

# Eficacia de la Galantamina en los síntomas de demencia del tipo Alzheimer, vascular y mixta

José Luis Acosta-Patiño,<sup>(1)</sup> Joaquín Jiménez-Alayola,<sup>(2)</sup> Lucas López-Segovia,<sup>(3)</sup> Manuel E. Borbolla-Sala<sup>(4)</sup>

*jlacostap@hotmail.com*

## RESUMEN

**Objetivo:** evaluar la eficacia de la galantamina sobre los síntomas de demencia tipo Alzheimer, vascular o mixta en pacientes ambulatorios. **Material y métodos:** estudio experimental Fase IV en donde se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico de demencia con base en el DSM-IV, se les administró solución gotas de galantamina con incremento gradual de la dosis, durante tres meses: 8, 16 y 24 mg/día, evaluando cada mes; tolerabilidad, eventos adversos, se aplicó y evaluó el minimental de Folstein. **Resultados:** concluyeron el estudio 27 sujetos, 13 mujeres (48.14%) y 14 hombres (51.85%); edad 45 a 89 años, promedio  $75.04 \pm 10.6$  años, 21 con demencia mixta (77.7%) y 6 con demencia vascular (22.2%). Se observó eficacia muy buena: 20 (74.07%) y buena en 7 (25.92%). Efectos adversos 15.5 %, todos leves (náusea y vómito) sin requerir suspensión del tratamiento. **Conclusión:** El uso de galantamina por tres meses mejoró el estado psicomotor y cognoscitivo en los pacientes demencia vascular y mixta.

**Palabras claves:** demencia, galantamina

## ABSTRACT

**Objective:** to evaluate the galantamine efficiency over the symptoms of insanity alzheimer type, vascular and mixed in ambulatory patients. **Method and material:** phase iv experimental study where 32 insanity diagnosed patients were included based in the dsm iv, they had been given galantamine drops gradually increasing the dosage, during three months: 8,16 and 24 mg/day, evaluating each month; tolerability, adverse events, the folstein minimental was

applied and evaluated. **Results:** 27 people finished the study, 13 women (48.14%) and 14 men (51.85%); aged 45 to 89 years, average  $75.04 \pm 10.6$  years, 21 with mixed insanity (77.7%) and 6 with vascular insanity (22.2%). Very good efficiency was observed: 20 (74.07%) and good in 7 (25.92%). Adverse effect 15.5%, all of them mild (nausea and vomit) without needing to stop the treatment. **Conclusion:** the use of galantamine for three months improved the psychomotor and cognitive status in the mixed and vascular insanity patients. **Key words:** insanity, galantamine.

## INTRODUCCIÓN

La demencia se define como un síndrome caracterizado por deterioro adquirido, irreversible y progresivo de la cognición y persistente de la función intelectual con afectación de al menos tres de las siguientes áreas: lenguaje, memoria, habilidades visuo-espaciales, abstracción, cálculo, juicio, además de manifestar cambios en la personalidad y disminución de la funcionalidad y autosuficiencia.<sup>1</sup>

El papel de la enfermedad vascular cerebral como causa de demencia se reconoció desde hace más de un siglo. Actualmente existe una nueva definición de las distintas formas de demencia vascular y se ha introducido el concepto de deterioro cognoscitivo vascular (DCV) para identificar los estadios iniciales de un proceso hipotéticamente susceptible de intervención preventiva y terapéutica. Junto a las lesiones vasculares clásicas (infartos arteriales y lacunares) se van conociendo otros tipos de lesión vascular cerebral como la leucoaraiosis (L-A), que contribuirían al desarrollo del deterioro intelectual y se va afinando cada

<sup>(1)</sup> Maestro en Ciencias, Hospital General de Zona No. 46 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Villahermosa, Tabasco.

<sup>(2)</sup> Psiquiatra Hospital General de Zona No. 46 Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Villahermosa, Tabasco.

<sup>(3)</sup> Maestro en Ciencias. Estadística. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

<sup>(4)</sup> Médico Familiar UMF 43 IMSS. Profesor Investigador en Psiquiatría Clínica de la Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Maestro en Administración, Coord. Tec. Advo. Laboratorio Salud Pública de Tabasco.

vez más en la correlación clínica, neuropsicológica y radiológica, a este conjunto de entidades que se agrupan en lo que se conoce como demencia. La epidemiología descriptiva, analítica e intervencionista ha recalado la relevancia de los factores vasculares como agentes causales de demencia.<sup>2-4</sup>

Las alteraciones neuropsicológicas de la demencia tipo Alzheimer incluyen anomalías de la memoria reciente y remota, afasia, trastornos visuoespaciales y visuoconstructivos, y defectos del cálculo, praxias, abstracción y juicio.<sup>4</sup> El compromiso neuropsiquiátrico incluye alteraciones de la personalidad, ideas delirantes, alucinaciones, depresión, trastornos del sueño, del apetito y de la sexualidad, y presencia de conductas motoras anormales.<sup>5</sup> Típicamente, los síntomas más severos y tempranos en la Enfermedad Alzheimer (EA) son las dificultades insidiosas y progresivas para recordar, lo que es seguido de alteraciones en el lenguaje, capacidades visuo-espaciales, y compromiso de la atención. En los estadios más precoces de la enfermedad, la personalidad y los aspectos relacionales y sociales están generalmente preservados, pero en etapas intermedias y tardías, suelen aparecer una serie de síntomas conductuales que afecta significativamente la calidad de vida de los pacientes y convivientes, por ello este padecimiento se ha convertido en un problema médico social. Existen pocas alternativas terapéuticas disponibles para ayudar a este tipo de pacientes, por los que es necesaria la introducción de nuevos medicamentos que sean seguros y eficaces y que mejoren la calidad de vida de estos pacientes.<sup>6-7</sup>

En los pacientes que padecen EA el deterioro de las neuronas colinérgicas disminuyen las concentraciones de acetilcolina, neurotransmisor que modula los impulsos de los nervios colinérgicos, los inhibidores de la colinesterasa ejercen un efecto inhibitorio sobre la acetilcolinesterasa y la butilcolinesterasa, impidiendo la degradación de acetilcolina y butilcolina aumentando la concentración disponible en la sinapsis. Galantamina ha sido recientemente aprobada por la Food Drug Administration (FDA), aunque los resultados con tacrina son poco convincentes.<sup>8</sup>

La Galantamina ha demostrado efectos positivos sobre áreas clave de la enfermedad de Alzheimer: Función cognoscitiva, funcional y conductual. Este fármaco es bien tolerado por los pacientes con EA, tiene una baja incidencia de efectos adversos, principalmente colinérgicos los cuales son transitorios y no perturban el sueño.<sup>9-10</sup>

La Galantamina actúa a nivel neuronal donde permite que el impulso nervioso se transmita en forma más eficaz y continuo, ya que modula los receptores neuronales para optimizar la liberación de acetilcolina, permitiendo la continuación de la neurotransmisión, interfiere con la función

de la acetilcolinesterasa mediante inhibición competitiva y reversible, aumentando la concentración de acetilcolina en el espacio sináptico.<sup>11</sup> El aumento de la liberación de acetilcolina y la estimulación de los receptores nicotínicos presinápticos, aumentan en forma simultánea la liberación de otros neurotransmisores como el glutamato y GABA, los cuales desempeñan un papel importante en la función cognoscitiva. La eficacia clínica de la galantamina ha sido estudiada en pacientes con alteraciones de la memoria, demostrando mejoría significativa en las áreas cognoscitivas y no cognoscitivas comparadas con placebo, así como interacción de sus actividades diarias cotidianas y con su ambiente social y familiar sin reportarse efectos adversos inesperados y con tolerabilidad confirmada durante varios meses.<sup>12-15</sup>

El objetivo del estudio fue corroborar la eficacia descrita en reportes previos con el uso de galantamina sobre los síntomas de demencia tipo Alzheimer, demencia vascular y mixta.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio abierto, fase IV, experimental, previa obtención del consentimiento informado por escrito, se incluyeron 32 pacientes con diagnóstico clínico de demencia, según los criterios del DSM-IV, medido según la prueba minimal de Folstein (MMSE), que evalúa la función cognoscitiva. En la visita basal (V-1) y después de 3 meses de tratamiento con galantamina solución oral. Los sujetos fueron derivados del servicio de Medicina Interna y Psiquiatría del Hospital General de Zona No 46 del Instituto del Seguro Social (IMSS) en Villahermosa, Tabasco, que cursaran con demencia posible tipo Alzheimer, vascular o mixta para valorar la efecto terapéutico de galantamina. Los sujetos de estudio recibieron dosis en solución gotas; durante el primer mes de 8 Mg. por vía oral al día, a partir del segundo mes la dosis ascendió a 16 mg /día y al tercer mes, dosis 24 mg/día. Los criterios de inclusión fueron: sujetos derechohabientes del IMSS, mayores de 45 años, con síntomas de demencia probable o posible tipo Alzheimer, vascular o mixta; con cuidador dispuesto a asistir a las visitas y con prueba minimal de Folstein con calificación entre 15 y 20 puntos.

Se excluyeron pacientes con: hipersensibilidad al hidrobromuro de galantamina; enfermedades concomitantes graves, hepática, renal, cardiovascular, pulmonar, gastrointestinal o neurológica; tratamiento simultáneo con otros medicamentos para la demencia; pacientes con depresión severa; pacientes embarazadas o con incapacidad de asistir a las visitas.

La calificación del estado mental incluido en el MMSE contiene: La evaluación cognoscitiva como alteraciones de: la memoria, atención, orientación en tiempo, orientación en espacio, de cálculo, de lenguaje, al nombrar objetos y reconocer caras. Y la evaluación de alteraciones no cognitivas como ilusiones, agitación / excitación, depresión / disforia, ansiedad, euforia, apatía / indiferencia, desinhibición, irritabilidad, comportamiento motor anormal, alteraciones del sueño y alteraciones de la dieta. Además - actividades cotidianas en las cuales el paciente necesita asistencia tales como: micción y defecación, vestirse y desvestirse, comer, aseo personal, toma de medicamentos, hacer sus tareas, hobbies o juegos, asuntos financieros, encontrar objetos, hacer compras, cocinar y hacer citas.

Al finalizar el estudio se llevó a cabo una valoración global de seguridad con base en la presencia o no de eventos adversos, determinando su gravedad, duración y posible relación con el medicamento en estudio.

Se permitió al paciente continuar con los tratamientos previos antes del estudio, incluyendo vasoterapias cerebrales, siempre que éstas se hubieran administrado por más de 3 meses antes de iniciar el estudio y no se permitió iniciar terapia orientada al tratamiento de trastornos de la memoria, vasoterapias cerebrales o medicación específica para enfermedad de Alzheimer (donepecilo, rivastigmina), con objeto de no interferir con el tratamiento en estudio.

**Análisis estadístico:** Se trató de un estudio experimental, prospectivo, longitudinal de una cohorte. La escala que se utilizó fue la propuesta en la prueba minimal de Folstein (con rango de 0 – 30 puntos). La evaluación del efecto de la galantamina a través del puntaje obtenido del MMSE en las cuatro mediciones mediante medidas de tendencia central y ANOVA.

## RESULTADOS

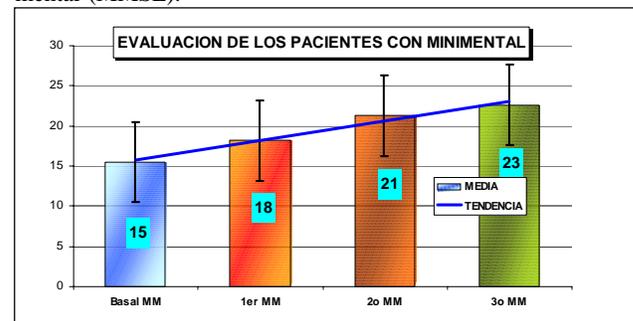
De los 32 sujetos que ingresaron al estudio, 4 abandonaron el estudio por motivos personales y dificultades para el traslado del paciente, sin atribuir el abandono a efectos adversos. Se presentó una defunción por complicación aguda de diabetes mellitus, no relacionado con el tratamiento. Concluyeron el estudio, 27 pacientes: 14 masculinos (52%) y 13 (48%) femeninos, con rango de edad entre 45 a 89 años, promedio 75.04 +10.6 años. En cuanto al diagnóstico fue 21 (78%) con demencia mixta y 6 con demencia vascular (22%).

En la cohorte de pacientes seleccionados se realizó la prueba de minimal (MMSE) a todos se les tomó la primera como basal y se les practicó nuevamente con cada visita (3 en

total). En la gráfica 1, se muestra la media del puntaje y la tendencia donde se marca la desviación estándar.

Para corroborar si alguna de las mediciones era diferente se realizó prueba ANOVA, donde el resultado fue  $F_c$  (calculada) = 11.010 >  $F_t$  (de tablas) = 2.691, por lo que se concluyó que si hubo diferencia significativa por lo menos en alguna de las mediciones de la prueba MMSE, es decir que galantamina participa en la mejoría de la sintomatología de los pacientes a través del tiempo de tratamiento analizados con la Evaluación Mini del Estado Mental MMSE.

**GRÁFICA 1.** Media y tendencia del examen minimal del estado mental (MMSE).



**Fuente:** 27 Pacientes que tomaron galantamina, evaluación minimal, HGZ 46, IMSS Tabasco, México 2004.

En cuanto a la evaluación de la eficacia de la galantamina, utilizando la escala ordinal se obtuvo: Eficacia muy buena 20 (74.07%) y buena en 7 (25.92%). Los eventos adversos reportados en global fueron del 15.5 %, siendo de naturaleza leve (náuseas y vómito los más frecuentes), sin que ameritaran la suspensión del tratamiento.

Es importante remarcar que el tiempo en horas que invierten los familiares en cuidar a los pacientes diariamente al inicio fue en promedio de 6 horas y al finalizar el estudio fue de 4 horas.

## DISCUSIÓN

La enfermedad tipo Alzheimer es lenta e insidiosa, ameritando asistencia y cuidados especiales. No se ha podido separar completamente la enfermedad cerebrovascular de Alzheimer, aunque por estadísticas ésta es la segunda en frecuencia. Nuestro estudio mostró una mejoría mayor en el incremento promedio del puntaje de la evaluación minimal, de lo referido por Gary Small y cols.,<sup>16</sup> ya que ellos reportan solo incremento de uno a dos puntos en una escala de 30 con una media de 21 terminal y nuestro estudio mostró una mejoría mayor con una media final de 23; la diferencia entre

estos fue que el estudio de referencia contó con 396 pacientes con Alzheimer y el nuestro con 32; sin embargo, la mejoría fue semejante. Lo destacado hasta aquí es que las mejorías en evaluación de minimental se presentó en nuestro estudio a los dos meses y claramente a los tres meses, que a diferencia de los estudios de Gary Small y cols., y Rafael Blesa y cols.,<sup>17</sup> esta mejoría fue planteada y referida a los 6 meses y 12 meses de ingesta de la galantamina.

Así mismo, la media en puntaje de mejoría en la función cognoscitiva de los 27 pacientes fue de 8 puntos, con una desviación estándar de  $\pm 3.2$ , semejante a los reportado por Timo Erkinjuntti y cols.<sup>16</sup>

## CONCLUSIÓN

La administración de galantamina en este grupo de pacientes con demencia mejoró su sintomatología cognoscitiva y en actividades cotidianas. Sin embargo, debe ser indicada con cautela, ya que está reportado en la literatura mundial, que puede causar síntomas generales que podrían limitar su uso.

## REFERENCIAS

- Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ. The effects of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease. *Arch Neurol*. 2001 Aug;58(8):1243-7.
- Kril JJ, Halliday GM. Alzheimer's disease: its diagnosis and pathogenesis. *Int Rev Neurobiol*. 2001;48:167-217.
- Van Gool WA, Eikelenboom P. The two faces of Alzheimer's disease. *J Neurol* 2000 Jul;247(7):500-5.
- Reich E. Enfermedad de Alzheimer: Manifestaciones clínicas y evolución. *Rev Arg Neurol*, 1998;2(4):17-23.
- Akins PT. Does mild cognitive impairment represent early-stage Alzheimer disease? *Arch Neurol*. 2001 Oct;58(10):1705.
- Morris JC. Alzheimer's disease: a review of clinical assessment and management issues. *Geriatrics* 1997 Sep;52 Suppl 2:S22-5.
- Sultzer, D.L. Depression, Delusions, and Agitation in Alzheimer's Disease: Diagnosis and Treatment. Postgraduate Medicine (Special Report: Practical Alzheimer's Disease Management), 1999:19-26.
- Quizilbash N, Birks J, López-Arrieta et al. Tacrine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2)
- Ernst RL, Hay JW, Fenn C, Tinklenberg J, Yesavage JA. Cognitive Function and the Costs of Alzheimer's Disease. An Exploratory Study. *Archives of Neurology*, 1997; 54(6), 687-693.
- Wilkinson D, Murray J. Galantamine: a randomized, double-blind, dose comparison in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001 Sep;16(9):852-7.
- Brusco I, Tórtora G, Rivas T, Liberzuk C, Lerner F, Barreto M. Terapéutica farmacológica de los trastornos no cognitivos, cognitivos y cronobiológicos de la demencia de tipo Alzheimer. *Janssen Compendio Anual* 2000.
- Van Oselaer, Plotrovskij V, VN Peer. Galantamine pharmacokinetics in healthy subjects and in patients. *Clinical Research Report on R1113675*. *Janssen Compendio Anual* 1999.
- Mannes G. The plasma protein binding and the blood distribution of galantamine in man, dogs, rats, rabbits and mice *Janssen Research Foundation Report R113675/FK2198* *Janssen Compendio Anual* 1996.
- Erkinjuntti T. Cerebrovascular dementia. Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Drugs* 1999; 12: 35-48.
- Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C. A 5-month, randomised, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54: 2269-2276.
- Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Chandrasekhar V. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *LANCET* 2002; 359: 1283-1290.
- Gary Small, Erkinjuntti T, Kurz A, Lilienfeld S. Galantamine in the treatment of cognitive decline in patients with vascular dementia or Alzheimer's Disease with Cerebrovascular disease. *CNS Drugs* 2003; 17(12). 905-914.

### SEMANA NACIONAL DE VACUNACIÓN ANTIRRÁBICA CANINA

La Dirección de Programas Preventivos a través del MVZ. Said Jorge David del Rivero Coordinador Estatal de Zoonosis organizaron la ejecución de la Semana Nacional de Vacunación Antirrábica Canina 2006 que se realizó del 26 de marzo al 1 de abril del presente, durante la cual se superó la meta esperada de 224, 900 perros y gatos a vacunar lográndose la aplicación de 225,330.

**Fuente:** Dirección de Programas Preventivos, Secretaría de Salud del Estado de Tabasco.

Durante esta semana se tuvo la participación de 4,501 personas entre personal de salud, comités de salud locales, escuelas agropecuarias, voluntarios y de otras instituciones (SAGARPA, SEDAFOF, SEDENA), distribuidos en 819 puestos y 788 brigadas que cubrieron todo el territorio estatal.