

Sumario

Introducción	1
Definición.....	1
Clasificación de las demencias.....	1
Tratamiento de los Síntomas Psicológicos y Conductuales	2
Tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer (EA)	4
Posibles alternativas en el tratamiento de la EA	7
Conclusiones	7
Bibliografía	7

ABORDAJE FARMACOLÓGICO EN EL ANCIANO CON DEMENCIA

*Mareque Ortega MA, Fernández Agüero L, Moreno Sánchez E (Farmacéuticas GAP Toledo)
Martín Correa E (Geriatra Hospital Virgen del Valle - Toledo)*

Según la OMS, se estima que 37 millones de personas en el mundo presentan demencia, siendo la causa, en la mayoría de los casos, la Enfermedad de Alzheimer. La repercusión médico-económica de esta enfermedad es importante debido al mayor coste que supone con respecto a otros trastornos crónicos, como consecuencia principalmente de la pérdida de autonomía que ocasiona y la necesidad de asistencia permanente del paciente.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento de la población y el avance de los sistemas sociosanitarios están condicionando en la actualidad un cambio importante en el perfil de enfermedad de la comunidad, siendo las patologías crónicas cada vez más frecuentes. Éste es el caso de la demencia, que afectando sólo a un 1% de la población menor de 65 años, va aumentando su prevalencia progresivamente con la edad hasta alcanzar un 20-40% en los mayores de 80 años.

Dada la gran repercusión en la calidad de vida no sólo del paciente, sino también de sus familiares, la demencia constituye hoy en día un grave problema de índole sociosanitario (1).

DEFINICIÓN

La demencia se define como un síndrome clínico orgánico caracterizado por una disminución adquirida, gradual y progresiva de la memoria y de otras funciones intelectuales (orientación, lenguaje, pensamiento abstracto y capacidad de juicio), sin alteración del nivel de consciencia y que interfiere en las funciones sociales y ocupacionales del paciente; frecuentemente se acompaña de otras manifestaciones psicopatológicas

casos y del comportamiento (1, 2) y algunos autores exigen además, para el diagnóstico, que este deterioro permanezca o progrese durante un plazo de 6 meses para evitar la confusión con cuadros de delirium (1).

Se trata de un síndrome clínico de etiología múltiple y generalmente de carácter crónico, aunque no necesariamente irreversible (2).

CLASIFICACIÓN DE LAS DEMENCIAS

Los criterios más empleados de clasificación se basan en las características clínicas y en la etiología.

Atendiendo a la clínica, podemos distinguir dos patrones: la demencia cortical, caracterizada por alteración de la memoria (afasia, apraxia y agnosia), cuyo prototipo es la enfermedad de Alzheimer, y la demencia subcortical, como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, etc., en la que predominan apatía, bradipsiquia y alteraciones visuoespaciales y de las funciones ejecutivas.

No obstante, esta división es demasiado arbitraria, existiendo un cierto grado de solapamiento en muchos casos, como la demencia por cuerpos de Lewy, algunas vasculares y la degeneración corticobasal.

La clasificación etiológica es la más empleada y reconocida internacionalmente, pudiéndose agrupar las demencias, según las causas y de forma no exhaustiva, en degenerativas, vasculares, hidrocefálicas, traumáticas, infecciosas, neoplásicas, tóxicas, endocrino-metabólicas y debidas a trastornos inflamatorios crónicos (Tabla 1) (2,3).

De todas ellas, sólo un 14% tiene una causa potencialmente tratable (1).

Tabla 1. Causas de Demencia

<p>1. Demencias degenerativas primarias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Alzheimer • Demencia frontotemporal • Demencia por cuerpos de Lewy • Enfermedad de Parkinson • Parálisis supranuclear progresiva • Degeneración corticobasal • Atrofia de múltiples sistemas • Esclerosis lateral amiotrófica • Otras <p>2. Demencias vasculares</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia multiinfarto • Demencia por infarto único estratégico • Enfermedad de pequeño vaso <ul style="list-style-type: none"> - estado lacunar - enfermedad de Binswanger - vasculitis • Demencia por isquemia-hipoxia: infartos de territorio frontera • Hemorragias cerebrales <ul style="list-style-type: none"> - hematomas cerebrales - hemorragia subaracnoidea <p>3. Hidrocefálicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comunicante a presión normal • No comunicante <p>4. Traumáticas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Demencia postraumática • Demencia pugilística • Demencia posthemorragia subaracnoidea • Hematoma subdural crónico 	<p>5. Infecciosas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Complejo Demencia-SIDA • Enfermedad de Creutzfeld-Jakob • Neurosífilis • Meningitis crónica • Encefalitis viral • Leucoencefalopatía multifocal progresiva <p>6. Demencias Neoplásicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tumores (primarios o secundarios) • Síndromes paraneoplásicos <p>7. Tóxicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Metales pesados • Solventes orgánicos <p>8. Endocrino/Metabólicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encefalopatía urémica • Degeneración hepatocerebral adquirida • Hiper-hipotiroidismo • Síndrome de Cushing • Enfermedad de Addison • Hiper-hipoglucemia recurrente • Déficits vitamínicos (B1, B6, B12) • Porfirias • Hiper-hiponatremia <p>9. Trastornos inflamatorios crónicos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lupus eritematoso sistémico • Otras colagenopatías
---	--

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más frecuente de demencia en todos los países (en torno al 65%) (2), siendo también en España responsable del 50 al 80% del total de casos (1). La demencia vascular, a su vez, representa aproximadamente el 25% (4). No obstante, es posible que la frecuencia de cada tipo de demencia varíe con la edad (2).

En el caso de la EA, a pesar de que su etiología es desconocida, se sabe de la existencia de diversos factores que aumentan el riesgo de desarrollar la enfermedad, como son la edad avanzada (predomina en el grupo etario de 85 a 89 años), presencia del alelo E4 de la APOE y la existencia de factores de riesgo vascular (HTA, diabetes, dislipemia) (1, 5).

El curso clínico de la EA se caracteriza habitualmente por un inicio gradual y un deterioro cognitivo continuo (5); la memoria reciente suele ser la más afectada inicialmente, mientras que la memoria remota se conserva hasta estadios avanzados (6). Progresivamente, aparece desorientación espacio-temporal, dificultades en el cálculo, trastornos del lenguaje, apraxias y afectación de funciones ejecutivas.

Los síntomas psiquiátricos son también típicos, destacando al principio de la enfermedad la apatía (en alrededor de un 70% de los casos), así como otra serie de síntomas de tipo depresivo en estadios iniciales y medios (hasta en un 20% de los casos) (1). También son habituales los síntomas psicóticos y los trastornos del comportamiento (2).

Es importante tener en cuenta que un cuadro depresivo puede parecerse a una EA, por lo que debe ser considerado en el diagnóstico diferencial. Es fundamental, por tanto, no pasar por alto dicho diagnóstico, puesto que la depresión es una de las pocas causas de pérdida de memoria susceptible de tratamiento efectivo (5).

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y CONDUCTUALES

Los distintos tipos de demencia se acompañan a menudo por una diversa gama de alteraciones conocidas como "Síntomas Psicopatológicos y Conductuales de las Demencias" (SPCD). Se desconoce su prevalencia exacta, pero, de los escasos estudios existentes al respecto, se desprende que un 80% de los pacientes con demencia presen-

ta este tipo de síntomas (7, 8), siendo habitual que surjan entremezclados en distintos momentos de la evolución de la enfermedad y de forma oscilante, es decir, con apariciones y remisiones (7).

El tratamiento de las alteraciones psicológicas y de conducta es fundamental para mejorar la calidad de vida del enfermo y disminuir la sobrecarga del cuidador (4); de hecho, los SPCD son un factor determinante de la institucionalización precoz de los pacientes y se asocian con una evolución más rápida de la enfermedad y con el empeoramiento de las deficiencias funcionales y cognitivas (8).

Antes de iniciar el tratamiento propiamente dicho es preciso identificar el tipo de trastorno, excluir causas concretas somáticas o psíquicas (dolor, deshidratación, depresión mayor, síntomas psicóticos, infecciones, yatrogenia, etc.) y valorar la gravedad de los síntomas.

También es importante tener en cuenta el carácter fluctuante de los síntomas a la hora de valorar la eficacia de los tratamientos y la factibilidad de su retirada.

Por otra parte, la falta de estudios de seguimiento a grandes grupos de pacientes, así como de ensayos controlados, hacen difícil establecer pautas claras de tratamiento y de elección de los fármacos, basándose la mayoría en resultados de trabajos realizados en otras patologías neuropsiquiátricas. La conclusión, por tanto, es que el tratamiento debe ser individualizado y coste-efectivo (7).

Ansiedad

Las benzodiazepinas son de valor limitado en pacientes con demencia debido a sus efectos secundarios (caídas, confusión, agitación paradójica). Por ello, su uso se aconseja únicamente para tratamientos breves en episodios de ansiedad o agitación relacionados con acontecimientos estresantes. Son de elección las de vida media corta, como el lorazepam (dosis 0,5-2 mg/día). Para la ansiedad crónica son preferibles los antidepresivos como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) o la trazodona (dosis 50-200 mg/día).

Depresión

Aun a falta de que se cumplan criterios específicos de depresión, y debido a que los trastornos afectivos pueden empeorar el deterioro cognitivo, se recomienda instaurar tratamiento antidepresivo (1). Todos los antidepresivos son similares en cuanto a su eficacia, por lo que habrá que elegirlos en función de la menor probabilidad de producir efectos adversos o interacciones farmacológicas (4). Puede utilizarse citalopram (máximo 20 mg/día), sertralina (máximo 100 mg/día), fluoxetina (20 mg/día), paroxetina (máximo 30 mg/día), venlafaxina (máximo 150 mg/día) o mirtazapina (máximo 40 mg/día) (5). La eficacia de los mismos se revisará a las 6-8 semanas de iniciado el tratamiento y, si éste es efectivo, se mantendrá un mínimo de 9 meses (o hasta un año en caso de que se trate de un segundo episodio). Conviene evitar los antidepresivos tricíclicos ya que, además de sus numerosos efectos secundarios, pueden dar lugar a un agravamiento del deterioro cognitivo (1).

Insomnio

El insomnio debe tratarse en primer lugar con medidas de educación e higiene. A menudo es muy eficaz aliviar los síntomas asociados; así, por ejemplo, el uso de un analgésico, si existe dolor, puede ser el mejor hipnótico. Se desaconseja el uso de barbitúricos y debe restringirse la utilización de benzodiazepinas, sobre todo las de vida media larga (5), ya que están

asociadas con una mayor incidencia de sedación diurna, empeoramiento del rendimiento cognitivo e incremento de la incontinencia (9). En caso de ser necesarias, se prescribirán las de vida media corta a la dosis mínima eficaz (1, 5). Se recomienda lorazepam (0,5-2 mg/día).

Es característica también la aparición, junto con el insomnio, de trastornos del ritmo sueño/vigilia (1). Para su manejo, el fármaco de elección es el clometiazol (1, 5). El zolpidem también ha demostrado ser una opción válida en los trastornos puros del sueño, siendo habitualmente suficiente la dosis nocturna de 10 mg. Cuando el insomnio es persistente puede responder a los antidepresivos de tipo sedante, como mirtazapina, mianserina o trazodona. La potencial dependencia a los hipnóticos no suele ser un problema en estos pacientes (5).

Síntomas conductuales de tipo psicótico

En el tratamiento de la agresividad, agitación, conductas paranoides o alucinaciones, que suelen aparecer en las fases más avanzadas de la enfermedad (1), puede ser necesaria medicación antipsicótica a dosis bajas (5) una vez descartadas las causas físicas, psiquiátricas o psicosociales (cansancio, deshidratación, soledad, sobremedicación, etc.) (1).

Los antipsicóticos típicos han demostrado una repercusión negativa tanto a nivel de la función cognitiva como de la capacidad funcional en estos pacientes (9) y se recomienda, por tanto, utilizar los neurolépticos atípicos debido a su mejor perfil de seguridad (menor probabilidad de efectos anticolinérgicos, parkinsonismos, hipotensión ortostática, discinesias tardías, etc.) (4).

Se ha defendido el uso de la risperidona como fármaco de primera elección por la gran cantidad de evidencia disponible en numerosos estudios aleatorizados y controlados en pacientes ancianos. De hecho, en la actualidad es el único neuroléptico que tiene aprobada en España y en la mayor parte de los países de Europa la indicación de tratamiento de los síntomas de conducta en pacientes con demencia (8).

Sin embargo, y a pesar de que los resultados de los ensayos clínicos muestran la eficacia de la risperidona en la mejoría de los síntomas agresivos y episodios psicóticos en pacientes con demencia, hay que tener en cuenta que los estudios han tenido una duración máxima de 12 semanas, no existiendo datos de eficacia en periodos más prolongados. Por otra parte, el tratamiento con este fármaco también se ha asociado a un aumento del riesgo de episodios isquémicos en pacientes con demencia, alguno de ellos con desenlace mortal.

La evaluación del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano concluye que el balance beneficio-riesgo de la risperidona en pacientes con demencia sólo es favorable en el tratamiento sintomático de episodios graves de agresividad o cuadros psicóticos severos que no respondan a otras medidas y para los que se hayan descartado otras etiologías, manteniéndose el tratamiento durante el menor tiempo posible. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) adoptó una serie de medidas (Tabla 2) encaminadas a minimizar el riesgo de episodios isquémicos cerebrales (10).

Respecto a la olanzapina, la AEMPS, a raíz de los ensayos clínicos realizados frente a placebo en pacientes con demencia que mostraban un incremento de la mortalidad, así como del riesgo de accidente cerebro-vascular, en su Nota Informativa 2004/03 recuerda que su uso no está autorizado para el tratamiento de psicosis o trastornos de conducta asociados a demencia y, por tanto, no debe utilizarse en este tipo de pacientes.

Para el resto de fármacos antipsicóticos, los datos disponibles hasta la fecha son limitados, y no permiten descartar o confirmar diferencias respecto a risperidona u olanzapina

en relación con el aumento de riesgo de accidente cerebrovascular (11).

La última revisión Cochrane señala, por otra parte, que el haloperidol no debe usarse sistemáticamente en pacientes con demencia y agitación debido al elevado número de efectos secundarios graves; de hecho, muchos psiquiatras prescriben de forma simultánea medicamentos anticolinérgicos para evitarlos, y el uso de estos últimos, además de estar contraindicado en ancianos (8), no es aconsejable en presencia de demencia ante el riesgo de producir cuadros confusionales (5).

Tabla 2. Recomendaciones de la AEMPS en pacientes ancianos con demencia a propósito del tratamiento con risperidona

- Utilización restringida para pacientes que no respondan a medidas no farmacológicas, en los que se han descartado otras etiologías
- Duración del tratamiento lo más corta posible; valorar en cada visita la necesidad de continuación
- Vigilar aún más estrechamente a los pacientes con antecedentes de episodios isquémicos cerebrales

Fuente: Nota Informativa 2004/04 de la AEMPS (10 de mayo de 2004)

Por todo lo anterior, se recomienda iniciar el tratamiento con risperidona como fármaco de primera elección, siguiendo siempre las recomendaciones de la AEMPS. En aquellos pacientes en los que este fármaco resulte ineficaz se puede intentar el uso de otras alternativas farmacológicas (incluyendo haloperidol u otros neurolépticos atípicos), recordando siempre que en este caso el tratamiento se hace fuera de la indicación aprobada y, por tanto, debe hacerse en forma de uso compasivo (8).

Es importante recalcar las precauciones que han de tomarse en los casos de demencias asociadas a parkinsonismo (ej.: demencia por cuerpos de Lewy), aconsejándose en este caso la elección de aquellos antipsicóticos con menores efectos extrapiramidales (9). Existe información creciente que señala a la quetiapina como fármaco de elección para estos casos, aunque en nuestro país no está aprobado su uso para esta indicación (9).

TRATAMIENTO ETIOPATOGÉNICO

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

En la actualidad no existe tratamiento curativo para la EA ni para otras demencias de tipo degenerativo. El tratamiento será, por tanto, básicamente sintomático y estará orientado a mantener la funcionalidad y la autonomía del paciente durante el mayor tiempo posible (1). Así, los medicamentos aprobados hasta ahora para esta enfermedad (inhibidores de la acetilcolinesterasa –IACE– y memantina) constituyen únicamente un intento por mejorar la función cognitiva, conductual y la capacidad funcional.

Los IACE han demostrado su actividad terapéutica en numerosos ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo. Proporcionan una mejoría estadísticamente significativa sobre la función cognitiva (variable principal en la mayoría de los ensayos) en pacientes con EA leve o moderada, aunque la evidencia de mejora en la calidad de vida no está del todo establecida, puesto que existen pocos estudios que utilicen como unidad de medida esta variable (5) (Tabla 4).

La **tacrina** es el primer IACE que se autorizó como tratamiento para la EA. Una revisión sistemática de ensayos clínicos no encontró evidencia de beneficio alguno sobre la función cognitiva y/o trastornos de conducta. Además, dos inconvenientes han limitado su uso: la elevación de las transaminasas hepáticas (30%) que obliga a monitorizar la función hepática, y la aparición frecuente de efectos adversos de tipo digestivo (5). Por todos estos motivos, la AEMPS procedió a su retirada del mercado en Septiembre de 2005.

El **donepezilo** es un inhibidor no competitivo, reversible y selectivo de la colinesterasa cerebral; la inhibición de esta enzima da lugar a un incremento de los niveles de acetilcolina en diversas regiones cerebrales, que se encuentran disminuidos en la EA. Su biodisponibilidad es prácticamente del 100%, y no se ve alterada por los alimentos. Tiene una vida media larga, lo que permite una administración única diaria y es un fármaco generalmente bien tolerado, con efectos adversos de escasa importancia, fundamentalmente digestivos. Se metaboliza ampliamente en el hígado por el citocromo P450, hecho que debe tenerse en cuenta si se administran de forma concomitante fármacos inhibidores o inductores enzimáticos (12). Está autorizado para el tratamiento sintomático de la EA leve a moderada. Los pacientes tratados por periodos de hasta 52 semanas experimentan beneficios en la función cognitiva, actividades de la vida diaria y conducta, aunque no hay evidencia de que tenga ningún efecto sobre el progreso de la enfermedad y, por lo tanto, con la retirada del medicamento se observa una reducción gradual de los efectos beneficiosos y es probable que el deterioro se produzca rápidamente (5, 12).

La **rivastigmina** es un inhibidor pseudoirreversible y selectivo de la colinesterasa cerebral. Su metabolismo es esencialmente extrahepático, por lo que las interacciones farmacocinéticas son poco probables. Posee una semivida intermedia, que aconseja su administración en dos tomas al día. Los efectos adversos son, en su mayoría, gastrointestinales, y aparecen fundamentalmente con las dosis de mantenimiento (3-6 mg 2v/día), especialmente durante el incremento de la dosificación. Si se observa la persistencia de estos efectos adversos, la dosis diaria debe reducirse temporalmente hasta la dosis anterior bien tolerada (13). Está autorizado para el tratamiento de la EA leve o moderada. En comparación con placebo, se evidencia mejoría en las funciones cognitivas, en las actividades de la vida diaria y en la severidad de la demencia con dosis de 3-6 mg 2v/día (5). No obstante, no puede predecirse la respuesta individual al fármaco y, por tanto, el beneficio de Rivastigmina debe ser reevaluado periódicamente, especialmente en aquellos pacientes tratados con dosis inferiores a 3 mg 2v/día, debiendo considerarse la interrupción del tratamiento cuando ya no exista evidencia de efecto terapéutico (13).

La **galantamina** es también un inhibidor selectivo, competitivo y reversible de la acetilcolinesterasa y tiene, además, acción moduladora sobre los receptores nicotínicos de la acetilcolina. En consecuencia, puede dar lugar a una mayor actividad del sistema colinérgico. Está indicada en el tratamiento sintomático de la EA leve o moderada. La magnitud del efecto sobre la cognición es similar al asociado a otros IACE, así como su perfil de seguridad en relación a los síntomas gastrointestinales de tipo colinérgico.

La administración se realiza en dos tomas diarias, durante el desayuno y la cena. Aunque la presencia de alimentos retrasa la velocidad de absorción, se recomienda la administración conjunta para reducir al mínimo los efectos secundarios colinérgicos, pues además no se ve afectada la magnitud

de la absorción. Su metabolismo es principalmente hepático, a través del citocromo P450, por lo que, al igual que en el caso del donepezilo, debe tenerse en cuenta en la administración concomitante con fármacos inhibidores o inductores enzimáticos (14).

La AEMPS difundió a lo largo del año 2005 una serie de recomendaciones respecto al uso de galantamina (Tabla 3) a raíz de los resultados preliminares de dos ensayos clínicos realizados en pacientes con deterioro cognitivo leve, de 24 meses de duración, cuyo objetivo era evaluar la eficacia de la misma en el retraso de la aparición de demencia en este tipo de pacientes. En ambos estudios se observó un incremento de mortalidad en los pacientes tratados con el fármaco frente a los que recibieron placebo, siendo la principal causa de muerte de origen cardiovascular. Posteriormente se confirmó este incremento significativo de la mortalidad sin que se pudiese demostrar, además, que el tratamiento con galantamina fuese beneficioso sobre la evolución del deterioro cognitivo ni que disminuyese la conversión clínica a demencia.

No obstante, también es cierto que en los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con EA con una duración máxima de tratamiento de seis meses no se ha observado este incremento de la mortalidad (15).

Tabla 3. Recomendaciones de la AEMPS en el tratamiento con galantamina

- No debe ser utilizada en pacientes con deterioro cognitivo u otras alteraciones cognitivas diferentes a la demencia tipo Alzheimer.
- Se ha de realizar un seguimiento regular del paciente para evaluar la eficacia del tratamiento y la aparición de posibles reacciones adversas.
- En caso de que la eficacia obtenida fuera incierta o la situación del paciente empeorase, se suspenderá el tratamiento.

Fuente: Nota Informativa 2005/02 de la AEMPS (26 de enero de 2005)

Cuando se plantee una terapia con un IACE, independientemente del fármaco utilizado, y desde un punto de vista práctico, es importante el escalado de la dosis terapéutica, puesto que un aumento demasiado rápido en la dosis diaria se asocia con una mayor intolerancia digestiva. Dicho escalado es más sencillo con el donepezilo y, sin embargo, requiere una

cierta lentitud con rivastigmina y galantamina para evitar los efectos adversos (12, 13, 14). Es importante tener en cuenta también que los fármacos IACE pueden reducir los síntomas psicopatológicos y conductuales en pacientes con demencia tipo Alzheimer, por lo que podrían resultar de utilidad como terapia concomitante (8). Se debe considerar, sin embargo, la suspensión del tratamiento siempre que no se observen evidencias de un efecto terapéutico (12, 13, 14).

En general puede afirmarse que aunque los análisis realizados sí muestran mejorías estadísticamente significativas, aunque modestas, en algunos parámetros funcionales, esto no se traduce necesariamente en beneficios clínicamente relevantes para los pacientes o sus cuidadores. Los pocos ensayos existentes que comparan los IACE entre sí sugieren que todos ellos presentan una eficacia comparable, incluso en el caso de la galantamina, a pesar del supuesto efecto neuroprotector que le confiere su acción sobre los receptores nicotínicos (16).

Además del déficit en la neurotransmisión colinérgica existe una evidencia cada vez más clara de que el mal funcionamiento de la transmisión glutamatérgica, en particular en los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA), contribuye también a la expresión de los síntomas y a la progresión de la enfermedad, ya que una actividad excesiva del glutamato tiene efectos neurotóxicos.

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores de tipo NMDA de afinidad moderada, modulando los efectos de los niveles de glutamato patológicamente elevados que pueden dar lugar a disfunción neuronal (17). Produce un efecto beneficioso en la cognición y en el declive funcional a dosis de 20 mg/día en pacientes con demencia tipo Alzheimer moderada a grave. Los pacientes con demencia vascular leve a moderada que reciben 20 mg/día de memantina también presentan un menor deterioro cognitivo a las 28 semanas de tratamiento. Existe, además, un posible efecto beneficioso a nivel de cognición y funcionamiento global en demencias mixtas (EA y vasculares) (18).

Actualmente es el único medicamento cuyo empleo está autorizado en las fases avanzadas de la EA (de moderada a grave) y su uso concomitante con IACE no está contraindicado.

Este fármaco se tolera bien, y la incidencia de efectos adversos es baja, siendo los más frecuentes los de tipo neurológico (18). Con objeto de disminuir el riesgo de sufrir efectos adversos, el tratamiento debe comenzarse con dosis de 5 mg/día durante la primera semana, y se va aumentando 5 mg por semana durante las siguientes tres semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

Tabla 4. Fármacos utilizados en el tratamiento de la EA (adaptado de 4).

	Donepezilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantina
Nombre comercial	Aricept®	Reminyl®	Exelon® Prometax®	Axura® Ebixa®
Indicaciones	EA leve a moderada	EA leve a moderada	EA leve a moderada	EA leve a moderada y moderada a grave
Mecanismo de acción	Inhibición reversible y no competitiva de la acetilcolinesterasa	Inhibición reversible y competitiva de la acetilcolinesterasa Acción moduladora sobre los receptores nicotínicos de la acetilcolina	Inhibición pseudoirreversible de la acetilcolinesterasa	Antagonismo de baja afinidad de los receptores tipo NMDA del glutamato
Administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Frecuencia de administración	Una vez al día	Dos veces al día	Dos veces al día	Dos veces al día
Pauta de inicio de tratamiento	5 mg/día por la noche Tras 4-6 semanas, aumentar a 10 mg/día	4 mg 2v/día durante 4 semanas. Aumentar 8 mg/día cada 4 semanas hasta un máximo de 12 mg 2v/día	1,5 mg 2v/día durante 2 semanas. Aumentar 3mg/día cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 6 mg 2v/día	5 mg/día por la mañana la 1.ª semana. Anadir 5 mg/día cada semana hasta una dosis máxima de 20mg/día
Dosis de mantenimiento	5-10 mg/día	8-12 mg 2v/día	3-6 mg 2v/día	10 mg 2v/día
Efectos adversos	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas 11% • Diarrea 10% • Insomnio 9% • Vómitos 5% • Mareos 8% 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas 24% • Diarrea 9% • Insomnio 5% • Vómitos 13% • Mareos 9% 	<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas 47% • Diarrea 19% • Insomnio 5% • Vómitos 31% • Mareos 21% Más frecuentes en mujeres	<ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones, confusión, vértigo, cefalea y fatiga 1-10% • Agitación 9% • Ansiedad, hipertonia, vómitos 0,1-1%
Interacciones	<ul style="list-style-type: none"> • Posible aumento de los efectos de los relajantes musculares tipo succinilcolina (suxametonio) durante la anestesia • Con fármacos colinérgicos (betanecol, etc.): riesgo de toxicidad aditiva 			Aumento de los efectos de L-dopa, agonistas dopaminérgicos y anticolinérgicos
	<ul style="list-style-type: none"> • Con ketoconazol, quinidina: posible aumento de los niveles plasmáticos del IACE por inhibición del metabolismo hepático • Con rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, alcohol (y posiblemente otros inductores enzimáticos): reducción de los niveles plasmáticos del IACE 			Disminución de los efectos de barbitúricos y neurolépticos. Ranitidina, cimetidina, quinidina, quinina y nicotina aumentan los niveles de memantina
Contraindicaciones	Hipersensibilidad conocida a donepezilo y derivados de la piperidina	En insuficiencia hepática e insuficiencia renal graves porque no se dispone de datos	En insuficiencia hepática grave porque no se dispone de datos	No se recomienda su uso en insuficiencia renal grave. No se dispone de datos en insuficiencia hepática
Precauciones de empleo	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con síndrome del nodo sinusal o trastornos de la conducción. • Úlceras gástrica o duodenal • Antecedentes de asma o EPOC • Hipertrofia prostática o uropatía obstructiva 			Evitar administración concomitante con amantadina y dextrometorfano: al actuar sobre el mismo receptor se intensifican las reacciones adversas
Observaciones	No hay evidencia de efecto rebote tras suspensión brusca de tratamiento	Se recomienda su administración con alimento (desayuno y cena) para reducir al mínimo los efectos secundarios colinérgicos	Si se interrumpe el tratamiento durante varios días, deberá reiniciarse con dosis de 1,5 mg 2v/día	Todos aquellos factores que aumenten el pH urinario, pueden requerir un control riguroso del paciente
Coste tto./día (€)*	4,04	3,79	5,55	3,83

Fuente: Nomenclator DIGITALIS. Marzo 2006

POSIBLES ALTERNATIVAS EN EL TRATAMIENTO DE LA EA

Se están investigando fármacos preventivos y fármacos estabilizadores que retrasen la progresión de la enfermedad. Sin embargo, hasta ahora sólo un ensayo publicado ha demostrado que dos antioxidantes (selegilina y vitamina E)

tienen modestos efectos enlentecedores de la EA (19), aunque no existe evidencia suficiente de que su uso aporte beneficios clínicamente significativos (20). Otros fármacos, como los estrógenos o antiinflamatorios, no han mostrado beneficios, y algunos en estudio, como los neuroprotectores, ginkgo biloba, etc., deben demostrar aún su presumible utilidad (21).

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la demencia se incrementa con la edad, por lo que, debido al actual aumento de la esperanza de vida, es previsible que llegue a ocupar el primer lugar dentro de las patologías geriátricas.
2. No existe tratamiento curativo para las demencias degenerativas como la EA. Los medicamentos de los que se dispone hasta ahora únicamente modifican los síntomas, no curan la enfermedad ni detienen su progresión.
3. Son necesarios más estudios que informen sobre los beneficios reales del tratamiento farmacológico de los pacientes con EA; éstos deberían estar orientados no sólo a los cambios clínicos que se producen con el tratamiento, sino también a otros aspectos más relevantes, como pudieran ser el alivio de carga de los cuidadores y la mejoría en la capacidad funcional y calidad de vida de los pacientes.
4. Los SPCD asociados a las demencias constituyen uno de los principales motivos de consulta médica por parte de los familiares del enfermo, pues suponen la primera causa de sobrecarga del cuidador principal y de institucionalización del paciente con demencia.
5. A pesar de la reciente controversia sobre el uso de neurolépticos en el anciano con demencia, la risperidona sigue siendo el fármaco de primera elección, tras los tratamientos no farmacológicos, para los SPCD de carácter psicótico, siguiendo siempre las recomendaciones de la AEMPS.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas E, Nadal MJ. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. SEMERGEN 2001; 27(11):575-86.
2. Martín M. Introducción. En: Sociedad Española de Psicogeriatría, eds. Consenso Español sobre Demencias. 2.ª ed. Barcelona: SANED; 2005. p.3-29.
3. Ruiz JJ. Clasificación de las demencias. En: López S, Vilalta J, Llinás J, eds. Manual de demencias. 2.ª ed. Barcelona: Prous Science; 2001.
4. González VM, Martín C, Martín M, González MJ, García F, Riu S. La enfermedad de Alzheimer. SEMERGEN 2004; 30(1):18-33.
5. Castro C, González S, Alberdi J, Louro A. Demencia tipo Alzheimer. Fisterra; Guías Clínicas 2004; 4(6). Disponible en: <http://www.fisterra.com/guias2/demencias.asp>
6. Molinuevo JL, Lleó A, Villar A. El anciano con demencia. Med Integral 2002; 40(10):467-75.
7. Martín M, Larión JL. Tratamiento psicofarmacológico de los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias. Bit 2002; 10(1):[aprox. 22p]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/v10n1.htm>
8. Cruz AJ, Gil P, Altimir S. La reciente controversia sobre el uso de neurolépticos en el anciano con demencia. Rev. Clin. Esp. 2005; 205(2):67-69.
9. Cervilla J. Tratamiento de los síntomas psicológicos y conductuales de las demencias (SPCD). En: Sociedad Española de Psicogeriatría, eds. Consenso Español sobre Demencias. 2.ª ed. Barcelona: SANED; 2005. p.179-93.
10. Nota informativa 2004/04 de la AEMPS. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/eguridad/risperidona.htm>

11. Nota informativa 2004/03 de la AEMPS. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/olanzapina.htm>
12. Ficha técnica de Aricept® (Donepezilo). Disponible en: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
13. Ficha técnica de Prometax® (Rivastigmina). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/prometax/prometax.htm>
14. Ficha técnica de Reminyl® (Galantamina). Disponible en: <http://sinaem.agemed.es:83/presentacion/principal.asp>
15. Nota informativa 2005/02 de la AEMPS. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/galantamina.htm>
16. Perras C, Shukla VK, Lessard C, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease: a systematic review of randomized controlled trials [Technology report no 58]. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment; 2005.
17. Ficha técnica de Ebixa® (Memantina). Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/ebixa/ebixa.htm>
18. Berrocal MA, Tofiño I. Memantina. Hoja de Evaluación de Medicamentos de Castilla-La Mancha 2004; 5(8):1-2.
19. Bermejo F, Floriach M, Muñoz D. Enfermedad de Alzheimer. Tratamiento. Medicine 2003; 8(101):5441-46.
20. CADIME. Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, ¿hay algo nuevo? Bol Ter Andal 2004; 20(5):17-20.
21. Cummings JL. Alzheimer's disease. N Engl J Med 2004;351:56-67.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, González Alcázar A, Alejandro Lázaro G, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6