

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS
"DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ"
SANTA CLARA, VILLA CLARA

COMUNICACIÓN

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS EN LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Por:

Dra. Regla Lisbel López Guerra¹, Dra. Ismary González Hernández² y Dra. Marta Carabaloso Espinosa³

1. Especialista de I Grado en Farmacología. Instructora. ISCM-VC.
2. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de Farmacología.
3. Especialista de I Grado en Medicina Interna. Instructora. ISCM-VC.

Descriptor DeCS:

AGENTES ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
ENFERMEDAD DE ALZHEIMER/prevención & control

Subject headings:

ANTI-INFLAMMATORY AGENTS, NON-STEROIDAL
ALZHEIMER'S DISEASE/prevention & control

La enfermedad de Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo progresivo que tiene un comienzo insidioso, causa demencia y se caracteriza por alteraciones de las capacidades cognoscitivas; inicialmente se afecta la memoria, pero progresivamente se deterioran otras funciones¹.

Los cambios en el comportamiento, tales como la depresión, ansiedad, trastornos del sueño y agitación, son considerados manifestaciones secundarias, aunque son los síntomas de mayor impacto en la calidad de vida del paciente².

El trastorno es más frecuente después de los 65 años y constituye del 50-60 % de los síndromes demenciales en estudios posmortem³.

Actualmente se describen tres factores patogénicos principales: las placas seniles, marañas neurofibrilares e inflamación⁴. En relación con este último, varios estudios han demostrado que en las regiones del cerebro afectadas existe inflamación crónica⁵.

El papel de los mecanismos inflamatorios, como importantes mediadores en la patogenia del trastorno neurodegenerativo, se fundamenta en el hecho de que los productos de la reacción inflamatoria que incluye citocinas, proteínas del complemento, moléculas de adhesión y radicales libres, son neurotóxicas y se producen localmente por las células del encéfalo en estrecha proximidad con los depósitos de beta-amiloide y proteína Tau^{4,6-8}.

Se ha informado que las prostaglandinas (PG), que también son liberadas durante la reacción inflamatoria, causan rápidos cambios degenerativos, fundamentalmente la PGA₁. Prasad⁶ y colaboradores sugieren que las prostaglandinas inducen elevación del péptido beta-amiloide que conduce a la acumulación de proteínas anormales, las cuales contribuyen a la degeneración y muerte neuronal.

Los antiinflamatorios no esteroideos inhiben la síntesis de prostaglandinas mediante la inhibición de las ciclooxigenasas 1 y 2. La ciclooxigenasa 2 se expresa en altas concentraciones en las células degenerativas del cerebro, y se ha sugerido que los inhibidores

selectivos de esta isoenzima (celecoxib y rofecoxib) pueden disminuir su excesiva expresión a este nivel, y resultarían el tratamiento profiláctico más apropiado⁴.

Los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos también pueden reducir la excesiva activación de factores transcripcionales, responsables de la iniciación de la transcripción de genes proinflamatorios. Por otro lado, se ha sugerido que son capaces de proteger las neuronas de forma directa al reducir las respuestas celulares al glutamato^{4,9}. De cualquier forma, el mecanismo del efecto de este grupo de fármacos en la enfermedad de Alzheimer es complejo y no está totalmente aclarado.

Consecuente con la observación de que en la patogenia de la enfermedad están involucrados mecanismos inflamatorios, numerosos estudios realizados desde 1990 sugieren que la terapia antiinflamatoria, particularmente con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), puede retardar o reducir la incidencia del trastorno neurodegenerativo, pero los resultados publicados hasta la fecha son inconsistentes.

Los investigadores de la clínica Mayo, por ejemplo, no encontraron asociación entre la enfermedad y el uso de AINEs en los dos años precedentes al comienzo de la demencia; resultados similares se obtuvieron en una investigación realizada en Holanda en el año 1998⁷. Estos hallazgos contrastan con los obtenidos por los investigadores que realizaron investigaciones semejantes, como es el caso del estudio longitudinal de Baltimore⁷ y el publicado recientemente por Veld y colaboradores, que ofrece evidencias sustanciales sobre la relación inversa entre pacientes que consumen medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, por un tiempo mayor de dos años antes de aparecer la demencia, y el comienzo de la enfermedad de Alzheimer⁹.

La relevancia de este último está dada, fundamentalmente, porque los datos fueron obtenidos en las farmacias, y se estudió un gran número de pacientes (7000) con riesgo de padecer la enfermedad, seguidos durante aproximadamente siete años, lo que permite señalar la existencia de un período crítico durante el cual la exposición a los AINEs puede proteger contra el comienzo de la enfermedad de Alzheimer.⁹

Otros estudios han empleado menor número de pacientes, el período analizado ha sido más breve y, en la mayoría, la información se obtuvo mediante la entrevista con los propios pacientes, método que tiene claras desventajas con el utilizado por Veld y colaboradores.

Varios autores han analizado los efectos de estos medicamentos, no sólo desde el punto de vista clínico, sino también su relación con los marcadores patológicos de la enfermedad.

En este sentido, nuevamente encontramos resultados controvertidos; numerosos estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los AINEs reducen la activación de las microglías asociadas con las placas seniles o la proteína A exógena, mientras que otros autores, como Halliday y colaboradores, concluyeron que estos fármacos pueden mejorar la función cognoscitiva, pero no reducen los marcadores patológicos de la enfermedad¹⁰. Sin embargo, en su trabajo sólo analizan un reducido número de pacientes, y la información obtenida sobre el uso de antiinflamatorios no es completa.

En cuanto a la dosis, se ha encontrado que son efectivas, tanto las dosis bajas de antiinflamatorios como las dosis altas prescritas en el tratamiento de distintas enfermedades de causa inflamatoria.

Muchos autores insisten en la necesidad de considerar a aquellos pacientes que emplean bajas dosis de aspirina para la prevención de trastornos cardiovasculares, ya que también posee efectos protectores, aunque en menor medida que los AINEs^{7,10}.

A pesar de todos estos resultados contradictorios, la mayoría de las investigaciones han probado que la administración prolongada de antiinflamatorios puede retardar el inicio de la enfermedad o disminuir su progresión en los pacientes entre 55-75 años de edad. De cualquier forma, es necesario realizar ensayos clínicos con AINES en la prevención primaria de la enfermedad de Alzheimer; algunos se conducen actualmente.

Referencias bibliográficas

1. Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. México: Editora Interamericana; 1996.

2. Knopman DS, Morris JC. An update on primary drug therapies for Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1997;54(11):1406-9.
3. Llibre RJ, Guerra HM. Enfermedad de Alzheimer. Situación actual y estrategias terapéuticas. *Rev Cubana Med* 1999;38(2):134-42.
4. Ferencik M, Novak M, Rovesky J, Rybar I. Alzheimer's disease, inflammation and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Bratisl Lek Listy* 2001;102(3):123-32.
5. McGeer EG, McGeer PL. Brain inflammation in Alzheimer's disease and therapeutic implications. *Curr Pharm Des* 1999;5(10):821-36.
6. Prasad KN, Hovland AR, La Rosa FG, Hovland PG. Prostaglandins as putative neurotoxins in Alzheimer's disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;219(2):120-5.
7. Breitner J, Zandi PP. Do non-steroidal anti-inflammatory drugs reduce the risk of Alzheimer's disease?. *N Engl J Med* 2001;345(21):1567-68.
8. Prasad KN, Hovland AR, Cole WC, Nahreini P, Edwards-Prasad J, Andreatta CP. Multiple antioxidants in the prevention and treatment of Alzheimer's disease: analysis of biologic rationale. *Clin Neuropharmacol* 2000;23(1):2-13.
9. Veld BA, Ruitenbergh A, Hofman A, Launer LJ, Van Duijn CM, Stijnen T, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001;345:1515-21.
10. Mackenzie IRA, Munoz DG. Effect of anti-inflammatory Medications on neuropathological findings in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2001;58(3):517-9.