases clave de la enfermedad se denominan leve, moderada y grave. Las personas con enfermedad de Alzheimer leve pueden, en general, vivir solas con casi total funcionalidad y pueden no ser conscientes de que presentan la enfermedad y no estar correctamente diagnos-

dos. En la fase moderada, los síntomas son más incapacitantes y los pacientes tienen dificultades para vivir sin ayuda. En la fase grave, la más avanzada de la enfermedad de Alzheimer, los pacientes ya no pueden cuidar de sí mismos.

Los síntomas de las personas con enfermedad de Alzheimer se inician con pérdida de memoria, especialmente la reciente. El paciente no recuerda dónde ha dejado las cosas, olvida recados, citas, acontecimientos, tiene despistes graves y no recuerda a las personas que acaba de conocer.

Repite las mismas cosas, hace las mismas preguntas repetidas veces y le cuesta encontrar el término adecuado para expresarse. Más adelante, comienza a presentar ideas delirantes y culpa a los familiares de esconderle o quitarle sus objetos personales.

En una fase más avanzada de la enfermedad, empieza a descuidar su aspecto y cada vez le cuesta más seguir una conversación, quedándose con frecuencia sin saber qué iba a

decir. Empieza a aislarse y abandona sus actividades habituales. Aparecen episodios de desorientación espacial que se inician en los entornos menos familiares. La percepción de la realidad se empobrece y el cuadro evoluciona hacia una demencia grave. Empiezan las dificultades para vestirse, asearse y manejar los cubiertos. Descansa mal y está afectado de hiperactividad improductiva. En alguna ocasión se orina en la cama.

Más adelante pueden aparecer crisis epilépticas, el paciente camina con lentitud con el tronco flexionado, finalmente no puede andar, la incomunicación es absoluta y fallece a causa de los procesos derivados de la enfermedad.

Riesgo y protección

Actualmente, se ha establecido un protocolo con fines diagnósticos y terapéuticos para definir el riesgo de desarrollar síntomas de Alzheimer. Se trata de un modelo matemático

informatizado que sintetiza datos de la historia familiar, genotipo y biomarcadores licuorales o plasmáticos, resultados de pruebas neuropsicológicas y de neuroimagen. A las personas expuestas voluntariamente a este test y cuyo resultado sea elevado se les puede ofrecer la posibilidad de ser los primeros candidatos en participar en ensayos clínicos con agentes preventivos del proceso que impidan que aparezca un desequilibrio entre la producción y la aclaramiento de amiloide betacerebral, que es la base biológica de la enfermedad.

La enfermedad de Alzheimer es un grave problema de salud pública y es una de las enfermedades más relevantes del mundo occidental en el siglo XXI. Es la tercera causa de mortalidad entre adultos mayores de 65 años en los países desarrollados, después de las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, y su incidencia y los costes económicos de su prevención y tratamiento aumentan con el crecimiento de las expectativas de vida media.

La edad es el factor de riesgo más importante. Se ha descrito la existencia de un aumento exponencial de las cifras de incidencia y prevalencia con la edad. La incidencia entre los 60-70 años es de un caso por año por cada 1.000 personas; entre 70-80, un caso por año de cada 100, y entre 80-90, un caso por año de cada 10.

La prevalencia es mayor en las mujeres que en los varones, quizá debido a la pérdida de estrógenos con la edad, aunque no hay pruebas concluyentes al respecto.

La enfermedad de Alzheimer puede estar condicionada por factores ambientales que actúan durante la infancia e incluso en el momento de la concepción. Vivir en un medio rural hasta la adolescencia parece proteger de la enfermedad, por causas que se desconocen. La incidencia geográfica es más alta en los países del noroeste de Europa que en los del sur.

La personalidad premórbida predice su curso sintomático conductual y psicológico. Hay familiares de pacientes que aseguran que la enfermedad de Alzheimer ya estaba presente en la manera de ser del paciente muchos años antes de su aparición.

No hay pruebas claras respecto a la influencia del estrés o acontecimientos vitales adversos que predispongán a la enfermedad.

Hay consenso general en relacionar una historia de depresión anterior que requirió medicación con el ulterior desarrollo de la enfermedad de Alzheimer.

La historia familiar, entendida como la constatación de un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en al menos un familiar de primer grado, es un factor de riesgo importante. Se ha demostrado una marcada asociación entre la enfermedad de Alzheimer y el estatus del gen *APOE e4* positivo.

Hay disparidad de criterios respecto a la influencia sobre la enfermedad vascular y la hipertensión arterial, pero hay unanimidad respecto a considerar que las estatinas tienen una función protectora.

El ser fumador o haberlo sido multiplica por 5 el riesgo de presentar enfermedad de Alzheimer. El uso moderado de vino tinto reduce el riesgo de que aparezca la enfer-

medad debido a sus propiedades antioxidantes.

La influencia de la dieta sobre la enfermedad de Alzheimer no ha sido estudiada a fondo, aunque se aconseja que el agua potable sea muy baja en aluminio. Se considera beneficioso el consumo de vitamina E, manzanas, fresas, zanahorias, frutos cítricos, brócoli, coliflor, frutos secos, ajo, cebolla, verduras, uva, tomates, calabazas y demás alimentos antioxidantes.

Tratamiento

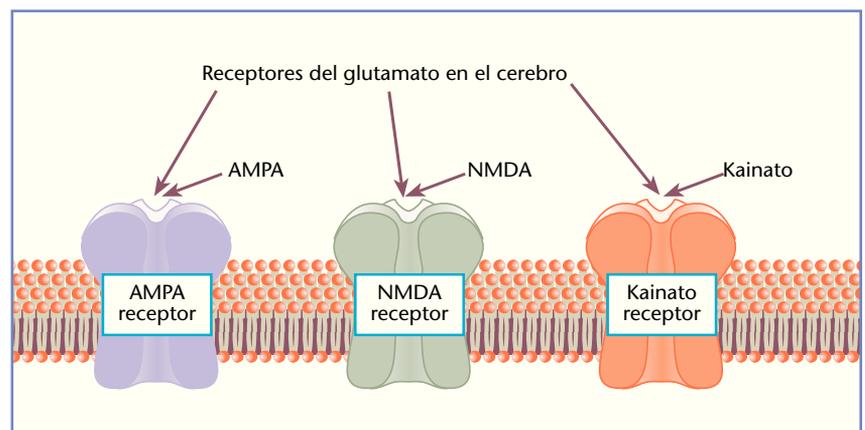
Acetilcolinesterasa

La función de la acetilcolinesterasa (AChE) es la hidrólisis rápida del neurotransmisor Ach en las sinapsis colinérgicas. La reacción de hidrólisis se procede por ataque nucleófilo al grupo carbonilo, acilación de la enzima y liberación de Ch. Posteriormente se hidroliza la enzima acilada, que da ácido acético, para regenerarse la enzima.

Los inhibidores que actúan sobre el centro activo de la enzima impiden la unión de una molécula de sustrato o su hidrólisis. Hay cuatro categorías: seudoirreversibles, irreversibles, análogos de estados de transición y reversibles.

El prototipo de los inhibidores seudoirreversibles es la fisostigmina, que fue el primer inhibidor de la AChE clínicamente estudiado para el

Receptores del glutamato en el cerebro



tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. A partir de la fisostigmina se han desarrollado una gran cantidad de moléculas relacionadas: los carbamatos de segunda generación (eptastigmina, quilostigmina y rivastigmina) y los de tercera generación (fenserina y tolserina).

Entre los inhibidores reversibles destacan las tacrinas y sus análogos (velnacrina, suronacrina, 7-metoxitacrina y amiridina), las N-bencilpiperidinas y los alcaloides (galantamina y huperzina A).

A pesar de los avances en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, no se han trasladado a la práctica clínica las expectativas de los avances farmacológicos. La hipótesis colinérgica ha mejorado la calidad de vida del paciente y su capacidad intelectual en cortos espacios de tiempo (6-12 meses) y ha disminuido los efectos colaterales, pero los beneficios son modestos y suelen ir acompañados de efectos secundarios frecuentes.

El tratamiento combinado parece ser la mejor solución. La acción combinada de agentes colinérgicos y monoaminérgicos puede ser muy eficiente, ya que es capaz de restaurar aspectos de las funciones cognitivas a nivel cortical.

Glutamato

Estudios recientes indican que la demencia cortical con disfunción neuronal puede derivarse en parte de la excitotoxicidad causada por valores de glutamato elevados de forma constante o por el aumento de los valores de la sensibilidad al glutamato, lo que da lugar a un incremento del flujo de calcio que llega a las neuronas, al deterioro de la homeostasis neuronal y a la neuro-

Enfermos del Alzheimer infradiagnósticos e infratratados en Estados Unidos (2004)



degeneración. El glutamato es el principal aminoácido excitador (AAE) neurotransmisor de las neuronas corticales y del hipocampo.

Uno de los receptores más importantes de los AAE activado por el glutamato es el receptor NMDA, que se ha comprobado que interviene en la potenciación a largo plazo (LTP). Se cree que la LTP es el principal mecanismo neuronal responsable del aprendizaje y la memoria.

Se consideran eficaces los tratamientos capaces de estabilizar o retrasar la progresión de los síntomas de la enfermedad. Los fármacos disponibles atenúan los síntomas de la enfermedad leve o moderada, pero tienen resultados muy pobres en su fase más avanzada.

Memantina

Este fármaco es el primero de una nueva clase terapéutica, los antagonistas de los receptores NMDA para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Alzheimer de mo-

derada a grave. Su mecanismo de acción restablece la transmisión neuronal glutamatérgica y evita los efectos excitotóxicos producidos por los valores tónicos patológicamente elevados de glutamato sináptico, que pueden dar lugar a una disfunción neuronal.

El objetivo del tratamiento con memantina es retrasar la progresión de los síntomas de la enfermedad de Alzheimer para mejorar la calidad de vida del paciente e impedir su deterioro. También supone un apoyo para los cuidadores al ayudar al paciente a valerse por sí mismo.

En 2006 se ha ampliado la indicación de la memantina, que estaba aprobada tan sólo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer grave. Con la ampliación de la indicación terapéutica, los médicos españoles pueden prescribir memantina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave. La ampliación de la indicación supone una importante alternativa terapéutica que beneficiará a los pacientes en fase moderada. Esta fase se da cuando los síntomas de la enfermedad comienzan a ser más evidentes. Asimismo, el tratamiento con memantina desde la fase moderada implica no tener que ir cambiando de medicamento fase tras fase, lo que hasta el momento era obligado. ■

Con la ampliación de la indicación terapéutica, los médicos españoles pueden prescribir memantina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave