



# REVISTA DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA

ISSN: 0122- 6916

Editorial



Partes de viejo y joven - Dibujo  
Leonardo da Vinci - Galería de los Uffizi, Florencia.

## Actualizaciones

Neuroquímica de la Enfermedad de Alzheimer

Neurotoxicidad mediada por glutamato  
en la Enfermedad de Alzheimer

Terapias basadas en el glutamato

Memantina: una revisión de su uso  
en la Enfermedad de Alzheimer

# Publicidad



**REVISTA DE LA ASOCIACIÓN  
COLOMBIANA DE  
GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA**

---

Vol. 22 No. 1 / enero - marzo de 2008

Publicación trimestral de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria  
Carrera 13 No. 38-65 Oficina 203. Telefax: 57 1 2853304 , Bogotá, D.C., Colombia  
Correo electrónico: [acgg@acgg.org.co](mailto:acgg@acgg.org.co) en internet <http://www.acgg.org.co>  
Impreso por Editorial Bochica Ltda. Esta edición consta de 1.000 ejemplares



# REVISTA DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA

---

Vol. 22 No. 1 / enero - marzo de 2008

## CONTENIDO

<b>INDICACIONES A LOS AUTORES</b> _____	V
<b>EDITORIAL</b> _____	VII
<b>ACTUALIZACIONES</b>	
<b>Neuroquímica de la Enfermedad de Alzheimer</b>	
Diego Andrés Osorno Chica _____	1114
<b>Neurotoxicidad mediada por glutamato en la Enfermedad de Alzheimer</b>	
Diego Andrés Osorno Chica _____	1118
<b>Terapias basadas en el glutamato</b>	
Diego Andrés Osorno Chica _____	1123
<b>Memantina: una revisión de su uso en la Enfermedad de Alzheimer</b>	
Diego Andrés Osorno Chica _____	1127



# REVISTA DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA

Vol. 22 No. 1 / enero - marzo de 2008

## Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria Junta Directiva 2006 - 2008

Presidente	<b>Carlos Alberto Cano Gutiérrez</b>
Vicepresidente	<b>María Teresa Calzada Gutiérrez</b>
Secretario	<b>Diego Andrés Osorno Chica</b>
Tesorero	<b>Jorge Hernán López</b>
Vocales	<b>José Fernando Gómez Montes</b> <b>José Mauricio Ocampo</b> <b>Francisco Javier Tamayo Giraldo</b>

### Comité Editorial

Diego Andrés Osorno Chica  
*Editor en Jefe*  
dosorno@javeriana.edu.co;  
daosorno@husi.org.co

Especialista en Medicina Interna y Geriatria.  
Profesor Asistente, Pontificia Universidad Javeriana.

### Comité Científico en Colombia

Diana Lucía Matallana Eslava

Neuropsicóloga PhD. Profesora Titular Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana.

Patricia Montañés Ríos

PhD. Neuropsicóloga. Docente Universidad Nacional de Colombia.  
Investigadora Clínica de la Memoria Hospital Universitario de San Ignacio.  
Profesor Titular de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Tecnológica de Pereira y Coordinador del Grupo de Psicogeriatría y Demencias de la UTP.

Rafael P. Alarcón Velandia

Médico Geriatra. Profesor de Medicina Interna y Geriatria, Universidad de Caldas, Manizales. Magister en Educación y Desarrollo Humano.

Felipe Marulanda Mejía

### Comité Científico en el exterior

Gustavo Adolfo Duque Naranjo

Profesor Asistente de Medicina Interna y Geriatria, Universidad de McGill y Jewish General Hospital

Luis Miguel Gutiérrez Robledo

MD PhD Director Departamento de Geriatria Instituto nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México.

Manuel Montero Odasso

MD, PhD, Assistant Professor of Medicine, Parkwood Hospital, Division of Geriatric Medicine, University of Western Ontario. Associate Scientist, Lawson Research Institute.

Carlos Alfonso Reyes Ortiz

Geriatrician, Research Scientist Sealy Center on Aging, Division of Geriatric Medicine University of Texas Medical Branch.

Clemente Zúñiga

Medico Internista y Geriatra. Encargado del Servicio de Geriatria Hospital General de Tijuana. Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina Interna, Universidad Autónoma de Baja California. Profesor titular de la materia de Geriatria Universidad Autónoma de Baja California.



# REVISTA DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA

Vol. 22 No. 1 / enero - marzo de 2008

## INDICACIONES A LOS AUTORES

1. La REVISTA DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE GERONTOLOGÍA Y GERIATRÍA, órgano oficial de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria, publica artículos de las áreas relacionadas con ellas, previa aprobación del Comité Editorial.

2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. En algunos casos, y solo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública.

La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en la revista, requerirá de la autorización del Comité Editorial.

3. Los trabajos deben ser remitidos a la dirección anotada en CORRESPONDENCIA, en original, copia y disquete de alta densidad (HD). Las copias en papel deben ser en tamaño carta a doble espacio y guardando un margen izquierdo de cuatro cms. El disquete debe grabarse en un PC; evitando traer consigo virus.

El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.

El autor debe guardar copia de todo el material enviado.

4. Se deben seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés

(opcional), agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras. Cuando se informen experimentos en humanos indique si los procedimientos utilizados siguen las normas del comité de ética de la institución donde se realizaron, de acuerdo con la declaración de Helsinki de 1975. No mencione nombres de pacientes, iniciales o números de historias clínicas.

5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.

Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización en forma de subvenciones, equipos y medicamentos.

6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.

7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión. Las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.

8. Las referencias se enumeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio:

a. En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son

más de seis puede escribirse, después de los tres primeros, “y cols.”); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index Medicus; año de publicación, volumen, páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Jones HR, Siekert RG, Geraci JE. Neurological manifestations of bacterial endocarditis. *Ann Intern Med* 1969; 71:21-28.

- b.** En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro, edición, ciudad, casa editora, año, páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Fenichel O. Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires: Editorial Paidós; 1966:56.

- c.** En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo, título del capítulo, autores, editores del libro, título del libro, edición, ciudad, casa editora, año, páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo:

Drayer BP, Poser CM. Enfermedad en inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Sarabia J, Poser CM, eds. *Infecciones del Sistema Nervioso Central*. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A., 1978: 172-175.

- 9.** Las tablas y cuadros se denominarán tablas y deben llevar numeración arábica de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Los originales de las fotografías deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste

suficientes para lograr una buena reproducción. Si son gráficas o dibujos deben identificarse con su número de orden en la parte inferior.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada, se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables, en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.

El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.

- 10.** Los editoriales se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
- 11.** Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la Gerontología o Geriatria.
- 12.** Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para el área. Puede incluir una revisión del tema.
- 13.** Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de 8 páginas a doble espacio y se acepta un máximo de 5 ilustraciones.
- 14.** Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por la Revista de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria.
- 15.** La Revista de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
- 16.** Para citas de referencia la abreviatura de la Revista de la Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatria es:  
Asoc. Colomb. Gerontol. Geriatr.

## **Publicidad**



# Publicidad

## Hacia un envejecimiento saludable y una longevidad funcional

Entendemos el envejecimiento poblacional como un fenómeno universal nunca antes visto en la historia de la humanidad y como un logro del desarrollo, marcadamente acelerado en la segunda mitad del siglo XX. En países como Colombia, en tan solo medio siglo, hemos aumentado la expectativa de vida al nacer en 25 años, acercándonos a pasos agigantados a los estándares de longevidad de aquéllos más industrializados. Hoy en día pensar que una persona supere los ochenta años suena como algo normal, frecuente e incluso esperable, en la mayoría de la gente. Pero, ¿nos hemos puesto a pensar cuántas de esas personas han tenido un envejecimiento saludable y cuántas de ellas mantendrán esa condición en los siguientes cinco e incluso diez años? La respuesta parece ser desalentadora, aun en las proyecciones más optimistas.

Realmente, este corte de edad parece marcar una diferencia clara entre el ya muy divulgado concepto del adulto mayor y del anciano. No quiero entrar en la eterna polémica respecto a la más adecuada terminología o denominación de estos aspectos puramente nosológicos, cuando hacemos referencia a este grupo de personas; pero sí es claro que tener 80 años lleva sus riesgos, al menos desde la prevalencia de enfermedades dependientes de la edad. Más de un 60% presenta alguna sintomatología clínica de osteoartrosis, al menos la mitad es hipertenso, tres de cada diez tienen problemas cognoscitivos incapacitantes y prácticamente todos han perdido más del 30% de su masa muscular, lo cual entra a jugar un papel prioritario en la relación de sarcopenia y fragilidad. No obstante, son tan sólo ejemplos, pues la realidad en la salud pública es aún peor.

Entonces, creo es un buen momento para realizar dos análisis. El primero de ellos es recapitular sobre cómo hacemos para llegar a esas edades siendo saludables y funcionales; el segundo es saber qué está haciendo la ciencia para tratar adecuada y exitosamente las enfermedades crónicas que llevan a la discapacidad.

Respecto al envejecimiento saludable sabemos que hay conceptos que determinan esa realidad. Uno de ellos es el genético, hasta la fecha inmodificable y con optimistas predicciones de tener intervenciones efectivas a corto plazo, en especial en enfermedades muy particulares como las neurodegenerativas y las metabólicas. Otro aspecto hace referencia a los estilos de vida saludable y los factores ambientales, destacando la dieta y el ejercicio como los grandes protagonistas de este esquema; eso sí, hasta un límite razonable, pues bien es sabido que en algún momento estas condiciones no evitan desenlaces fatales y pérdida de la funcionalidad, tal cual se ve en los estudios longitudinales a largo plazo.

En relación a los avances de la ciencia, mi visión es un poco más pesimista, al menos en los resultados mediáticos. Seguimos sin tener una cura para el total de las enfermedades crónicas; la enfermedad de Alzheimer, el control de la hipertensión arterial en particular y otros factores de riesgo cardiovascular han mostrado evidentes triunfos, disminuyendo la mortalidad y aumentando notoriamente la expectativa de vida, pero aumentando también los años de discapacidad y entrando en juego otras variables como la calidad de vida. Pero no todo es tan sombrío

y es mi visión optimista de esta problemática y su relación con la investigación y la ciencia. Hay grandes esperanzas en temas de prevención primaria y enfermedades crónicas como lo son las vacunas o inmunizaciones para ciertas patologías, incluida la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Los avances en el mejor conocimiento de los riesgos cardiovasculares han dado paso a intervenciones más puntuales sobre los mismos y, de igual manera, cursan estudios para disminuir la pérdida de la masa muscular desde la perspectiva metabólica y endocrinológica y un gran número de experimentos clínicos con un claro concepto de evitar o disminuir radicalmente la presencia de estas plagas epidemiológicas del siglo XXI.

Como punto final de esta reflexión, debemos asumir esta mayor longevidad como una característica particular y no modificable, pero no por ello rendirnos ante la catástrofe de la discapacidad.

No quiero perder la oportunidad para agradecer todos los años de apoyo que he recibido como Presidente de nuestro gremio científico y me retiro con el sentimiento de una misión cumplida y una apertura a nuevas generaciones que contribuyan al bienestar de nuestros ancianos con sus aportes desde múltiples y diversas disciplinas.

**Carlos Alberto Cano Gutiérrez**  
Presidente  
Asociación Colombiana de Gerontología y Geriatría

# NEUROQUIMICA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Diego Andrés Osorno Chica (\*)

---

## Resumen

La investigación relacionada con la neuroquímica de la Enfermedad de Alzheimer ha conducido al desarrollo de las estrategias actuales, sobre las cuáles se fundamenta su tratamiento.

El sistema colinérgico, el cual ha sido el principalmente correlacionado, tiene una deficiencia profunda en los niveles séricos de acetiltransferasa de colina, la cuál es necesaria para la síntesis del acetilcolina y de neuronas en el núcleo basal de Meynert en el tallo cerebral (sitio de origen de las proyecciones colinérgicas corticales importantes). La pérdida de actividad colinérgica es el hallazgo más constante en la mayoría de los cerebros enfermos y el grado de debilitación cognoscitiva se ha encontrado corresponde proporcionalmente con el grado de déficit.

La reducción en los receptores de acetilcolina corresponde a otra característica de la llamada teoría colinérgica. De igual manera, actualmente se reconoce que las alteraciones de la actividad cerebral del glutamato se correlacionan con la debilitación cognoscitiva. Los cambios en la actividad de dicho neurotransmisor están implicados en la fisiopatología de los síntomas del comportamiento de la patología.

Hoy en día, los principales agentes terapéuticos utilizados son los inhibidores de la colinesterasa cerebral, los que inhiben la eliminación sináptica de la acetilcolina. En la actualidad, según los conceptos conocidos de la neuroquímica cerebral, los blancos terapéuticos objeto de estudio corresponden a los receptores nicotínicos y muscarínicos de acetilcolina y toda la neurotransmisión mediada por glutamato.

**Palabras clave:** Alzheimer, acetilcolina, glutamato

## Summary

Investigation of neurochemical correlates of Alzheimer's disease (AD) has led to the development of current treatment strategies. The cholinergic system has profound loss of the acetylcholine synthesis enzyme choline acetyltransferase and neurons in the forebrain's nucleus basalis of Meynert (origin of major cortical cholinergic projections).

---

(\*) Profesor Asistente Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de la Clínica de Memoria, Hospital Universitario de San Ignacio.

**Correspondencia:** dosorno@javeriana.edu.co

# Publicidad

Loss of cholinergic activity is the most consistent finding in post mortem Alzheimer disease brains and the degree of cognitive impairment has been found to correspond with the extent of deficit. Reductions in acetylcholine release, muscarinic and nicotinic acetylcholine receptors are other cholinergic features of the disease; this accumulating evidence has led to the "cholinergic hypotheses" of dementia. There are indications that loss of glutamate activity also correlates with cognitive impairment.

Changes in monoamine activity are implicated in the behavioural symptoms of AD. The principal therapeutic agents in AD are cholinesterase inhibitors, which inhibit acetylcholine breakdown. Further treatment targets include cholinergic receptors and glutamate mediated neurotransmission.

**Key words:** Alzheimer, acetylcholine, glutamate.

## Introducción

Aunque la Enfermedad de Alzheimer (EA) está definida principalmente por los hallazgos neuropatológicos, la investigación correlacionada con su neuroquímica ha conducido al desarrollo de todos los agentes farmacológicos que hoy día se utilizan para su tratamiento sintomático.

Muchos sistemas de neurotransmisión se han correlacionado pero los que actualmente llaman la atención desde el punto de vista terapéutico son el colinérgico, el glutamatérgico y el serotoninérgico. En esta revisión se hará referencia, principalmente, a los dos primeros.

## El Sistema de Neurotransmisión Colinérgico

Esta compleja vía de neurotransmisión tiene dos rutas principales, a través de las cuales se generan proyecciones divergentes a un número elevado de áreas del cerebro.

Una corresponde a las proyecciones que derivan de núcleos basales del tallo cerebral y que terminan en la corteza cerebral, el hipocampo, la amígdala y el tálamo. Y otra que hace referencia a las neuronas que nacen en el tegmen dorsal y áreas pedúnculo-pontino-laterales y terminan en el tálamo y la corteza (1,2).

Los estudios post mortem realizados en cerebros han servido para demostrar anomalías en la mayoría de los marcadores anatómo-funcionales que sugieren actividad colinérgica.

Una reducción entre un 30 a 70% en la actividad de la acetiltransferasa de colina (la enzima que sintetiza acetilcolina en la terminal sináptica) es más notable en áreas de la corteza, del estriado y del hipocampo; además, la severidad de la pérdida cognoscitiva se correlaciona directamente con el déficit en núcleos colinérgicos (3).

En dichas zonas cerebrales suele ocurrir una pérdida selectiva de neuronas colinérgico-positivas y en ellas la expresión del mRNA de la enzima mencionada se encuentra francamente reducida, especialmente a nivel del núcleo basal de Meynert del tallo cerebral.

Una vez más se pone en evidencia una estrecha asociación entre las pérdidas que se correlacionan a la declinación cognoscitiva desde el punto de vista neurotransmisor y los acúmulos de amiloide cerebral (4).

Una fuerte reducción de las concentraciones de los receptores muscarínicos y nicotínicos de acetilcolina se ha demostrado, en regiones numerosas del cerebro, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer. Estudios derivados de autopsias y pruebas funcionales *in vivo* en animales han permitido fundamentar una gran cantidad de evidencia que ha conducido a la conocida actualmente como hipótesis colinérgica de la demencia; en la cual el compromiso del sistema colinérgico se correlaciona con el déficit cognoscitivo. Estos resultados son constantes y se asocian a una imposibilidad de la capacidad del sistema para compensar los cambios de la actividad cognitiva cortical e hipocampal de la enfermedad, lo que se expresa clínicamente de manera temprana como un deterioro cognoscitivo leve o una demencia y evolucionan en el tiempo permitiendo la historia natural conocida de la enfermedad (5,6).

El conocimiento de lo anterior permitió a la ciencia generar estrategias agonistas colinérgicas para el tratamiento de la enfermedad, lo que dio como resultado un grupo de medicamentos que pueden compensar las pérdidas colinérgicas y serían una buena elección como tratamiento sintomático (7).

Los inhibidores de la colinesterasa reducen la depuración acetilcolina sináptica y han demostrado realzar el

funcionamiento cognoscitivo y mejorar de manera sustancial los síntomas del comportamiento, incluyendo la depresión, la agitación, las alucinaciones, la apatía y comportamientos aberrantes del sistema motor. Los inhibidores de la colinesterasa también mejoran los patrones desordenados de sueño REM. La administración de inhibidores de la colinesterasa es actualmente la estrategia más acertada para el tratamiento de la demencia de tipo Alzheimer y la posibilidad de terapias con drogas subunidad-selectivas, como agonistas de los receptores nicotínicos y muscarínicos de acetilcolina, se está investigando, dado que hay evidencia para sugerir que dichos medicamentos dirigidos contra tales receptores son blancos neuroprotectores posibles, puesto que ambos receptores se encuentran implicados en el control de la proteína amiloidea y su precursor el APP y su depósito(7,8,9).

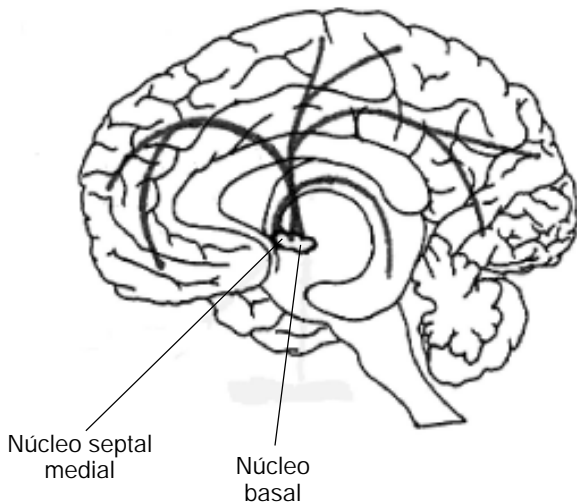


Figura 1.  
Vías colinérgicas

### El Sistema Neurotransmisor Glutamatérgico

Las vías del sistema del glutamato se originan en la corteza y se proyectan al estriado, al tálamo, a la sustancia nigra, al hipocampo y al tallo cerebral. El sistema glutamatérgico es el sistema excitatorio principal del cerebro y juega un papel importante en los mecanismos de potenciación a largo plazo del aprendizaje y la memoria (10).

Hay claras indicaciones de que la pérdida de neuronas glutamatérgicas y de actividad del glutamato existen

en pacientes con Enfermedad de Alzheimer y otras demencias; lo cual se correlaciona estrechamente con la severidad de la enfermedad y parece ser claro que la interrupción glutamatérgica se puede implicar en los síntomas cognoscitivos y en algunos comportamentales del trastorno. La memantina (antagonista débil de NMDA) ha demostrado mejorar los síntomas y reducir el índice de deterioro clínico entre pacientes con diversos estadios de la Enfermedad, al parecer protegiendo a las neuronas contra el exceso, potencialmente neurotóxico, del glutamato (11, 12).

Inversamente, hay evidencia de que las drogas que promueven la actividad del receptor del glutamato (AMPAkinas y los co-agonistas) pueden ser eficaces (12).

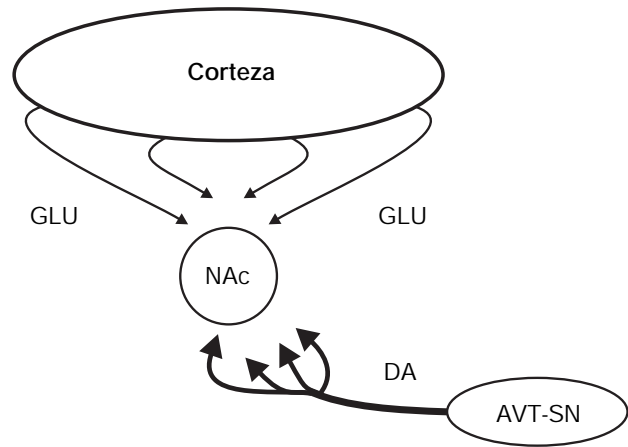


Figura 2.  
Vías glutamatérgicas

### Otros sistemas

Otros sistemas neurotransmisores han estado implicados en las características clínicas de la Enfermedad de Alzheimer, pero menos se sabe de otros neurotransmisores alterados sobre una base neuropatológica establecida y claramente definida.

La pérdida de neuronas serotoninérgicas y de la actividad cortical de la serotonina (especialmente temporal) se ha documentado en la patología mediante pruebas funcionales como el SPECT y está implicada fuertemente en los síntomas del comportamiento como la depresión, la agresión y la psicosis.

En algunos estudios se ha divulgado que el sistema noradrenérgico puede desempeñar un papel en la mo-

dulación de la transmisión colinérgica y en la denervación, pero no en todos los pacientes. Las características depresivas del demente se pueden correlacionar con la disfunción noradrenérgica.

Las reducciones en dopamina no se han divulgado de manera consistente y no se piensa que contribuyan de manera directa a los síntomas del desorden.

### Conclusión

Los sistemas colinérgicos y glutamatérgicos son los sistemas principales de neurotransmisión implicados en la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer. La pérdida de actividad de dichas sustancias son los hallazgos más constantes en cerebros post mortem de personas con demencia.

Actualmente, la estrategia primaria del tratamiento corresponde a los inhibidores de la colinesterasa cerebral; la inhibición o activación de las vías glutamatérgicas junto a los receptores de acetilcolina son blancos futuros de terapia para personas con la enfermedad.

### Bibliografía

1. Perry E, Walker M, Grace J, Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness. *Trends Neurosci* 1999; 22: 273–80.
2. Perry EK, Tomlinson BE, Blessed G, Bergmann K, Gibson PH, Perry RH. Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. *BMJ* 1978; 2(6150): 1457–9.
3. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, De Long MR. Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10: 122–6.
4. Francis PT, Palmer AM, Sims NR, et al. Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease. Possible influence on treatment. *N Engl J Med* 1985; 313: 7–11.
5. Nordberg A, Hartvig P, Lilja A, et al. Decreased uptake and binding of <sup>11</sup>C-nicotine in brain of Alzheimer patients as visualized by positron emission tomography. *J Neural Transm Park Dis Dement. Sect* 1990; 2: 215–4.
6. Francis PT. Glutamatergic systems in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18 (suppl 1): S15–S21.
7. Bartus BT. On neurodegenerative diseases, models, and treatment strategies: lessons learned and lessons Forgotten a generation following the cholinergic hypothesis. *Exp Neurol* 2000; 163: 495–529.
8. Hake A M. Use of cholinesterase inhibitors for treatment of Alzheimer's disease. *Cleveland Clin J Med* 2001; 68:608–16.
9. Hoyer S, Riederer P. Pathomechanisms and hypothesis-guided therapeutic strategies for late-onset Alzheimer's disease. *Fortschr Neurol Psychiatry* 2003;71(Suppl 1):S16–26.
10. Molinuevo JL. Memantine. *Neurologia* 2003; 18:255–61.
11. Wilcock GK. Memantine for the treatment of dementia. *Lancet Neurol* 2003; 2:503–5.
12. Kilpatrick GJ, Tilbrook GS. Memantine. *Merz Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3:798–806.



# NEUROTOXICIDAD MEDIADA POR GLUTAMATO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Diego Andrés Osorno Chica (\*)

---

## Resumen

La Enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia, corresponde al 60-70% de todos los casos en los ancianos por encima de los 65 años de edad. Se han propuesto varios postulados relacionados a la neuropatología y al deterioro funcional derivado de cambios bioquímicos en la enfermedad. Éstos van desde el daño inducido por radicales libre en las células del sistema nervioso central hasta el trastorno de las vías colinérgicas y la toxicidad inducida por amiloide.

Sin embargo, hasta la fecha las estrategias terapéuticas<sup>o</sup> apuntan a mejorar los síntomas cognoscitivos de pacientes mediante la suplementación de acetilcolina, estimulando las vías colinérgicas o mediante la inmunización contra el amiloide, técnica que todavía no ha mostrado ningún beneficio.

Un cuerpo creciente de evidencia sugiere que las perturbaciones en sistemas de neurotransmisión que usan el l-glutamato como aminoácido excitador subyacen a la fisiopatología de la Enfermedad de Alzheimer y a otras enfermedades como la cerebrovascular, la epilepsia y la Enfermedad de Huntington. Casi todas neuronas en el sistema nervioso central contienen un número variable de receptores del tipo N-metil-d-aspartato (NMDA), un subtipo de receptores de l-glutamato que cumple funciones de tipo ionotrópicas, que media la entrada de Ca<sup>2+</sup> a las células del sistema nervioso central.

La excitotoxicidad es el resultado de la activación excesiva de receptores de NMDA; mecanismo a partir del cual puede mediar y reforzar la vulnerabilidad localizada de neuronas, de una manera consistente con los hallazgos neuropatológicos de las enfermedades mencionadas anteriormente.

Esta revisión discute los mecanismos que involucran el receptor de NMDA (NMDAR) y su interacción con la patogénesis de la Enfermedad de Alzheimer. Es importante aclarar que el uso de antagonistas farmacológicos del NMDAR ha demostrado tener el potencial para la mejora terapéutica de la enfermedad.

**Palabras clave:** Excitotoxicidad, glutamato, NMDAR.

---

(\*) Profesor Asistente Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de la Clínica de Memoria, Hospital Universitario de San Ignacio.

**Correspondencia:** dosorno@javeriana.edu.co

## Summary

Alzheimer's is the form more common of dementia, it corresponds to 60 -70% of all the cases in the old men above the 65 years of age. They have intended several postulates related to the neuropathology and to the derived functional deterioration of biochemical changes in the illness. These go from the damage induced by radicals he/she liberates in the cells of the central nervous system until the dysfunction of the cholinergic pathways and the toxicity induced by amiloid.

However, the therapeutic strategies so far point to improve the cognitive symptoms of patient by means of the acetylcholine suplementación, stimulating the cholinergic ways or by means of the immunization against the amiloide, technique which has not shown any benefit to the date.

A growing body of evidence suggests that the interferences in neurotransmission systems that use the l-glutamate like excitatory amino acid underlie to the physiopathology of Alzheimer's disease and other illnesses like the cerebrovascular, the epilepsy, and Huntington. Almost all neurons in the central nervous system contain a variable number of receivers of the type N-metil-d-aspartate (NMDA) a subtype of l-glutamate receivers that completes functions of type ionotropic, how facilitate the entrance of Ca<sup>2+</sup> to the cells of the central nervous system.

The excitotoxicity is the result of the excessive activation of receivers of NMDA, mechanism starting from which it can be mediated and to reinforce the located vulnerability of neurons in a consistent way with the pathologic discoveries of the illnesses mentioned previously.

This revision discusses the mechanisms that involve the receiver of NMDA and its interaction with the pathogenesis of Alzheimer's dementia. It is important to clarify that the use of antagonistic pharmacological of the NMDAR has demonstrated to have the potential for the therapeutic improvement of the illness.

**Key words:** Excitotoxicity, glutamate, NMDAR.

## Introducción

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la causa más frecuente de déficit cognoscitivo en el viejo. Aunque algu-

nas pérdidas cognoscitivas mínimas ocurren como parte del proceso de envejecimiento normal, el deterioro cognoscitivo observado en los pacientes con demencia son de manera cualitativa y cuantitativa más severos (1).

La prevalencia de la Enfermedad de Alzheimer varía de acuerdo al grupo etáreo evaluado pero suele ser especialmente frecuente por encima de los 85 años de edad. Un 75% de los que tienen un diagnóstico clínico confirmado de demencia se corroboran post-mortem con el uso de histopatología. El aumento exponencial de las personas ancianas en el mundo sugiere que para el año 2025 unos 34 millones de personas padecerá EA, dado el aumento relacionado con la edad en el predominio de la enfermedad (2).

La ausencia de terapias preventivas o curativas refleja que la búsqueda de los factores de sus vías patogénicas ha sido difícil y comúnmente se impide por la falta de certeza en el diagnóstico en vida y por la heterogeneidad clínica de la enfermedad. El diagnóstico de la EA es adicionalmente complicado por su clasificación en las formas esporádicas y familiares, y ya que en quien exhibe ambos tipos de enfermedad, pueden existir formas de aparición temprana y de aparición tardía, con un punto de corte de edad para los 65 años (1,2).

La EA se caracteriza por sus marcados cambios neuropatológicos, los cuáles a la vez son característicos en ella. La confirmación de hecho es eminentemente realizada mediante estudios anatomopatológicos del cerebro, por autopsia. Los cambios patológicos empiezan en el cortex transentorrinal con un principal compromiso de la formación del hipocampal y otras áreas del lóbulo temporal. Aunque difuso, el proceso degenerativo tiende a ser selectivo y de las áreas mencionadas anteriormente las lesiones se expanden hacia áreas corticales inferiores y superiores; con compromiso de regiones posteriores y de giro cingulado comprometiendo tanto las zonas corticales motoras y sensitivas, además de diversas zonas que se correlacionan con funciones sensorperceptivas y de control del funcionamiento neuropsiquiátrico. Los fenómenos patológicos se traducen en una atrofia cortical y global del encéfalo, en donde la muerte celular se ha asociado especialmente con grupos celulares que regulan la neurotransmisión colinérgica y la regulación de la neurotransmisión glutamatérgica (3).

## Neurotransmisión por aminoácidos excitatorios

La habilidad de l-Glutamato (l-Glu) y varios aminoácidos relacionados denominados excitatorios, dado que tienen la capacidad para excitar las neuronas del sistema nervioso central, se demostró primero en 1959. Desde ese tiempo, el l-Glu se ha identificado como el principal transmisor que media las sinapsis excitadoras en el sistema nervioso de los vertebrados. Su distribución es extensa, las investigaciones han revelado un compartimiento vesicular presináptico para el l-Glu, a partir del cual es liberado a la sinapsis y allí su función es terminada por un sistema de captación de alta afinidad que lo lleva hacia la región pre y post-sináptica y la glía adyacente (4).

La acción fisiológica la ejerce sobre receptores postsinápticos los cuales son clasificados en dos subdivisiones mayores; los inotrópicos (iGluR) y los metabotrópicos (mGluR).

Los iGluR se caracterizan por su afinidad selectiva para el agonista específico N-metilo-d-aspartate (NMDA), el ácido amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propiónico (AMPA) y el ácido kainico (KA). Por lo menos, se han identificado 13 genes del iGluR con una distribución diferencial absoluta a nivel córtica (5, 6, 7).

Los mGluR son del tipo proteína G acoplada y se han identificado alrededor de ocho genes, los cuales son subdivididos en tres grupos.

La teoría de excitotoxicidad se postula en esa transmisión excitadora mediada por glutamato y la participación de sus receptores, especialmente los iGluR, a partir de la cuál un mecanismo fisiológico normal, puede transformarse en un instrumento de destrucción neuronal desencadenado por muchos estímulos (5,6,7).

Normalmente el potencial neurotóxico, de los aminoácidos excitatorios, es enmascarado por los mecanismos de la captación extracelular y cuando aparece suele ser mediado por los receptores ionotrópicos, especialmente de calcio de glutamato. Suele involucrar un cambio osmótico de la célula con la consecuente hinchazón aguda de los cuerpos celulares y las dendritas, vía la apertura de canales iónicos que atraviesan la membrana (la mayoría de los iGluR) favoreciéndose el ingreso de Na<sup>+</sup> y la entrada pasiva de Cl<sup>-</sup>. Otra vía mediada por dicho neurotransmisor, tiene que

ver con un fenómeno retardado. In vitro, la acumulación de Ca<sup>2+</sup> se correlaciona con tal fenómeno, generando un proceso degenerativo a partir de la permeabilidad de iGluR que funciona como canal para el calcio, especialmente aquellos que responden al NMDA (NMDAR) los cuáles exhiben una permeabilidad más alta para Ca<sup>2+</sup> en comparación con los de AMPA o receptores de KA (8, 9, 10).

El calcio intracelular suele iniciar la cascada degenerativa especialmente en el hipocampo, que suele tener una alta concentración de NMDAR. El calcio induce la muerte celular al permitir la activación de enzimas del tipo catabólico que induce la degradación de proteínas estructurales como la fodrina, espectrina, tubulina, la proteína-2 asociada al microtúbulo y numerosos polipéptidos de los neurofilamentos y del citoesqueleto. Al mismo tiempo, el calcio es capaz de inducir la activación de la fosfolipasa A2, liberando el ácido araquidónico, activando oxidasas que generan radicales libre de oxígeno, resultando en la degradación de membranas lipídicas y de endonucleasas que estropean el ADN. Al mismo tiempo el Ca<sup>2+</sup> puede actuar en concierto con el diacilglicerol para activar las kinasas Ca<sup>2+</sup> sensibles, produciendo hiperfosforilación de proteínas del citoesqueleto, incluyendo la Tau y la ubiquitina (7, 8, 9, 10).

## El receptor de NMDA (NMDAR)

Los NMDAR constituyen una clase mayor de receptores del l-Glu que existen en el cerebro de los mamíferos. Ellos se localizan a nivel I postsináptico y regulan una serie de funciones como la consolidación de la plasticidad neuronal y la potenciación a largo plazo del aprendizaje y la memoria.

Además, los NMDAR median los efectos neurotóxicos de los aminoácidos excitatorios en el cerebro adulto; se localizan en casi todas neuronas especialmente en las células piramidales y funcionan como canales iónicos. Son complejos heteromultiméricos proteicos, en los cuales la composición de sus subunidades les confiere distintas funciones y propiedades farmacológicas

## La modulación del NMDAR

El NMDAR se activa por la acción de ligando de neurotransmisores endógenos como el l-Glu y glicina y

# Publicidad

# Publicidad

pueden ser modulados por otros ligandos como fenciclidina y derivados de ella, el etanol y algunos anestésicos disociativos que también pueden modular su actividad.

El NMDAR funciona como un canal de calcio, puede ser bloqueado por el efecto del magnesio, puede conducir cinc, su función biológica solo se da a pH fisiológico. Algunas poliaminas como la espermina, la putrescina y la espermidina, que ocurren biológicamente en el cerebro, median mecanismos de crecimiento y proliferación celular, apoptosis, son barreras de radicales libres, regulan la expresión de algunos genes; muchas de estas funciones las llevan a cabo mediante el NMDAR, dada la presencia de una serie abundante de residuos de glicina en su estructura, la cual es un ligando natural del NMDAR (7, 8, 9, 10).

Las poliaminas tienen una elevación importante en algunos estados patológicos del SNC, como es el caso de la Enfermedad de Alzheimer, favoreciendo la excitotoxicidad por NMDAR.

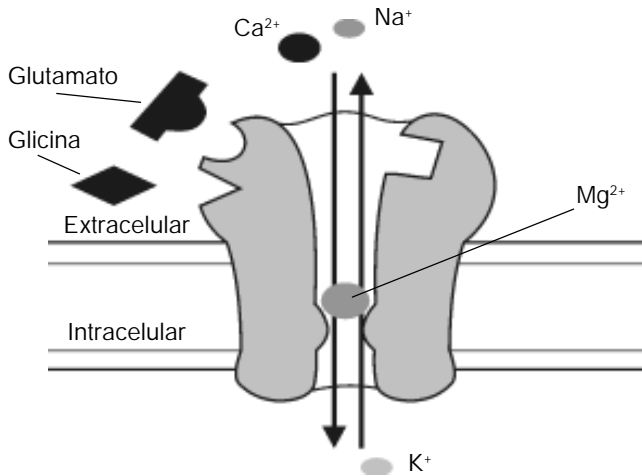


Figura 1.  
Receptor NMDA

### Intervención farmacológica de la neurotransmisión glutamatergica

La activación excesiva de los NMDAR puede llevar a la cascada de excitotoxicidad mediada por calcio, con la consecuente neurodegeneración y muerte celular a nivel cortical y subcortical.

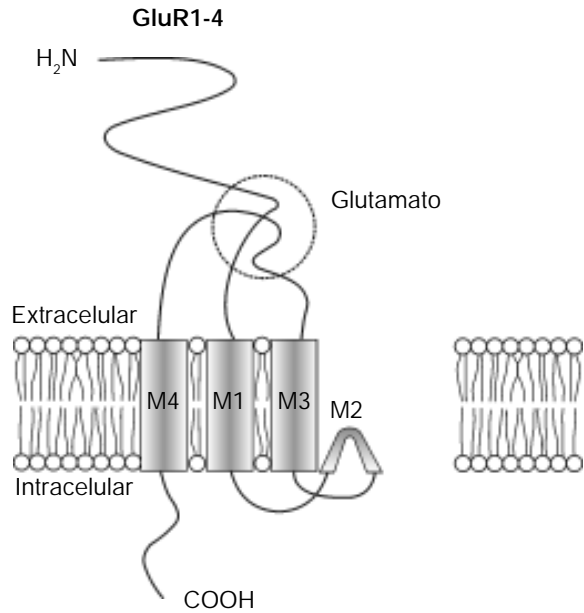


Figura 2.  
Receptor AMPA

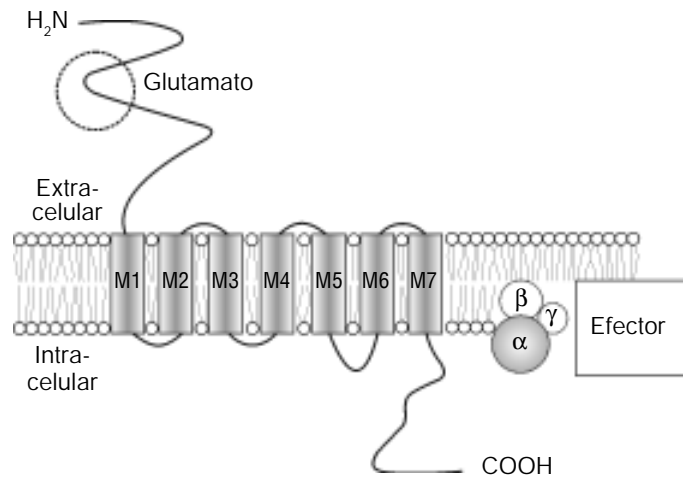


Figura 3.  
Receptor Kainato

Esto ha permitido que se consideren dichos receptores como objetivos farmacológicos, permitiendo la creación de diversos antagonistas como la dizocilpina o MK801, el cuál es un antagonista fuerte no competitivo que protege las neuronas de la degeneración en una variedad de condiciones patológicas. Sin embargo, el uso de MK801 ha estado limitado debido a los efectos psicotrpicos que produce en la mayoría de los ensayos pre-clínicos (11, 12).

Más recientemente el uso de la memantina, un antagonista débil que no produce los efectos psicotrópicos del MK801, cuya eficacia se ha demostrado en la mayoría de los ensayos clínicos, lleva a la mejora funcional en los pacientes con EA especialmente con demencia severa, siendo bien tolerada (11, 12).

## Conclusión

Los recientes enfoques en investigación convergen hacia nuevas estrategias para la intervención farmacológica de las vías de neurotransmisión dependientes de glutamato; dado que ahora es más ampliamente aceptado que en la enfermedad de Alzheimer, la cascada patogénica incluye un componente del excitotoxicidad. La memantina y otros antagonistas de baja afinidad ofrecen perspectivas aún no exploradas suficientemente.

## Bibliografía

1. Albin, R.L., Greenamyre, J.T., 1992. Alternative excitotoxic hypotheses. *Neurology*. 42, 733–738.
2. Anderson, J.M., Hubbard, B.M., 1981. Age-related changes in Alzheimer's disease. *Lancets*, 1261.
3. Bliss, T.V.P., Collingridge, G.L., 1993. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361, 31–39.
4. Braak, H., Braak, E., 1991. Morphological changes in the human cerebral cortex in dementia. *J. Hirnforsch.* 32, 277–282.
5. Braak, H., Braak, E., 1991. Neuropathological staging of Alzheimer related changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 82, 239–259.
6. Bussiere, T., Giannakopoulos, P., Bouras, C., Perl, D.P., Morrison, J.H., Hof, P.R., 2003. Progressive degeneration of nonphosphorylated neurofilament protein-enriched pyramidal neurons predicts cognitive impairment in Alzheimer's disease: stereologic analysis of prefrontal cortex area 9. *J. Comp. Neurol.* 463, 281–382.
7. Frick, A., Zieglgansberger, W., Dodt, H.U., 2001. Glutamate receptors form hot spots on apical dendrites of neocortical pyramidal neurons. *J. Neurophysiol.* 86, 1412–1421.
8. Klein, R.C., Castellino, F.J., 2001. Activators and inhibitors of the ion channel of the NMDA receptor. *Curr. Drug Targets* 2, 323–329.
9. Matthew R. Hynd, Heather L. Scott, Peter R. Dodd. Glutamate-mediated excitotoxicity and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemistry International* 45, (2004), 583–595.
10. Rebecca Rossom. MD, Adid, Anjee, MD, and Maurice Dysken, HD. Efficacy and Tolerability of Memantine in the Treatment of Dementia. *Am J Ger Pharmacot.* 2004; 2:303 312.
11. Yasushi Shigeria, Rebecca P. Sealb, Keiko Shimamoto. Molecular pharmacology of glutamate transporters, EAATs and VGLUTs. *Brain Research Reviews.* 45, (2004): 250– 265.
12. S.K. Sonkusare, C.L. Kaul, P. Ramarao. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: memantine, a new hope. *Pharmacological Research.* 51; (2005), 1–17.
13. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists Keith W Muir *Current Opinion in Pharmacology.* 2006, 6:53–60.

# TERAPIAS BASADAS EN EL GLUTAMATO

Diego Andrés Osorno Chica (\*)

---

## Resumen

La mayoría de ensayos clínicos de que involucran los receptores de N-metil D-aspartato de glutamato (NMDAR) se han dirigido a medicamentos antagonistas que generan cierto impacto en la fisiopatología de entidades que involucran la excitotoxicidad, como es el caso de la lesión traumática del cerebro y la demencia de tipo Alzheimer. En la demencia, la memantina ha mostrado algunos beneficios; especialmente en la Enfermedad de Alzheimer en estadios de moderado a severo y con algunos beneficios en la demencia vascular. Otras áreas terapéuticas parecen prometedoras y se exploran actualmente.

**Palabras clave:** Antagonistas, glutamato, NMDA.

## Summary

Most of clinical rehearsals that they involve the receptors of N-metil D-aspartate of glutamate (NMDAR) they have gone to antagonistic medications that generate certain impact in the physiopathology of some entities that involve the excitotoxicity, like it is the case of the lesion of the traumatic brain and the dementia of Alzheimer´s type. In dementia, the Memantine has shown some benefits especially in the illness of Alzheimer in moderate to severe stages, and with some benefits in the vascular dementia. Other therapeutic areas seem promising and they are explored at the moment.

**Key words:** Antagonists, glutamate, NMDA.

## Introducción

Existe una gran cantidad de evidencia que apoya un papel de la hiperactividad glutamatérgica, como consecuencia de ello la excesiva activación del receptor NMDAR de glutamato en los procesos patológicos que caracterizan a algunas enfermedades que afectan el SNC. Esto ha llevado a la síntesis de una serie de agentes que modulan algunos aspectos de la neurotransmisión por glutamato (1).

---

(\*) Profesor Asistente Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de la Clínica de Memoria, Hospital Universitario de San Ignacio.

**Correspondencia:** dosorno@javeriana.edu.co



El receptor de N-metil D-aspartato (NMDAR) es el receptor que tradicionalmente ha sido estudiado como el blanco farmacológico de muchos tratamientos dirigidos a algunas enfermedades.

**Objetivos farmacológicos en el NMDAR**

Los agentes medicamentosos que se ligan a varios sitios moduladores en el NMDAR se han probado desde hace algunos años en muchos ensayos clínicos. Estos fármacos incluyen a antagonistas de la glicina y el glutamato y se unen a los sitios considerados obligatorios, y pueden ligarse con alta o baja afinidad a dichas estructuras, lo que explica sus efectos farmacológicos (2).

La razón para el tratamiento dirigido a dichas moléculas se basa en el concepto de excitotoxicidad que se fundamenta en el hecho de que el glutamato es tóxico para las neuronas, llevando al exceso en la entrada del calcio al neuroplasma con la resultante muerte celular por el mecanismo de apoptosis. El estímulo del glutamato, cuando se vuelve excesivo, se puede encontrar en el proceso mórbido que caracteriza a algunas enfermedades como el trauma cerebral, la Enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Alzheimer y otros; correspondiendo a un mecanismo potencial para la pérdida celular gradual en el proceso neurodegenerativo que las condiciona, además entidades como la Enfermedad de Huntington y otras demencias también lo involucran (3).

La activación sostenida del receptor es tóxica y sobrepasa los niveles fisiológicos tolerables, dicha activación, cuando ocurre en ciertas áreas anatómicas como en el caso del subtálamo y la vías del globus pallidus, explica en parte la disquinesia en la Enfermedad de Parkinson tratada con drogas y las coreas, de hecho algunos antagonistas de NMDA se han usado para el manejo de síntomas y para el control de estas situaciones (3).

Las áreas terapéuticas en las que drogas de tipo antagonistas de NMDAR se han probado incluyen la enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica, el trauma cerebral, las enfermedades de Parkinson, Huntington, Alzheimer y la epilepsia. Además, se desarrollaron NMDAR antagonistas como la ketamina para la analgesia y anestesia, algunos años antes de que su blanco molecular fuera caracterizado; igualmente la amantadina se ha usado durante algún tiempo para el

tratamiento sintomático de la fatiga y el dextrometorfano se ha usado como un supresor de la tos. La memantina, se introdujo junto a otros agentes más viejos y se consideró su perfil farmacológico de antagonista del NMDAR como de gran ayuda en el manejo de entidades como la Enfermedad de Alzheimer (3).

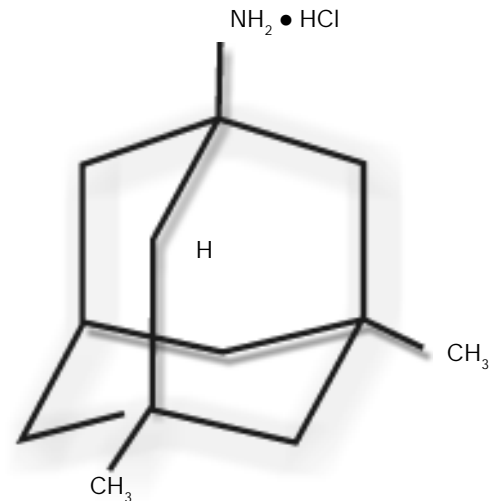


Figura 1. Memantina

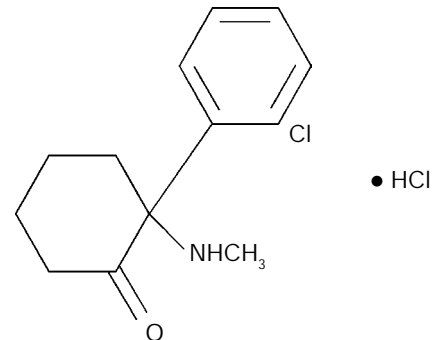


Figura 2. Ketamina

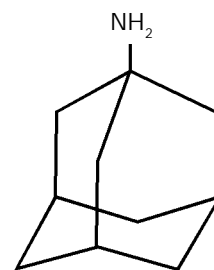


Figura 3. Amantadina

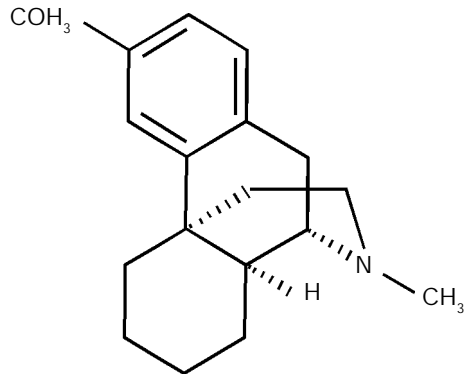


Figura 4. Dextrometorfano

## Enfermedad Cerebrovascular (ECV)

Del hallazgo experimental que el antagonista no competitivo de alta afinidad conocido como dizocilpina (MK-801) causó reducciones significantes en la lesión tisular vista desde el punto de vista histológico en isquemia cerebral focal en experimentos con roedores derivó el desarrollo extendido de otros antagonistas de NMDAR para la ECV. Las características farmacológicas de estos medicamentos en esta entidad se correlacionan con el efecto neuroprotector en el cerebro infartado o isquemizado; la mayoría de los agentes son eficaces en las 2 horas después de la inducción de isquemia. Desafortunadamente ninguna de las drogas probadas para este fin mostró reducir la proporción de pacientes que fallecen como consecuencia de la ECV, especialmente en estudios realizados con medicamentos como selfotel y aptiganel (4).

## Lesión Cerebral Traumática (LCT)

Se han desarrollado antagonistas de NMDA para LCT, pero desgraciadamente varios trabajos se terminaron prematuramente debido al fracaso para encontrar beneficio. Selfotel y dexanabinol mostraron mayor eficacia a pesar de que la excitotoxicidad tiene un importante papel en la fisiopatología de la entidad y se encontró que la hipotermia era más común con el tratamiento con tales medicamentos (4).

## La Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

El antagonista de baja afinidad no competitivo llamado memantina se ha estudiado en las demencias inclu-

yendo la Enfermedad de Alzheimer, la demencia vascular y también la demencia llamada mixta. En ellas se ha proclamado que el medicamento dado es parte de la premisa del retardo en la progresión de la enfermedad por la inhibición de la excitotoxicidad (5).

Con ella se ha documentado un cambio clínico sustancial en el deterioro cognoscitivo de los pacientes que la toman por periodos superiores a 28 semanas y con mejoría en los criterios de valoración de la funcionalidad de los individuos (6).

Actualmente los beneficios que genera la administración de memantina ha permitido que sea un medicamento autorizado para usar en demencias especialmente de tipo Alzheimer en estadios de moderados a severos esencialmente.

## La Enfermedad de Huntington (EH)

Se han dirigido varios ensayos pequeños, usando por vía oral o endovenosa tanto el dextrometorfano como la amantadina, la memantina, y la racemida. Ningún efecto en cognición o en los síntomas Parkinsonianos se obtuvieron al usar dichos medicamentos excepto con la memantina, donde un pequeño estudio informó la posibilidad de retraso en la progresión de la enfermedad (7, 9).

## Epilepsia

Remacemide es un bloqueador del influjo de sodio, pero su metabolito directo, la desglicina, se comporta como un antagonista de baja afinidad de NMDAR. Aunque se ha utilizado en estudios que tienen que ver con su aplicación en epilepsias focales, el papel de la droga en epilepsia es incierto sobre todo porque genera severos efectos sedantes en las personas que la usan (8).

## Enfermedad de Parkinson (EP)

La amantadina es un antagonista no competitivo de baja afinidad del NMDAR que suele incrementar las concentraciones sinápticas de dopamina, motivo por el cual se ha usado en la terapia de la EP. Su uso se fundamenta en que existe una hiperactividad de circuitos dependientes de glutamato a nivel subtalámico y palidal que se ven implicados en la fisiopatología de las disquinesias de la Enfermedad de Parkinson tratada con medicamentos y en las reacciones adversas de

los medicamentos con efecto extrapiramidal. La amantadina se ha estudiado igualmente en el manejo de la fatiga crónica asociada a la esclerosis en placas sin evidenciar resultados impactantes (10, 11, 12).

## Conclusiones

Se han probado muchos NMDAR antagonistas, generalmente se han preferido los antagonistas no competitivos de baja afinidad con el fin de evitar reacciones adversas importantes en las personas a las cuales se les administran. Pero a excepción de la memantina y la amantadina muy pocos han demostrado verdadero impacto en las entidades en las que se usan dichos medicamentos

## Bibliografía

1. Lipton SA, Rosenberg PA: Mechanisms of disease: excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994, 330:613-622.
2. Muir KW, Lees KR: Clinical experience with excitatory amino acid antagonist drugs. *Stroke* 1995, 26:503-513.
3. Muir KW, Lees KR: Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD001244.
4. Ikonomidou C, Turski L: Why did NMDA receptor antagonists fail clinical trials for stroke and traumatic brain injury? *Lancet Neurol* 2002, 1:383-386.
5. Areosa SA, Sherriff F, McShane R: Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003154.
6. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:1333-1341.
7. Verhagen Metman L, Morris MJ, Farmer C, Gillespie M, Mosby K, Wu J, Chase TN: Huntington's disease: a randomized, controlled trial using the NMDA-antagonist amantadine. *Neurology* 2002, 59:694-699.
8. Chadwick DW, Betts TA, Boddie HG, Crawford PM, Lindstrom P, Newman PK, Soryal I, and Wroe S, Holdich TA: Remacemide hydrochloride as an add-on therapy in epilepsy: a randomized, placebo-controlled trial of three dose levels (300, 600 and 1200 mg/day) in a Q.I.D. regimen. *Seizure* 2002, 11:114-123.
9. Magnet MK, Bonelli RM, Kapfhammer HP: Amantadine in the akinetic-rigid variant of Huntington's disease. *Ann Pharmacother* 2004, 38:1194-1196.
10. Crosby N, Deane KH, Clarke CE: Amantadine in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003468.
11. Crosby NJ, Deane KH, Clarke CE: Amantadine for dyskinesia in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD003467.
12. Taus C, Giuliani G, Pucci E, D'Amico R, Solari A: Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003:CD002818.

# MEMANTINA: UNA REVISION DE SU USO EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Diego Andrés Osorno Chica (\*)

---

## Resumen

Memantine (Ebixa, Axura, Namenda, Akatinol) es una droga que se comporta como un antagonista no competitivo de baja afinidad de los receptores NMDA de glutamato que inhibe la entrada excesiva del calcio a la célula, inducida por una hiperestimulación crónica del receptor de NMDA. Memantine es aceptado en EE.UU. y en Europa para el tratamiento de pacientes con demencia en estadios de moderados a severos del tipo de Alzheimer.

En los ensayos clínicos bien diseñados, la memantina oral, en monoterapia y/ o combinada con una dosis estable de inhibidores del acetilcolinesterasa, se tolera bien y ofrece beneficios a las personas que padecen la enfermedad.

Memantina generalmente modifica el declive sintomático progresivo de la cognición y las alteraciones del comportamiento exhibidos por los pacientes con la enfermedad en dichos estadios. Dicho medicamento es un agente farmacoterapéutico eficaz y actualmente es el único aceptado de su grupo para el manejo de una enfermedad neurodegenerativa.

**Palabras clave:** Demencia, glutamato, memantina, NMDA

## Summary

Memantine (Ebixa, Axura, Namenda, Akatinol) it is a drug that behaves as a non competitive antagonist of low likeness of the NMDA receptor of glutamate that inhibits the entrance from the excessive calcium to the cell, induced by a chronic hiperestimulación of the NMDAR. Memantine is accepted in USA and in Europe for the treatment of patient with dementia in stages from moderate to severe of the Alzheimer type.

In the well designed clinical rehearsals, the oral Memantine, in monoterapia and / or combined with a stable dose of inhibitors of the acetylcholinesterase, it is well tolerated and offers benefits to people that suffer the illness.

Memantine generally modifies the progressive symptomatic decline of the knowledge and the alterations of the behavior exhibited by the patients with the illness in these stages. This medication is an effective

---

(\*) Profesor Asistente Pontificia Universidad Javeriana, Grupo de la Clínica de Memoria, Hospital Universitario de San Ignacio.

**Correspondencia:** dosorno@javeriana.edu.co

pharmacotherapeutic agent and at the moment it is the only one accepted of its group for the handling of a neurodegenerative disease.

**Key words:** Dementia, glutamate, Memantine, NMDA.

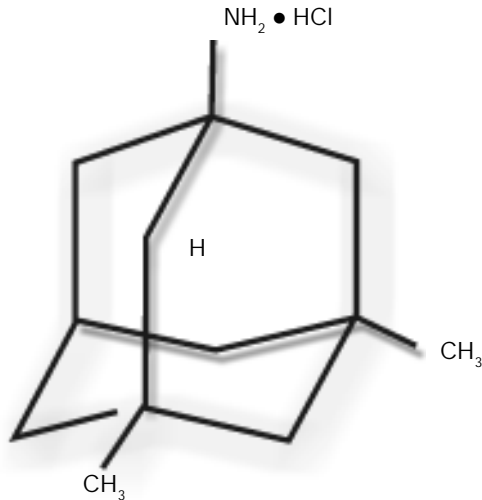


Figura 1. Memantina

## Introducción

La Enfermedad de Alzheimer es una enfermedad que involucra la pérdida de neuronas en las áreas del cerebro que modulan muchas de las funciones intelectuales, incluyendo el lenguaje, el comportamiento, el aprendizaje y la memoria. La inflamación, la neuroexcitotoxicidad y la oxidación explican el por qué en presencia de ciertos depósitos anómalos de proteínas alteradas se produce la pérdida acelerada de neuronas que generan las manifestaciones características de la enfermedad (1).

La Enfermedad de Alzheimer se caracteriza en su fisiopatología porque el receptor de NMDA que controlado por ciertos ligandos como el glutamato, estimulado por el depósito de amiloide, dispara la función de canal iónico del mismo prolongando su apertura permitiendo los efectos de la elevación sostenida de las concentraciones intracelulares de calcio, que llevan a la muerte celular (1).

## Propiedades farmacodinámicas de la memantina

Durante la neurotransmisión sináptica, los NMDAR, se activan constantemente pero de manera transitoria por

el glutamato y su cotransmisor la glicina, resultando en la despolarización fásica de la neurona; una vez es activado este permite el ingreso unidireccional de cationes divalentes, especialmente el calcio, con el fin de permitir la modificación de proteínas intracelulares que llevan a los fenómenos de plasticidad neuronal que favorecen la potenciación a largo plazo como fenómenos que acompañan a la memoria y el aprendizaje (2, 4).

La activación permanente por una u otra razón de los receptores trae como consecuencia el influjo excesivo de calcio a la neurona con el posterior daño del cuerpo, axón y dendritas, favoreciendo la apoptosis, muerte y necrosis tisular (2, 4).

La memantina es un derivado químico de la amantadina, que se une al sitio de unión del cofactor del glutamato: Magnesio y genera una inhibición del voltaje dependiente del influjo de calcio al interior de la neurona (2, 4).

A pesar de que inhibe la entrada de calcio a la neurona, la memantina no bloquea los mecanismos de plasticidad neuronal por ser un antagonista de baja afinidad, permitiendo la estimulación por cantidades mínimas de glutamato garantizando la función neuronal en relación a la potenciación a largo plazo (2, 4).

La memantina promueve en las neuronas la activación del gen que codifica el mRNA del factor neurotrópico derivado del encéfalo (3).

El efecto neuroprotector de memantina se ha comprobado *in vivo* e *in vitro*, dado que inhibe la hiperfosforilación de proteínas inducida por calcio, por tanto disminuye la probabilidad de depositarse cantidades anómalas de proteína Tau y beta amiloide y la capacidad de generar radicales libres de oxígeno derivados del efecto del calcio sobre el ácido araquidónico (2, 3, 4).

## Propiedades farmacocinéticas memantina

La memantina es un fármaco que se administra por vía oral; por esta ruta se absorbe totalmente y alcanza una biodisponibilidad cercana al 100%. Tiene un fenómeno de primer paso casi nulo y esto permite que el estado de equilibrio en plasma se alcance rápidamente en casi 2 semanas luego de iniciar la primera dosis. Una vez alcanza la circulación, penetra rápidamente la barrera

hematoencefálica y se distribuye a todo el encéfalo principalmente a nivel de hipocampo, lóbulo temporal mesial, lóbulo frontal y tallo cerebral (4, 5, 6, 7).

El metabolismo de la memantina es independiente de la vía del citocromo p450 y depende de otro tipo de reacciones hepáticas que no involucran interacciones con otras drogas, se elimina en un 90% por vía renal y tiene una vida media de casi 78 horas una vez alcanza el estado de equilibrio.

A pesar de eliminarse por vía renal parcialmente por filtración en forma de glucurónido, tiene un componente de secreción tubular, por lo que no necesariamente implica modificar su posología en ancianos con compromiso de la función renal aunque algunos autores recomiendan reducir la dosis a 5 mg dos veces al día en personas con un severo compromiso de la función renal (4, 5, 6, 7).

La posología recomendada por la mayoría de los autores oscila entre los 10 mg por día hasta los 30 mg por día pero la dosis terapéutica es de 20 mg por día teniendo en cuenta que dosis superiores no ofrecen ningún beneficio.

El medicamento carece de interacciones farmacológicas importantes dadas las características mencionadas previamente, aunque se recomienda no administrar simultáneamente en conjunto con medicamentos de su misma clase con el ánimo de no inducir reacciones adversas por efecto sumatorio sobre la vía extrapiramidal.

### **Eficacia terapéutica de la memantina (8, 10, 11, 12)**

El uso de la memantina ha sido evaluada en un gran número de ensayos de todo tipo, tanto en monoterapia como asociada a otras drogas como los inhibidores de la colinesterasa, principalmente el donepezilo y en estadios de leves a moderados y de moderados a severos.

En la mayoría de los estudios los efectos se valoran utilizando una serie de escalas que miden de manera objetiva el funcionamiento intelectual y el funcionamiento físico e instrumental además de evaluar las manifestaciones neuropsiquiátricas con inventarios validados para tal fin.

Una revisión recientemente hecha por la colaboración Cochrane, en el año de 2006, utilizando búsquedas en el Registro Especializado de Ensayos Controlados del Grupo Cochrane de Demencia y Trastornos Cognitivos (Specialized Register of the Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group) evaluando ensayos doble ciego, de grupo paralelo, controlados con placebo, aleatorios de memantina para personas con demencia, encontró como resultados principales que:

En EA de moderada a severa, los estudios muestran un efecto beneficioso de la memantina, en los datos agrupados derivados de los distintos estudios evaluados, se evidencia un efecto beneficioso a los 6 meses en la esfera cognitiva (2,97 puntos en el SIB de 100 puntos; IC del 95%: 1,68 a 4,26;  $P < 0,00001$ ), actividades de la vida diaria (1,27 puntos en ADCS-ADLsev de 54 puntos; IC del 95%: 0,44 a 2,09;  $P = 0,003$ ) y la conducta (2,76 puntos en el NPI de 144 puntos; IC del 95%: 0,88 a 4,63;  $P = 0,004$ ), sustentado por la impresión clínica de cambio (0,28 puntos en el CIBIC+ de 7 puntos; IC del 95%: 0,15 a 0,41;  $P < 0,0001$ ).

En EA leve a moderada, los datos agrupados de los estudios valorados indican un efecto beneficioso a los 6 meses en la cognición utilizando el ITT (intention-to-treat analysis) (0,99 puntos en el ADAS-Cog de 70 puntos; IC del 95%: 0,21 a 1,78;  $P = 0,01$ ) que fue detectable clínicamente (0,13 puntos de CIBIC+; IC del 95%: 0,01 a 0,25;  $P = 0,03$ ).

Un análisis hecho sobre trabajos dirigidos a demencia vascular de leve a moderada, indicó en los datos un pequeño beneficioso de la memantina sobre la cognición (1,85 puntos ADAS-Cog; IC del 95%: 0,88 a 2,83;  $P = 0,0002$ ) y la conducta (0,84; IC del 95%: 0,06 a 0,91;  $P = 0,03$ ).

En la mayoría de trabajos que evalúan la eficacia de memantina, los pacientes que la recibieron demostraron tener una probabilidad levemente menor de experimentar agitación (134/1739; 7,7% versus 175/1873; 9,3% OR 0,78; IC del 95%: 0,61 a 0,99;  $P = 0,04$ ). Este efecto fue ligeramente mayor, pero aún pequeño, en EA moderada a severa (58/506 [12%] versus 88/499 [18%]; OR = 0,6; IC del 95%: 0,42 a 0,86;  $P = 0,005$ ) y en todos la tolerancia a la memantina es buena con pocos reportes sobre reacciones adversas que obliguen al retiro del fármaco.

La administración de memantina claramente se ha definido como beneficiosa por la FDA, desde el año 2003, URL: [http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-73\\_Namenda.htm](http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-73_Namenda.htm) y agregar un inhibidor de colinesterasa, especialmente el donepezilo ha mostrado mayores beneficios en quienes la reciben.

### Tolerancia a la memantina

En general el uso de memantina por períodos de tiempo hasta de 52 semanas, se acompaña de una muy buena tolerancia; el uso de medicamentos con efectos neuropsiquiátricos pueden generar reacciones adversas cuando se usan en conjunto con la memantina, especialmente agitación y alucinaciones. Pero los efectos adversos de la memantina son mínimos y casi siempre aparecen con el uso de otros medicamentos como el caso de neurolépticos y donepezilo, pero en la mayoría de los casos son leves a moderados y prevalecen las manifestaciones neuropsiquiátricas, la sedación, riesgo de caídas con lesión y cefalea y alteraciones del funcionamiento gastrointestinal (11).

### El papel de la memantina en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

La memantina fue registrada por primera vez en Alemania en el año de 1978, para el manejo de una variedad de condiciones neurológicas, pero solo hasta 1989 se inició su aplicación en el manejo de la Enfermedad Cerebrovascular y la Enfermedad de Alzheimer. Actualmente el medicamento en monoterapia o en combinación se indica en estadios leves, moderados y severos de la enfermedad tanto en monoterapia como asociado a inhibidores de la colinesterasa cerebral.

Los beneficios clínicos de la medicación se ven a nivel de la esfera cognitiva, funcional y los distintos aspectos que se evalúan con la aplicación de los diferentes inventarios neuropsiquiátricos.

Los beneficios se han demostrado en diferentes estudios que la usan por períodos de tiempo que van desde 18 semanas, 24 semanas hasta 54 semanas (11, 12).

### Conclusión

La memantina hace parte de una serie de medicamentos que interfieren con la excitotoxicidad al bloquear

los NMDAR y que evita el deterioro mayor en personas con Enfermedad de Alzheimer. La mayoría de los trabajos que se basan en dicha droga evidencia claros beneficios de su uso, teniendo que es un fármaco seguro y bien tolerado por la mayoría de las personas que lo usan, su administración sola o en combinación con un inhibidor de colinesterasa principalmente el donepezilo corresponde a las principales maneras de utilizarla en el abordaje de la patología teniendo que los efectos son benéficos en cualquiera de las dos modalidades.

### Bibliografía

1. Farlow MR. NMDA receptor antagonists: a new therapeutic approach for Alzheimer's disease. *Geriatrics* 2004 Jun; 59 (6): 22-7.
2. Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2004 Jul 1; 351 (1): 56-67.
3. Li L, Sengupta A, Haque N, et al. Memantine inhibits and reverses the Alzheimer type abnormal hyperphosphorylation of tau and associated neurodegeneration. *FEBS Lett* 2004 May 21; 566 (1-3): 261-9.
4. Rogawski MA, Wenk GL. The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease. *Drug Rev* 2003 fall; 9 (3): 275-308.
5. Cacabelos R, Takeda M, Winblad B. The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14 (1): 3-47.
6. Lipton SA. Paradigm shift in NMDA receptor antagonist drug development: molecular mechanism of uncompetitive inhibition by memantine in the treatment of Alzheimer's disease and other neurologic disorders. *J Alzheimers Dis* 2004 Dec; 6 (6 Suppl.): S61-74
7. Forest Laboratories Inc. Prescribing information: Namenda tablets (memantine hydrochloride) [online]. Available from URL: [http://www.frx.com/pi/namenda\\_pi.pdf](http://www.frx.com/pi/namenda_pi.pdf) [Accessed 2005 Drugs 2006; 66 (11)]
8. Cochrane Database Syst Rev 2006. CD003154; 2006; 35 (12): 1737-42 [online]. Available from URL: <http://www.mrw.interscience.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003154>

9. Pellegrini JW, Lipton SA. Delayed administration of memantine [science.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003154/prevents N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotoxicity.pdf\\_fs.html](http://science.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD003154/prevents-N-methyl-D-aspartate-receptor-mediated-neurotoxicity.pdf_fs.html) [Accessed 2006 Jun 6].
10. Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ: Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, 348:1333-1341.
11. S.K. Sonkusare, C.L. Kaul, P. Ramarao. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: memantine, a new hope. *Pharmacological Research*. 51; (2005), 1-17.
12. Glutamate-based therapeutic approaches: clinical trials with NMDA antagonists Keith W Muir *Current Opinion in Pharmacology*. 2006, 6:53-60.



## **Publicidad**

(Ver información para prescribir en página siguiente )

# Publicidad

## **Publicidad**

# Publicidad

## **Publicidad**

# Publicidad