

11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O. D.
SERVICIO DE NEUROLOGIA

EXPERIENCIA CLINICA CON MEMANTINA EN
MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DETERIORO
COGNOSCITIVO Y DEMENCIA EN EL SERVICIO DE
NEUROLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE NEUROLOGIA CLINICA
P R E S E N T A :
FRANCISCO JAVIER MENA BARRANCO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO



DIRECCION DE ESTUDIOS

TUTORA DE TESIS: DRA. ROSALIA VAZQUEZ ALFARO
TITULAR DEL CURSO: DR. RICARDO RAMOS RAMIREZ

HOSPITAL GENERAL

MEXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

4 2 5

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



DR. RICARDO RAMOS RAMÍREZ
JEFE DE SERVICIO
NEUROLOGÍA CLÍNICA
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.


NOMBRE: Francisco Javier
Mena Barranco

FECHA: 5 de octubre de 2004

FIRMA: 



DRA. ROSALÍA VÁZQUEZ ALFARO
TUTORA DE TESIS
MÉDICO DE BASE DE NEUROLOGÍA CLÍNICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

A Karla

*La principal razón de mi existir y de mi felicidad.
¡Qué bueno que es el principio!
¡Pequeño Tesoro!*

A mis padres Irma y Luis

Sin su apoyo no lo hubiera hecho ni sería lo que soy

A mis amigos Marco y Julio

Ejemplo de que la amistad es un valioso tesoro

*A mis compañeros (y amigos) Jorge Castrejón,
Miriam Navarrete, Paul Carrillo y Juan H. Rodríguez*

En las buenas y en las malas siempre unidos

Al Hospital General de México

Mi origen y mi orgullo

A mis pacientes

Por ellos necesitamos ser lo que somos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
⇒ ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	2
⇒ EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS	2
⇒ CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS	3
⇒ MARCADORES PATOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER	4
OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN LAS DEMENCIAS	6
ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA MEMANTINA	9
ESTUDIOS CLÍNICOS CON MEMANTINA	10
PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS Y ESCALAS DE FUNCIONALIDAD	11
JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	13
OBJETIVOS DEL ESTUDIO	13
⇒ OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
MATERIAL Y MÉTODOS	14
RESULTADOS	14
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	21
BIBLIOGRAFÍA	23

“EXPERIENCIA CLÍNICA CON MEMANTINA EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DETERIORO COGNOSCITIVO Y DEMENCIA EN EL SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”

DR. FRANCISCO JAVIER MENA BARRANCO

INTRODUCCIÓN

El importante crecimiento de las diversas áreas de las neurociencias observado en el último tercio del siglo XX se incrementa de manera casi exponencial en los principios del siglo XXI. Gran cantidad de institutos de investigación de ciencias básicas proliferan en el mundo y una gran cantidad están instalados en hospitales y ejercen conjuntamente sus actividades con los facultativos contando con la incorporación de otras áreas de la medicina.

Los avances tecnológicos y científicos en medicina han traído como consecuencia aportaciones importantes en el rubro de mejoramiento de la calidad de vida del ser humano, lo cual trae como consecuencia un aumento en la esperanza de vida de las personas y, por consiguiente, al aumento de enfermedades propias de la vejez, siendo de las que mayor trascendencia provocan por su impacto en la sociedad, las enfermedades neurodegenerativas. No es de sorprender que en la actualidad la enfermedad de Alzheimer (EA) y otros tipos de demencia, como la demencia vascular, la demencia por cuerpos de Lewy y otros más, sean el padecimiento neurodegenerativo más estudiado por diversos centros de estudio en todo el mundo, principalmente en los países desarrollados, ya que ellos presentan los mayores índices de estos padecimientos, aunque los países en vías de desarrollo también los padecen.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso son un grupo de padecimientos que se caracterizan por muerte neuronal de evolución gradual y progresiva en el transcurso de varios años, lo que se debe, en gran medida, a razones desconocidas aun para el entendimiento humano.

En los síndromes en donde predomina la demencia progresiva, el cuadro clínico se caracteriza fundamentalmente por una pérdida gradual de la capacidad intelectual y de la memoria en sus distintas modalidades, como puede ser la memoria para hechos recientes (inmediata o anterógrada) o para hechos remotos o ya vividos previamente (tardía o retrógrada)¹. En algunos esquemas diagnósticos como el DSM-IV (1994) es necesaria la presencia de un trastorno de memoria y, por lo menos, de otro trastorno cognoscitivo lo suficientemente severo como para interferir con la vida social u ocupacional del paciente. El trastorno cognoscitivo debe representar un decremento significativo de un nivel previo de funcionamiento y no debe presentarse exclusivamente durante el curso de un *delirium*. Se define como *delirium*, o estado confusional agudo, a una alteración en la conciencia y en el estado de alerta. Denota una incapacidad del paciente para pensar con claridad, rapidez y coherencia acostumbradas previamente en el mismo.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS DEMENCIAS

Las estimaciones de prevalencia varían debido a diferencias en las definiciones, técnicas de muestreo y sensibilidad de los instrumentos que se utilizan para identificar los casos. En estudios de diversos países² se ha reportado que la prevalencia varía de 2.5 a 24.6% para personas mayores de 65 años. Se calculó la prevalencia promedio de diversos estudios y se estimó en las personas mayores de 65 años una demencia severa en 6% y demencia leve a moderada en 10 a 15%. La incidencia de la demencia es proporcional a la edad y se ha estimado que se presenta en aproximadamente 1% de la población a la edad de 60 años y que se duplica cada 5 años, hasta llegar de 30 a 50% en las personas mayores de

80 años. La prevalencia de demencia es más alta en centros hospitalarios y residentes de asilos de retiro.

CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

La clasificación de las demencias depende del criterio que se utilice, por ejemplo, la edad de inicio, la etiología, la patología subyacente (degenerativa, vascular o metabólica), los signos neurológicos que la acompaña o la respuesta a la terapia.

La demencia también se puede clasificar de acuerdo a la topografía lesional, considerándose tres tipos principales: cortical, subcortical o global. Hace unos años, se diferenciaba también el concepto de “demencia axial”, como en el síndrome de Wernicke-Korsakoff o la encefalopatía herpética, para designar específicamente aquellos cuadros con lesiones diencefálicas o de las estructuras cerebrales mediales, pero dicho término no se ha mantenido en la actualidad^{3, 4}

Se puede también clasificar de acuerdo a la etiopatogenia, diferenciando también tres tipos⁵: demencias primarias o degenerativas, demencias secundarias y demencias combinadas o de etiología múltiple. En las degenerativas, el factor fisiopatológico principal radica en la hipofunción o pérdida de neuronas y sinapsis debido a alteraciones intrínsecas en el metabolismo neuronal (degeneración de proteínas del citoesqueleto, etc). Las demencias degenerativas suelen mostrar una distribución característica, el fenómeno de vulnerabilidad selectiva para determinados tipos neuronales, selectividad lesional lobar o regional y presencia de materiales de inclusión. En las demencias secundarias, el factor patogénico principal es también una disfunción o pérdida de neuronas, pero por causas externas al metabolismo neuronal (por ejemplo, trastornos vasculares, lesiones traumáticas, ocupantes de espacio, alteraciones metabólicas, infecciosas, etc.). En las demencias combinadas existe a la vez más de una causa suficiente para originar el síndrome demencial, siendo el tipo más frecuente la demencia mixta (degenerativa más lesiones de tipo vascular).

La enfermedad de Alzheimer (EA) fue descrita por vez primera por el psiquiatra alemán Alois Alzheimer en 1907, que describió, además de las características clínicas, los cambios anatomopatológicos que se encuentran en el padecimiento, identificando en los estudios postmortem la presencia de marañas neurofibrilares y placas amiloides en este síndrome demencial; Alzheimer también reconoció que esta enfermedad es la causa más común de alteraciones cognoscitivas en personas de edad avanzada (aunque la primera descripción de la enfermedad la realizó en una mujer de apenas 53 años), demostrando que, aunque la edad puede ser un factor predisponente importante para desarrollar demencia tipo Alzheimer, no es un factor inevitable del envejecimiento, ya que hay viejos con capacidad mental normal de 90, 100 o más años incluso. El gran interés que ha despertado en los últimos años la EA es un reflejo de lo frecuente que es este trastorno neurodegenerativo, el cual representa un síndrome con características clínicas y patológicas bien definidas, siendo la principal la pérdida gradual de la capacidad intelectual que afecta distintas áreas cognoscitivas, provocado esto por la muerte de las neuronas, principalmente en la corteza cerebral, en algunas ocasiones difusa y en otras en áreas con mayor afectación cortical.

MARCADORES PATOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Los criterios clínicos para el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer incluyen la demostración de demencia por medio de exámenes clínicos y pruebas neuropsicológicas, mostrando un déficit en dos o más áreas del conocimiento, pérdida progresiva de la memoria, alteración de la conciencia y ausencia de desórdenes sistémicos y otras enfermedades del sistema nervioso que tengan algún papel importante en el desarrollo de la pérdida cognoscitiva progresiva. El diagnóstico definitivo sólo puede ser realizado en estos momentos mediante estudios anatomopatológicos del encéfalo¹.

Existen dos criterios neuropatológicos para el diagnóstico de EA, siendo éstos las alteraciones microscópicas como son las placas seniles y la formación de marañas neurofibrilares. El examen externo de los cerebros de pacientes con EA revela una atrofia cortical, particularmente en el lóbulo frontal y temporal, que involucra al área límbica,

junto con agrandamiento de los ventrículos laterales. El examen microscópico muestra pérdida de neuronas, particularmente de las células piramidales, con presencia de marañas neurofibrilares y depósitos extracelulares de filamentos amiloides (placas seniles) formados por procesos neuríticos alterados y de las células gliales. Estas alteraciones pueden ser observadas en una pequeña distribución topográfica, particularmente en el hipocampo y otras estructuras límbicas en muchos individuos funcionalmente normales mayores de 60 años⁶.

Las placas seniles son lesiones estructuralmente complejas e inician como agregados amorfos no filamentosos de una proteína de 39-43 aminoácidos, llamada proteína beta amiloide (P β A). Después de un tiempo, parte de estos agregados se vuelven fibrilares y adquieren las características clásicas de las placas amiloides, que forman filamentos relativamente pequeños de 8 nanómetros mostrando una conformación de proteína β -plegada, a la cual se le denomina placa compacta o madura.

En la gran mayoría de los cerebros de pacientes con EA las placas seniles están acompañadas por fibras citoplásmicas intraneuronales denominadas marañas neurofibrilares (NFT). La microscopía electrónica de tales neuronas demuestra que las marañas están compuestas generalmente por filamentos helicoidales unidos (aproximadamente de 10 nm) comúnmente entremezclados con otros filamentos de 15 nm. Estudios neuroanatómicos han mostrado que las NFT están frecuentemente presentes en el cuerpo celular de las neuronas cuyos axones se proyectan a los sitios de las placas neuríticas. Las NFT son marcadores histopatológicos menos específicos que las placas neuríticas en la EA. Estas marañas pueden presentarse en una gran variedad de diversos desórdenes neurológicos. Aproximadamente 10-20% de los cerebros con EA presentan abundantes placas neuríticas con agregados amiloides, pero pocos NFT asociados en la corteza.

El análisis bioquímico de los filamentos pareados que se acumulan como marañas neurofibrilares dentro de las neuritas corticales distróficas llevaron a la caracterización de la proteína amiloide. Una gran cantidad de experimentos inmunohistoquímicos y bioquímicos

han llevado a la conclusión de que la principal proteína de los filamentos helicoidales pareados es una forma alterada de la proteína asociada a los microtúbulos, la proteína tau, la cual se asocia normalmente con tubulina durante los ciclos repetitivos de ensamble y desensamble de los microtúbulos. La identificación de tau como el principal constituyente de las marañas neurofibrilares (NFT) fue realizada al emplear anticuerpos tanto para NFT como para tau. Subsecuentemente, algunos métodos fueron utilizados para extraer y secuenciar los fragmentos de tau de los purificados de NFT, muchos de los cuales son insolubles en determinados solventes. Estos estudios demostraron que al menos una parte de la proteína tau, particularmente el tercer grupo carboxil de la molécula que contiene un dominio de unión a los microtúbulos, es incorporada dentro de las placas NFT.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN LAS DEMENCIAS

En general, el tratamiento farmacológico de las enfermedades que producen demencia persigue tres objetivos:

1. Mejorar el síndrome, recuperando individualmente el nivel máximo posible de cognición, conductual y funcional.
2. Curar o estabilizar el proceso etiopatogénico que provoca la demencia.
3. Prevenir la demencia.

En los últimos años se ha presentado un avance acelerado en la adquisición de conocimientos en el campo de las enfermedades neurodegenerativas, entre éstas las demencias. Pero, a pesar de lo ganado en el terreno, la etiología precisa de estos procesos siguen siendo en gran parte desconocida, desde la forma en que se inicia y se desarrolla el daño cerebral, además de no saber cómo se da la secuencia con la que los diferentes mecanismos alterados se producen, ni se conoce tampoco el significado y el papel que representan cada uno de ellos en el proceso degenerativo. Actualmente, la mayoría de las personas que investigan al respecto, concluyen que la demencia es un proceso multifactorial, interviniendo factores de tipo genético, factores ambientales y otros factores

endógenos, tanto bioquímicos como patológicos, que van a conducir a la deficiente comunicación interneuronal, con muerte neuronal subsecuente en áreas específicas de funciones de memoria y de otras funciones cerebrales superiores.

En la actualidad, el tratamiento para las demencias continúa siendo sintomático, aunque se trabaja de manera intensa en varias partes del mundo para desarrollar medidas preventivas, curativas, o ambas.

De manera práctica, la exposición del tratamiento farmacológico en las demencias se ha dividido en dos grandes capítulos: en el primero debe contemplarse el tratamiento farmacológico actual, con fármacos disponibles y según las recomendaciones de la bibliografía revisada en los últimos tiempos, basada en la evidencia, además de que se debe contemplar la instauración de tratamiento emergentes, limitándose éstos a aquellos que se han desarrollado hasta alcanzar el nivel de investigación clínica.. En un segundo capítulo se debe incluir fármacos que modulen los aspectos psicológicos y conductuales de las demencias, que es un problema que mina de manera lenta paulatina la dinámica familiar de las personas involucradas con un paciente demenciado. Dichos fármacos intervienen en distintas vías de neurotransmisores, tal como lo son el colinérgico, el noradrenérgico, el serotoninérgico y el glutamatérgico.

En la actualidad, los únicos tratamientos establecidos para la demencia y deterioro cognoscitivo son los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, los cuales han probado su utilidad en los estadios leves y moderados del trastorno. Sin embargo, existe una amplia evidencia que sugiere que hay mecanismos neuroquímicos diferentes a los relacionados con la transmisión colinérgica, los cuales también desempeñan un papel importante en la fisiopatología de la demencia.

En 1998 Olney expresó en un artículo que sospechaba que la sobreactivación de receptores NMDA da como resultado el deterioro de neuronas GABA. La muerte de estas neuronas inhibitorias conduce finalmente al daño de otras neuronas que funcionan con glutamato, acetilcolina, neuropéptido Y, serotonina, dopamina y otros sistemas de

neurotransmisores. El papel excitotóxico del glutamato inicia la cascada de destrucción de las neuronas glutamatérgicas, así como de las vías de neurotransmisión relacionadas, tales como las de acetilcolina. Dadas estas condiciones (baja densidad de receptor y vías neuronales dañadas) que existen en los pacientes con demencia, la comunicación neuronal comienza a dificultarse y la formación de memoria a corto plazo empieza a fallar, y si el proceso es progresivo (como se sabe que sucede en las demencias), se involucra lentamente la memoria a largo plazo o la memoria remota⁷.

Durante eventos hipóxico-isquémicos, la concentración en el espacio sináptico de glutamato aumenta a 100 micromolas, pero se mantiene por periodos de minutos a horas. El magnesio, que es un cofactor de los receptores NMDA, deja de bloquear entonces al receptor NMDA y comienza un flujo constante de calcio al interior de la neurona, aumentando así su concentración intracelular. Cuando llega el momento de establecer un proceso de aprendizaje, se libera una gran cantidad de glutamato y entonces hay un mayor flujo de calcio al interior de la neurona. Sin embargo, ya que de inicio había una mayor concentración anómala de calcio (lo que se traduce en estudios electrofisiológicos celulares como “ruido” de fondo), la señal no se detecta y se ve alterada la capacidad de aprendizaje. La concentración elevada crónica de glutamato en el espacio sináptico y el flujo constante de calcio conduce a la activación de enzimas catabólicas y probablemente también active fenómenos de apoptosis, lo que, en términos globales, favorece la neurodegeneración.

En los últimos años se ha publicado de manera extensa en la bibliografía internacional la ventaja de incorporar antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) como una estrategia terapéutica adicional dentro del contexto multifactorial de las demencias. Los antagonistas del receptor NMDA reducen los fenómenos excitotóxicos asociados con la neurodegeneración. La inhibición de la excitotoxicidad mediada por el glutamato ejerce un efecto neuroprotector y así es factible desacelerar la progresión de la enfermedad y la neurodegeneración por subsiguiente. El reto en la actualidad, ya conociendo este factor, es el de desarrollar antagonistas que prevengan la activación patológica de receptores NMDA pero que al mismo tiempo permitan su actividad fisiológica, situación al momento sólo alcanzada por un fármaco llamado *memantina*. De

acuerdo a las hipótesis de acción disponibles hasta la fecha, la memantina toma el lugar del magnesio como cofactor, con la diferencia de que no es desplazado del receptor NMDA por concentraciones bajas de glutamato como las vistas en fenómenos de hipoxia-isquemia. Esta propiedad evita el “ruido sináptico de fondo”, observable en un voltímetro por el flujo constante de calcio al interior de la neurona. Cuando existe un incremento fisiológico de glutamato después de un potencial de acción en la neurona presináptica, como por ejemplo durante el aprendizaje, la memantina se desplaza del receptor NMDA y permite el flujo normal de calcio al interior de la neurona postsináptica. Entonces las cascadas habituales de aprendizaje se llevan a cabo habitualmente⁸.

ESTRUCTURA QUÍMICA Y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA MEMANTINA

La composición química de la memantina⁹ es 1-amino-3,5-dimetil-clorhidrato de adamantina, su fórmula química es $C_{12}H_{21}N$. La memantina se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan a las 6-8 horas tras la ingesta. Los alimentos no influyen sobre su absorción y el consumo mantenido del fármaco permite a los 21 días que a nivel plasmático se establezca un estado de equilibrio (*steady-state*). La dosis diaria de 20 mg produce una concentración plasmática que oscila entre 70 y 150 ng/ml, encontrándose unida a proteínas alrededor de 45%. Su vida media es de 60-100 horas y se elimina vía renal, un 80% sin metabolizar y el resto como metabolito hidroxilado. La memantina cruza la barrera hematoencefálica, si bien la concentración en líquido cerebro espinal es entre un 20-50% menor a la determinada en plasma, debido a la unión a proteínas.

Debido a los efectos farmacológicos y al mecanismo de acción de la memantina, pueden producirse interacciones con otros fármacos:

- ⇒ Se podría potenciar el efecto de diversos tratamientos utilizados en la enfermedad de Parkinson como la levodopa, los agonistas dopaminérgicos y fármacos anticolinérgicos. Podría reducir el efecto producido por barbitúricos y neurolépticos.

- ⇒ Se debe evitar el uso concomitante de otros fármacos antiglutamatérgicos como la amantadina, ketamina y dextrometorfano, al generarse un mayor riesgo de psicosis farmacotóxica.
- ⇒ Los niveles plasmáticos de memantina podrían aumentar si se utilizan otros fármacos que comparten el mismo sistema de transporte catiónico renal, tales como cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina.

En los ensayos clínicos, la incidencia global de efectos adversos no difirió del tratamiento con placebo y fueron en gravedad de leves a moderadas. Las reacciones adversas más frecuentes que a su vez aparecieron predominantemente en el grupo tratado con memantina fueron: alucinaciones, confusión, vértigo, cefalalgia y fatiga. Reacciones adversas poco frecuentes fueron ansiedad, hipertensión, vómitos, cistitis y aumento de la libido¹⁰.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON MEMANTINA

Se han realizado algunos estudios clínicos para demostrar la eficacia de la memantina en la enfermedad de Alzheimer y en la demencia vascular. Se menciona en la literatura que el primer estudio con buenos resultados fue un ensayo clínico controlado llevado a cabo en Freiburg y Frankfurt, Alemania¹¹, que tuvo una duración de seis semanas, comparando memantina 20 mg vs placebo. Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos entre 50 y 80 años de edad, con síntomas de demencia de leve a moderado; se incluyeron 88 pacientes (28 hombres y 60 mujeres), encontrándose 8 casos de demencia degenerativa, 13 con demencia mixta y 67 para demencia vascular. Del total de 88 pacientes, 43 recibieron placebo y 45 memantina, encontrando mejoría en los síntomas “falta de impulso” y “deterioro cognoscitivo”. El inicio de acción de la memantina es rápido en comparación con el de los agentes nootrópicos y los antagonistas de calcio, y es detectable después de sólo 14 días. La frecuencia de efectos adversos se reportó baja, siendo también no peligrosos y se pueden evitar completamente con el incremento lento de la dosis al inicio.

El estudio que le dio validez internacional a la memantina y su posterior aprobación de la Food and Drug Administration (FDA) fue el de Reisberg y colaboradores en Estados Unidos, publicado en NEJM en abril de 2003¹², que consistió en demostrar la eficacia de memantina en fases avanzadas de demencia tanto vascular como de tipo Alzheimer. El estudio incluyó pacientes con diagnóstico de enfermedad de Alzheimer de moderado a severo, con tratamiento con memantina vs placebo, por un periodo de tiempo de 28 semanas, con dosis de memantina de 20 mg al día, valorando tanto actividades de la vida cotidiana, apreciación de mejoría por el cuidador y por el médico. Se incluyeron 252 pacientes (67% mujeres, con promedio de edad de 76 años), de 32 centros hospitalarios de los Estados Unidos, completando el estudio 181, observándose mejoría notoria del rendimiento cognoscitivo y en las actividades de la vida cotidiana del paciente, siendo esto estadísticamente significativo.

Un tercer estudio se realizó en siete centros de Latvia¹³, que incluyó 167 pacientes entre 60 y 80 años de edad, con una duración de 12 semanas y donde se comparó una dosis de 10 mg al día de memantina vs placebo; en este estudio no se especificó el tipo de demencia de los pacientes, sólo se menciona que todos ellos estaban en una fase avanzada de la enfermedad.

Se ha realizado en algunos estudios el intento por combinar en un mismo paciente el manejo con inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa y la memantina, con resultados al momento satisfactorios, aunque faltaría mayor evidencia clínica para sustentar tal aseveración^{14,15}

PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS Y ESCALA DE FUNCIONALIDAD

Entre las numerosas pruebas neuropsicológicas de detección o *screening* existentes para abordar las demencias, destaca el Mini Mental State Examination (MMSE) cuya

administración se efectúa en menos de 15 minutos y consta de 11 parámetros. En el MMSE se obtiene una puntuación máxima de 30 puntos, con un punto de corte establecido en 24, siendo de 18 puntos en casos de carencia de escolaridad¹⁶.

En nuestro medio se ha realizado una validación del MMSE con modificaciones, como la adaptación de frases hacia el vocablo castellano, además de simplificar la prueba de resta de datos de 4 en 4 a partir de 40.

En la escala de funcionalidad se ha tomado como un parámetro fácil de evaluar la escala de Karnofsky (oncólogo norteamericano), el cual la describió desde 1948, pero que tiene validez en nuestros días para valorar la funcionalidad de un paciente con alteraciones por alguna enfermedad. Dicha escala se describe a continuación:

- ⇒ **100.** Normal. Ninguna molestia, ninguna evidencia de enfermedad.
- ⇒ **90.** Capaz de realizar actividad normal; signos o síntomas menores de enfermedad.
- ⇒ **80.** Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad.
- ⇒ **70.** Autocuidados. Incapaz de realizar actividad normal o trabajo activo.
- ⇒ **60.** Requiere ayuda ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de sus necesidades.
- ⇒ **50.** Requiere ayuda considerable y asistencia médica frecuente.
- ⇒ **40.** Incapacitado. Requiere asistencia y ayuda especial.
- ⇒ **30.** Gravemente incapacitado. Está indicada la hospitalización, aunque la muerte no sea inminente.
- ⇒ **20.** Muy enfermo. Hospitalización necesaria, se requiere tratamiento de apoyo activo.
- ⇒ **10.** Moribundo. Proceso fatal que progresa rápidamente.
- ⇒ **0.** Muerte.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El presente estudio se realizó con la intención de demostrar el efecto de la memantina como monoterapia en la cognición de los pacientes que presentan deterioro de la misma por diversas causas, además de registrar la tolerabilidad y la probable modificación de la evolución a partir de los cambios en el puntaje de las diversas pruebas de seguimiento que valorar cognición y funcionalidad.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

El objetivo del estudio es observar el efecto de la memantina como monoterapia en los pacientes que acuden a la consulta externa del servicio de Neurología del Hospital General de México y que presentan deterioro cognoscitivo o demencia, en distintas fases de la enfermedad y de distintas etiologías de la misma, para observar cambios en la evolución del padecimiento a partir de la instauración del tratamiento.

Objetivos específicos

- ⇒ Estadificar a los pacientes que acuden con deterioro de la memoria en los distintos grupos asignados según la literatura correspondiente.
- ⇒ Observar si los pacientes presentan eventos adversos con el medicamento.
- ⇒ Clasificar el grado de afección del paciente en su vida funcional con escalas que miden este aspecto (escala de funcionalidad de Karnofsky).
- ⇒ Medir la evolución en los pacientes de acuerdo con la prueba del Mini Mental de Folstein, con probable respuesta de mejoría en los pacientes que iniciaron tratamiento con memantina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron a 32 pacientes que acudieron a la consulta externa del Hospital General de México en un periodo que comprendió desde marzo de 2003 hasta abril de 2004 y que cumplieron con el criterio de deterioro cognoscitivo según la prueba de tamizaje de Mini Mental de Folstein en versión modificada, realizando el seguimiento a los 2 meses y 6 meses después de la primera intervención. El estudio fue abierto, sin comparar con placebo ni con otro medicamento, observando en primera instancia la tolerabilidad y los eventos adversos inmediatos y mediatos.

En criterios de inclusión se tomó en cuenta el ser mayores de edad, que acudieran a solicitar atención al servicio de Neurología Clínica del Hospital General de México, referidos ya fuera por otras especialidades del Hospital o bien por otras instituciones de salud de primero, segundo o tercer nivel. Se captó así mismo para el análisis a pacientes que habían sido manejados previamente por otros neurólogos y que manejaban a los pacientes con memantina en monoterapia, lo que no afectaba el propósito del análisis, sólo se adecuó el diagnóstico etiopatogénico y su seguimiento posterior. Los criterios de exclusión consistieron en que no hayan presentado tratamiento con inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa en algún momento de la evolución, así como el no contar con cuidadores que supervisaran la toma del medicamento. A los pacientes se le regaló el inicio del tratamiento con una muestra médica, para mayor y más rápido apego al tratamiento.

RESULTADOS

Se reportaron 32 casos que cumplieron con los criterios de inclusión al reporte, encontrándose 26 (81.25%) casos en mujeres y 6 (18.75%) en hombres, con un rango de edad de 35 a 84 años., con un promedio de edad de 70.8 años, además de encontrarse el intervalo con más casos entre los 70 a 79 años (14 casos). (Tabla 1)

Tabla 1. Distribución de pacientes de acuerdo a edad.

Intervalo de edad (años)	Número de pacientes
35-39	1
40-44	2
45-49	2
50-54	1
55-59	0
60-64	6
65-69	3
70-74	7
75-79	7
80-84	3
Total	32

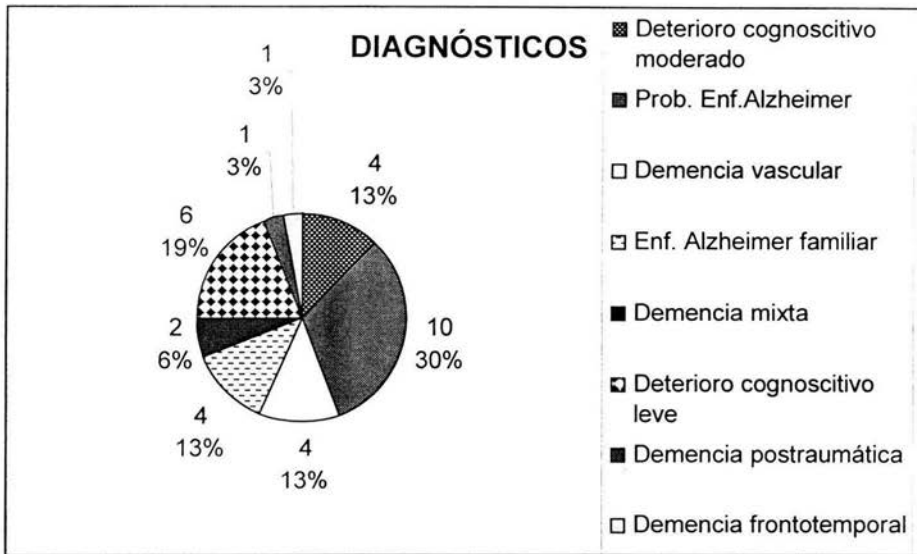
En la escolaridad, se observó que 8 (25%) de los pacientes estudiados eran analfabetas, 16 (50%) tenían de 1 a 6 años, que correspondería a los años de instrucción primaria, 4 (12.5%) con un promedio de 7 a 9 años, correspondiente con la instrucción secundaria, 1 (3.2%) con 10 a 12 años, lo que corresponde al bachillerato y 3 (9.3%) con más de 12 años de escolaridad, equivalente a licenciatura o postgrado.

En el lugar de residencia, se observó que correspondieron 13 (40.6%) al Distrito Federal, 13 (40.6%) del Estado de México, y 6 (18.8%) que correspondieron a otros estados de la República Mexicana.

Dentro de los diagnósticos realizados de deterioro cognoscitivo y demencia, se encontró en 10 pacientes (30%) el diagnóstico de probable enfermedad de Alzheimer, 6 pacientes (19%) con deterioro cognoscitivo leve, con 4 pacientes (13%) se encontraron en

la misma proporción la demencia vascular, la enfermedad de Alzheimer de componente familiar y el deterioro cognoscitivo moderado, 2 pacientes (6%) con demencia mixta y con 1 paciente (3%) con demencia postraumática y demencia frontotemporal (figura 1).

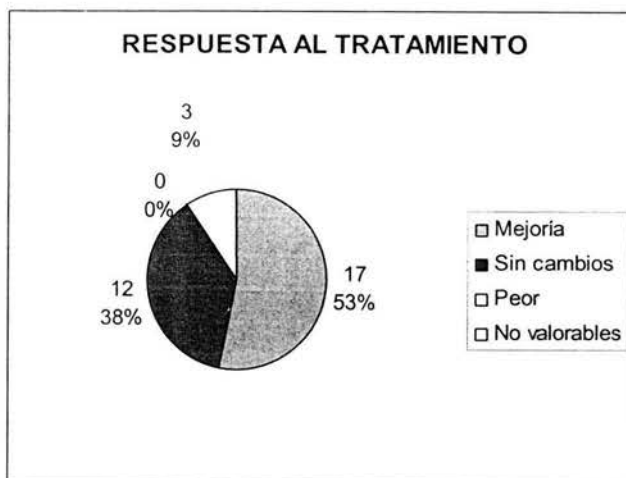
Figura 1. Tipos de diagnósticos clínicos realizados



En el tiempo de evolución se observó que 8 pacientes (25%) tenían aproximadamente 1 año de que iniciaron con los síntomas de deterioro de la memoria. 7 pacientes (21.88%) tenían 3 años al momento de entrar al estudio, 6 pacientes (18.76%) con 4 años de evolución; con 3 pacientes (9.37%) se encontraron pacientes con 2 años y con 8 años y con 1 paciente (3.12%) con 5, 6, 7, 10 y 15 años de iniciado el trastorno de la memoria.

Los resultados con la administración en monodosis de memantina fueron los siguientes: según las escalas de evaluación (prueba de Mini Mental y escala de funcionalidad de Karnofsky), ningún paciente se deterioró ni en la prueba ni en la escala de funcionalidad. 17 pacientes (53.12%) presentaron mejoría en su cuadro, 12 (37.5%) no

presentaron modificaciones y 3 pacientes (9.37%) abandonaron el análisis por no cumplir con los criterios de seguimiento (Figura 2).



Los pacientes que mejoraron en su estado clínico comprobado por la prueba de Mini Mental, definiendo como mejoría el ganar 2 o más puntos en la prueba en cada evaluación, además de presentar mejoría en la puntuación o el mismo puntaje de inicio en la escala de funcionalidad (Karnofsky), correspondiendo de la siguiente manera: el 83.3% de los pacientes con deterioro cognoscitivo leve (5 de 6) presentaron mejoría; el 75% (3 de 4) de los pacientes con deterioro cognoscitivo moderado también mejoraron; así mismo, el 40% (4 de 10) de los pacientes con probable enfermedad de Alzheimer mejoraron. Los diagnósticos posteriores presentan porcentajes más drásticos y de consideración aparte, ya que presentan un pequeño número de pacientes que los representa; quedaron de esta manera: el 50% (2 de 4) de los pacientes con probable enfermedad de Alzheimer familiar presentaron mejoría, así como el 50% (2 de 4) con demencia vascular. El 100% de los pacientes con demencia postraumática (1 de 1) mejoró y el 0% (0 de 1) de los pacientes diagnosticados con demencia mixta y demencia frontotemporal presentaron mejoría (Tabla 2).

Tabla 2. mejoría de pacientes según el diagnóstico

Diagnóstico	Total de pacientes con el diagnóstico	Mejoría (número)	Porcentaje de la mejoría
Deterioro cognoscitivo leve	6	5	83.3%
Deterioro cognoscitivo moderado	4	3	75%
Probable enfermedad de Alzheimer	10	4	40%
Demencia vascular	4	2	50%
Probable enfermedad de Alzheimer familiar	4	2	50%
Demencia postraumática	1	1	100%
Demencia mixta	2	0	0%
Demencia frontotemporal	1	0	0%
Total	32	17	53%

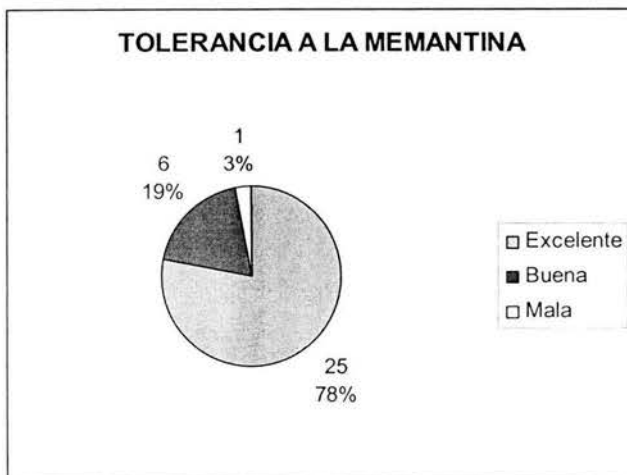
En los pacientes que no presentaron mejoría (sin cambios en las pruebas de evaluación y de escala de funcionalidad) se observó en el 100% de los casos (2 de 2) de los pacientes con demencia mixta y la frontotemporal, en el 50% de los casos en los pacientes con probable demencia tipo Alzheimer (5 de 10), demencia vascular (2 de 4) y probable enfermedad de Alzheimer familiar (2 de 4). Ningún paciente se mantuvo igual en las escalas cuando ingresaron con deterioro cognoscitivo leve (0 de 6) o moderado (0 de 4).

Se describe también la mejoría del cuadro clínico por medio de las pruebas y la escala de funcionalidad en relación con la duración del tratamiento, observando que el 29.4% (5 pacientes) presentaron mejoría a partir de los dos primeros meses de instaurado el tratamiento, al igual que los que mejoraron a partir de los 5 a 6 meses, 11.7% (2 pacientes) mejoraron a los primeros 3 o 4 meses y la misma cantidad a los 11 o 12 meses, el 5.8% (1 paciente) a los 13 a 14 meses, 11.7%(2 pacientes) a los 15 o 16 meses y a los 23 meses.

En la observación de la mejoría a partir de la dosis utilizada de memantina, se observó mejoría con 20 mg al día en 13 pacientes (40.62%), cuatro pacientes (12.5%) mejoraron con 10mg al día; no hubo modificación en las pruebas y la escala de funcionalidad en 11 pacientes (34.37%), y un paciente (3.12%) no tuvo cambios con la dosis de 10 mg cada 24 horas. No fueron valorables 3 pacientes (9.37%).

En la tolerancia al medicamento se observó una excelente tolerancia en 25 pacientes (78.13%), con buena tolerancia en 6 que corresponde al 18.75%, y una mala tolerancia en 1 (3.12%), pero la intolerancia fue pasajera y no abandonó el tratamiento el paciente. El principal efecto adverso fue mareo y náusea (Figura 3).

Figura 3. Tolerancia al tratamiento con memantina.



En la mejoría que se presentó de acuerdo al sexo, se observó que 11 de las 26 mujeres (42.3%) lo representaron con las pruebas correspondientes, 12 de ellas (46.15%) no tuvieron cambios y 3 de ellas (11.5%) fueron excluidas del análisis. Con respecto a los hombres, el 100% de ellos (6) mostraron mejoría con el tratamiento con memantina (Tabla 3).

Tabla 3. Respuesta al tratamiento con memantina según el sexo de los pacientes.

Sexo	Número	Mejoría (%)	Sin cambios (%)	No valorables (%)
Mujeres	26	11 (42.3)	12 (46.5)	3 (11.5)
Hombres	6	6 (100)	0 (0)	0 (0)
Total	32	17 (53)	12 (38)	3 (9)

Con respecto a la mejoría por grupo de edad, se observó que en el grupo de menos de 54 años el porcentaje de mejoría fue del 50% (3 pacientes) y 50% (3 pacientes) permaneció sin cambios. El grupo de edad de los 55 a los 64 años (6 pacientes) presentó el 50% mejoría, el 33.3% sin cambios y el 16.7% no fue valorable. El grupo de 65 años o más presentaron 11 pacientes (55%) mejoría, 7 de ellos (35%) sin cambios y 2 (10%) no fueron valorables. (Tabla 4).

Tabla 4. Mejoría según grupo de edad.

Grupo de edad	Número	Mejoría (%)	Sin cambios (%)	No valorables (%)
Menos de 54 años	6	3 (50)	3 (50)	0 (0)
55-54 años	6	3 (50)	2 (33.3)	1 (16.7)
Más de 65 años	20	11 (55)	7 (35)	2 (10)
Total	32	17 (53)	12 (38)	3 (9)

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el estudio nos muestran que la memantina provoca cambios positivos en el cuadro clínico de los pacientes que presentan deterioro cognoscitivo y/o demencia, independiente de los diagnósticos etiopatogénicos, ya que se encontró en todos los pacientes al menos una detención de la progresión de los síntomas de demencia y/o deterioro cognoscitivo, y en otros se obtuvo una franca mejoría valorada con pruebas de seguimiento de el estado cognoscitivo y la funcionalidad expresada por los cuidadores. Aunque no se puede perder de vista en ningún momento que la muestra del estudio es pequeña (32 pacientes), hay resultados que son dignos de mencionar, como lo es el que el 53% de los pacientes mejoraron su cuadro clínico a partir del tratamiento con memantina, la mayoría de ellos con una dosis de 20 mg al día (lo recomendado en la literatura), pero algunos de ellos con la mitad de la dosis obtuvieron el mismo resultado de mejoría. Se observó también que la gran mayoría de los pacientes con deterioro cognoscitivo leve y moderado mejoraron su situación clínica de manera paulatina, por lo que este resultado invita a hacer una reflexión acerca de la probable conveniencia de utilizar memantina en las fases iniciales del padecimiento. Otro punto digno de mención es el de que la memantina no sólo demostró que es eficaz en las demencias tipo Alzheimer y

en la vascular, sino en otras entidades etiológicas, como lo son la demencia postraumática y la frontotemporal. Se puede decir que, por los resultados del estudio, que acuden a nuestra institución más mujeres con deterioro de la memoria, y los hombres que llegan tienen una mejor respuesta al tratamiento. El estudio confirma que el fármaco es en general muy bien tolerado, con mínimos efectos adversos, aunque los que se observaron en el estudio difieren con los reportados en la literatura, aunque ninguno de ellos motivó a que se abandonara el tratamiento por lo pasajeros que fueron. Se observó también desde las 8 primeras semanas cambios en los puntajes de las pruebas de evaluación de la memoria y de la funcionalidad del paciente.

Se puede decir que, como conclusión al estudio presentado, que la memantina es un fármaco con una expectativa cada vez mayor en el tratamiento de las enfermedades neurodegenerativas y los trastornos que provocan de manera secundaria alteraciones en la memoria y otras funciones cerebrales superiores, debido esto probablemente por su mecanismo de acción y a su buena tolerabilidad. Creemos muy conveniente que se realicen estudios enfocados a ratificar esta aseveración, que incluya más pacientes y que se incluyan diversos centros hospitalarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Arango, JC., Fernández Guinea S y Ardila A.** *Las demencias. Aspectos clínicos, neuropsicológicos y tratamiento.* Ed. El Manual Moderno. México, 2003. págs. 15-29.
2. **Cummings J, Benson F:** *Dementia: A clinical approach*, Plenum, USA, 1992.
3. **Alom Poveda J.** “Tipos básicos de demencia”. En: Alberca R y López Pousa S (Eds). *Enfermedad de Alzheimer y otras demencias.* Madrid: SmithKline & Beecham, 1998;75-79.
4. **Gustafson L.** “Clinical classification of dementia”. *Acta Neurol Scand*, 1992; suppl. 139:16-20.
5. **Manubens JM, Lacruz F.** “Etiología de las demencias”. En: Bermejo F, Del Ser T (Eds.). *Demencias. Conceptos Actuales.* Madrid: Díaz de Santos, 1993; 53-68.
6. **Weller RO, Nicoll JAR.** Cerebral Amyloid Angiopathy: Patogénesis and effects on the ageing and Alzheimer brain. *Neurological Research* 2003;25:611-616.
7. **Danysz W, Parsons C, et al.** Neuroprotective and Symptomatological action of memantine Relevant for Alzheimer’s disease – a unified Glutamatergic Hypothesis on the mechanism of action. *Neurotoxicity Research* 2000; 2: 85-97.
8. **González Paredes JA.** Memantina y sistema del glutamato, su papel en la enfermedad de Alzheimer. *Rev. Mex. De Neuroci.* 2002; 3(2): 97-101.
9. **Molinuevo JL.** Memantina. *Neurología* 2003; 18(5): 255-261.
10. **Francis P, Kornhuber J, Winblad B.** Memantine workshop 2001, Barcelona, Spain. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003; 18(S1): S1-S47
11. **Görtelmeyer R, Erbler H.** Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double blind placebo controlled study. *Arzneim-Forsch. Drug Res* 1992; 42(II) Nr 7: 904-913.
12. **Reisberg B, Doody R., et al.** Memantine in moderate-to-severe Alzheimer’s Disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-41.
13. **Winbland B, Poritis N.** Memantine in severe dementia: results of the M-best study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 1999; 14: 135-146.
14. **Tariot P, Farlow M, et al.** Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004; 291(3): 317-324.
15. **Hartmann S and Möbius HJ.** Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int. Clin. Psychopharmacology* 2003; 18: 81-85.
16. **Folstein MF, Folstein SE, Mc Hugh PR.** „Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician”. *J Psychiatr Res*, 1975; 12: 189-198.