

## medicamentos contra la enfermedad de alzheimer

### D

Desde que se estableció claramente que, pese a la alta prevalencia, la enfermedad de Alzheimer no es una consecuencia inevitable de la vejez, dicha patología ha sido objeto de intensa atención científica y social. Sin embargo, se estima que el 20% de las personas mayores de 80 años son afectados por esta enfermedad. La incidencia anual aumenta aproximadamente en un 1% con la edad, entre los 65 y 75 años, y en más del 8% a partir de los 85 años.

Aunque la etiología de la enfermedad de Alzheimer sigue aún sin estar completamente precisada, hay una amplia documentación acerca de los cambios neuropatológicos que la caracterizan. De ellos, probablemente el más importante es la degeneración progresiva de grupos específicos de neuronas, especialmente prominente en las neuronas colinérgicas y muy particularmente aquellas localizadas en la zona del hipocampo.

Las alteraciones patológicas descritas es lo que ha conducido a la llamada "hipótesis del déficit colinérgico" de la enfermedad de Alzheimer. De acuerdo con esta hipótesis, la pérdida de grandes cantidades de neuronas colinérgicas resulta determinante en lo que se refiere a las dificultades de aprendizaje, en la disfunción de la memoria y en otros déficits neurológicos observados en los pacientes.

La investigación científica está condicionada todavía por tres importantes limitaciones: el desconocimiento de la etiología, las dificultades de diagnóstico y la falta de criterios bien definidos de eficacia terapéutica. A pesar de lo cual se está produciendo avances que justifican que abramos un grupo específico para recoger los medicamentos anti-Alzheimer.

El tratamiento de la enfermedad de Alzheimer sigue tres líneas que no son en absoluto incompatibles entre sí:

1. Potenciar las facultades cognitivas que le restan al paciente.
2. Retrasar la progresión de la enfermedad
3. Controlar la disfunción emocional.

### Potenciación de las facultades cognitivas del paciente

La línea de potenciar las facultades cognitivas dio como primer resultado clínicamente útil la **tacrina**. Es un inhibidor de la *acetilcolinesterasa*, y por tanto es consecuencia directa de la *hipótesis colinérgica*. Sin embargo, la hepatotoxicidad de la tacrina es una complicación importante y obligaba a la realización periódica y frecuente de pruebas bioquímicas hepáticas, motivo por el cual fue retirada de España a finales de 1998.

Los otros inhibidores de la *acetilcolinesterasa* comercializados en nuestro país son **donepezilo** y **rivastigmina**. Ofrecen algunas ventajas sobre la tacrina, como es la ausencia de hepatotoxicidad, un efecto anticolinesterásico central mucho más selectivo (menor incidencia de efectos colinérgicos periféricos), una farmacocinética más favorable, con semividas de eliminación mayores, que permite una (donepezilo) o dos administraciones diarias (rivastigmina) y ausencia de interacciones con los alimentos (mayor facilidad para la administración oral). Rivastigmina no interacciona con otros fármacos, en tanto que donepezilo sí (cimetidina, teofilina).

La eficacia clínica obtenida con estos fármacos es muy moderada. Y es poco probable que los

anticolinesterásicos lleguen a ser más que una medida paliativa de valor limitado, útiles sobre todo en el tratamiento de las fases iniciales de la enfermedad. A nivel clínico, sólo influyen levemente en el deterioro cognitivo, y no en el funcional ni en el emocional. Esto es reflejo de la realidad bioquímica de que el déficit colinérgico va seguido de déficit de otros neurotransmisores, aparte de la destrucción neuronal y del depósito de proteínas anormales.

### **Retrasar la progresión de la enfermedad**

Por todo lo anteriormente comentado, las estrategias orientadas a *retrasar la progresión de la enfermedad* tienen bastante sentido, sobre todo porque, dada la edad de los pacientes, se puede obtener un resultado importante con modificaciones relativamente modestas de la historia natural del proceso. El problema es que se ha avanzado muy poco por este camino. La selección de fármacos es necesariamente empírica dado el desconocimiento de la etiología.

Los únicos medicamentos que han completado ensayos son los *agentes antioxidantes* **vitamina E y selegilina**. Los resultados son prometedores pero no son concluyentes, debido a deficiencias metodológicas del ensayo.

El uso de **antiinflamatorios no esteroídicos** (grupo M01) en la enfermedad de Alzheimer se basa en la observación de que los pacientes con artritis severa presentan una baja incidencia de enfermedad Alzheimer. Otro tanto fue observado en los pacientes afectados por lepra. En ambos casos, el tratamiento se basa en la utilización de dosis elevadas de antiinflamatorios no esteroídicos, durante períodos prolongados. Además, los investigadores descubrieron que la inflamación en el tejido cerebral parece representar un papel importante en el desarrollo de los nódulos neurofibrilares y en las placas neuríticas de  $\beta$ -amiloide.

Varios estudios han comprobado la eficacia preventiva de los antiinflamatorios no esteroídicos en pacientes con formas leves de Alzheimer. No sólo se reduce el riesgo de contraer la enfermedad (entre un 30% y un 60% con tratamientos de al menos dos años), sino que incluso se puede frenar el deterioro cognitivo de los pacientes.

Sin embargo, los efectos adversos asociados al tratamiento de larga duración con los fármacos antiinflamatorios convencionales suponen la mayor limitación a su uso terapéutico potencial en el tratamiento del Alzheimer. Se atribuye a la inhibición de la *ciclooxigenasa* de tipo 1 (COX-1) la producción de la mayoría de los efectos tóxicos, mientras que la inhibición de la COX-2, que es inducida por los estímulos inflamatorios, aportaría el efecto antiinflamatorio. Se ha observado que la COX-2 se expresa también de forma constitutiva en algunas regiones cerebrales afectadas preferentemente en la enfermedad de Alzheimer y puede estar directamente implicada en la muerte neuronal. Por lo tanto, los inhibidores selectivos de la COX-2 representan un prometedor grupo de fármacos para el tratamiento del Alzheimer.

Algo parecido a lo ocurrido con los antiinflamatorios sucedió con los **estrógenos** (grupo G03C), al comprobarse en estudios epidemiológicos que las mujeres que utilizan tratamientos de restauración estrogénica en la menopausia no sólo presentan una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer, sino que aquellas que la tenían los síntomas eran menos graves y experimentaban un deterioro mental menos progresivo. Los datos epidemiológicos sugieren una reducción de un 50-66% en el riesgo de padecer la enfermedad entre las usuarias de estrógenos durante la menopausia.

Algunos estudios experimentales en animales han mostrado que los estrógenos mejoran la circulación sanguínea cerebral y estimulan el crecimiento de las células nerviosas en áreas cerebrales afectadas por la enfermedad de Alzheimer. Asimismo, los estrógenos parecen estimular la producción de acetilcolina e impedir la deposición de  $\beta$ -amiloide. Parece que también facilitan el mantenimiento de la integridad del hipocampo, una estructura cerebral implicada en los procesos de la memoria humana.

### **Otras líneas en investigación**

Estimular la liberación de acetilcolina en el cerebro es una forma de incrementar la actividad neuronal, restaurar el tono colinérgico central y mejorar la atención y la función cognitiva. La liberación de acetilcolina está modulada por canales iónicos activados por voltaje (canales de  $\text{Ca}^{2+}$  y  $\text{K}^{+}$ ) y canales activados por ligandos (como los canales de cloruro activados por GABA o benzodiazepinas al unirse a receptores específicos asociados al canal). Todo ello está conduciendo al desarrollo de nuevos fármacos potencialmente útiles en la enfermedad de Alzheimer.