

Revisión

Tratamiento farmacológico de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias

Pharmacological therapy of Alzheimer's disease and other dementias

Dr. Óscar López Locanto

Médico Internista y Geriatra. Profesor
Agregado de Clínica Médica "B".
Facultad de Medicina. Udelar.
Montevideo.

RESUMEN: Arch Med Interna 37(2): 61-67

El aumento de la expectativa de vida trae a consecuencia el incremento de las enfermedades crónicas en el adulto mayor, prevaleciendo entre ellas, las demencias. El tratamiento de las mismas requiere de un enfoque multidimensional, pero en esta oportunidad nos centraremos en el tratamiento farmacológico. Una vez establecido el diagnóstico de demencia, es adecuado iniciar el tratamiento con fármacos anticolinesterásicos y/o memantina según corresponda. Si bien estos fármacos no revierten los síntomas cognitivos, enlentecen la progresión de la enfermedad. Debemos tener en cuenta en principio, las contraindicaciones, interacciones medicamentosas y monitorizar la aparición de efectos adversos. Durante el seguimiento del paciente se deberán aplicar tests funcionales y cognitivos para evaluar la eficacia de los medicamentos prescritos. En la actualidad, están en estudio fármacos pretendidamente curativos cuyo blanco es la sustancia amiloide y la proteína tau.

Palabras clave: Demencia, Enfermedad de Alzheimer, Drogas anticolinesterásicas, Memantina.

ABSTRACT: Arch Med Interna 37(2): 61-67

Increased life expectancy brings a result, the increase of chronic diseases in the elderly, prevailing including dementia. Treating them requires a multidimensional approach. This time we will focus on pharmacological treatment of them. Once the diagnosis of dementia, it is appropriate to initiate treatment with acetylcholinesterase inhibitors and/or memantine accordingly. While these drugs do not reverse the cognitive symptoms, slow the progression of the disease. We should note in principle, contraindications, drug interactions and monitor the occurrence of adverse effects. During follow-up the patient must apply functional and cognitive tests to assess the effectiveness of prescription medicines. Currently under study are supposedly curative medicine that targets amyloid and tau protein.

Keywords: Dementia, Alzheimer's disease, Anticholinesterase drugs, Memantine.

IMPORTANCIA DEL TEMA

Conforme aumenta la esperanza de vida en la población, las enfermedades relacionadas con el envejecimiento van ganando importancia. Este aumento ha posicionado a la Enfermedad de Alzheimer (EA) como el principal problema de salud pública mundial.⁽¹⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Tomando los datos de la literatura internacional en conjunto, puede afirmarse que la prevalencia de la demencia es-

tablecida en individuos mayores de 65 años es del 8% cifra que se duplica si incluimos sujetos con formas leves de demencia o con deterioro cognitivo leve. La tasa de conversión de pacientes con deterioro cognitivo leve a demencia se sitúa en un 10 a 12% anual. Existe unanimidad al considerar que la tasa de demencia depende sustancialmente de la edad, doblándose cada 5 años desde el 1 a 2% a los 65-70 años hasta el 30% o más después de los 85 años. La incidencia anual global es de 0,085% para todas las edades y del 1% para sujetos mayores de 65 años. La incidencia anual también se duplica cada 5 años a partir de los 65 años pasando de 1% en el grupo de 65-70 años al 6-9% en los mayores de

85 años. Con respecto a la distribución por sexos hay diferencias, sin embargo las mujeres tienden a una incidencia mayor de EA a edades más avanzadas y los hombres presentan una incidencia mayor de demencia vascular a edades más tempranas^(2,3).

Los países en vías de desarrollo tienen una frecuencia más elevada en comparación con los países desarrollados. América Latina ocupa el segundo lugar en frecuencia y Uruguay es el país más envejecido de América Latina.

La EA es la forma de demencia mas frecuente en todos los países y fundamentalmente en América Latina.

CONCEPTOS

La EA, es una enfermedad neurodegenerativa consecuencia del depósito de sustancias proteicas insolubles intracelulares (degeneraciones neurofibrilares: DNF) y extracelulares (sustancia amiloide de las placas seniles: PS). El depósito del péptido amiloide β 42 es probablemente, el factor fundamental, seguido de una cascada de alteraciones, que producen en primer lugar modificaciones en la neurotransmisión y en la evolución la desaparición de las neuronas. Estas alteraciones son las responsables de los síntomas cognitivos, conductuales y neurológicos de la EA.^(4,5)

OBJETIVO

En esta oportunidad nos centraremos en el tratamiento farmacológico de los trastornos cognitivos

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda que contemplara las palabras claves obteniéndose datos de la literatura internacional basada en estudios controlados y aleatorizados y en guías internacionales dado que en la actualidad no contamos con pautas nacionales.

JUSTIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

En la actualidad no existe una prevención eficaz, ni un tratamiento etiopatogénico que cure o detenga la enfermedad; hoy disponemos de tratamientos sintomáticos modestamente efectivos, para mejorar la cognición y las alteraciones conductuales con la finalidad de mantener la función⁽⁶⁾.

La principal premisa para mejorar el manejo clínico de los pacientes durante la evolución de la demencia consiste en establecer un diagnóstico precoz, pues ello permite la iniciación temprana del tratamiento farmacológico, propiciando así la reducción y/o estabilización del deterioro cognitivo, conductual y funcional.^(7,8)

La aprobación de fármacos para el tratamiento de la EA requiere, según normas de la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (Food and Drug Administration: FDA)⁽⁹⁾ y la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (European Medicine Evaluation Agency: EMEA)⁽¹⁰⁾ de una mejoría de 4 puntos en la subescala cognitiva de la Escala de evaluación de la EA (Alzheimer's Disease Assisment Scale: ADAS-COG). El ADAS-COG es una escala de 70 puntos en la cual las puntuaciones elevadas indican mayor grado de compromiso cognitivo, por lo que una disminución en la puntuación sería indicativa de mejoría. Ha habido varios estudios controlados aleatorizados con placebo a gran escala y bien conducidos con los 3 inhibidores de la colinesterasa que han mostrado eficacia sobre la cognición cognitiva y sobre las ac-

tividades de la vida diaria (función) en pacientes con EA leve a moderada. La mejoría global media sobre el placebo es de 3 a 4 puntos en el ADAS-COG, un nivel de mejoría casi el equivalente a la declinación natural esperada en un periodo de 6 meses⁽¹¹⁾. Sin embargo los estudios a largo plazo (1 a 3 años) se han realizado con donepecilo y sugieren el mismo beneficio. Algunos estudios abiertos a más largo plazo sugieren un posible efecto de modificador de la enfermedad con la utilización de los drogas anticolinesterásicas, pero se necesitan más datos antes de que esto sea confirmado⁽¹²⁾. Una revisión sistemática Cochrane demostró los beneficios de estas drogas para la EA severa.⁽¹³⁾

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EA (TABLAS I Y II)

Las expectativas realistas del efecto terapéutico deben ser discutidas con el paciente y los cuidadores.

El tratamiento farmacológico de la EA debe ser iniciado y supervisado por un médico experimentado en el diagnóstico y tratamiento de las demencias. El diagnóstico se basará en criterios aceptados (DSM-IV o NINCDS-ADRDA), y el tratamiento debe iniciarse solamente cuando se pueda identificar un cuidador que controle en forma regular la toma del fármaco por parte del paciente⁽¹⁴⁾.

El seguimiento regular del paciente debe incluir escalas de valoración cognitiva como el MMSE (test de Folstein) para monitorizar la respuesta al mismo y la progresión de la enfermedad deberían ser una parte integral del manejo⁽¹⁴⁾.

Los principios básicos para la indicación de fármacos para la demencia exigen⁽¹⁴⁾:

- hacer un diagnóstico preciso del síndrome demencial;
- clasificar la demencia según su severidad (leve, moderada y severa);
- informar al paciente y al cuidador de los objetivos razonables del tratamiento (mejorías sintomáticas modestas);
- prescribir la forma farmacéutica (comprimidos o parches) según la preferencia del paciente y su cuidador y la accesibilidad a la droga;
- optimizar la dosis, inicio a dosis bajas y aumentos progresivos;
- vigilar la aparición de efectos adversos;
- disminuir la dosis si surgen efectos adversos (sin llegar a rangos subterapéuticos);
- cambiar de un inhibidor de la acetilcolinesterasa a otro, si el paciente presenta intolerancia o falla la respuesta con el tratamiento instituido;
- evaluar la eficacia terapéutica monitorizando múltiples dominios (cognición, conducta y funcionalidad);
- enfatizar en cada consulta la importancia de tomar los fármacos en forma regular.

FÁRMACOS

Aunque no existe por el momento, ningún fármaco que pueda curar o estabilizar en forma permanente la EA, existen dos grupos de fármacos cuyo uso está autorizado.

1. Anticolinesterásicos (inhibidores de la acetilcolinesterasa).
2. Moduladores de la transmisión glutamatérgica (antagonistas de los receptores N-metil-D-Aspartato).

Fármacos anticolinesterásicos

Desde el año 2006 no han surgido nuevos fármacos

Tabla I. Aspectos farmacológicos de las drogas para la demencia.

	Donepecilo	Rivastigmina	Galantamina	Memantina
Clase química	Piperidina	Carbamato	Alcaloide fenantreno	Clorhidrato
Selectividad	Acetilcolinesterasa	Acetilcolinesterasa & butirilcolinesterasa	Acetilcolinesterasa receptor nicotínico	Glutamato
Mecanismo	Reversible, pseudoirreversible	Reversible, competitivo	Reversible, mixto no-competitivo	Bloqueo no competitivo de receptor NMDA
Metabolismo	Hepático	Periférico Renal	Hepático (75%) Renal (25%)	Renal
Vida media	70 horas	1-2 horas a 10 horas	7 a 8 horas	60 -100 horas
Dosis diaria	1	2	1 o 2	1 o 2
Presentación	Comprimidos Solución	Cápsulas Parches transdérmicos	Tabletas Capsulas de liberación lenta	Comprimidos Tabletas
Citocromo	CYP2D6,CYP3A4	Minima	CYP2D6,CYP3A4	No
Interacciones	Relajantes musculares, ketoconazol, quinidina, rifampicina, fenitoina, carbamacepina, alcohol	Relajantes musculares	Relajantes musculares, digoxina, β bloqueantes	Amantadina, ketamina, baclofeno, cimetidina, ranitidina, quinidina
Efectos secundarios	Nauseas, vomitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso	Nauseas, vomitos, diarrea, anorexia y pérdida de peso	Nauseas, vomitos ,diarrea, anorexia y perdida de peso	Agitación, opsicosis
Contra indicaciones	Asma/ EPOC Bradicardia, enfermedad del seno Ulcus gastroduodenal activo, anestesia	Asma/ EPOC Bradicardia, enfermedad del seno Ulcus gastroduodenal activo, anestesia	Asma/ EPOC Bradicardia Ulcus gastroduodenal activo, anestesia	
Relación con los alimentos	Indiferente	Administrar con las comidas	Administrar con las comidas	

Tabla II. Tratamiento farmacológico de la demencia.

Fármaco	Dosis inicial	Titulación	Observaciones
Donepecilo	5 mg al acostarse	Subir 5 mg a las 4 semanas(si existe mala tolerancia se puede prolongar)a 10 mg por la noche	Comprimidos de 5 y 10 mg y solución oral
Galantamina	4 mg al día	Duplicar la dosis cada 15 días hasta un máximo de 24 mg /día	Comprimidos 8 y 12 mg
Galantamina acción prolongada	8 mg /día única dosis	Subir a 16 mg al mes y a 24 mg al otro mes en única dosis	Comprimidos 8 y 16 mg
Rivastigmina oral	1, 5 mg cada 12 horas	Subir a 3 mg cada 12 horas al mes hasta un máximo de 24 mg /día	Comp, 1,5, 3, 4,5 y 6 mg
Rivastigmina subcutánea	Parche de 5 cm ² , 4,6 mg al día sin horas de descanso	Subir a las 4 semanas a parche de 10 cm ² , 9,5 mg al día	Parche subcutáneo 5 y 10 cm ²
Memantina	5 mg al día	Subir 5 mg al día cada semana hasta un máximo de 20 mg	Comprimidos de 10 y 20 mg

aprobados a nivel mundial, si bien en la actualidad existen varios fármacos en fase de desarrollo.

Hace varias décadas que se demostró una correlación directa entre el déficit colinérgico cerebral y el deterioro cognitivo⁽¹⁵⁾ y desde entonces surge la utilización de fármacos potenciadores de la función colinérgica (inhibidores de la acetilcolinesterasa).

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la demencia recomendadas con un nivel de evidencia clase I son: **donepecilo, rivastigmina y galantamina**⁽¹⁶⁾. Estos fármacos,

al inhibir la acetilcolinesterasa (ACE), aumentan la disponibilidad de acetilcolina en el cerebro. Galantamina además, tiene una acción agonista nicotínico presináptico y rivastigmina inhibe a la butirilcolinesterasa (BuCE).

Donepecilo está aprobado para la EA leve a severa. Es un inhibidor selectivo y reversible de la acetilcolinesterasa, con mucha menor afinidad por la butirilcolinesterasa, de posología cómoda, por su mayor vida media plasmática (70 horas, alcanzando el estado de equilibrio en aproximadamente 3 semanas tras el inicio del tratamiento) y carente de efecto

hepatotóxico. Se une a proteínas plasmáticas en un 95% y se metaboliza por vía renal y hepática.

Se inicia a dosis de 5 mg/día, titulando a 10 mg luego de un mes.

Los estudios de interacción demuestran que ketoconazol y quinidina, inhibidores de la CYP3A4 y de la CYP2D6, respectivamente, inhiben el metabolismo del donepecilo. Por lo tanto, éstos y otros inhibidores de la CYP3A4 (itraconazol, eritromicina) y los inhibidores de la CYP2D6 (fluoxetina, paroxetina) podrían inhibir el metabolismo del donepecilo aumentando su concentración, inversamente los niveles de donepecilo pueden reducirse por la interacción de inductores enzimáticos tales como la rifampicina, fenitoína, carbamacepina y alcohol.

Farmacodinámicamente, su asociación con fármacos con actividad anticolinérgica puede potenciar el efecto relajante muscular durante la anestesia. Asimismo puede potenciar los efectos de los beta bloqueantes sobre la conducción cardíaca^(17,18).

Galantamina, aprobado para EA leve a severa, actúa inhibiendo la acetilcolinesterasa de forma selectiva, competitiva y reversible, y también mediante modulación alostérica de los receptores nicotínicos, aumentando la actividad de la acetilcolina sobre éstos receptores, a partir de ciertas concentraciones. Además, produce un aumento de la densidad de unión de la nicotina a los receptores nicotínicos de corteza a hipocampo⁽¹⁹⁾.

Su administración con alimentos reduce la velocidad de absorción pero se recomienda hacerlo para reducir los efectos secundarios colinérgicos. Se une débilmente a las proteínas plasmáticas (18%) y su metabolismo es principalmente hepático. Presenta una semivida de eliminación de 7 a 8 horas.

Puede interaccionar con fármacos inhibidores de los sistemas citocromos P450 produciendo un incremento de su biodisponibilidad y un incremento de los efectos secundarios. Esto puede darse con: paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina, quinidina, eritromicina, ritonavir, ketoconazol. Tal como ocurre con los otros anticolinesterásicos puede interactuar con relajantes musculares utilizados en la anestesia⁽²⁰⁾.

Se debe iniciar con dosis de 2 a 4 mg/día. Al mes de iniciado el tratamiento y en las presentaciones que no son de liberación prolongada, titular con 4 mg 2 veces por día, aumentando progresivamente, mes a mes, a 8 mg 2 veces por día hasta llegar a 12 mg cada 12 hs, siendo éste el objetivo terapéutico.

En las formas de liberación prolongada, se inicia a dosis de 8 mg/d en una sola toma, titulando luego de un mes a 16 mg/d en una toma y el siguiente mes a 24 mg/día.

Rivastigmina, aprobada para EA leve a moderada, es un inhibidor pseudoreversible de la ACE y BuCE, con acción selectiva en hipocampo y cortex. Inhibe la colinesterasa cuatro veces más en el sistema nervioso central que en los tejidos periféricos, actuando fundamentalmente sobre la forma G1 que, además, es la predominante en los cerebros de pacientes con EA. Se absorbe rápidamente por vía oral, preferentemente alejada de los alimentos, presenta una débil unión a las proteínas plasmáticas (40%) por lo que presenta escasa interacción con fármacos con afinidad proteica. Además, el metabolismo hepático es mínimo, lo que incrementa su perfil favorable. Su principal vía de eliminación es la renal. Al igual que donepecilo no debe asociarse a fármacos tipo succinilcolina durante la anestesia por el riesgo de aumentar la relajación muscular.

La inhibición dual de ACE y BuCE puede resultar de ma-

yor utilidad cuando se encuentran asociados determinados síntomas como apatía, déficits atencionales y trastornos conductuales⁽¹⁹⁾.

Se debe iniciar a dosis de 1,5 mg dos veces al día, titulando 1,5 mg más por dosis cada 15 días, hasta llegar a 6 mg cada 12 hs.

Actualmente se dispone de parches transdérmicos de 5 y 10 cm² equivalentes a 9 y 18 mg del principio activo con una tasa de liberación in vivo de 4,6 y 9,5 mg/día, respectivamente. Se debe iniciar con el parche de 5 cm² y cambiar al mes, al parche de 10 cm².

Efectos adversos

Si bien en la mayoría de los casos estas drogas son bien toleradas es necesario la titulación de la dosis de las drogas anticolinesterásicas, para detectar la aparición de efectos adversos. Estos efectos son: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, pérdida del apetito, pérdida de peso, insomnio, síncope y bradicardia. Es necesario entonces realizar, antes y durante la titulación, una valoración cardíaca (básicamente clínica y electrocardiográfica) en busca de síndrome del nodo sinusal o de trastornos de la conducción. Debe tenerse precaución en el tratamiento de pacientes con úlceras gástrica o duodenal activas o que tengan factores de riesgo para estas enfermedades. Asimismo, estos fármacos deben ser indicados con precaución en pacientes con antecedentes de asma o EPOC.⁽¹⁰⁾

Por su efecto colinomimético pueden exacerbar o inducir síntomas extrapiramidales.

Cualquiera de las tres drogas puede utilizarse para el tratamiento de la EA en etapa leve a moderada; sólo donepecilo y galantamina fueron aprobadas también para la EA severa. La selección de la droga a utilizar dependerá entonces, no sólo de la etapa de la EA sino también de la preferencia del paciente y cuidador, de la disponibilidad de la droga y de la aparición e intensidad de efectos adversos y de reacciones intermedicamentosas. En este sentido, la aparición de reacciones adversas a unas de las drogas, no inhabilita su sustitución por otro anticolinesterásico⁽²¹⁾.

Eficacia

En la evaluación de la efectividad de estos fármacos, se consideran los cambios en la cognición, en las actividades de la vida diaria (función) y en los trastornos conductuales. La mayoría de los estudios clínicos con inhibidores de la acetilcolinesterasa, han demostrado eficacia en mejorar el estatus cognitivo y en la función (discapacidad) en sujetos con EA de grado leve a moderado. Con respecto a los síntomas conductuales, ha demostrado eficacia en algunos de ellos, sobre todo en la agitación, apatía y psicosis.⁽²²⁾

La eficacia de estas drogas ha sido evaluada en múltiples guías internacionales^(23,24).

Si bien se ha demostrado el beneficio en diferentes áreas, también los estudios de análisis costo-eficacia revelan un beneficio económico con la utilización de estas drogas⁽²⁵⁾.

La eficacia de las tres drogas anticolinesterásicas es similar a dosis terapéuticas, y su efecto terapéutico presenta una curva de respuesta dependiente de la dosis⁽²⁶⁾.

Se produce una meseta en la mejoría sintomática a los 6 a 12 meses de tratamiento. Tras la interrupción del tratamiento se ha observado una reducción gradual de los efectos beneficiosos.

Por todo lo expuesto surgen criterios para la discontinuación del tratamiento con estos fármacos y ellos son:

- la presencia de efectos adversos que no se corrigen con

- la reducción de la dosis con actividad terapéutica;
- la ausencia o pérdida de eficacia.

Ambos criterios permiten recurrir al cambio por otra droga anticolinesterásica y comprobar la eficacia y la tolerabilidad con esta nueva droga (evidencia clase II); manteniéndose los mismos criterios de discontinuación.

Moduladores de la transmisión glutamatérgica

Para lograr este efecto contamos con un antagonista del receptor N-metil D-aspartato (NMDA) no competitivo conocido como memantina. Está aprobada para la EA de grado moderado a severa. Existen estudios que avalan la eficacia de la memantina sola o combinada con un inhibidor de la colinesterasa para el tratamiento de la EA de grado moderado a severa⁽²⁷⁾.

Los estudios que agregan memantina a los anticolinesterásicos para controlar los síntomas cognitivos o no cognitivos no son claros, se necesitan mas estudios para demostrar el beneficio del agregado de memantina a los anticolinesterásicos^(28,29).

Actúa sobre la vía del glutamato implicada en los procesos de aprendizaje y memoria (neurotransmisión glutamatérgica en hipocampo) y en la neurodegeneración, ya que una actividad glutamatérgica excesiva tiene efectos neurotóxicos.

Se inicia a dosis de 5 mg/día por una semana, incrementando progresivamente de a 5 mg semanales, en dos tomas, hasta lograr una dosis terapéutica de 20 mg/día (10 mg dos veces al día). Una vez alcanzada la dosis de 20 mg/día, se puede recurrir al uso de comprimidos de 20 mg para administrar en una sola toma diaria con la misma eficacia.

En general es bien tolerada, las reacciones adversas más frecuentes son la agitación y las alucinaciones⁽³⁰⁾.

Otros fármacos

Varios tratamientos se han propuesto como potencial beneficio para la EA, entre los que destacamos:

Cerebrolisina: es una preparación de péptidos con acción neurotrófica derivados de cerebros porcinos, que se administra por vía parenteral i/v. Aunque no se ha esclarecido su mecanismo de acción a nivel molecular, se postula un efecto en la reducción de la fosforilación de la proteína precursora del amiloide y de la producción del péptido β -amiloide a partir de la modulación de las cinasas PSK3 β y CDK5 en el ratón transgénico.

Si bien existen estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados contra placebo que demuestran la eficacia de la cerebrolisina en la EA de grado leve a moderado, un meta análisis sugiere la necesidad de estudios multicéntricos de mayor escala para su aplicabilidad⁽³¹⁾.

Se administra a razón de 10 ml diarios i/v directamente, sin dilución, lentamente no menos de 3 minutos, 5 días a la semana, repetidos durante 4 semanas lo que definiría un ciclo. Se recomienda repetir los ciclos de tratamiento 2 a 4 veces por año.

En determinadas situaciones se pueden emplear dosis mayores de hasta 30 ml y en tal caso la solución se debe administrar diluida y en un tiempo mayor (entre 15 y 60 minutos)

Vitamina E: la revisión Cochrane de los estudios sobre su uso concluyen que hay insuficiente evidencia para la eficacia de la misma en el tratamiento de la EA⁽³²⁾.

Estudios con **esteroides y no esteroides** en la EA han sido negativos y tienen efectos colaterales potencialmente serios⁽³³⁾.

Reportes de un metanálisis no pudo realizar conclusiones sobre el beneficio clínico del **ginkgo biloba** para la de-

mencia dado que los estudios que se incluían eran heterogéneos⁽³⁴⁾.

En el caso de **piracetam, selegilina, pentoxifilina** no se ha podido demostrar su eficacia dado que los estudios llevados a cabo fueron mal diseñados⁽³⁵⁾.

La prescripción de fármacos tales como Ginkgo Biloba, vitamina E, fármacos antiinflamatorios y estatinas, entre otros, no deben ser indicados ni recomendados para el uso tanto en la prevención como para el tratamiento de la EA.

RECOMENDACIONES^(33,36)

En los pacientes con EA el tratamiento con drogas anticolinesterásicas: donepecilo galantamina y rivastigmina debe considerarse desde el momento que se realiza el diagnóstico, teniendo en cuenta los beneficios terapéuticos esperados y los potenciales problemas de seguridad (Recomendación A)

Los beneficios sobre los síntomas cognitivos y no cognitivos han sido demostrados en aquellos con enfermedad leve moderada y severa (Recomendación A).

Nivel de evidencia y grado de recomendación para los tratamientos de uso en la EA (Tabla III):

- Anticolinesterásicos: recomendación grado A
- Memantina: recomendación grado A.
- Combinación anticolinesterásicos-memantina: recomendación grado B.
- No indicar Ginkgo Biloba, vitamina E, AINES, estatinas y otros: recomendación grado A.

Tabla III. Esquema terapéutico según severidad de la EA.

EA leve	EA moderada	EA severa
Donepecilo Galantamina Rivastigmina	Donepecilo Galantamina Rivastigmina + Memantina	Donepecilo Galantamina + Memantina

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA EA

Nos referimos a la prevención de la EA sin deterioro cognitivo.

Varios factores de riesgo han sido bien establecidos para la EA. A pesar de que algunos (edad, sexo y genotipo) no son modificables.

Los factores de riesgo potencialmente modificables que han sido bien establecidos en varios estudios epidemiológicos son: factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, obesidad y fibrilación auricular) y las injurias cerebrales. Los factores protectores son el control de los factores de riesgo vascular, el alto nivel cultural, la dieta, la actividad física e involucrarse en actividades sociales e intelectuales⁽³⁷⁾.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Nos referimos a la prevención de EA en los pacientes con deterioro cognitivo leve (DCL) o MCI (Mild Cognitive Impairment).

Un metaanálisis incluyó las 3 drogas anticolinesterásicas con una duración del tratamiento de 16 semanas a 3 años, no hubieron diferencias entre el grupo activo y el placebo en

la conversión de DCL y EA y la mayoría de los resultados secundarios fueron negativos⁽³⁸⁾.

Ni la Agencia Europea del Medicamento ni la FDA incluyen aun el uso de estos fármacos en los protocolos de tratamiento del DCL. Su uso se indica sobre una valoración individual y exhaustiva del paciente teniendo en cuenta los alcances, limitaciones y efectos secundarios de estos fármacos.

Un estudio controlado y aleatorizado no mostró efecto del Ginkgo Biloba sobre la prevención de la EA⁽³⁹⁾.

Por lo tanto ningún tratamiento ha demostrado eficacia para prevenir o retrasar el desarrollo de la EA en los pacientes con DCL hasta el momento. Mientras que existe evidencia de que los anticolinesterásicos, la vitamina E, el Ginkgo Biloba y los AINE no son beneficiosos⁽⁴⁰⁾.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE OTRAS DEMENCIAS

En las demencias secundarias el tratamiento farmacológico fundamental es el etiológico, siempre que sea posible.

En la demencia vascular se considerarán en primer instancia las medidas específicas de la profilaxis primaria y secundaria de la enfermedad cerebro vascular. Hay cada vez mas evidencia sobre la implicación de la vía colinérgica en la demencia vascular, muestran una reducción significativa de la actividad de la acetilcolinesterasa en varias regiones cerebrales. Si bien existe evidencia que apoya el uso de los anticolinesterásicos y la memantina en la Demencia Vascular su beneficio es modesto y su indicación debe individualizarse.

En la Demencia por Cuerpos de Lewy el déficit de acetilcolinesterasa puede ser incluso mayor que en la EA y la afectación de la butirilcolinesterasa también juega un rol importante en el déficit cognitivo. Esta recomendado el uso de anticolinesterásicos y está aprobada la Rivastigmina por la FDA tanto para la demencia por Cuerpos de Lewy como para la demencia asociada a Enfermedad de Parkinson.

En la Degeneración lobar frontotemporal no son de utilidad los anticolinesterásicos ni la memantina.

FÁRMACOS EN ESTUDIO

Dado que los tratamientos actuales no previenen la progresión de la enfermedad es importante continuar la investigación con diferentes estrategias para revertir o interrumpir las 2 principales vías patológicas conocidas como son la formación de placas seniles y neurofibrilares. Surgen entonces los inhibidores de la protein kinasa activada (MAPK) por el mitógeno p38 alfa, enzima responsable de la hiperfosforilación de la proteína tau que podrían ser útiles drogas potenciales para el tratamiento definitivo de la EA⁽⁴¹⁾.

CONCLUSIONES

Dado el aumento de expectativa de vida y la alta prevalencia de enfermedades crónicas a la que nos veremos enfrentados y teniendo en cuenta que Uruguay es el país más envejecido de América Latina es imprescindible entrenarnos en el diagnostico **precoz y correcto** del deterioro cognitivo. Una vez realizado el diagnostico debemos **iniciar fármacos anticolinesterásicos y/o memantina** de acuerdo a la severidad de la demencia. Debemos administrarlas a dosis bajas y aumentos progresivos **titulando la dosis** con el objetivo de lograr rangos terapéuticos. Concomitantemente estos pacientes requieren de un **seguimiento** para detectar **reacciones adversas** que impliquen disminuir la dosis o cambio de

la droga. Asimismo debemos evaluar la **eficacia** en un plazo no inferior a 6 meses y no mayor a 1 año utilizando criterios clínicos y aplicando un test cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Demencia: una prioridad de salud pública [en línea]. Washington DC: OPS; 2013 [acceso julio 2015]. Disponible en http://who.int/iris/bitstream/10665/98377/1/9789275318256_spa.pdf
2. López-Pousa S. Epidemiología de las demencias. En: Alberca R, López Pousa S, editors. Enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Madrid : Editorial Medica Panamericana; 2002. p. 25-34.
3. Ferri 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. Launer LJ, Andersen K, Dewey ME, Letenneur L, Ott A, Amaducci LA, et al. Rates and risk factors for dementia in Alzheimer's disease : results from EURODERM pooled analyses :EURODERM Incidence Research Group and Work Groups. *European Studies of Dementia. Neurology* 1999;52:78-84.
5. Bautista-Aguilera OM, Esteban G, Bolea I, Nikolic K, Agbaba D, Moraleda I, et al. Design, synthesis, pharmacological evaluation, QSAR analysis, molecular modeling and ADMET of novel donepezil indolyl hybrids as multipotent cholinesterase/monoamine oxidase inhibitors for the potential treatment of Alzheimer's disease. *Eur J Med Chem*. 2014; 21:82-95.
6. Francis,PT ,Palmer,AM, Snape,M, Wilcock,GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: A review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1999;66:137-147.
7. Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19:1159-79
8. Riepe MW. Cholinergic treatments: what are the early neuropathological targets? *Eur J Neurol* 2005; 12(suppl 3) : 3-9.
9. U.S. Food and Drug Administration [sede web]. New Hampshire: FDA; 2015 [acceso julio 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov>
10. European Medicines Agency. Guideline on medicinal products for the treatment of Alzheimer's disease and other dementias [en línea]. London: EMEA; 2008 [acceso julio 2015] Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003562.pdf
11. Farlow MR, Cummings JL. Effective pharmacologic management of Alzheimers disease. *Am J Med* 2007; 120: 388-397.
12. Farlow MR. The search for disease modification in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2005;65(suppl 3): 25-30.
13. Birks J,Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD001190.
14. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC, et al . Enfermedad de Alzheimer. Guía práctica clínica. *Neurol.Arg*.2011; 3(2):120-137.
15. Whitehouse PJ,Price DL, Struble RG,Clark Aw, Coyle JT, Delon MR. Alzheimer's disease and senile dementia,loss of neurons in the basal forebrain. *Science*.1982; 215 : 1237-9.
16. Burns A, O'Brien J. Clinical practice with antidementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*.2006;20:732-55.
17. Ishiwata A, Mizumura S, Mishina M, Yamazaki M, Katayama Y. The Potentially Protective Effect of Donepezil in Alzheimer's Disease Dement. *Geriatr Cogn Disord* 2014;38:170-177.
18. Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, Ieni JR. Long term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's Disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2000;10: 195-203.
19. Coyle J, Kershaw P, Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically Modulates nicotinic receptors: effects on the course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*, 2001 ,49;3: 289-299.
20. Araki T, Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Nagahama M, Furuya M, et al. The effects of combine treatment of memantine and donepezil on Alzheimer's Disease patients and its relationship with-

- cerebral blood flow in the prefrontal area. *Int J Geriatr Psychiatry* 2014; 29: 881-889.
21. Abel C, Allegri RF, Garau I, Genovese O, Mangone CA. Tratamiento de los síntomas cognitivos en la enfermedad de Alzheimer. *Vertex*. 2008; 19 Suppl: 39-47.
 22. Howard RJ, Juszcak e; Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1382-1392.
 23. Abel C, Allegri RF, Arizaga RL, Baumann D, Bavec C, Caccuri R, et al. Guía de Práctica Clínica en la Enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol Arg*. 2006;31:140-4.
 24. Birks J, Harvey RJ .Donepezil for dementia due to Alzheimers disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 25(1); CD001190
 25. Leon J, Cheng CH, Neumann PJ. Alzheimer's disease. *Care: Costs and potential savings*. *Health Aff (Millwood)*. 1998; 17:201-216.
 26. Neugroschl J, Sano M. Current treatment and recent clinical research in Alzheimer's disease. *Mt Sinai J Med*. 2010; 77: 3-16.
 27. Areosa SA, Sherriff F, McShane R. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Jul 20;(3):CD003154.
 28. Tariot PN, Farlow MR, Graham SM, McDonald S, Gergel I, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil:a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291: 317-324.
 29. 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 : 83-89.
 30. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioral symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 537-545.
 31. Wei ZH, He QB, Wang H, Su BH, Chen HZ.. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *JNeural Transm*. 2007; 114: 629-34.
 33. Isaac Mg, Quinn R, Tabet N. Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003120.
 33. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttila T, Popescu BO, Rektorova I. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2010;17:1236-1248
 34. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 1: CD003120.
 35. Flicker I; Grimley Evans G. Piracetam for dementia or cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD 001011.
 36. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon, Herrmann N, Rockwood K, et al. Recommendations of the 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD4). *Can Geriatr J*. 2012; 15: 120-126.
 37. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HY-VET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683-689.
 38. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: asystematic review of randomised trials. *PLoS Med* 2007; 4:e338.
 39. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG, Saxton JA, et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-226.
 40. Patterson and Gauthier. Diagnosis and treatment of dementia: the fourth canadian consensus conference. *Alzheimers Res Ther*. 2013;5(Suppl 1):S1.
 41. Pinsetta FR, Taft CA, de Paula da Silva CH. Structure- and ligand-based drug design of novel p38-alpha MAPK inhibitors in the fight against the Alzheimer's disease. *J Biomol Struct Dyn*. 2014;32:1047-63.