



## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

**Roser Llop Rius**

Fundació Institut Català de Farmacologia

### Resumen

La enfermedad de Alzheimer es el tipo de demencia más frecuente. Se trata de una enfermedad degenerativa que se asocia a una morbilidad alta y un acortamiento de la esperanza de vida, y tiene un impacto sociofamiliar muy importante. La edad representa el principal factor de riesgo. La enfermedad es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres. Las alteraciones de la memoria suelen ser el primer síntoma en la mayoría de casos.

Los objetivos del tratamiento son la mejora de la calidad de vida, el retraso de la progresión de la enfermedad y la prevención de los trastornos conductuales y las complicaciones. Las intervenciones no farmacológicas, dirigidas a facilitar la adaptación al entorno social y a dar apoyo médico y afectivo a la persona enferma y los cuidadores, son esenciales y se tienen que mantener durante todo el tratamiento. Los inhibidores de la colinesterasa han mostrado una eficacia modesta en las fases iniciales de la enfermedad. Los resultados de los ensayos clínicos con memantina en fases avanzadas también muestran una eficacia de escasa relevancia clínica. Los pacientes con síntomas conductuales asociados se les puede administrar fármacos antipsicóticos en dosis mínimas y durante el período más corto posible, después de haber tratado las posibles causas desencadenantes. La eficacia de estos fármacos, que ha sido cuestionada, se añade a los datos sobre los riesgos asociados.

**Palabras clave:** Enfermedad de Alzheimer, Inhibidores de la colinesterasa, Antagonistas de los receptores NMDA.

### Introducción. Presentación y consideraciones epidemiológicas

La enfermedad de Alzheimer es una enfermedad neurodegenerativa de curso progresivo e irreversible, caracterizada por el deterioro de todas las capacidades cognitivas. Es el tipo de demencia más frecuente, con aproximadamente un 60% de los casos. Se asocia a

una morbilidad alta y un acortamiento de la esperanza de vida, y tiene un impacto social muy importante<sup>1</sup>. Se caracteriza por la pérdida de la memoria y la alteración de las capacidades cognitivas y de razonamiento. A consecuencia de los déficits cognitivos, los pacientes presentan trastornos funcionales (p.ej., Incapacidad para vestirse e incontinencia urinaria) y conductuales, como agitación y agresividad, los cuales conllevan un deterioro importante de la calidad de vida de la persona enferma y de su entorno familiar.<sup>1</sup> Se estima que un 6% de los mayores de 65 años padecen la enfermedad de Alzheimer,<sup>2</sup> y esta incidencia aumenta con la edad.<sup>3</sup> En términos de carga mundial de enfermedad, la demencia representa el 11,2% de todos los años vividos con gran discapacidad, en comparación con otras enfermedades como los accidentes vasculares cerebrales, los trastornos musculoesqueléticos, otras enfermedades cardiovasculares o el cáncer.<sup>4</sup>

La enfermedad suele aparecer a partir de los 40 años, y en la mayoría de casos después de los 65 años. Tiene un **inicio progresivo** y lento que a menudo retrasa el diagnóstico.<sup>2</sup> En estos pacientes es importante descartar enfermedades sistémicas, como la descompensación de una neumopatía crónica, una cardiopatía o una insuficiencia hepática o renal, la ingesta de determinados fármacos (antihistamínicos, antipsicóticos, anticolinérgicos e hiposedantes), el hipotiroidismo, una infección o una alteración hidroelectrolítica.

La **edad** es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la demencia. La prevalencia es del 1% en mayores de 65 años, del 25%-30% en mayores de 85 años y más del 50% en mayores de 90 años.<sup>3</sup>

### Clínica y diagnóstico

Los síntomas pueden incluir la **pérdida de la memoria**, el deterioro del lenguaje, la desorientación, los cambios de personalidad y de comportamiento, el deterioro del pensamiento, el razonamiento, la comunicación y la orientación, las dificultades para mantener las habilidades prácticas aprendidas y realizar las actividades cotidianas, la pérdida del cuidado personal, algunos síntomas no cognitivos con agresividad, ansiedad, depresión, delirios y alucinaciones, inquietud motora, desinhibición, problemas de alimentación, incontinencia y dificultades para la movilidad que pue-

den provocar caídas y fracturas. Las alteraciones de la memoria suelen ser el primer síntoma en la mayoría de casos.<sup>1</sup> Por su curso lento, no es infrecuente que las fases iniciales de la enfermedad se confundan a menudo con un deterioro asociado a la edad. Se trata de una enfermedad de larga evolución, que en fases avanzadas produce una incapacidad total y que a menudo requiere el internamiento del paciente en residencias o clínicas para enfermos crónicos.<sup>5</sup>

La enfermedad de Alzheimer afecta a las funciones corticales superiores, sin alteración de la conciencia (ICE-10). Para establecer el diagnóstico se considera que los síntomas deben tener una duración mínima de seis meses (ICE-10 y DSM-IV). El principal criterio diagnóstico es un bajo rendimiento en las pruebas de memoria, en comparación con los niveles anteriores. La herramienta más utilizada es la evaluación cognitiva mediante el Mini Mental Test, en el que se evalúan 30 puntos, una puntuación inferior a 24 sugiere demencia.<sup>6</sup> Otras herramientas evalúan específicamente las funciones asociadas al deterioro cognitivo (la capacidad funcional, las habilidades en la vida diaria o las capacidades instrumentales).<sup>8</sup>

## Tratamiento

Los **objetivos del tratamiento** de la enfermedad de Alzheimer son la mejora de la calidad de vida del paciente y del cuidador, el retraso de la progresión del deterioro cognitivo, la prevención de los trastornos del estado de ánimo y de la conducta que acompañan la enfermedad (delirios, alucinaciones, depresión, agitación, psicosis, etc.) y la prevención y el tratamiento de las complicaciones (caídas, fracturas, úlceras de decúbito, infecciones, reacciones adversas a los medicamentos, etc.).<sup>1</sup>

## Tratamiento no farmacológico

No hay ningún tratamiento preventivo claro para la demencia. Sin embargo, los resultados de los estudios recientes sugieren que los factores de riesgo vasculares se asocian a un mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer y de demencia vascular, pero excepto en la hipertensión, no se ha demostrado que el tratamiento de estos factores reduzca el riesgo o retrase la aparición. Las medidas no farmacológicas dirigidas a dar apoyo médico, social y afectivo al paciente y al cuidador se consideran esenciales como primera medida terapéutica y durante toda la evolución de la enfermedad, esto es particularmente importante cuando los síntomas no son especialmente graves o invalidantes para la persona enferma o su entorno familiar.<sup>8,9</sup>

Algunas de estas medidas consisten en:

- adaptar el domicilio del paciente para evitarle las caídas;
- utilizar ayuda para las actividades cotidianas;
- promover las actividades que le permitan orientarse en el tiempo y el espacio (señalización de las habitaciones, utilización de calendarios, etc.);
- crear un ambiente tranquilo, bien iluminado, sin ruidos excesivos;

- favorecer la rutina en el horario de las actividades cotidianas;
- mantener al paciente activo;
- realizar actividades instrumentales y de cuidado personal;
- ayudarle a realizar ejercicios diarios, tales como dar un paseo;
- planificar actividades gratificantes;
- facilitarle medidas de higiene del sueño, y
- evitarle la incontinencia urinaria con la reeducación vesical y el mantenimiento de la higiene, la alimentación y la hidratación adecuadas.

Si el enfermo se vuelve agresivo, hay que mantener la calma y evitarle las restricciones físicas y aquellas situaciones que lo inquieten. Utilizar frases cortas y palabras sencillas, dar tiempo a la persona enferma para que se exprese y utilizar el lenguaje no verbal.<sup>1</sup> En este contexto, también es importante evitar el uso de fármacos sedantes excepto en los casos en que se valore necesario.

Otras intervenciones no farmacológicas más complejas, como las intervenciones cognitivas específicas para estimular la memoria, las intervenciones conductuales o la musicoterapia requieren personal entrenado, son de más difícil aplicación, más costosas y su eficacia no está bien evaluada, básicamente por la dificultad de realizar estudios comparativos en estos enfermos.<sup>1</sup> Hay que tener presente que, en general, los estudios con este tipo de intervenciones aportan pruebas limitadas sobre su eficacia. Los resultados de los estudios sobre la eficacia de la estimulación cognitiva muestran diferencias en la función cognitiva de una escala de medida estandarizada de -0,40 (IC95% -0,63 0,18) y de calidad de vida de -0,39 (IC95% -0,68 0,11).<sup>8</sup> Parece que estos efectos se añadirían a los de los fármacos en las formas leves o moderadas de la enfermedad.

## Tratamiento farmacológico

Los fármacos inhibidores de la colinesterasa (el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina) están aprobados en la enfermedad de Alzheimer leve o moderada. La memantina está indicada para las formas moderadas o graves. Son medicamentos de diagnóstico hospitalario. En la tabla 1 se pueden ver las características farmacológicas más importantes.

## Inhibidores de la colinesterasa (donepezil, rivastigmina y galantamina)

Los déficits cognitivos de la enfermedad de Alzheimer se han relacionado con una disminución de la actividad colinérgica cerebral. Los inhibidores de la colinesterasa facilitan la neurotransmisión colinérgica, ya que inhiben la colinesterasa y, por tanto, ralentizan la degradación de la acetilcolina liberada por las neuronas colinérgicas intactas. Su efecto beneficioso sobre el deterioro cognitivo asociado a la enfermedad de Alzheimer se intenta explicar a través de este mecanismo.<sup>10,11</sup> Fueron los primeros fármacos que se evaluaron e introdujeron y los primeros que mostraron una cierta eficacia en grupos específicos de enfermos. En

pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada, los resultados de los ensayos clínicos que han evaluado su eficacia han mostrado diferencias estadísticamente significativas, aunque clínicamente modestas en algunas de las escalas de medida de deterioro cognitivo. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados a la práctica clínica es difícil, ya que no hay datos de su efectividad en casos incipientes o en fases más avanzadas, de la repercusión de las mejoras cognitivas en la evolución clínica de la enfermedad y la calidad de vida, ni de su efecto a largo plazo (retraso de la institucionalización, la mortalidad y las alteraciones del comportamiento).<sup>13</sup> Además, los estudios se han llevado a cabo en poblaciones de pacientes muy seleccionadas, que no son representativas de la población afectada y, en la mayoría de casos, el seguimiento ha sido a corto plazo (de seis meses o un año).<sup>14</sup> Tampoco hay datos de comparaciones directas entre los diferentes fármacos del grupo, y los resultados de las comparaciones indirectas no sugieren que haya diferencias de eficacia entre estos.<sup>15</sup>

Los resultados de una revisión sistemática de los efectos de los inhibidores de la colinesterasa en pacientes con formas leves o moderadas de la enfermedad mostraron un efecto modesto de estos fármacos sobre los síntomas cognitivos (memoria, atención, lenguaje, etc.), Medidos con la escala ADAS-Cog en una pequeña proporción de pacientes después de seis meses de tratamiento.<sup>16</sup> Además, los resultados de un metanálisis de veintinueve ensayos clínicos sobre la eficacia de los inhibidores de la colinesterasa en las alteraciones funcionales y neuropsiquiátricas de los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada mostraron una eficacia modesta, sin diferencias entre los fármacos.<sup>14</sup>

En el ensayo AD2000, financiado por el NHS británico y diseñado de forma naturalística, se evaluó la eficacia del donepezilo en comparación con placebo durante más de cuatro años de tratamiento. Según los resultados, el donepezilo no disminuyó significativamente la necesidad de ingreso de los pacientes ni detuvo la progresión de su incapacidad. Tampoco se observó ningún efecto significativo sobre las alteraciones conductuales asociadas. Hubo pequeñas diferencias significativas en las puntuaciones de la función cognitiva y de la capacidad funcional.<sup>17</sup>

Los efectos adversos asociados con mayor frecuencia al uso de estos fármacos son los relacionados con su efecto colinérgico.<sup>18</sup> Los más frecuentes son los gastrointestinales como las náuseas, los vómitos, la diarrea o el estreñimiento, además de la distensión abdominal y la anorexia (dependen de la dosis y suelen remitir con el tratamiento continuado), la incontinencia urinaria, la fatiga, la insomnio, la mialgia y la artralgia. En un metanálisis de dieciséis ensayos clínicos se detectaron más retiradas por efectos adversos en el grupo tratado con inhibidores de la colinesterasa que en el grupo del placebo. El donepezilo provocó menos casos de efectos adversos que la galantamina y la rivastigmina, aunque las dosis de galantamina fueron superiores a las recomendadas en algunos estudios, y los intervalos de estas estimaciones fueron amplios.<sup>12</sup>

Finalmente, el incremento de la actividad colinérgica de estos fármacos da lugar a la aparición de efectos vagales que pueden ocasionar trastornos del ritmo. Se ha descrito bradicardia y, con menos frecuencia, bloqueo de rama en los pacientes tratados. Ha habido algunos casos de isquemia de miocardio, aunque la relación causal con el inhibidor de la colinesterasa no ha sido bien establecida.<sup>11</sup>

Los inhibidores de la colinesterasa están indicados en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y moderada. En todos los casos, la prescripción de cualquiera de estos fármacos la debe hacer el especialista (neurólogo, geriatra o psiquiatra), con una valoración individual de la pertinencia según las expectativas de los pacientes y los cuidadores, la posibilidad de supervisión y seguimiento, la comorbilidad y las posibles interacciones con otros fármacos.<sup>18</sup>

### Antagonistas de los receptores NMDA (memantina)

La hipótesis que otros neurotransmisores diferentes de la acetilcolina podrían estar implicados en la enfermedad de Alzheimer llevó al desarrollo de los antagonistas del receptor de NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. La memantina es el primer fármaco del grupo que se ha autorizado en esta indicación. El fármaco reduce las concentraciones plasmáticas de glutamato, que se supone que están aumentadas en estos enfermos.

Los datos sobre la eficacia de la memantina son escasos y la magnitud del efecto sobre la función cognitiva en pacientes en fases avanzadas es modesta desde el punto de vista clínico. En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave, y en comparación con el placebo, el tratamiento con memantina frenó el deterioro según la puntuación de las escalas CIBIC-Plus de respuesta clínica global y ADCS-ADLsev de funcionalidad en la vida diaria.<sup>19</sup> Sin embargo, las diferencias fueron marginales y se observó una tasa alta de retiradas. Los resultados de un ensayo clínico de cerca de 400 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave mostraron que la combinación de memantina y donepezilo se asociaba a una mejora estadísticamente significativa, aunque de escasa relevancia clínica, de la función cognitiva y de la capacidad funcional para las actividades diarias, en comparación con el donepezilo solo.<sup>20</sup>

Los resultados de un metanálisis de ocho ensayos clínicos comparativos con placebo mostraron que la memantina, tras seis meses de tratamiento, tiene un efecto beneficioso modesto en los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada a grave. En los pacientes con demencia leve a moderada, el efecto beneficioso sobre la función cognitiva prácticamente no se detectó. Hubo menos pacientes del grupo con memantina que presentaron agitación. No se disponía de los datos de otros efectos adversos para todos los estudios, aunque en otros se ha notificado somnolencia, estreñimiento o hipertensión en los enfermos tratados.<sup>21</sup> Los efectos adversos de la memantina descritos más a menudo son el vértigo y la cefalea. Con menos

frecuencia se ha descrito fatiga, agitación, tos y estreñimiento.<sup>6</sup>

En general no se recomienda como tratamiento de primera línea, ya que los datos sobre su eficacia son escasos; habría que reservar este fármaco para los casos más graves o los pacientes que no toleren los inhibidores de la colinesterasa, y hacer un seguimiento estrecho de su relación en términos de riesgo-beneficio. En 2007 el NICE revisó el uso de los inhibidores de la colinesterasa y la memantina, casi de manera simultánea, en la guía de tratamiento de la demencia. En esta publicación, el NICE restringe la prescripción de inhibidores de la colinesterasa en los pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada, y limita el uso de la memantina en el contexto de la práctica de ensayos clínicos.<sup>22</sup>

El coste del tratamiento, sea con los inhibidores de la colinesterasa o con la memantina, es muy alto. Debido a que su efecto beneficioso es escaso, su balance coste-beneficio resulta negativo. Esto hace que se deban seleccionar mucho los pacientes a los que se ha de administrar el tratamiento.<sup>22</sup> Además, no se ha comparado su eficacia con estrategias de apoyo a los pacientes y sus cuidadores. Considerando el alto coste de estos tratamientos para los sistemas nacionales de salud, los últimos años se han implementado sistemas de regulación de la prescripción. En Cataluña, el Consejo Asesor sobre el Tratamiento Farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer evalúa las solicitudes de tratamiento para esta enfermedad y analiza los resultados.<sup>9</sup>

## Antipsicóticos en los trastornos conductuales de la enfermedad de Alzheimer

Los síntomas psicopatológicos y conductuales de las demencias engloban un amplio espectro de síntomas y signos no cognitivos asociados a la enfermedad (apatía, agresividad, alucinaciones, agitación, vocalizaciones repetitivas, etc.). Se presentan en el 25%-50% de los pacientes diagnosticados de demencia, sobre todo en fases intermedias o avanzadas de la enfermedad. Se calcula que un 80% de los pacientes con demencia han presentado alguno de estos síntomas en algún momento de la evolución de la enfermedad.<sup>13</sup> A menudo son motivo de urgencia médica, provocan un sufrimiento personal y familiar importante, y conducen a la institucionalización precoz del enfermo.

La agitación se puede precipitar por un factor ambiental, como un cambio de cuidador, de la dieta o del tipo de actividad. Antes de decidir el tratamiento, se recomienda hacer una correcta evaluación de cada paciente y valorar si es necesario tratar las posibles causas (dolor, infecciones, fármacos, cambio de cuidador, etc.) de estos síntomas y signos.<sup>1</sup>

La prevención es la mejor estrategia de tratamiento de los síntomas no cognitivos asociados a la enfermedad de Alzheimer. Hay que evitar los factores predisponentes (ambientales, dolor, estreñimien-

to, descompensación de enfermedades previas o enfermedades intercurrentes). Aunque los antipsicóticos han sido muy utilizados en pacientes con trastornos conductuales, su eficacia ha sido muy cuestionada. No hay pruebas consistentes para recomendar de entrada un fármaco específico en todos los pacientes que presentan esta situación clínica. Hay que individualizar el tratamiento y valorar la relación riesgo-beneficio en todos los casos, las posibles interacciones, las comorbilidades y los efectos adversos antes de administrar alguno de estos tratamientos.<sup>23</sup> La utilización de antipsicóticos se podría considerar como opción terapéutica inicial sólo en pacientes con síntomas graves, cuando se considere que hay riesgo para el paciente o sus cuidadores.<sup>23</sup> Los resultados de una revisión sistemática de ensayos clínicos en pacientes con trastornos conductuales asociados a la demencia mostraron una eficacia modesta en el control de síntomas como la agresividad.<sup>24</sup> Estos resultados no permiten sacar conclusiones definitivas sobre el papel de estos fármacos en estos enfermos se añaden a los de otros estudios con resultados similares.<sup>25</sup> Tampoco hay pruebas determinantes sobre las diferencias de eficacia entre los diferentes antipsicóticos, aunque fármacos como el haloperidol se han evaluado más y se dispone de más experiencia de uso.<sup>6</sup>

La eficacia del haloperidol es modestamente superior a la del placebo en síntomas como la agresividad. Los resultados de una revisión sistemática mostraron que el haloperidol disminuye la agresividad, pero no otros síntomas como la agitación.<sup>26</sup> La risperidona y la olanzapina se han mostrado eficaces en el tratamiento de la agresividad y los síntomas psicóticos de los pacientes con demencia.<sup>27</sup> En general, con cualquiera de estos fármacos se recomienda utilizar la mínima dosis posible y retirar el tratamiento tan pronto como los síntomas mejoran.

Desde la publicación de los primeros estudios se cuestiona la seguridad de los antipsicóticos en pacientes con demencia asociada a síntomas neuropsiquiátricos. En el año 2004, las agencias reguladoras de medicamentos advirtieron del riesgo de ictus y del aumento de la mortalidad en personas mayores tratada con antipsicóticos. Los estudios recientes indican que el riesgo de accidente vascular cerebral (AVC) no se limita a los antipsicóticos llamados atípicos, sino a todos los fármacos de este grupo, ni tampoco se limita a los pacientes con demencia, sino a todos los tratados con estos fármacos.<sup>28,29</sup> Se han publicado diversos estudios que atribuyen un mayor riesgo de presentar AVC con la risperidona y la olanzapina. Esto motivó que la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios alertara de este riesgo y, más tarde, que restringiera las indicaciones de la risperidona, el único antipsicótico que tiene esta indicación aprobada, y que se requiriera un visado de inspección para los pacientes de más de 75 años. Posteriormente se han publicado estudios que indican que este riesgo también es extensivo a todos los antipsicóticos, incluyendo el haloperidol.<sup>31,32</sup> Los resultados

de un estudio reciente para evaluar el impacto de las medidas reguladoras sobre la prescripción de antipsicóticos en pacientes de edad avanzada con demencia han mostrado la eficacia de las alertas de seguridad para reducir el número de prescripciones.

Por otra parte, no se dispone de información suficiente, procedente de ensayos clínicos comparativos con placebo, sobre la eficacia del tratamiento prolongado con antipsicóticos en estos pacientes. Los resultados del estudio DART-AD en pacientes con enfermedad de Alzheimer que reciben antipsicóticos mostraron que la mortalidad a largo plazo es mayor. Estos resultados ponen de manifiesto la necesidad de buscar alternativas menos perjudiciales para el tratamiento a largo plazo de los síntomas neuropsiquiátricos en estos pacientes.<sup>34</sup>

## Otros tratamientos

Las benzodiazepinas, los antidepresivos (la trazodona y el citalopram) y los anticonvulsivantes (la carbamazepina y el ácido valproico) se han evaluado en relación con el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, pero su eficacia es dudosa.

En las personas con demencia que desarrollan una depresión, el ejercicio puede ayudar a mejorar los síntomas. Los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden proporcionar una cierta mejora, aunque las pruebas sobre su eficacia son limitadas.<sup>1</sup>

Los estudios clínicos no aportan ninguna prueba que justifique el uso de los fármacos piracetam, selegilina o procainamida, ni tampoco del tocoferol, la nicotina, la lecitina o el ginkgo (*Ginkgo biloba*) para el tratamiento de las demencias.<sup>15</sup> Los resultados de un ensayo clínico comparativo entre la selegilina y el tocoferol en enfermos de Alzheimer mostraron una cierta ralentización en la discapacidad y la necesidad de asistencia domiciliaria, pero sin ningún efecto sobre la función cognitiva.<sup>35</sup> Sin embargo, en una revisión sistemática posterior se concluyó que los datos de los estudios son insuficientes para poder establecer la eficacia del tocoferol en estos enfermos.<sup>6</sup> De manera similar, los resultados de los ensayos clínicos con selegilina han mostrado efectos globales escasos sobre la función cognitiva.<sup>36</sup> Esta conclusión se extrae de un metanálisis de que no hay pruebas de que su efecto beneficioso se pueda considerar clínicamente relevante.<sup>6</sup>

## Conclusión

Los objetivos del tratamiento de la enfermedad de Alzheimer son mejorar la calidad de vida del paciente y de la persona que los cuida, retrasar la progresión del deterioro cognitivo, prevenir los trastornos de la conducta que acompañan a la enfermedad, prevenir y tratar las complicaciones, y controlar los factores de riesgo. No hay ningún tratamiento

preventivo para la demencia, ni que disminuya la progresión. Las medidas no farmacológicas se encaminan a dar apoyo médico, social y afectivo al paciente y al cuidador, a fin de evitar la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones.

La eficacia de los inhibidores de la colinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada ha sido, aunque de significación estadística, de escasa relevancia clínica. La memantina ha mostrado una eficacia modesta en pacientes con la forma grave de la enfermedad y sólo debe considerarse como una alternativa a los inhibidores de la colinesterasa. Algunos síntomas conductuales asociados a la enfermedad se pueden tratar puntualmente con fármacos antipsicóticos, aunque su eficacia es moderada y hay que tener en cuenta el riesgo de efectos adversos potencialmente graves. La risperidona es el único fármaco del grupo que se ha autorizado en esta indicación. Los datos sobre la eficacia de otros tratamientos no permiten recomendar su uso.

## Bibliografía

1. Malaltia d'Alzheimer. Butll Inf Ter 2001; 13:17-8.
2. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. BMJ 2009; 338:467-71.
3. Perri CP, Prince M, Brayne C, Brodaty H, Fratiglioni L, Ganguli M, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. Lancet 2005; 366:2112-7.
4. Burns A, Iliffe S. Dementia. BMJ 2009; 338:405-9.
5. NICE Social Care Institute of Excellence dementia guidelines (2006) SCIE Guidelines <http://www.nice.org.uk/Guidance/CG42>.
6. Anónimo. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. ¿Hay algo nuevo?. Bol Ter Andal 2004; 20:17-20.
7. Kim DH. Treating vascular risk factors in Alzheimer's disease. Journal of the American Geriatrics Society 2010; 58:185-6.
8. Anónimo. The treatment of dementia. MeReC Bull 2007; 18:1-7.
9. Gaspar MJ, Alay M. Memantina en la malaltia d'Alzheimer. BIT 2003; 15:35-8.
10. Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Drugs 2001; 61:41-52.
11. Anónimo. Inhibidors de la colinesterasa i aritmies. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2006; 4:9-10.
12. Lancôt KL, Hermann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Mayssoon LM, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. CMAJ 2003; 169:557-64.
13. Llop R, Aguilera C, Bosch M, Espinàs J. Actualización en el tratamiento farmacológico de la demencia. Aten Primaria 2006; 37:108-12.
14. Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, Yaffe K et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. JAMA 2003; 289 (2):210-6.
15. Crouch AM. Treating dementia. Australian Prescriber 2009; 32:9-12.
16. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Núm. 3 <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab005593.html>.
17. AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer disease (AD2000): a randomised double blind trial. Lancet 2004; 363:2105-11.
18. Qaseem A, Snow V, Cross T, Forcica MA, Hopkins R, Shekelle P, et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2008; 148:370-8.
19. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HL, for the Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2003; 348:1333-41.
20. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Gram SM, McDonald S, Gergel I, for the Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. JAMA 2004; 291:317-24.
21. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; Núm. 2. Art. Núm.: CD003154.pub5 DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 111. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. (Esmenat al setembre de 2007. Consultado el 1 de noviembre de 2007 en: <<http://guidance.nice.org.uk/TA111>>).
23. Anónimo. Utilización de antipsicóticos en pacientes ancianos con demencia. Bol Ter Andal 2009; 25:13-4.
24. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer PM, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. BMJ 2004; 329:75-8.
25. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. JAMA 2005; 293:596-608.
26. Montané E. Nous antipsicòtics atípics. Butll Inf Ter 2006; 18:7-12.

27. Salzman C, Jeste DV, Meyer RE, Cohen-Mansfield J, Cummings J, Grossberg GT, et al. Elderly patients with dementia related symptoms of severe agitation and aggression: Consensus statement on treatment options, clinical trial methodology, and policy. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(6):889-98.

28. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganodzy D, Cunningham F, Blow FC. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1568-76.

29. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008; 337:616.

30. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano. Revisión de la seguridad de los antipsicóticos en el tratamiento de los síntomas psicóticos asociados a la demencia. Disponible en: <http://www.agedmed.es>.

31. Schneeweiss S., et al. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007; 176(5):627-32.

32. Antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Nota informativa de l'AEMPS 2008/19, 28 de novembre de 2008. Disponible en: <http://www.agedmed.es>.

33. Sanfélix-Gimeno G, Cervera-Casino P, Peiró S, González López-Valcarcel B, Blázquez A, Barbera T. Effectiveness of safety warnings in atypical antipsychotic drugs: an interrupted time-series analysis in Spain. *Drug Saf* 2009; 32:1075-87.

34. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszcak E, Yu L-M, Jacoby R, for the DART-AD Investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8:151-7.

35. Sano M, Ernesto C, Thomas RC, Klauber MR, Schaffer K, Grundman M, et al. A Controlled Trial of Selegiline, Alpha-Tocopherol, or Both as Treatment for Alzheimer's Disease. *NEJM* 1997; 336:1216-22.

36. DelagarzaVW. Pharmacologic treatment of Alzheimer disease: an update. *Am Fam Physician* 2003; 68:1365-72.

**Tabla 1. Características farmacológicas de los fármacos utilizados en la enfermedad de Alzheimer.**

fármaco	donepezil	rivastigmina	galantamina	memantina
<b>Especialidades farmacéuticas</b>	Aricept®, Aricept Flas®	Exelon®, Prometax®	Reminyl®	Axura®, Ebixa®
<b>Indicación</b>	Enfermedad de Alzheimer leve o moderadamente grave	Enfermedad de Alzheimer leve a moderadamente grave Trat. sintomático de la demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática	Enfermedad de Alzheimer leve o moderadamente grave	Enfermedad de Alzheimer leve o moderadamente grave
<b>Dosis y vía de administración</b>	Por vía <b>oral</b> : dosis inicial 5 mg al día. Dosis máxima: 10 mg al día	Per vía <b>oral</b> : dosis inicial 1,5 mg cada 12 h durante 2 semanas Dosis máxima: 6 mg cada 12 h Per vía <b>transdérmica</b> : un parche de 4,6 mg al día; se puede aumentar hasta uno de 9,5 mg al día	Por vía <b>oral</b> : dosis inicial 4 mg cada 12 h durante 4 semanas Dosis mantenim. 8 mg cada 12 h, que se puede aumentar a 12 mg. cada 12 h Si falta de respuesta o no tolerancia, reducir a 8 mg cada 12 h Cáps. liberación prolongada: dosis inicial 8 mg al día durante 4 sem. Dosis mantenimiento 16 mg al día	Per vía <b>oral</b> : dosis inicial 5 mg al día, durante 7 días, 10 mg al día la segunda semana, 15 mg al día la tercera semana, y a partir de la cuarta semana dosis de mantenimiento 20 mg al día (dosis máxima).
<b>Metabolización</b>	CYP2D6, CYP3A4	Hidrólisis, excreción renal	CYP2D6, excreción renal	Hidroxilación, excreción renal
<b>Semivida (h)</b>	70	1-2	7-8	60-100
<b>Efectos adversos más frecuentes</b>	diarrea, náusea, vómitos, insomnio, rampas musculares, fatiga	náusea, vómitos, diarrea, anorexia, dispepsia, mareo, astenia, somnolencia	gastrointestinales y neurológicos	neuropsiquiátricos, como alucinaciones, confusión, vértigo, cefalea, somnolencia.
<b>Contraindicaciones</b>	Hipersensibilidad al donepezil	Hipersensibilidad a la rivastigmina Insuficiencia hepática grave	Hipersensibilidad a la galantamina Insuficiencia hepática grave Insuficiencia renal grave	Hipersensibilidad a la memantina
<b>Interacciones</b>	Ketoconazol, itraconazol, quinidina, eritromicina, fluoxetina pueden inhibir la metabolización del donepezil Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, pueden reducir los niveles de donepezil Agonistas colinérgicos: riesgo de toxicidad Suxametonio: puede aumentar los efectos relajantes musculares	Agonistas colinérgicos: la rivastigmina puede aumentar los efectos de estos fármacos Antagonistas colinérgicos: la rivastigmina puede oponerse a los efectos de estos fármacos Suxametonio: la rivastigmina puede aumentar el bloqueo muscular	La galantamina antagoniza el efecto de los anticolinérgicos Posible efecto aditivo con fármacos bradicardizantes como digoxina o bloqueadores beta-adrenérgicos Succinilcolina: puede aumentar los efectos relajantes musculares Paroxetina: aumento de la biodisponibilidad de la galantamina Inhibidores potentes como ketoconazol, eritromicina, quinidina, fluoxetina pueden aumentar los efectos colinérgicos	Posible aumento de toxicidad con L-dopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos La memantina puede reducir los efectos de barbitúricos y neurolépticos Riesgo de psicosis con amantadina, ketamina dextrometorfano (hay que evitar) La memantina puede modificar los efectos de dantroleno o baclofeno Posible aumento de concentraciones plasmáticas con cimetidina, ranitidina, procainamida, quinidina, quinina y nicotina

Fecha de redacción: **Marzo 2010**

En el próximo número: **Conciliación de la medicación: una herramienta necesaria para garantizar la continuidad asistencial y mejorar la seguridad del paciente**

**Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

**Director:** David Elvira Martínez. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

**Coordinador editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Comitè científic:** Maite Alay, Rafael Albertí, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Isabel Castro, Joan Costa, Laura Diego, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M<sup>o</sup> José Gaspar, Pilar López, Carles Llor, Rosa Madridejos, M<sup>o</sup> Antònia Mangues, Eduardo Mariño, Rosa Monteserín, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Francesc Vila.

**Secretària tècnica:** Adela Perisé i Piquer

**CedimCat. Coordinador:** Josep Monrde i Junyent

**Composició i impressió:** Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

**El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS**

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.cat/salut/depsalut/html/ca/dir2250/spbit.htm>