

Farmacodivulgación

Tratamientos para la enfermedad de Alzheimer*

Más del 33 % de las mujeres y el 20 % de los hombres de 65 años de edad o más desarrollan demencia durante la vida. Con el envejecimiento de la población estadounidense, se espera que se cuadruplique en los próximos 50 años la cantidad de individuos con la enfermedad de Alzheimer (EA). Dicha enfermedad y otros tipos de demencia colocan un enorme peso financiero sobre el sistema de salud con costos anuales de tratamiento que se aproximan a los 100 mil millones anuales. Muchos pacientes y sus familias se sienten frustrados por la falta de un tratamiento efectivo para esta enfermedad.

Intervenciones no farmacológicas

Los estudios observacionales han indicado que el permanecer activo desde el punto de vista cognoscitivo puede prevenir los síntomas de la EA. Estos estudios no prueban que la actividad cognoscitiva proteja contra el desarrollo de la demencia, pero la falta de participación en actividades de conocimiento puede constituir un temprano indicador de declive cognoscitivo. No es probable que se realicen pruebas aleatorizadas prospectivas en esta esfera, pero es prudente que se alienten a los pacientes de edad a que se involucren en actividades de ocio que requieran de aspectos cognoscitivos.

Para aquellos pacientes que hayan desarrollado ya demencia, existe interés por la sicoterapia orientada a las emociones como la terapia de reminiscencias que implica traer a la memoria los hechos acaecidos en la vida de una persona. Se exhorta a los pacientes a que recuerden cosas de su familia, lejanos recuerdos, transiciones, trabajos anteriores y otros recuerdos significativos. Se han realizado 2 pruebas controladas aleatorizadas con la terapia de reminiscencias. Ninguna de ellas reportó mejoras significativas en los resultados cognoscitivos o de conducta, aunque hubo tendencias hacia el mejoramiento en el grupo de intervención. La terapia de reminiscencias puede aportar beneficios subjetivos que refuercen la atención a los pacientes dementes.

Intervenciones farmacológicas

Ginkgo biloba

Se ha promovido el extracto de las hojas del árbol Ginkgo biloba, dadas sus cualidades colinérgicas, neuroprotectoras y antioxidantes para el reforzamiento de la memoria. El primer estudio clínico hecho en Estados Unidos sobre el extracto de Ginkgo biloba para la demencia demostró una leve mejoría en las pruebas cognoscitivas formales además de un ligero mejoramiento del carácter y la conducta social del individuo. Sin embargo, hubo una tasa de abandono del 60 % en este estudio y no existieron efectos

sobre la valoración a ciegas de los médicos. Un metaanálisis de 1998 que revisó 50 estudios, aunque solo cuatro eran metodológicamente sólidos, llegó a la conclusión de que el extracto de Ginkgo biloba tenía un efecto pequeño pero significativo en la función cognoscitiva. Desde entonces se han producido 2 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) con el árbol Ginkgo biloba. El primero fue un intento por ver si beneficiaba a los individuos con demencia leve a moderada y el segundo, para investigar si mejoraba la memoria de los individuos no dementes. Ninguno de los estudios demostró beneficios dentro del dominio neurofisiológico, ni en ningún subgrupo de pacientes. Hay una mayor incidencia de complicaciones por sangramiento entre pacientes que toman Ginkgo biloba, aunque se desconoce si esto se debe a cualidades antiplaquetarias o a interacciones con otros medicamentos. También es altamente variable la calidad farmacéutica de los diversos preparados de este extracto. Sobre la base de los datos provenientes de varios ECAs, no se recomienda el Ginkgo biloba ni para el reforzamiento de la memoria ni el tratamiento de la demencia.

Terapia con estrógenos

Existe una razón neurobiológica para el efecto protector de los estrógenos sobre el riesgo de padecer demencia. El hipocampo, que interviene en la memoria verbal, es rico en receptores de estrógeno y se ha sugerido que los estrógenos tienen efectos antioxidantes y antiamiloidogénicos y que estimulan a los neurotransmisores involucrados en el conocimiento. Varios estudios epidemiológicos extensos y pequeños ECAs acerca del efecto del estrógeno en el conocimiento indicaron resultados combinados. Recientes ECAs más amplios demostraron que la sustitución de estrógenos no mostraba ningún beneficio significativo en mujeres posmenopaúsicas diagnosticadas con EA leve a moderada.

Asimismo se ha manifestado un interés por ver si el modulador sintético del receptor de estrógeno, raloxifeno, produce efectos cognoscitivos beneficiosos, pero ECAs de buena calidad indican que ni la terapia de sustitución de estrógenos (sola o en combinación) ni el raloxifeno resultan eficaces para el tratamiento o la prevención de la EA.

Colesterol y estatinas

Resulta interesantísima la asociación entre el metabolismo del colesterol y la EA. El alelo $\epsilon 4$ de la apolipoproteína E (APOE), que participa en el metabolismo del colesterol, es un factor de riesgo genético para la aparición tardía de la EA. En el sistema nervioso central, la APOE promueve la formación de amiloides insolubles y puede modificar la aparición de los nudos neurofibrilares. Cuando se reduce el colesterol neuronal en los animales de experimentación, se reduce la síntesis del péptido beta-amiloide. Al parecer es biológicamente plausible que la reducción del colesterol en suero puede afectar el desarrollo de la EA. Los estudios de observación han reportado que el uso de estatinas se asocia con una menor incidencia de la EA. Actualmente no existen ECAs que confirmen la hipótesis de que las estatinas protegen contra la EA.

Medicamentos antiinflamatorios no esteroides

Se ha hablado de los mecanismos antiinflamatorios como importantes mediadores en la patogénesis de la EA. La activación de la cascada de complementos, la presencia de microglías reactivas y numerosas proteínas asociadas con el sistema inmunológico se han determinado en los cerebros de los individuos afectados. Varios estudios observacionales indican que el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos postergó o redujo la ocurrencia de la EA, mientras otros no han mostrado efecto alguno. Se han realizado varios ensayos prospectivos controlados aleatorizados en un intento por comprobar si hay relación entre el uso de antiinflamatorios no esteroideos y la EA. Sobre la base de los datos provenientes de los ECAs, no hay suficientes evidencias para recomendar estos antiinflamatorios para la prevención de la EA.

Antioxidantes

El estrés oxidativo suele desempeñar una función en los cambios neuronales degenerativos que ocurren en la EA. Esta hipótesis ha llevado a diversas investigaciones sobre antioxidantes y EA. Los estudios no experimentales han mostrado resultados contradictorios. Existe un solo ensayo controlado aleatorizado bien diseñado que utilizó los suplementos vitamínicos en pacientes con EA moderada. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con vitamina E y el de placebo, pero el proceso de aleatorización no fue bueno y el grupo del placebo tuvo mayores puntuaciones iniciales a cuenta del estado mental mínimo que el grupo con vitamina E (13,3 y 11,3, respectivamente). Al ajustarse los resultados para estas diferencias, el grupo en tratamiento obtuvo un beneficio significativo en términos de tiempo transcurrido hasta alcanzar el punto final primario (440 vs 670 días). El beneficio neto de este estudio fue relativamente pequeño y no queda claro si estos resultados pueden generalizarse o no para prevenir o tratar la demencia en sus etapas tempranas. Basado en este solo ECA y el hecho de que la terapia con antioxidantes es por lo general segura y bien tolerada, algunos médicos generales han añadido una alta dosis de suplementos de vitamina E a sus regímenes de tratamiento de la EA. Se precisa de otros estudios en esta esfera.

Inhibidores de colinesterasa

Se han producido claras demostraciones de que las neuronas colinérgicas disminuyen en áreas críticas del cerebro de los pacientes con EA. Aunque el déficit de acetilcolina desempeña una función en la EA, se reconoce cada vez más que esto ocurre dentro de un medio complejo de cambios en los neurotransmisores del cerebro de los enfermos. Al inhibirse la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas presinápticas, los inhibidores de la colinesterasa aumentan la cantidad de acetilcolina disponible para la neurotransmisión. Las recientes evidencias indican que el tratamiento a largo plazo con inhibidores de colinesterasa no solo mejora el conocimiento y la conducta, sino que puede influir en la función neuronal y en la supervivencia.

Existen 4 inhibidores de colinesterasa aprobados por la Agencia de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos para el tratamiento de la EA: tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina. La tacrina fue el primer inhibidor de colinesterasa que mostró resultados positivos en el conocimiento mejorado de los pacientes con EA tratados. El uso de la tacrina se asocia con hepatotoxicidad y con interacciones medicamentosas clínicamente significativas, y debido a la disponibilidad de otros inhibidores con

mejores perfiles de efectos secundarios y menos interacciones medicamentosas, la tacrina se utiliza poco hoy día. Los ECAs con placebo que se han realizado con donepezilo, rivastigmina y galantamina demostraron que estos fármacos tienen respuestas clínicamente significativas en pacientes con EA. Las medidas de los resultados que muestran beneficios con la terapia a base de inhibidores de colinesterasa comprenden conocimiento (medido según la subescala cognoscitiva de la Escala de Valoraciones de la Enfermedad de Alzheimer y el Examen del Estado Mental Mínimo), impresión de cambios basada en la entrevista del clínico, actividades de la vida diaria, discapacidad, calidad de vida y colocación en hogares de ancianos. La magnitud de la respuesta parece ser la estabilización o el retardo de la progresión de la enfermedad que es equivalente a 6 meses de declive cognoscitivo. Si bien la mayoría de estos estudios son a corto plazo, hay diversos estudios que demuestran la durabilidad de la respuesta por 1 ó 2 años. Se ha revelado que el donepezilo es efectivo en EA moderada a severa y mejora los síntomas neurosiquiátricos, pero un reciente ECA hecho en Gran Bretaña llegó a la conclusión de que el tratamiento de la EA leve a moderada con donepezilo no era ni eficaz ni rentable, aunque este estudio tuvo serias deficiencias que cuestionan la validez de estas conclusiones.

Donepezilo, rivastigmina, y galantamina tienen el mismo mecanismo de acción que inhibe la colinesterasa para permitir que haya más acetilcolina en la fisura sináptica, pero hay diferencias entre los 3 medicamentos y no se han realizado ensayos aleatorizados a doble ciegas que los comparen entre sí. Recientemente se publicaron 2 estudios abiertos. El primero no mostró ninguna diferencia en cuanto a la eficacia entre el donepezilo y la rivastigmina, mientras que el segundo indicó que los pacientes en régimen de donepezilo se comportaron mejor en las pruebas cognoscitivas y en el funcionamiento de las actividades diarias que los pacientes sometidos a galantamina. Si bien los resultados de estos estudios son sugerentes, es necesario realizar estudios a doble ciegas antes de llegar a la conclusión de que un inhibidor de colinesterasa es superior al otro.

Donepezilo, rivastigmina y galantamina comparten efectos secundarios colinérgicos comunes, entre los que se encuentran las náuseas, los vómitos, las diarreas, la anorexia y el dolor abdominal, pero los pacientes tienden a desarrollar tolerancia a estos síntomas gastrointestinales.

Debido a que los inhibidores de colinesterasa aumentan la acetilcolina y pueden incrementar el tono parasimpático, estos medicamentos deben usarse con cuidado en pacientes con broncoespasmo, úlcera péptica activa, bradicardia o trastornos de la conducción cardíaca. Además, debe tenerse cuidado si los pacientes que los toman sufren operaciones con anestesia general, ya que estos medicamentos pueden prolongar los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares.

Memantina

Existen cada día más indicios de que los trastornos en la neurotransmisión glutaminérgica contribuyen a la patogénesis y al déficit cognoscitivo en la EA. La glutamina es un neurotransmisor excitador que activa al receptor de N-metil-d-aspartato. Se piensa que la transmisión glutaminérgica sea importante en el aprendizaje y la memoria, pero al parecer la sobreestimulación glutaminérgica es tóxica para las neuronas. Basado en esta teoría, se ha probado en el tratamiento de la EA la memantina, un antagonista del receptor de N-metil-d-aspartato. Se han hecho 3 ensayos aleatorizados controlados por placebo que

han demostrado que la memantina es moderadamente efectiva en el retardo del avance de la enfermedad.

No se ha probado todavía si la memantina es o no efectiva mezclada con inhibidores de colinesterasa, pero están en preparación ensayos clínicos que tratarán este tema. La memantina es bien tolerada, con un perfil de efectos secundarios similar a un placebo.

Los efectos beneficiosos vistos con la memantina reflejan un declive más lento de los pacientes tratados en lugar de un mejoramiento real, lo que a veces se observa en pacientes tratados con inhibidores de colinesterasa. Luego entonces los inhibidores de colinesterasa siguen siendo la opción de tratamiento para pacientes con EA, aunque la memantina puede ser un adjunto útil en la fase tardía de la enfermedad. Existen limitados datos sobre el uso de la memantina en etapas tempranas de la EA y no se recomienda en estos pacientes.

Terapia combinada

Como los efectos beneficiosos de los inhibidores de colinesterasa son modestos, se ha despertado el interés por ver si la combinación de terapias puede tener efectos adicionales o incluso sinérgicos en el tratamiento de la EA. El añadir memantina al donepezilo en etapas tardías de la enfermedad tiene sus beneficios. Por desgracia, añadir vitamina E o terapia de sustitución hormonal a la terapia con inhibidores de colinesterasas no ha resultado en un beneficio adicional por encima de los beneficios de la monoterapia.

Conclusiones

La incidencia y la prevalencia de la EA aumentarán sustancialmente en el futuro. Los efectos de un tratamiento, aunque sean modestos, pueden tener un impacto significativo sobre la calidad de vida de estos pacientes, sus cuidadores, sus familias y la sociedad en general. No hay suficientes evidencias para recomendar como tratamiento al Ginkgo biloba, los estrógenos, las estatinas o los antiinflamatorios no esteroideos. Un solo ensayo aleatorizado controlado apoya el uso de una alta dosis de vitamina E complementaria en el tratamiento de la EA. Hay buenos indicios de que los inhibidores de colinesterasa y la memantina son medianamente efectivos para tratar la enfermedad. Al parecer los inhibidores de colinesterasa son efectivos en todo el espectro de la enfermedad mientras que la memantina, sola o en combinación con los mencionados inhibidores, es eficaz en las etapas tardías. No hay pruebas que indiquen una superioridad clara de un inhibidor de colinesterasa sobre otro.

*Darryl Potyk. *Treatments for Alzheimer Disease*. *South Med J*. 2005;98(6):628-35. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/507361>

Traducción: Lic. Mayda Jiménez Lafranqui
Reseña: Lic. Manuel Cué Brugueras