

TRATAMIENTO DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y OTRAS DEMENCIAS.

El incremento en la prevalencia de los trastornos demenciales ha conducido a un aumento progresivo de esfuerzos económicos, materiales y personales para su tratamiento, dirigido a conseguir una recuperación suficiente del deterioro cognitivo, y con ello un incremento de su calidad de vida. Hay que significar que antes del tratamiento propiamente dicho hay una primera fase, muy importante en la evolución de la demencia, consistente en el **diagnóstico e intervención sobre sus posibles causas o precipitantes**. Esto es especialmente importante en el caso de las llamadas demencias secundarias. También hay que significar que en determinadas patologías asociadas al deterioro cognitivo, es muy importante revisar el tratamiento que se está aplicando, y tratar así de minimizar los efectos que éste pueda tener sobre el deterioro. En la Tabla adjunta se presentan algunas de las demencias en las que hay que considerar un tratamiento sobre la corrección de causas y cual es este.

Demencia Iatrogénica	<ul style="list-style-type: none"> * Revisar el tratamiento farmacológico y disminuir agentes que favorezcan el deterioro o toxicidad medicamentosa: Psicotropos: Antidepresivos Tricíclicos, Benzodiazepinas, Litio; Anticolinérgicos; Antihipertensivos: metildopa, reserpina, clonidina, propanolol; Anticonvulsivantes: fenitoína; Digital; Antibióticos; Antineoplásicos; Antidiabéticos orales; Diuréticos; AINES; Antagonistas Histaminérgicos; Disulfiram; Opiáceos. * Suspender medicación innecesaria.
(Pseudo) demencia Depresiva	* Inhibidores Recaptación Serotonina: especialmente sertralina y citalopram.
Hidrocefalia Normotensiva	* Implantación de derivación ventrículo-peritoneal.
Hematoma Subdural	* Evacuación del hematoma.
Tumor cerebral	* Radioterapia, extirpación quirúrgica y/o corticoides.
Demencia Alcohólica	<ul style="list-style-type: none"> * Supresión del alcohol. * Suplemento vitamínico del complejo B y renutrición del paciente.
Demencia Inflamatoria	* No hay tratamiento eficaz.
Demencia Multiinfarto	<ul style="list-style-type: none"> * Disminución de factores de riesgo: tabaquismo, Hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes. * Antiagregantes plaquetarios. * Antagonistas del Calcio: nicardipina o nimodipino. * Nootropos.

Es igualmente necesario, al margen del tratamiento que se emplee, establecer una buena relación con la familia a la cual es importante apoyar y conocer sus necesidades y demandas, así

como promover su participación directa e indirecta sobre el tratamiento. Es, junto a los cuidadores, la principal fuente de información para la evaluación, seguimiento e intervención terapéutica de la demencia (APA, 1998).

Inicialmente, y en la actualidad, se dispone fundamentalmente de dos medidas terapéuticas básicas para el deterioro cognitivo propiamente dicho: la terapia farmacológica y la rehabilitación de las funciones cognitivas superiores. Estas se pueden complementar con otros tratamientos también de importancia pero que son de menor trascendencia.

1.1.- Terapias Farmacológicas

En principio constituye una medida terapéutica que deberá ser considerada en todos los casos de deterioro cognitivo y cuya eficacia ha estado con frecuencia en discusión, ya que difícilmente permite recuperar los conocimientos alcanzados o potenciar/facilitar nuevos aprendizajes, si bien parece ser relativamente eficaz como coadyuvante de otro tipo de intervenciones. Actualmente, y para el caso concreto de la enfermedad de Alzheimer no se dispone de un tratamiento etiopatogénico, en parte debido a que aún se desconoce el origen primario de la misma (Boada y Tarraga, 1998).

En general, los objetivos del tratamiento farmacológico se centran fundamentalmente:

- a - Evitar o paliar la degeneración neuronal.
- b - Facilitar o potenciar la actividad de las neuronas no afectadas por el proceso demencial.
- c - Incrementar o potenciar la actividad y metabolismo cerebral, y contrarrestar los déficit de neurotransmisores.
- d - Disminuir o aliviar los síntomas asociados al deterioro cognitivo, y más concretamente (Kurt, 1998):
 - 1 - Mantener la función cognitiva durante un mayor tiempo posible lo que posibilitará al paciente tener una mayor calidad de vida.
 - 2 - Evitar la pérdida de las actividades de la vida diaria y conservar la autonomía personal e independencia de los cuidadores.
 - 3 - Evitar síntomas no cognitivos como depresión, alucinaciones, delirios, agitación o apatía, entre otros.

Para hacer una primera aproximación a los esfuerzos que se están llevando a cabo para mejorar la intervención psicofarmacológica para prevenir, detener o recuperar el deterioro cognitivo, en la Tabla adjunta (Holmer, 1997,1998) se muestra el número y tipo de sustancias sobre las que se está investigando en este área. Como ya desatacaba Jané, en 1995, probablemente en ninguna otra enfermedad se han investigado tantos y tan diferentes fármacos como en esta. Con ello se observa también la importancia de este problema, que está llevando a muchas empresas farmacéuticas a realizar un importante esfuerzo económico en este tema.

Ninguno de estos fármacos se dirige específicamente sobre la etiología de la enfermedad de alzheimer si bien tratan de actuar en diversos factores implicados en el proceso patológico y de este modo disminuir la sintomatología. Como destacan Whitehose y cols. (1997) aún nos encontramos en la primera fase del desarrollo de un fármaco en la que se pretende reducir la sintomatología de la enfermedad, en este caso del deterioro cognitivo. Con el tiempo se pasará a una segunda fase en la que los fármacos que se desarrollen tratarán de enlentecer la progresión de la enfermedad (Alzheimer) aunque sin intervenir en la fisiopatología. Finalmente, se pasa a una tercera fase en la que tras conocerse la patogénesis del problema se puede desarrollar fármacos que actúen sobre el mismo con lo que permiten la curación o prevención de la enfermedad (Whitehose y cols., 1997). Actualmente estamos lejos de esta tercera fase.

Nuevos Medicamentos en desarrollo para la Enfermedad de Alzheimer		
Fármaco	Empresa farmacéutica.	Estado de desarrollo (U.S.)
AIT-082	Neo Therapeutics	Fase I
ALCAR acetyl-carnitine (HCl)	Sigma-Tau Pharmaceuticals	Fase III
Ampalex TM (CX516)	Cortex Pharmaceuticals	Fase I
Celecoxib	Searle	Fase II
Eptastigmine (MF-201)	Mediolanum Pharmaceutic.	Fase III
CI-1017	Warner-Lambert	Fase I
HP-9	Milkhaus Laboratory	Fase II
Idebenone	Takeda America	Fase III
Tempium TM lazabemide	Hoffmann- La Roche	Fase III
Milamelina (RU 35926)	Hoechst Marion Roussel	Fase III
NDD O94	Novartis Pharmaceutical	Fase II
Propentoxiflina	Hoechst Marion Roussel	Fase III
Peptide T	Advanced Immune T	Fase IV
Reminyl 7 (Galantamine)	Janssen Pharmaceutica	Fase III
SR 57746	Sanofi Pharmaceuticals	Fase II
SR 46559	Sanofi Pharmaceuticals	Fase II
SR 141716	Sanofi Pharmaceuticals	Fase I/II
Synapton Physostigmine	Forest Laboratories	Solicitud enviada
Talsaclidina	Boehringer Ingelheim	Fase II
Vioxx TM	Merck	Fase III
Xanomeline	Eli Lilly	Fase II

El impacto y dimensión social que tiene la enfermedad de Alzheimer hace que con frecuencia se asimile el tratamiento de la demencia con el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, y si bien coinciden en muchos aspectos, especialmente en los tratamientos no farmacológicos, hay aspectos que siempre deben ser considerados como el que para la enfermedad de Alzheimer propiamente dicha los únicos tratamientos que tienen una indicación aprobada son los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Entre los fármacos más empleados en la práctica clínica, inicialmente se puede establecer una clasificación en tres grupos según su indicación en demencia: Inhibidores de la Acetilcolinesterasa; Fármacos utilizados tradicionalmente en el deterioro cognitivo pero sin indicación específica para la demencia; y nuevos fármacos que actualmente se está investigando su potencial terapéutico en el deterioro cognitivo.

1.1.1.- Inhibidores de la Acetil-Colinesterasa ó Anticolinesterásicos

Constituyen una línea de investigación terapéutica que está experimentando un importante desarrollo en los últimos tiempos, a partir de la hipótesis de Bartus (1982) que asocia el envejecimiento a una disfunción colinérgica, y que se fundamenta en dos principios (Giménez-Roldán, 1995):

a - La acetilcolina constituye un neurotransmisor al que se implica en los procesos mnésicos, y especialmente en la memoria a corto plazo, facilitando la activación cortical y ayudando en el hipocampo septal. Se ha asociado el déficit de memoria en la enfermedad de Alzheimer con una degeneración de las vías colinérgicas, especialmente en el cortex cerebral e hipocampo (Krall y cols., 1999), así como pérdida de neuronas colinérgicas en el cerebro anterior (nucleo basal de Meynert). Incluso, se han establecido correlaciones entre el aumento de placas seniles en el área cortical y gravedad de la demencia con la reducción de receptores colinérgicos (Boada y Tarrega, 1998). Además, la acetilcolina interviene en el aprendizaje, procesos atencionales y otros trastornos cognitivos (Francis y cols., 1999).

b - Se ha relacionado una disminución de la tasa de acetilcolintransferasa cerebral (implicada en la producción de acetilcolina) con el padecimiento de la enfermedad de Alzheimer. Se comprobó que existía una reducción de hasta el 90% de la actividad de esta enzima en el hipocampo y corteza cerebral humanos (Davis y cols., 1978).

c - Se ha evidenciado la presencia de acetilcolintransferasa y acetilcolinesterasa en las placas seniles y ovillos neurofibrilares (Perry, 1978).

d - Hay una correlación entre el incremento de la disfunción cognitiva, la duración de la enfermedad, aumento de la densidad de los marcadores patológicos y la pérdida de la función colinérgica.

e - Existe una correlación entre cambios postmortem en el sistema colinérgico y el grado de deterioro cognitivo en vida (Perry, 1978)

En consecuencia, y para la enfermedad de Alzheimer, parecería lógico pensar que la activación de la transmisión colinérgica podría posibilitar la recuperación de ciertas funciones cognitivas, lo cual podría ser logrado a partir del empleo de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (Krall y cols., 1999). Se plantean entonces estrategias terapéuticas basadas en utilizar precursores presinápticos de la acetil-colina (precursores), en intervenir en la sinapsis (inhibidores de la acetilcolinesterasa) y en la post-sinapsis (agonistas colinérgicos) (Corey-Bloom y cols., 1998). Por tanto, los efectos de esta intervención farmacológica es fundamentalmente sintomática y compensatoria. No obstante, el que haya más neurotransmisores deficitarios en la enfermedad de Alzheimer hace que actualmente se considere que la pérdida de la función colinérgica no justifique todas las pérdidas cognitivas asociadas a esta enfermedad. Actualmente, los fármacos que actúan inhibiendo la actuación de la colinesterasa se emplean específicamente en la enfermedad de Alzheimer en sus fases leve o moderada, y su acción es fundamentalmente dosis-dependiente alcanzando su máximo efecto a los 3-6 meses cuando se ha alcanzado una dosis suficiente. Según los estudios los efectos terapéuticos se mantienen durante al menos un año (Rogers y Friedhoff, 1998).

El primero de esta familia de fármacos que fué comercializado con indicación para la Enfermedad de Alzheimer ha sido la **tacrina** (9-amino-1,2,3,4-tetrahidroaminoacridina)

(cognex⁷) que es un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa y de la butirilcolinesterasa que ha probado una mejoría dosis-dependiente significativa basada en pruebas neuropsicológicas, valoración de los cuidadores, medidas de calidad de vida y la evaluación del especialista (Davis y cols., 1992). Se considera que existe un efecto beneficioso que alcanza a un 26% a 55% de las personas tratadas, si bien su acción sobre la detención de la Enfermedad de Alzheimer es temporal (Byrne y Arie, 1994). No obstante, en un estudio de dos años de duración se comprobó su eficacia en la disminución de la mortalidad y riesgo de internamiento (Knopman, 1996). En cualquier caso, el grupo Cochrane Dementia refiere que no hay evidencias definitivas sobre la eficacia de este fármaco en la enfermedad de Alzheimer en gran medida debido a lo difícil que resulta comparar resultados entre diversos estudios ya que se emplean diferentes metodologías (Qizilbash, 1997). No obstante, se comprueba una tendencia sobre sus beneficios clínicos, cognitivos y de mejora de habilidades de la vida diaria. El mayor problema de este fármaco es la elevada frecuencia de efectos secundarios, principalmente elevación de la alaninaaminotransferasa (GPT), que llega a alcanzar el 28% de los casos, o los problemas gastrointestinales (vómitos, náuseas, diarrea y cólicos intestinales) con un 17%, y que en muchas ocasiones dificultan la elevación de dosis hasta niveles terapéuticos (Knapp, 1994). Aunque la elevación de las enzimas hepáticas es reversible constituye un signo clínico que es obligado vigilar, por lo que es necesario realizar frecuentes análisis hemáticos de control, lo que en muchos casos atemoriza al paciente y hace más complejo su empleo, sobre todo cuando no hay un cuidador que pueda efectuar un seguimiento preciso. Se requiere un control analítico semanal durante al menos 18 semanas y posteriormente efectuar ese control con periodicidad al menos trimestral, salvo que se evidencia un incremento de las transaminasas por encima de tres veces su valor (especialmente de la GPT) en cuyo caso hay que prolongar los controles hemáticos semanales más allá de las 18 semanas. Igualmente, con el incremento de dosis se requiere un control semanal durante 6 semanas más. En caso de incrementarse los niveles de transaminasas por encima de 5 veces hay que interrumpir temporalmente el tratamiento, y si aparece una ictericia o una elevación muy alta de transaminasas se deberá interrumpir definitivamente. Además, su farmacocinética, caracterizada por una rápida absorción y eliminación (semivida en ancianos de 3.5 horas), obliga a tener que establecer una pauta de administración distribuida en cuatro tomas diarias en el que se debe alcanzar una dosis eficaz de 120-160 mgr/día, que a veces al paciente le resulta difícil de seguir. Todo ello hace que actualmente el empleo este fármaco se encuentre muy limitado en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. En cuanto a su utilización es conveniente asociarlo a comida, ya que si bien los niveles plasmáticos pueden reducirse en un 30-40% su tolerancia mejora. Debido a que es metabolizado en hígado por el sistema del citocromo P₄₅₀, es necesario tener en cuenta sus interacciones con otros fármacos que empleen el mismo sistema. La dosis se debe iniciar en 40 mgr/día administrada en fracciones de 10 mgr cada 6 horas pudiéndose incrementar progresivamente hasta una dosis máxima de 160 mgr./día si la tolerancia es buena. Finalmente, hay que destacar que está contraindicada en casos de úlcera gastroduodenal activa y enfermedad hepática activa o con secuelas.

Otro fármaco de este grupo y de más reciente comercialización es el **donepecilo** (hidrocloruro de donepezilo) (aricept⁷), una piperidina que también incrementa los niveles de acetilcolina cerebral mediante una inhibición mixta (competitiva y no competitiva, sobresaliendo esta última), de gran afinidad y reversible de la acetilcolinesterasa. Por sus diferencias con la tacrina, especialmente en relación con sus menores efectos secundarios, mayor potencia que la tacrina (10 veces) y mayor selectividad sobre la acetilcolinesterasa (1252 veces más que veces sobre la butirilcolinesterasa) ha sido considerado como un inhibidor selectivo de la

acetilcolinesterasa de segunda generación (Sugimoto y cols., 1992). Comparte con la tacrina su indicación específica para los casos de enfermedad de Alzheimer moderada o leve y a que se trata de un inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa (Bryson y Benfield, 1997; Kann, 1998). Parece que también actúa mejorando significativamente la conducta del paciente al actuar sobre la zona frontal cerebral. En ensayos clínicos en que se compara con placebo muestra su eficacia en la mejora de las habilidades sociales y autonomía personal y social, deterioro cognitivo (medido principalmente por el ADAS-Cog y CIBIC-Plus) y una mejora global de la conducta (Rogers y cols., 1998a) (Tabla I). Es significativo que mantiene sus efectos beneficiosos tras 40 semanas de tratamiento sobre las capacidades cognitivas de inicio, si bien con el tiempo se produce también un deterioro progresivo aunque en menor grado que sin tratamiento (Rogers y cols., 1996b). Si se comparan los efectos beneficiosos del donepezilo (Rogers y cols., 1998) frente a los de la tacrina (Knapp y cols., 1994) podría parecer que es menos eficaz que la tacrina, tal como destacan Corey-Bloom y cols. (1998), si bien los resultados no son comparables al existir notables diferencias metodológicas entre ambos estudios. Como ventajas clínicas fundamentales está el que tiene una administración muy sencilla (una vez al día, preferentemente por la noche e independientemente de la ingesta de alimentos), lo que facilita la actuación del cuidador, y no requiere de especiales controles de los efectos secundarios como en el caso de la tacrina. Además, apenas presenta interacciones importantes con alimentos y otros fármacos (Mihara y cols., 1993), si bien la vía metabólica del citocromo P₄₅₀ puede interactuar con un mayor número de fármacos que por ejemplo la rivastigmina (Kann, 1998) lo que hace que siempre sea conveniente valorar en el paciente posibles interacciones. Se absorbe rápidamente y tiene un metabolismo hepático lento que hace que su vida media sea muy larga (70 a 80 horas) lo que va a permitir una estabilidad en su acción farmacológica a lo largo del día (Rogers y cols., 1992). Especialmente hay que tener cuidado en pacientes asmáticos o con BNCO que estén consumiendo fármacos colinérgicos ya que podría ocasionar una sobre dosis que conllevaría una depresión respiratoria e incluso paro cardíaco (Boada y Tarraga, 1998). El tratamiento se inicia con una dosis de 5 mgr/día (una pastilla) en la cena, que podrá incrementarse posteriormente a 10 mgr/día para incrementar el efecto transcurrido un mes o mes y medio (Rogers y cols., 1998b). Hay que tener en cuenta que su efectividad es dosis dependiente y esta no tiene que ser modificada en casos de hepatopatía o nefropatía. Los efectos secundarios posibles suelen ser menores tales como insomnio, síncope, náuseas, anorexia, pérdida de peso y calambres, entre otros (Rogers y cols., 1998c). También se puede suspender el tratamiento bruscamente sin que haya efectos rebote ni problemas significativos. A nuestro entender y en la actualidad es un tratamiento de elección en la enfermedad de Alzheimer leve o moderada (GDS # 5) y el mantenimiento del mismo debe ser prolongado.

Finalmente, el último fármaco inhibidor de la acetilcolinesterasa comercializado en España es la **rivastigmina** (exelon⁷/prometax⁷) que es pseudoirreversible de tipo carbamato (se une a la acetilcolinesterasa en el lugar esterásico al igual que la acetilcolina pero se separa más lentamente) con selectividad central, que actúa preferentemente sobre la forma G₁ de la enzima acetilcolinesterasa y en las áreas de la corteza e hipocampo que son las más afectadas en la enfermedad de Alzheimer (Enz y cols., 1993; Polinsky, 1998). Ese mecanismo de pseudoirreversibilidad explica el que la duración de la acción del fármaco en el cerebro sea superior (alrededor de 10 horas) que su vida media plasmática (2 horas) (Anand y cols., 1996a). Al igual que el donepezilo tiene menos efectos secundarios que la tacrina, y presenta pocas interacciones farmacológicas, en parte debido a un metabolismo prácticamente independiente del sistema hepático del sistema del citocromo P₄₅₀ (Anand y cols., 1996a) y en parte a su escasa

unión a las proteínas plasmáticas, siendo además de excreción urinaria (Nordberg y Svensson, 1999). Actúa selectivamente sobre la corteza cerebral e hipocampo y tiene una biodisponibilidad superior al 35%, y su metabolito es 10 veces menos potente que la rivastigmina (Polinsky, 1998). Frente al donepecilo tiene el inconveniente de tener que administrar dos dosis diarias debido a tener una vida media de 12 horas (Nordberg y Svensson, 1998), por la mañana y cena, con una escalada de dosis que va desde los 3 mgr/día hasta los 12 mgr/día de forma progresiva en relación con los efectos terapéuticos y la tolerancia (Forette y cols., 1999). Presenta escasos efectos secundarios y los que aparecen habitualmente son leves o moderados en intensidad, relacionados con la dosis y reversibles de duración limitada, destacando entre otros, las náuseas, vómitos, diarrea, temblor, cefaleas, astenia, fatiga, somnolencia, abdominalgias e hiporexia (Corey-Bloom y cols., 1998; Forette y cols., 1999) los cuales son más frecuentes según se incrementa la dosis de rivastigmina (Rösler y cols., 1999). No se detectan en ensayos clínicos en los que se valora tolerancia, alteraciones en los signos vitales, función hepática, renal o cardíaca, así como modificaciones en la bioquímica hemática incluso a dosis por encima de los 12 mgr/día (Corey-Bloom y cols., 1998; Forette y cols., 1999). Todo ello es muy importante ya que la población diana habitual es anciana con frecuente comorbilidad e ingesta de diferentes medicamentos. Asimismo, muchos de los efectos secundarios descritos en los ensayos clínicos aparecen en la fase de incremento de dosis, los cuales podrían ser minimizados en la actividad clínica habitual en donde se puede ajustar el escalamiento de dosis de forma individualizada (Corey-Bloom y cols., 1998). Asimismo, la administración del fármaco con comida reduce los efectos secundarios (Nordberg y Svensson, 1998). Un estudio amplio, el programa ADENA que incluye hasta el momento 4 ensayos clínicos con más de 3300 pacientes de 111 centros de 10 países (Schneider y cols., 1998), sugiere que se trata de un fármaco útil en pacientes con demencia leve y moderada permitiendo una mejoría significativa frente a placebo en las actividades de la vida diaria, las capacidades cognitivas y el funcionamiento global (Anand y cols., 1996b; Corey-Bloom y cols., 1998). Un aspecto relevante de este estudio es que también se recoge el funcionamiento global del sujeto valorado por su cuidador mostrando una mejoría significativa (Rösler y cols., 1999). Las mejorías clínicas se hacen patentes cuando se emplean dosis altas, mientras que cuando las dosis son bajas los efectos cognitivos y de funcionamiento global son similares a placebo o incluso peores todo lo cual lleva a considerar que sus efectos son dosis-dependientes (Rösler y cols., 1999). Igualmente, un estudio más limitado que empleaba dosis altas de rivastigmina ha mostrado mejoría significativa en la función cognitiva medidas por el NOSGER, ADAS y CIBIC-Plus cuando se emplean dosis elevadas (Forette y cols., 1999). Asimismo conviene destacar que debido en gran medida al elevado número de pacientes que incluyen sus ensayos clínicos estos reproducen en gran medida la situación clínica real: se realizan con pacientes de edad más alta a otros ensayos de fármacos antidepresivos, en personas con una tasa elevada de comorbilidad y consumo asociado de otras medicaciones (Corey-Bloom y cols., 1998). Por todo ello se puede establecer que constituye un fármaco que hay que considerar, al igual que donepecilo, de primera elección en la enfermedad de Alzheimer leve y moderado y que es necesario emplear a dosis elevadas (6-12 mgr/día) si se quiere obtener eficacia clínica tanto en rendimientos cognitivos como en funcionamiento global.

Es deseable que en un futuro próximo se efectúen ensayos clínicos comparativos entre ambos fármacos activos, donepecilo y rivastigmina, que aporten luz sobre su utilidad clínica comparada. Igualmente y en el momento actual no se dispone de datos que permita establecer la duración del tratamiento.

1.1.2.- Farmacos empleados tradicionalmente en el deterioro cognitivo sin indicación específica para la demencia.

Se trata de fármacos que se han empleado desde hace tiempo para el deterioro cognitivo que no tienen una indicación específica para la misma y que precisarán de estudios metodológicamente rigurosos para que se apruebe su indicación.

* **Sobrecarga de precursores de la acetilcolina:** a partir de los datos que constatan la relevancia de la acetilcolina en los trastornos cognoscitivos de la demencia, otra forma de actuación para el incremento de este neurotransmisor es la actuación presináptica, que tiene el objetivo de incrementar la síntesis y liberación de acetilcolina. Para ello una de las actuaciones que se pueden realizar es la administración de colina a través de diversos fármacos o productos, aunque esta vía de actuación no ha tenido el éxito clínico que la anterior. Entre estos fármacos destaca la **Citicolina o CDP-Colina** (citidina-5-difosfatocolina) (Somazina⁷), que es un intermediario de la fosfatidil colina, fosfolípido que forma parte de la membrana neuronal y facilita la neurotransmisión colinérgica. Su utilidad en el deterioro cognitivo se relaciona también en la relación entre éste y al acetil-colina antes descrito. Parece que consigue un incremento de acetilcolina entre el 25 y 50% al comportarse como dador de grupos colina (Sábada y cols., 1993). También actúa mejorando la estabilización de la membrana neuronal impidiendo su degeneración, y promueve el incremento de dopamina cerebral lo cual ha llevado a su utilización en el Parkinson. Puede resultar de utilidad en los casos de deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, a demencia vascular o a trastornos traumáticos (Fioravanti y Yanagi, 1999). Habitualmente se emplea en dosis de 1000 mgr/día durante 3-4 semanas durante 2-3 tandas al año. La forma más sencilla de aplicación es mediante la prescripción de dos ampollas diarias de 500 mgr durante el desayuno y comida. En ocasiones produce cierta activación y excitación que hace recomendable la evitación de las dosis nocturnas. También es recomendable e indicado su empleo en el caso de demencia mixta. Finalmente, se ha empleado con éxito en la enfermedad de Alzheimer en el que se ha apreciado una mejoría de la orientación temporo-espacial (Caamaño, 1994) si bien, y en la actualidad, debido a la existencia de fármacos más específicos se desestima su empleo como fármaco principal en el trastorno cognitivo de la enfermedad de Alzheimer. Otro fármaco empleado como agonista parcial colinérgico es la **L-acetilcarnitina** que actúa como dador del grupo acetyl para formar acetilcolina. Además, dispone de carnitina que es una sustancia compuesta por los aminoácidos lisina y metionina. Parece que resulta útil para mejorar el aprendizaje, orientación y fluidez verbal (Sábada y cols., 1993). Igualmente, Spagnoli y cols. (1991) en un estudio frente a placebo (n=130) encontró que en los dos grupos de estudio tras un año de seguimiento existía cierto deterioro cognitivo, si bien en los que tomaban carnitina había un menor deterioro de las habilidades lingüísticas, atención, memoria y capacidad lógica o de razonamiento, lo cual se asemeja al estudio de Sano y cols. (1992) quienes en un ensayo clínico de carnitina frente a placebo (n=30) detectó un menor deterioro en el grupo que tomaba el fármaco. Más recientemente, aunque con un número de pacientes menor, Pettegrew y cols. (1995) empleando el ADAS y MMSE vieron un menor deterioro cognitivo en el grupo que tomaba carnitina. Por contra, un estudio más reciente aún no ha podido demostrar su utilidad (Thal y cols, 1996).

Consideramos, que si bien su eficacia en el deterioro cognitivo es cuestionada, al igual que sucede con los nootropos e incluso los inhibidores de la colinesterasa, es conveniente su empleo en los procesos demenciales, incluida la enfermedad de Alzheimer, para lo cual se emplearán dosis de 2000 a 3000 mgr/día. Serán precisos estudios metodológicamente más rigurosos para confirmar o no su utilidad en el deterioro cognitivo.

* **Nootropos**: son estimulantes o protectores de la actividad neuronal, facilitando el metabolismo cerebral y la neurotransmisión. Parece que también tienen acciones hemorreológicas y antiagregantes plaquetarias. Entre ellos, por su frecuencia de empleo en clínica, destacan el **piracetám** (ciclofalina⁷/nootropil⁷/...). Se emplean en distintos cuadros clínicos asociados con el deterioro cognitivo: alteraciones de conciencia, demencia alcohólica, demencia vascular y demencia post-traumática. Su empleo debe ser a largo plazo mostrando una retraso en el deterioro cognitivo en un estudio a un año de seguimiento (Boada y Tarraga, 1998). Parece que son más eficaces cuando los niveles de acetil colina son altos con lo que se suelen asociar a la citicolina y no parecen de gran utilidad en la enfermedad de Alzheimer. Se utilizan a dosis altas, superior a los 3 gr/día, en dosis distribuidas en desayuno y comida ya que tienen un efecto activador y excitatorio que puede dificultar la conciliación del sueño en caso de administrar una dosis nocturna. Sin embargo, y a pesar de tratarse de fármacos de un gran volumen de prescripción, cuestiona su eficacia y se fundamenta el empleo en los escasos efectos secundarios que produce, la necesidad de consumo de fármacos en el paciente y la carencia de terapias claramente efectivas (González y Bermejo, 1993); circunstancia ésta última que con la aparición de los inhibidores de la acetilcolinesterasa está cambiando.

* **Fármacos Vasoactivos**: se han empleado a partir de la hipótesis según la cual una perfusión vascular-cerebral deficitaria facilitaría la aparición de Enfermedad de Alzheimer u otros deterioros cognitivos asociados a demencia. Además, algunos de los vasodilatadores cerebrales podrían actuar promoviendo el metabolismo cerebral. Entre ellos está la **dihidroergotamina** y los antagonistas de los canales del calcio: **nerdipina** o **nimodipino** fundamentalmente. Es conveniente su empleo en la demencia vascular pero su eficacia es más discutible en el caso de la enfermedad de Alzheimer. La dihidroergotamina o también conocido como hydergina es un fármaco ya antiguo (el primero aprobado en Estados Unidos para la Enfermedad de Alzheimer) que parece mostrar algunas mejoras en las funciones cognitivas y conducta en un estudio metaanalítico (Whitehouse y cols., 1997). Se ha empleado en estos casos a dosis elevadas, 4 mgr/día o más, si bien y como el resto del grupo precisan de un mayor número de estudios concluyentes. Por otra parte, y en el caso de los antagonistas de los canales del calcio se vincula su actividad clínica con la regulación del metabolismo del calcio, el cual está implicado en mecanismos de degeneración y reparación neuronal, siendo importante también en la regulación de la plasticidad cerebral. En esta línea, el nimodipino ha mostrado ser eficaz en la evolución de un grupo de pacientes con E. de Alzheimer moderada, mostrando una mayor utilidad en los casos con puntuaciones en el MMSE de 12 a 18 (Morich y cols. 1996).

1.1.3.- Fármacos disponibles en el mercado que actualmente están siendo investigados en su potencial terapéutico en el deterioro cognitivo.

Se trata de fármacos que inicialmente ha sido aprobados para indicaciones diferentes a la demencia y que en consecuencia están disponibles, si bien su utilidad en el deterioro cognitivo está actualmente siendo investigada.

* *Neuroprotectores:*

* *Inhibidores Selectivos de la Monoaminoxidasa-B:* entre ellos destaca el empleo de la **Selegilina o L-deprenilo** (plurimen⁷) que a dosis bajas se comporta como un inhibidor selectivo irreversible de la monoaminoxidasa-B (MAO B) (Sunderland y cols., 1985). En esta línea parece que la actividad cerebral de la MAO cerebral alcanza una valor superior al 80% e incluso más con la edad y la enfermedad de Alzheimer (Oreland y Gottfries, 1986), todo lo cual ha llevado a considerar su posible papel patogénico en el deterioro cognitivo. En consecuencia, la disminución de los niveles de actividad de este enzima podría tener efectos beneficiosos sobre el curso del deterioro cognitivo en la demencia. Igualmente, podría resultar de utilidad en el empleo combinado con los inhibidores de la colinesterasa, potenciando su actuación beneficiosa sobre los trastornos cognitivos, al actuar por dos vías diferentes que parecen correlacionarse con el deterioro cognitivo. Se plantea que su efecto beneficioso se debe a que se comporta como un neuroprotector que actúa como sustancia antioxidante frente al estrés oxidativo que aparece implicado en los mecanismos que conducen a la muerte celular (Alberca, 1998). Se emplea como fármaco antiparkinsoniano a dosis de 10 mg/día por vía oral distribuidos en dos tomas en desayuno y comida. Habitualmente es bien tolerada y los efectos secundarios son escasos destacando la aparición ocasional de hipotensión y de crisis hipomaniacas. Parece que mejora las alteraciones de memoria, atención, aprendizaje y grado de autonomía. Lawlor y cols. (1997) encuentran una mejoría significativa de los rendimientos cognitivos medidos por el ADAS-Cog de la selegilina frente a placebo. Efectos positivos similares encuentran Pinccinin y cols. (1990) y Mangoni y cols. (1991). No obstante, y en la actualidad se carece de suficientes estudios que prueben su eficacia y son precisos un mayor número de estudios controlados y con mayor número de casos para confirmar ciertamente su utilidad en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Constituye un tratamiento de segunda elección o complementario ante el fracaso de los inhibidores de la colinesterasa en los casos de estadios iniciales de la enfermedad (Kurz, 1998). También se puede emplear complementándose con vitamina E a una dosis entorno a 2000 UI/día dando como resultado una mejoría de algunos parámetros clínicos (Sano y cols., 1997). En cualquier caso, su indicación en demencia no está actualmente aprobada y serán precisos estudios futuros para confirmar o no su eficacia clínica.

+ *Vitamina E:* actúa como antioxidante con lo que parece prevenir la muerte neuronal y con ello tener un beneficio sobre la evolución de la enfermedad de Alzheimer. Parece tener un efecto útil en cuanto a disminuir el empeoramiento de la capacidad funcional del paciente aunque su efecto es menor sobre la capacidad cognitiva (Alberca, 1998). Se administra a dosis de 2000 UI/día repartidas en dos tomas por vía oral. Dada la escasez de efectos adversos, incompatibilidades y contraindicaciones y a pesar de no haberse probado su eficacia suficientemente parece aconsejable su empleo en la primeras fases de la

demencia.

* **Tratamiento Neuroendocrinos:** se ha propuesto el empleo de estrógenos en la enfermedad de Alzheimer basado en la existencia de receptores estrogénicos con actividad acetiltransferasa en la zona entorrinal y amígdala del sistema límbico. Además, los estrógenos incrementan los receptores nicotínicos con aumento de acetilcolina y potenciación del efecto regenerador de los factores de crecimiento neuronal (Singh y cols., 1994). Asimismo se les atribuye un efecto protector tras la menopausia a través de una acción antioxidante (Naring y cols., 1999). En cualquier caso no existen estudios definitivos sobre su eficacia en el síndrome demencial y más concretamente en la enfermedad de Alzheimer.

* **Antiinflamatorios no esteroideos:** su actuación se vincula al efecto preventivo sobre el efecto inflamatorio y la respuesta inmune en la patogenia de las placas de amiloide y la implicación de estas en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Pueden incluso actuar sobre la degradación de la proteína amiloide y con ello resultar beneficiosos en la enfermedad de Alzheimer. No obstante, también se requieren un mayor número de estudios para confirmar su utilidad.

En la actualidad, no se puede establecer que existe un único tratamiento efectivo en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias, ya que además de existir una alteración del sistema colinérgico también se ven afectados otros neurotransmisores como los de tipo noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico, neuropeptico, ácido glutámico, entre otros. Por todo ello, en el tratamiento del deterioro cognitivo podría ser conveniente tener en cuenta estos aspectos y combinar diversos fármacos que tengan distintos modos de actuación y que se potencien entre sí para poder detener o cuanto menos enlentecer el curso progresivo del cuadro demencial.