

Medicamentos Utilizados en el Tratamiento de la Demencia de Alzheimer

Hernán Martínez Glattli

La demencia es un trastorno adquirido que se caracteriza por presentar un deterioro cognitivo y conductual (o ambos), lo suficientemente significativo como para afectar la esfera funcional del individuo.

Entonces, la demencia presenta alteraciones en los niveles **cognitivo**, **conductual** y **funcional**. Lo **cognitivo** es la habilidad de la persona para manejar sus propios conocimientos; lo **conductual** es todo aquello que muestre una conducta, como puede ser la irritabilidad, la excitación, el vagabundeo, la inhibición, la desinhibición, la perplejidad, las alteraciones del estado de ánimo (por ejemplo las conductas depresivas), los síntomas de psicosis (como las alucinaciones o los delirios), la apatía, etc.; y los **trastornos funcionales** se pueden pensar separadamente como actividades instrumentales (la capacidad para manejarse de manera autónoma en su ambiente, como por ejemplo viajar en los medios de transporte, utilizar su dinero u ocuparse de su casa de manera adecuada, cocinar,

etc.), y las actividades básicas de la vida diaria (como la posibilidad de cuidarse a sí mismo y su independencia para movilizarse, para asearse, para vestirse, para alimentarse y para manejar sus esfínteres).

Hay distintos tipos de demencias. Nosotros vamos a ver sintéticamente algunas de las características de la demencia de Alzheimer.

La enfermedad de Alzheimer es una demencia cortical, degenerativa donde, entre otras alteraciones, hay una disminución de los niveles funcionantes de acetilcolina. Esta demencia debuta con alteraciones de la **memoria reciente episódica** (es la memoria que nos permite recordar los episodios de la vida, como podría ser el recuerdo de qué hicimos hoy por la tarde; por ejemplo, evoco que fuimos al cine). Y aunque tratemos de ayudar a la persona a recordar qué hizo, ai tiene Alzheimer no lo va a poder traer a la memoria.

También se altera tempranamente la **memoria de trabajo**: Esta parte de la memoria permite mantener en funciona-

miento una cantidad de información activa, ("on line") que es necesaria para llevar a cabo de manera adecuada alguna conducta inmediata. Tiene que tener presente el propósito de la acción (hacia dónde se la dirige) y la información que le sirva para orientarse en la situación actual, en lo que acaba de pasar y en lo que pasará en lo inmediato. Si no tiene estos datos no puede saber cuál fue y cuál es su conducta o si debe o no corregirla. Por ejemplo pensemos en un alumno que tiene que escribir lo que está escuchando del profesor mientras el profesor sigue hablando, o una persona a la que le dictan un número de

teléfono y debe después marcarlo.

Más tardíamente se alteran otras memorias (la memoria remota), el lenguaje y empiezan a faltarle palabras para nombrar a personas y objetos. También disminuye la fluencia del lenguaje. Y puede llegar a tener mutismo. Tiene dificultades para reconocer objetos (agnosia) y apraxias. Pueden tener también incontinencia afectiva.

También tienen desorientación temporal, espacial y auto-psíquica. Con el tiempo pierden la capacidad de controlar los esfínteres. Pierden la autocrítica y no se ven a sí mismos deteriorados (tienen alterado el juicio).

Drogas que están aprobadas para el tratamiento de la demencia de Alzheimer

En los Estados Unidos existe un órgano de regulación de los medicamentos que se llama FDA (Food and Drugs Administration) que aprueba los usos de los distintos fármacos. En la Argentina el organismo que interviene en estas cuestiones es el ANMAT

(Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica). Tanto para la FDA como para el ANMAT, las únicas drogas que están aprobadas para el tratamiento de la demencia de Alzheimer son las siguientes:

1. Inhibidores de la enzima acetil-colinesterasa

Los fármacos Anticolinestésicos son moléculas que impiden que actúe la enzima acetilcolinesterasa. Esta enzima tiene como función la de destruir a la Acetilcolina una vez que esta es liberada en el espacio sináptico para que ejerza su acción. Lo que se busca es que aumente la Acetilcolina a nivel del sistema nervioso central y que permanezca más tiempo produciendo su acción sobre los receptores de la célula post sináptica.

Estas drogas se utilizan en estadios leves a moderados de la enfermedad de Alzheimer.

1. ***Donepezilo***
2. ***Rivastigmina***
3. ***Galantamina***

1. **Donepezilo:**

Es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa.

Mejora las funciones cognitivas y la capacidad de realizar actividades diarias.

Tiene una vida media larga. Se toma una sola vez por día.

Es relativamente selectiva para la acetilcolinesterasa central (SNC), aunque también produce efectos sobre la acetilcolinesterasa periférica.

Sus efectos adversos son principalmente producidos por la acción anticolinestésica periférica (aumento de la acetilcolina periférica). En general son leves:

- Náuseas y vómitos
- Diarreas
- Disminución del apetito
- Gastralgias (dolor en estómago)
- Insomnio
- Calambres musculares
- Fatiga
- Raros: bradicardia, síncope, broncoespasmo, convulsiones.

No es Hepatotóxico (esta aclaración se debe a que la Tacrina sí lo era y se suspendió su uso).

2. **Rivastigmina**

Es una droga inhibidora de la acetilcolinesterasa central e inhibe poco a la intestinal. Su acción principal es sobre la corteza cerebral y sobre el hipocampo. Hay que tomarlo dos veces por día.

Tiene una vida media de 1 hora, con lo que no se produce acumulación de la droga, y una duración de acción mucho más prolongada: 10 horas. Esta diferencia está dada porque cuando la molécula se une a la enzima, esta la secciona en dos.

Se libera una parte (que se elimina rápidamente a través del riñón) y otra se queda unida a la enzima acetilcolinesterasa y le inhibe la función por 10 horas.

Tiene baja unión a proteínas plasmáticas (40%), lo que hace que tenga a este nivel baja interacción con otras drogas. Y su metabolismo principal es por la acetilcolinesterasa en la biofase, en el espacio sináptico. Como muy poca cantidad de la Rivastigmina se metaboliza por el Citocromo P450, en el hígado, tiene, también en este paso pocas interacción con otros medicamentos.

Su eliminación es renal.

Efectos adversos: en general son leves, y para evitarlos o minimizarlos se puede comenzar con una dosis baja:

- Náuseas y vómitos
- Diarreas
- Anorexia
- Cefaleas
- Fatiga
- Mareos
- Temblor
- Agitación
- Insomnio

Tampoco es hepatotóxico.

Cuando uno indica esta medicación, hay que comenzar por una dosis baja y esperar unas 2 semanas para ver si hay efectos adversos. A los 3 meses vamos a poder evaluar si tiene o

no una mejora cognitiva. Y a los 6 meses veremos si hay cambios en la actividad diaria habitual del paciente como indicador de cambios globales en la enfermedad.

Si se suspende la medicación y el paciente empeora, hay que volver a comenzar con el tratamiento.

Hay que tener precauciones con pacientes que tengan úlcera gastroduodenal, bradicardia o hipotensión arterial, porque pueden empeorar.

3. Galantamina

Es una molécula inhibidora reversible de la enzima acetilcolinesterasa, con lo cual aumenta la concentración de acetilcolina. Además es moduladora alostérica positiva sobre los receptores nicotínicos pre-sinápticos, que aumentan la liberación de acetilcolina, de glutamato, de monoaminas y de GABA.

Tiene pocos y leves efectos adversos:

- Náuseas y vómitos
- Diarreas
- Anorexia
- Temblor

Su administración es oral (dos veces por día). Tiene baja unión a proteínas plasmáticas (18%). Una vida media de 7 horas. El metabolismo es a

través de los citocromos P450 3A4 y 2D6, pero no los inhibe.

Se excreta por el riñón.

2. Antagonistas del N-Metil-D-Aspartato (NMDA)

Memantine

Es un Antagonista no competitivo del receptor glutamatergico NMDA. Al bloquear el Receptor NMDA disminuye el ingreso de calcio a la neurona y disminuye la excito-toxicidad por glutamato.

Su uso es en estadios moderados a graves de la enfermedad de Alzheimer, donde muestra una mejoría cognitiva y conductual.

Es una medicación que suele ser bien tolerada por los pacientes. Tiene pocos efectos adversos, pero puede presentar vómitos, inquietud, alucinaciones, confusión, vértigo, cefaleas y fatiga.

Su farmacocinética nos muestra que presenta buena absorción por vía oral. Se une poco a proteínas plasmáticas, y tiene una vida media prolongada (80hs) y una buena biodisponibilidad. No se metaboliza en el hígado y su eliminación es a través del riñón (por secreción tubular).

El resto de las medicaciones no tienen estudios que avalen su uso en la demencia de Alzheimer o no tienen efectos beneficiosos que justifiquen su uso.

Otro dato importante es que estas drogas están aprobadas sólo para tratar la demencia de la enfermedad de Alzheimer. No hay drogas aprobadas para tratar las demencias que no sean la de Alzheimer.

BIBLIOGRAFÍA

1. TRATADO DE PSIQUIATRÍA. MARCHANT,N; MONCHABLÓN ESPINOZA,A. CAP 62: LAS DEMENCIAS. 2006.
 2. PSICONEUROFARMACOLOGÍA CLÍNICA Y SUS BASES NEUROCIÉNTICAS. 3^{ERA} EDICIÓN. ZIEHER,LM. 2003
 3. PSICOFÁRMACOS EN GERIATRÍA. MOIZESZOWICZ,J; MONCZOR,M. 2001.
 4. PSICOFARMACOLOGÍA PSICODINÁMICA IV. MOIZESZOWICZ,J. CAP.16: PSICOFARMACOLOGÍA GERIÁTRICA. 1998
-