

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Actualmente existen dos clases de fármacos aprobados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (EA)¹:

- Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE): donepezilo, rivastigmina y galantamina.
- Antagonistas del receptor N-metil D-aspartato (NMDA): memantina.

Aunque ambos tipos de fármacos son de diagnóstico hospitalario, y por tanto solo pueden ser indicados desde atención especializada, todos los implicados en el seguimiento del paciente con EA deben conocer sus características y perfil de efectos adversos.

1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)

Actualmente están comercializados tres fármacos: donepezilo, rivastigmina y galantamina, sin que exista evidencia de diferencias en su eficacia². Están indicados en la demencia leve y moderada.

Eficacia

Los IACE producen mejorías modestas en la función cognitiva (1,5-2 puntos en el mini mental state examination a los 6-12 meses), en el estado funcional y global, y pueden ofrecer algunos beneficios en la conducta²⁻⁴, aunque la naturaleza y extensión de estos beneficios son inciertos². Aproximadamente un 10% de los pacientes obtienen una mejoría clínicamente significativa (4 o más puntos en el ADAS-cog) respecto a placebo⁵. A largo plazo las evidencias son más limitadas. Los IACE no reducen la progresión de la enfermedad².

Dosificación

El donepezilo se administra a dosis de 5 a 10 mg/día, preferentemente en administración única matinal. El tratamiento se inicia con 5 mg/día, aumentándolo a 10 mg/día, a partir de la cuarta semana.

La rivastigmina se administra a dosis de 6 a 12 mg/día (en dos tomas) vía oral, y de 4.6 a 9.5 mg/día vía transdérmica (parches). En la vía oral la administración debe ser lentamente progresiva para paliar los efectos adversos.

La galantamina se administra en dosis de 16 a 24 mg/día. La dosis inicial es de 8 mg/día en toma única diaria, preferentemente con alimentos en la mañana, incrementándose tras un mes a 16 mg/día y si se tolera, a 24 mg/día a partir del tercer mes. En solución se inicia con una dosis de 4 mg/12 horas y se aumenta mensualmente a 8 y 12 mg/12 horas a partir del segundo y tercer mes respectivamente.

Duración del tratamiento

El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras exista un beneficio terapéutico para el paciente. Por tanto, el beneficio clínico de los IACE debe ser reevaluado de forma regular. La interrupción del tratamiento debe ser considerada cuando ya no haya evidencia de un efecto terapéutico.

Efectos adversos

Los IACE suelen ser mejor tolerados en el paciente relativamente joven

y se debe mantener una estrecha vigilancia en el paciente más anciano o con mayor fragilidad. Los principales efectos adversos a tener en cuenta son los siguientes:

- **Digestivos:** náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal y dispepsia. Son los efectos adversos más frecuentes, especialmente en la fase de introducción del tratamiento, que se pueden reducir con la introducción más lenta del preparado. Son más frecuentes con la rivastigmina, especialmente con su formulación oral.
- **Cardiacos:** bradicardia, mareos, síncope cardiaco, bloqueo AV. El uso de los IACE se ha asociado a un aumento del riesgo de hospitalización por bradicardia, síncope, inserción de marcapasos y fractura de cadera^{6,7}. Puede ser una medida prudente la realización previa de un electrocardiograma.
- **Psiquiátricos:** agitación, confusión, ansiedad, insomnio, alucinaciones, agresividad. Pueden obligar a la interrupción del tratamiento.
- **Sistema nervioso:** mareos, cefalea, síncope, temblor, síntomas extrapiramidales (incluyendo empeoramiento de la enfermedad de Parkinson), convulsiones.
- **Trastorno del metabolismo:** anorexia, pérdida de peso. Durante el tratamiento deberá controlarse el peso del paciente.
- **Otros efectos adversos frecuentes:** incontinencia urinaria, erupción, calambres musculares, astenia, dolor, hiperhidrosis.

Contraindicaciones y precauciones especiales

Están contraindicados en pacientes con úlcera péptica activa y asma bronquial. Es problemático administrarlos en el paciente epiléptico, y es aconsejable suspenderlos si desarrolla crisis epilépticas. Así mismo, debe tenerse precaución en pacientes con bradicardia sinusal importante, enfermedad del nodo sinusal u otras alteraciones de la conducción cardiaca. El tratamiento debe interrumpirse si el paciente presenta síncope.

Interacciones

Los fármacos anticolinérgicos (antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos de primera generación, fármacos para la incontinencia urinaria, antiparkinsonianos, etc.) pueden antagonizar el efecto de inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Su efecto bradicardizante puede potenciarse con fármacos que reducen significativamente la frecuencia cardiaca, tales como digoxina, betabloqueantes, verapamilo, diltiazem y amiodarona, lo que puede favorecer la aparición de síncope.

2. Antagonistas del receptor NMDA: Memantina

La memantina está indicada en la demencia moderada y severa. El NICE la recomienda como una opción de tratamiento en pacientes con demencia moderada que presentan intolerancia o tienen alguna contraindicación para el uso de los IACE, o para el tratamiento de la demencia severa².

Eficacia

La memantina ofrece modestos beneficios en el área cognitiva a los seis meses de tratamiento⁸. También se han observado mejora funcional, global y conductual, aunque la dimensión de este beneficio es incierta². No se ha demostrado beneficio en la demencia leve⁹.

Dosificación

La memantina se administra a una dosis máxima de 20 mg/día. Se inicia con 5 mg/día, preferentemente en toma única matinal, con o sin alimentos, aumentando semanalmente 5 mg hasta llegar a 20 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-49 ml/min), la dosis diaria debe ser de 10 mg al día. Si se tolera bien después de al menos 7 días de tratamiento, la dosis podría aumentarse hasta 20 mg/día. En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 5-29 ml/min.) la dosis diaria es de 10 mg/día.

Duración del tratamiento

El tratamiento de mantenimiento puede continuarse mientras el beneficio terapéutico sea favorable y el paciente tolere el tratamiento con memantina. La interrupción del tratamiento debería considerarse cuando ya no se evidencia su efecto terapéutico o si el paciente no tolera el tratamiento.

Efectos adversos

Suele ser bien tolerada. Como efectos adversos más frecuentes puede producir mareo (7%), somnolencia (7%), estreñimiento (6%), confusión (6%), cefalea (6%) e hipertensión (3%).

Contraindicaciones y precauciones especiales

Se recomienda precaución en el tratamiento de pacientes con epilepsia, antecedentes de crisis convulsivas o con factores de riesgo para padecer epilepsia, con hipertensión no controlada o insuficiencia cardíaca congestiva. Debe tenerse en cuenta que su eliminación renal disminuye de forma importante con la alcalinización de la orina (se puede producir por cambios drásticos en la dieta, por ejemplo de carnívora a vegetariana, por una ingesta masiva de fármacos o sustancias alcalinizantes, o por infecciones urinarias por *Proteus*).

Interacciones

Debe evitarse su uso concomitante con otros antagonistas del receptor NMDA (amantadina, ketamina, dextrometorfano) además de controlar otras posibles interacciones (anti H₂, antiarrítmicos, nicotina, antipsicóticos, hidroclorotiazida, etc.).

3. Tratamiento combinado IACE + memantina

Aunque la combinación de un IACE y memantina en pacientes con EA moderada o severa es frecuente en nuestro medio, no existe una clara evidencia que apoye esta asociación. Si bien en 2004 se publicó un ensayo clínico de 6 meses de duración que mostró beneficios cognitivos y no cognitivos de la terapia combinada¹⁰, más recientemente en 2008¹¹, y en marzo de este mismo año¹² se han publicado nuevos ensayos clínicos a 6 meses, y el más reciente a un año de duración sin encontrar ningún beneficio cognitivo o no cognitivo. Estos resultados no apoyan el uso de la terapia combinada¹³. La guía NICE tampoco recomienda la terapia combinada debido a la falta de evidencia de beneficio frente a la monoterapia².

4. Deterioro cognitivo leve

Se define con este término una situación clínica de deterioro cognitivo evidente, refrendado en los test neuropsicológicos, sin cumplir criterios de demencia.

Únicamente existen dos estudios con donepezilo. Se ha publicado una revisión Cochrane¹⁴ que concluye que no existe evidencia que apoye el uso del donepezilo en el deterioro cognitivo leve. Los supuestos beneficios son menores, de corta duración y se asocia con efectos secundarios significativos. Tampoco existe evidencia de que el donepezilo retrase el comienzo de la EA^{14,15}. No hay estudios con memantina en este tipo de deterioro.

BIBLIOGRAFÍA

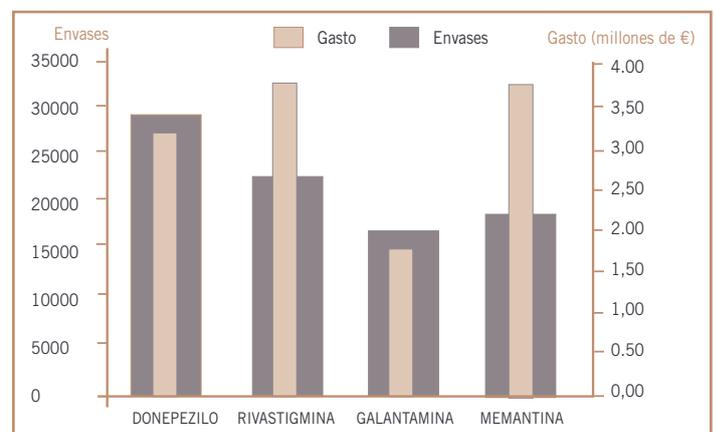
- O'Brien JT, Burns A; BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011; 25(8):997-1019.
- NICE technology appraisal guidance 217. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE 2011.
- Ballard C, Gauthier S, Corbett A, et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377:1019-31.
- Raina P, Santaguida P, Ismail A, et al. Effectiveness of Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Treating Dementia: Evidence Review for a Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2008; 148:379-397.
- Lancôt KL, Herrmann N, Yau KK, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169:557-64.
- Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and Its Consequences in Patients With Dementia Receiving Cholinesterase Inhibitors. A Population-Based Cohort Study. *Arch Intern Med*. 2009;169(9):867-873.
- Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Li P, Gill SS, Laupacis A, et al. (2009) Cholinesterase Inhibitors and Hospitalization for Bradycardia: A Population-Based Study. *PLoS Med* 6(9): e1000157. doi:10.1371/journal.pmed.1000157.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154. Review.
- Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, et al. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2011 Aug;68(8):991-8.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317-324.
- Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT; Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(1):83-9.
- Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366:893-903.
- Schneider LS. Discontinuing Donepezil or Starting Memantine for Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 957-959.
- Birks J, Flicker L. Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art.No.: CD006104. DOI: 10.1002/14651858.CD006104
- Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase Inhibitors in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review of Randomised Trials. *PLoS Med* 2007; 4(11): e338. doi:10.1371/journal.pmed.0040338

AUTORES

Antonio Lorenzo Riera (Médico de familia. CS Escaleritas, GAPGC), José Luis Hernández Fleta (Psiquiatra, Servicio Salud Mental, Dirección de Programas Asistenciales), Francisco Acosta Artilles (Psiquiatra, Servicio de salud Mental, Dirección General de Programas Asistenciales).

Consumo en Canarias

Durante el año 2011, se consumieron en Canarias más de 87.000 envases que supuso un gasto superior 12 millones de €.



Edita: Dirección General de Farmacia del Servicio Canario de Salud / SERVICIO CANARIO DE SALUD.

ISSN: 1889-0989.

Depósito Legal: GC 1103-2008

Pueden solicitar el envío electrónico de los infarmas remitiendo un correo a jagubau@gobiernodecanarias.org