

Tratamiento del deterioro cognitivo leve

■ A los adultos mayores que muestran fallas en la cognición y en la memoria, pero que no tienen dificultades notorias para desarrollar sus actividades diarias, se les diagnostica un deterioro cognitivo leve (DCL). En la actualidad a esta condición se le considera, aunque sin un consenso general, como una entidad clínica independiente con una prevalencia amplia que va desde el 3% al 42% de acuerdo a los resultados de diversos estudios. Sin embargo se considera que debido a que la población de adultos mayores se incrementa progresivamente, estos porcentajes aumentan constantemente en forma natural. Un aspecto importante es que, con el tiempo, alrededor del 15% de estos sujetos evolucionan a estados de demencia con todas las limitaciones y problemas derivados de esta condición patológica. El problema para identificar al DCL es su manifestación básicamente subjetiva de fallas de memoria expresadas por el mismo individuo, o bien por las referencias de los familiares que notan el deterioro. A pesar de estas limitaciones es claro que se deben de hacer esfuerzos por tratar de evitar, o bien retrasar, que los casos progresen a condiciones más graves. Una de las estrategias utilizadas para este objetivo es el uso de medicamentos que mejoran las funciones cognitivas y que se definen como fármacos procognitivos; si bien hasta ahora se han utilizado sólo para reducir el progreso de los casos de demencia del tipo de la Enfermedad de Alzheimer (EA), ahora empiezan a prescribirse para algunos pacientes con DCL. En este grupo se incluyen a los inhibidores de la enzima colinesterasa: el donepezilo, la rivastigmina, la galantamina y la memantina que es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato. Los primeros ejercen efectos terapéuticos al incrementar las concentraciones de acetilcolina en las sinapsis. El sistema colinérgico se asocia con las alteraciones de la memoria, efectos que se han comprobado tanto en estudios en animales como en humanos por medio del uso de antagonistas colinérgicos o induciendo lesiones del prosencéfalo basal. La disfunción colinérgica en el prosencéfalo rostral y basal se asocia, por lo tanto, con las alteraciones cognitivas tempranas de la enfermedad.

La memantina, por su parte, modula la neurotransmisión glutamatérgica. El glutamato es responsable del 70% de la neurotransmisión excitatoria del Sistema Nervioso Central (SNC) particularmente en la corteza y en las regiones hipocámpales. Cuando el receptor de NMDA es activado por el glutamato los iones de calcio fluyen hacia la neurona postsináptica con lo que se facilitan funciones como el aprendi-

zaje y la memoria. Se hipotetiza que en la EA este receptor está sobreactivado conduciendo a un flujo sostenido de calcio que ocasiona excitotoxicidad. En condiciones normales los canales de los receptores de NMDA están bloqueados por los iones Mg; a la llegada de la señal sináptica de glutamato la membrana post-sináptica se despolariza y abre los canales para permitir el flujo de calcio. Se postula que en la EA hay una disminución en el potencial de membrana, que ocasiona que el receptor del canal no esté bloqueado por el magnesio y haya un flujo constante de calcio. La memantina se une a este canal dependiente del voltaje, lo que produce que independientemente del bajo potencial de membrana y la débil unión del magnesio no haya entrada de calcio.

En las figuras 1 y 2 se esquematizan una sinapsis de glutamato y una colinérgica.

La memantina, por su mecanismo de acción, tiene funciones de neuroprotección y de facilitación de la actividad neural. Un sistema de glutamato hiperactivado actúa sobre el sistema colinérgico por lo que la memantina tiene un efecto regulador que se traduce en mejoría de las funciones cognitivas como se puede observar en la figura 3.

La galantamina adicionalmente modula también la actividad de los receptores nicotínicos. En algunos países se ha incrementado la prescripción de estos fármacos para el DCL, sin embargo no existen trabajos publicados que proporcionen información suficiente para justificar esta indicación. Si bien hay datos generados por un estudio Cochrane, éste no muestra datos que valoren la eficacia y seguridad de estos fármacos para las condiciones moderadas. Una pu-

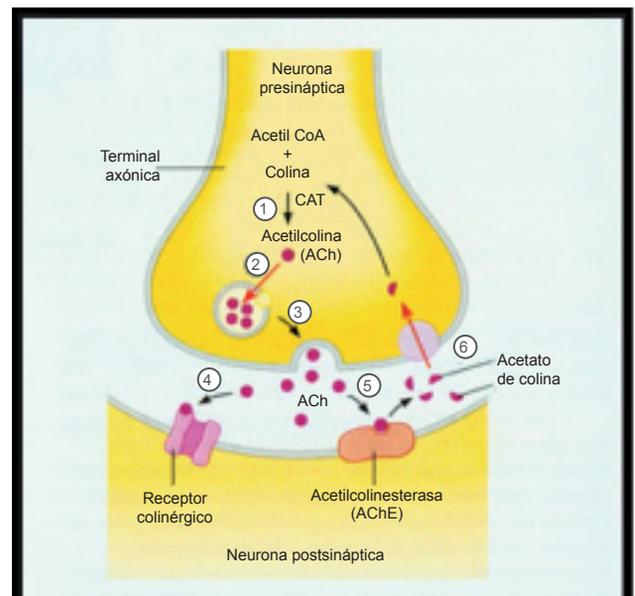


Figura 1. Sinapsis de acetilcolina.

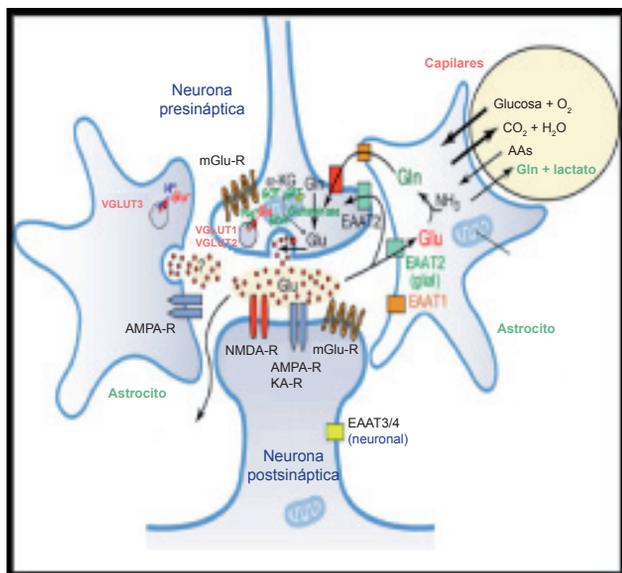


Figura 2. Sinapsis de glutamato.

blicación reciente efectúa un estudio de meta-análisis que conjunta los resultados de diversos ensayos clínicos con el uso de estimulantes cognitivos en pacientes con deterioro cognitivo moderado.

Los autores de este trabajo seleccionaron publicaciones de ensayos clínicos controlados que incluyeran pacientes con un diagnóstico de deterioro cognitivo moderado tratados con alguno de los cuatro estimulantes de las funciones cognitivas actualmente disponibles (donepezilo, rivastigmina, galantamina o memantina), que compararan eficacia y seguridad contra otros estimulantes, placebo o tratamiento de apoyo y supervisión, y que tuvieran datos identificables de la condición antes y después de los tratamientos. A partir de las publicaciones seleccionadas obtuvieron información con respecto a las características propias de los estudios tales como tipo de ensayo clínico, año en que fueron elaborados y tipo de centro de atención. En cuanto a los pacientes, recabaron datos del tamaño de las muestras, sexo, edad promedio, comorbilidades y procedimientos utilizados para establecer el diagnóstico. Seleccionaron además como medidas de evaluación las siguientes: del cambio clínico de los síntomas cognitivos, la escala de evaluación de la Enfermedad de Alzheimer o el examen breve del estado mental; del nivel de funcionamiento, el inventario de actividades cotidianas de la Enfermedad de Alzheimer; de conducta, el inventario neuropsiquiátrico y del estado global, la impresión clínica de cambio basada en la entrevista. La información obtenida a partir de los datos seleccionados fue sintetizada con fines descriptivos resu-

A. El sistema glutamatergico hiperactivo actúa sobre las vías colinérgicas.



B. En teoría, la memantina tiene efectos de neuroprotección y facilita la función neural.

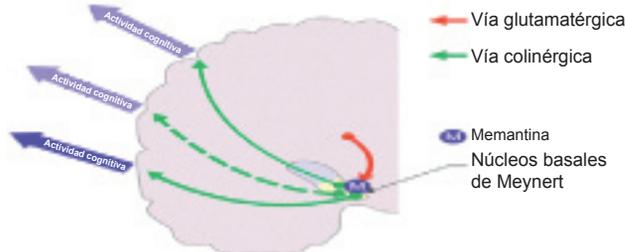
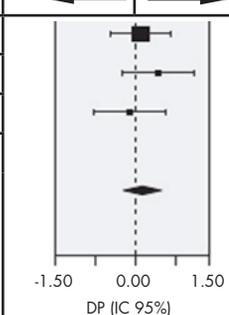


Figura 3. Esquema tomado de: Parsons C G y cols.: *Neurotox Res*, 24:358-369, 2013.

miendo las características del estudio, de los pacientes y de los resultados generados por los tratamientos. Los datos se integraron en una sola base de información haciendo tres tipos de medidas para determinar el nivel de heterogeneidad: clínica, metodológica y estadística. Por medio de un análisis de regresión evaluaron variables importantes como el periodo de tiempo para evaluar resultados y el mecanismo de acción de los fármacos.

La búsqueda bibliográfica de títulos y resúmenes relacionados al DCL. A partir de ellos se hizo una depuración de acuerdo a los lineamientos establecidos lo cual generó un recuento final de 10 artículos, los que se utilizaron para obtener y analizar los datos. Considerando un seguimiento promedio de 36 semanas, los resultados del análisis de tres ensayos clínicos no mostraron en promedio diferencias (DP) en las funciones cognitivas entre pacientes que recibieron donepezilo o galantamina y los que recibieron placebo, como se observa en el siguiente cuadro.

A lo largo del seguimiento no se observaron diferencias en mortalidad entre los pacientes tratado con fármacos pro-cognitivos y con placebo. La frecuencia de náusea, cefalea y diarrea fue mayor entre los que recibieron tratamiento activo. Estos resultados son similares a los que se publicaron en dos revisiones Cochrane previas. A pesar de que el estudio tiene limitaciones genera datos que coinciden con los resultados de otras revisiones sistemáticas. Esto implica por lo tanto que, hasta el momento, no existe una justificación

Estudio	Tratamiento			Placebo			Peso	DP (IC 95%)	Favorece	
	N	Promedio	DE	N	Promedio	DE			Tratamiento	Placebo
Doody et al. ³¹	379	0.10	3.89	378	0.00	3.89	42%	-0.10 (-0.45 a 0.65)		
Petersen et al. ³⁰	253	-2.31	3.72	259	-2.75	4.04	29%	-0.44 (-0.23 a 1.11)		
Ozenli et al. ²⁸	26	0.30	1.34	25	0.40	1.07	29%	-0.10 (-0.76 a 0.56)		
Global <i>t2 = 0% (0%, 96.49%)</i>							100%	0.14 (-0.22 a 0.50)		

sustentada en evidencias robustas de que el uso de este tipo de medicamentos en sujetos con DCL produzca un efecto benéfico. Un aspecto a resaltar es que el artículo no presenta datos sobre comorbilidad, lo cual es de gran importancia ya que la mayor parte de los pacientes con quejas de DCL son sujetos que cursan con otro tipo de condiciones psicopatológicas. En algunas ocasiones es difícil distinguir si las fallas cognitivas son parte de esos trastornos, consecuencia de los efectos de los medicamentos o bien condiciones independientes. Habrá que esperar que existan estudios con mayor especificidad en estos aspectos que puedan orientar

mejor a los clínicos. Mientras tanto, será una decisión de ellos en qué casos indicarlos.

Bibliografía

- TRICCO AC, SOOBIAH C, BERLINER S y cols: Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2013. DOI: 10.1503.
- PARSONS CG, DANYS W, DEKUNDY A y cols.: Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotox Res*, 24:358-369, 2013.