

Memantina y sistema del Glutamato: su papel en la enfermedad de Alzheimer

Julio Ángel González Paredes

RESUMEN

Se revisa el papel del sistema de glutamato y el receptor NMDA en la fisiología del aprendizaje y en la fisiopatología del síndrome demencial, tanto a nivel del deterioro cognitivo como de la excitotoxicidad mediada por glutamato. Introducimos el papel hipotético de la memantina sobre este sistema neurotransmisor. Además, se mencionan algunos ensayos clínicos controlados que han sustentado la eficacia de la memantina en muestras de pacientes con Enfermedad de Alzheimer y Demencia Vasculare, tanto en estadios leves y moderados como en fases moderadamente severas y severas.

Rev. Mex. de Neuroci. 2002; 3(2): 97-101

Memantine and glutamate system: its role in Alzheimer disease

ABSTRACT

This is as a review of the role of the glutamate system and the NMDA receptor in the normal learning process and in the pathophysiology of dementia, focusing on cognitive impairment and the excitotoxicity of glutamate. We introduce the hypothetic role of memantine in this neurotransmission system. Some early clinical data that supports memantine's efficacy in Alzheimer disease and Vascular Dementia cases, with mild, moderate, moderately severe and severe stages are included.

Rev. Mex. de Neuroci. 2002; 3(2): 97-101

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS Y TERAPÉUTICA EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA).

Los factores etiopatogénicos de la EA son conceptualizados como una "cascada" consecutiva de eventos biológicos diversos, los cuales finalmente se traducen en el cuadro clínico y evolución ampliamente conocidos. Estos eventos se clasifican actualmente del siguiente modo:

- Eventos primarios: factores genéticos y fenómenos neuronales similares a la apoptosis.
- Eventos secundarios: depósitos de amiloide, cambios citoesqueléticos y pérdida sináptica.
- Eventos terciarios: déficits de neurotransmisores, alteraciones neurotróficas, disfunción neuroinmunológica y reacciones neuroinflamatorias.
- Eventos cuaternarios: respuestas excitotóxicas, cambios en el metabolismo homeostático del calcio y formación de radicales libres con alteración cerebrovascular/endotelial.

Las terapéuticas farmacológicas disponibles intentan mejorar algunos eventos terciarios (inhibidores de la acetil-colinesterasa y antiinflamatorios) y algunos eventos cuaternarios (inhibidores de las reacciones excitotóxicas, bloqueadores de los canales de calcio y agentes captantes de radicales libres)¹.

LUGAR QUE OCUPA LA MEMANTINA DENTRO DE LAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

En la actualidad, los únicos tratamientos establecidos para la EA son los inhibidores de la acetil-colinesterasa, los cuales han probado su utilidad en los estadios leve y moderado 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 EA².

Varios autores señalan las ventajas de incorporar antagonistas del receptor NMDA como una estrategia terapéutica adicional dentro del contexto multifactorial de la EA. Los antagonistas del NMDA reducen los fenómenos excitotóxicos asociados con la neurodegeneración. La inhibición de la excitotoxicidad mediada por glutamato ejerce un efecto neuroprotector y así es factible desacelerar la progresión de la enfermedad y de la neurodegeneración.

Médico Psiquiatra. Egresado del Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente Muñiz" Profesor de Asignatura A Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

Correspondencia a: Julio Ángel González Paredes.
Avenida Universidad 1923 F - 504, 56 61 46 38.
Correo julioagp@prodigy.net.mx

ción¹. El reto ha sido desarrollar antagonistas que prevengan la activación patológica de receptores NMDA pero que al mismo tiempo permitan su actividad fisiológica, situación sólo alcanzada hasta el momento por la memantina³.

ESTRUCTURA QUÍMICA DE MEMANTINA MEMANTINA Y SISTEMA DEL GLUTAMATO

Según lo comentado por Danysz y colaboradores⁴, el glutamato se encuentra prácticamente relacionado con todas las funciones del SNC, desde la percepción sensorial primaria hasta la función cognoscitiva compleja. Todas las vías rápidas aferentes, intraconectantes y eferentes excitadoras del hipocampo utilizan al glutamato como transmisor. Los receptores NMDA han sido involucrados en la mediación de los componentes post-sinápticos del fenómeno de potenciación a largo plazo (LTP) del hipocampo, como por ejemplo en la proyección colateral de Schaffer de CA3 a CA1.

Hace dos décadas ya se había sugerido que el glutamato podía estar relacionado con la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas, como la EA. De manera sorprendente, esta hipótesis todavía no es considerada por la mayoría de los simpatizantes de la hipótesis colinérgica, aunque debe enfatizarse que ninguna de las dos es mutuamente excluyente. En contraste, una hipótesis alternativa y convergente sugiere que el glutamato es el ejecutor de los procesos neurodegenerativos y que las neuronas colinérgicas son uno de los complejos alterados de manera directa por este fenómeno.

La transmisión glutamatérgica ayuda a la formación de memoria mediante el proceso de potenciación a largo plazo. En las personas con EA se han encontrado que la densidad de los receptores NMDA está sustancialmente disminuida. La membrana en reposo tiene un potencial de -70 mV y bajo esta condición el receptor NMDA está bloqueado por iones magnesio (Mg⁺⁺). De este modo, la neurona está protegida contra la excitotoxicidad del glutamato. Sólo cuando se cumplen 2 condiciones, el Mg⁺⁺ es removido de su sitio de unión al receptor NMDA:

- El receptor es activado por sus ligandos
- La neurona es despolarizada. Aun ante una pequeña despolarización a -50 mV, el bloqueo mediado por iones Mg⁺⁺ se reduce significativamente.

La concentración sináptica de glutamato durante el reposo es de 0.6 micromolas. Durante la actividad sináptica involucrada en los procesos de aprendizaje y memoria, la concentración aumenta hasta 1 milimola en espacio de 1-2 milisegundos. La despolarización de la membrana ocurre al mismo tiempo. El Mg⁺⁺ abandona entonces el recep-

tor NMDA debido a que es un ligando voltaje-dependiente. Entonces el calcio fluye al interior de la célula a través de procesos secundarios mediante los cuales se reconoce la señal.

EL PAPEL DEL GLUTAMATO EN LA EA

El efecto 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 EA, la comunicación neuronal comienza a dificultarse y la formación de memoria a corto plazo empieza a fallar.

Durante eventos isquémicos/hipóxicos la concentración sináptica de glutamato aumenta a 100 micromola, pero se mantiene por períodos de minutos a horas. El Mg⁺⁺ deja de bloquear entonces al receptor NMDA y comienza un flujo constante de Ca⁺⁺ al interior de la célula, aumentando así su concentración intracelular. Cuando llega el momento de entablar un proceso de aprendizaje, se libera una gran cantidad de glutamato y entonces hay un mayor flujo de Ca⁺⁺ al interior de la célula. Sin embargo, ya que de inicio había una mayor concentración anómala de Ca⁺⁺ (lo que se traduce en el voltímetro como mayor señal de "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 Ca⁺⁺ conduce a la activación de enzimas catabólicas y a la muerte celular final (neurodegeneración).

De acuerdo a las hipótesis de acción disponibles hasta la fecha, la memantina toma el lugar del Mg⁺⁺, con la diferencia de que no es desplazado del receptor NMDA por concentraciones bajas de glutamato como las vistas en fenómenos de hipo-

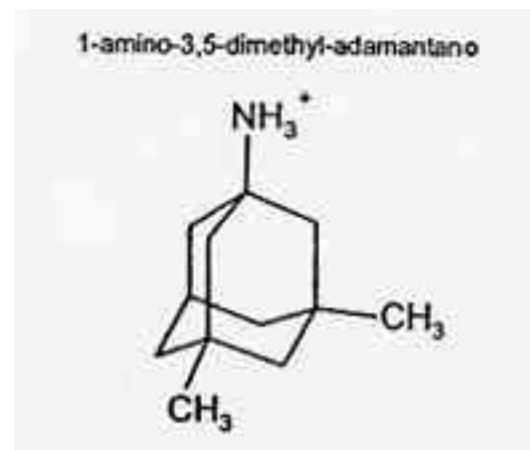


Figura1. Estructura química de memantina

Figura 2

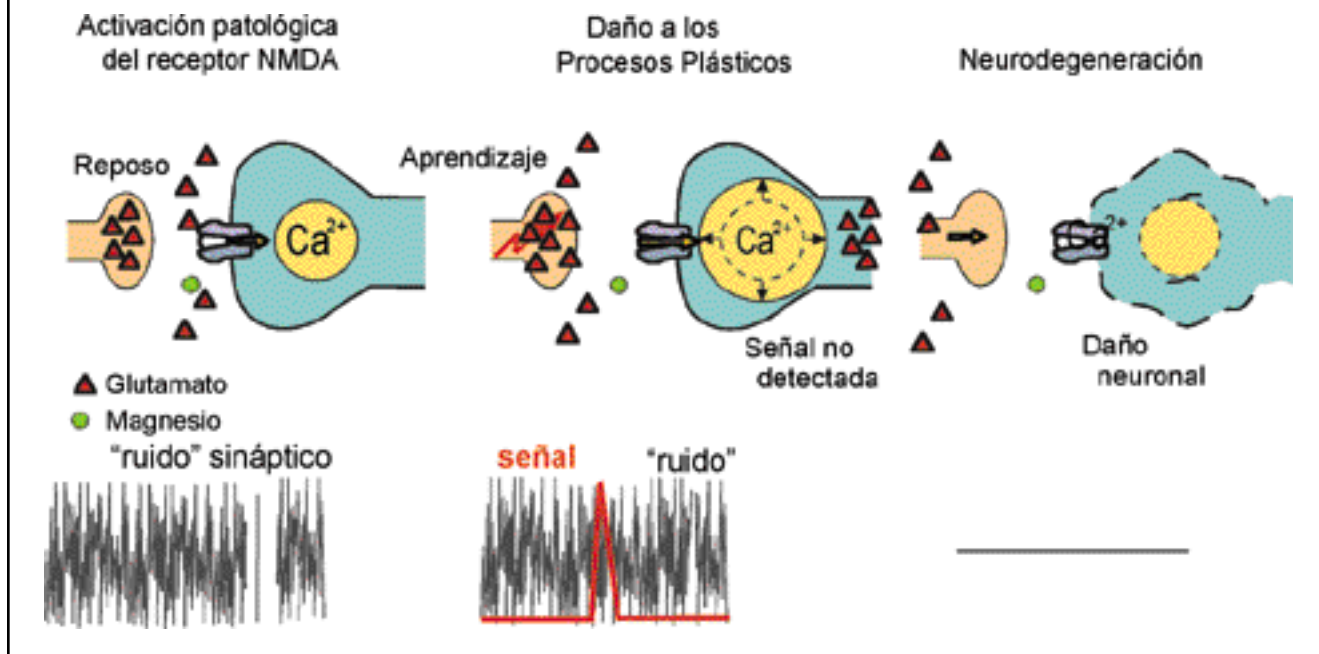
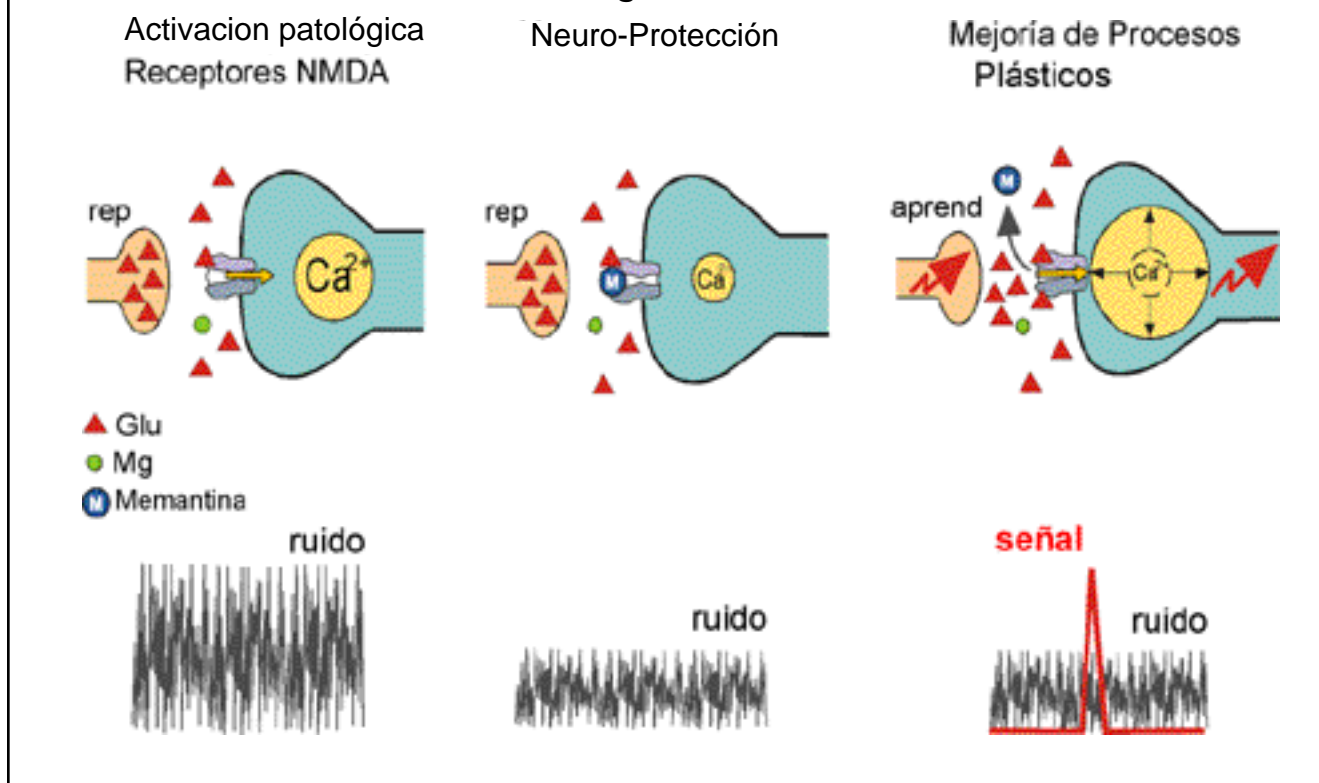


Figura 3



xia/isquemia. Esta propiedad evita el "ruido sináptico de fondo" observable en el voltímetro por el flujo constante de Ca^{++} 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 Ca^{++} al interior de la neurona postsináptica. Entonces las cascadas habituales de aprendizaje se llevan a cabo regularmente.

ESTUDIOS CLÍNICOS CON MEMANTINA

Es importante mencionar brevemente algunos de los estudios clínicos que se han realizado con memantina para tener un panorama general de sus alcances terapéuticos.

El primero fue un ensayo clínico controlado llevado a cabo en Freiburg y Frankfurt⁵. Que tuvo una duración de 6 semanas. Las sustancias prueba fueron tabletas de memantina de 20 mg vs placebo. Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos entre 50 y 80 años de edad, con síntomas de demencia en estadio leve a moderado. Como criterio de inclusión para homogenizar la muestra, se consideró que la calificación total de la escala SCAG (Clinical Assessment Geriatric Scale) debía ser igual o mayor a 50.

Se incluyeron 88 pacientes (28 hombres y 60 mujeres). De ellos, 8 casos reunieron criterios para demencia degenerativa, 13 para demencia mixta y 67 para demencia vascular. Se reportó que la mayoría de los pacientes tenía por lo menos una enfermedad concomitante; la más frecuentemente reportada en 54 instancias (52.1%) fue insuficiencia del miocardio. Las enfermedades reumáticas fueron reportadas en 32 casos (38.8 %) y la insuficiencia coronaria en 31 casos (35.5%).

Del total de 88 pacientes, 43 recibieron placebo y 45 memantina. Un examen de las escalas SCAG mostró que la mejoría en los síntomas totales después de 6 semanas de tratamiento se relacionaba en particular a una mejoría en los síntomas "falta de impulso" y "deterioro cognitivo".

Un examen de las subescalas del instrumento GBS (Gottfries-Bräne-Steen Scale) mostró que la mejoría en los síntomas totales después de 6 semanas de tratamiento se debía en particular a una mejoría de las funciones motoras y cognitivas, además también se observaron cambios importantes en otros síntomas típicos de demencia ("síntomas variados"); por lo tanto, después de 42 días de tratamiento se observó una clara disminución de síntomas de ansiedad, agonía, depresión e inquietud.

Otras diferencias muy marcadas con el placebo se observaron en dos pruebas en las que los pa-

cientes debían abrochar y desabrochar botones y hacer un moño. 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 es baja; no son serios y pueden evitarse completamente con el incremento lento de dosis al inicio. El segundo ensayo clínico controlado que se describe² fue realizado con grupos paralelos, durante 28 semanas en 32 lugares de EU, probando memantina 20 mg/día versus placebo.

Se incluyeron pacientes externos de ambos sexos de edad igual o superior a 50 años, con Demencia del tipo Alzheimer según los criterios DSM-IV, con probable enfermedad de Alzheimer según los criterios NINCDS-ADRDA; puntuación en la Escala de Deterioro Global (Global Deterioration Scale GDS)=5 ó 6; puntuación en el Examen de Estado Mental (Mini Mental State Examination MMSE) 3 y 14 y con una puntuación en las Etapas de Evaluación Funcional (Functional Assessment Staging=FAST) 6, lo que supone la inclusión de pacientes con demencia tipo Alzheimer moderadamente severa y severa.

Las variables de eficacia fueron estudiadas mediante los siguientes instrumentos: Impresión de Cambio Basada en la Entrevista del Clínico (NYU-CIBIC-Plus), Actividades de la Vida Diaria (19-aparados=Inventario ADCS AVD), Batería de Deterioro Severo (Severe Impairment Battery=SIB), Etapas de Evaluación Funcional (FAST) y GDS, MMSE y el Inventario Neuropsiquiátrico

Las conclusiones del reporte fueron que la memantina en dosis de 20 mg/día fue segura y bien tolerada en pacientes con Enfermedad de Alzheimer moderadamente severa o severa. El tratamiento con memantina proporciona un importante beneficio en comparación con placebo en el manejo de los síntomas de demencia. Las diferencias se encontraron en las puntuaciones promedio del CIBIC-plus, en las escalas de Actividades de la Vida Diaria y en la Batería de Daño Severo en la semana 28.

El tercer y último estudio analizado⁶ se realizó en 7 centros en Latvia. Incluyó pacientes entre 60 y 80 años de edad, con una duración de 12 semanas y donde se comparó una dosis de 10 mg/día de memantina vs placebo (este trabajo se condujo con una dosis inferior a la habitualmente recomendada). Los pacientes fueron seleccionados a partir del cumplimiento de los criterios DSM-III-R para demencia, una puntuación de 5-7 en la Escala Geriátrica de Demencia (GDS) y un MMSE inferior a 10 puntos. El estudio no especificó el número de casos de demencia degenerativa y de demencia vascular, sin embargo, todos se encontraban en los niveles más avanzados del proceso demencial.

De los 167 pacientes recluidos, el 73% (n=60) tuvieron respuesta en la Impresión Clínica Global mientras sólo el 45% (n=38) obtuvieron dichas calificaciones en el grupo placebo al finalizar el período de estudio. La dependencia del cuidador, una de las subescalas del instrumento BGP (Behavioral Rating Scale for Geriatric Patients) mostró también una diferencia entre el grupo con memantina (77% de los casos con una puntuación superior a 20, n=30) versus el grupo placebo (44% de los casos con una puntuación superior a 20, n=16). Estos hallazgos fueron calificados como clínicamente significativos después de haber completado el período de estudio.

Un fármaco como la memantina, con un mecanismo de acción diferente al de los tratamientos habituales para la EA, es prometedor y constituye un recurso más para estos pacientes.

Agradecimiento a Lundbeck México por la información proporcionada sobre memantina para la elaboración de esta revisión.



REFERENCIAS

1. Cacabelos R, Takeda M, Winbland B. *The glutamatergic system and neurodegeneration in dementia: preventive strategies in Alzheimer's Disease. Int J Geriat Psychiatry* 1999; 14: 3-47.
2. Reisberg B, Windscheif U, Ferris SH, Stoeffler A, Moebius H-J. *Memantine in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease (AD): Results of a Placebo-Controlled 6 Month Trial. Neurobiology of Aging* Vol. 21, 1 S275, 2000.
3. Parsons CG, Danysz W, Quack G. *Memantine is a clinically well tolerated N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist—a review of preclinical data. Neuropsychopharmacology* 1999; 38: 735-767.
4. Danysz W, Parsons CG, Möbius HJ, Stöffler A, Quack G. *Neuroprotective and symptomatological action of memantine relevant for Alzheimer's Disease—An unified hypothesis on the mechanism of action. In: Palomo T edit. Strategies for Studying Brain Disorders 5: Neurodegenerative Brain Disorders. Madrid. Fundación Cerebro y Mente. 2000: 485-499.*
5. Görtelmeyer R, Erbler H. *Memantine in the treatment of mild to moderate dementia syndrome. A double blind placebo controlled study. Arzneimittel-Forsch / Drug Res* 1992; 42 (II) Nr 7: 904-913.
6. 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* 14: 135-146, 1999.

