



Revista colombiana de psiquiatría
Asociación Colombiana de Psiquiatría
revista@psiquiatria.org.co
ISSN (Versión impresa): 0034-7450
COLOMBIA

2007
Carlos Alberto Cano Gutiérrez
TRATAMIENTO DE LAS DEMENCIAS
Revista colombiana de psiquiatría, año/vol. XXXVI, Suplemento 1
Asociación Colombiana de Psiquiatría
Bogotá, Colombia
pp. 157-174

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Universidad Autónoma del Estado de México

<http://redalyc.uaemex.mx>



Tratamiento de las demencias

Carlos Alberto Cano Gutiérrez¹

Resumen

Introducción: el aumento en la expectativa de vida poblacional y el tratamiento médico de condiciones de alta mortalidad han facilitado que se dé, en general, un mayor envejecimiento de los pueblos. Tal es el caso de las demencias, que tienen la particularidad de afectar no sólo al paciente, sino a su entorno y muy especialmente a la familia. *Objetivo:* señalar, a partir del tipo de demencia, su gravedad, la presencia de otras enfermedades, entre otras, cuál podría ser la terapia más adecuada para tratarlas. *Método:* luego de clasificar las demencias y sus manifestaciones clínicas, se presentan las terapias no farmacológicas, el tratamiento farmacológico sintomático, el tratamiento farmacológico específico y los tratamientos basados en otras hipótesis fisiopatológicas. *Conclusión:* la intervención específica se ve claramente modificada cuando tenemos en cuenta la comorbilidad de los pacientes, entre muchos otros factores que definen las intervenciones integrales.

Palabras clave: demencia, enfermedad de Alzheimer, rivastigmina, donepezilo, galantamina, memantina.

Title: Treatment of Dementia

Abstract

Introduction: Population is growing older due to the overall growth of life expectancy and the medical treatment now available for conditions with high mortality rate. Such is the case of dementia, an illness that affects not only the individual but also his family and his environment. *Objective:* To indicate the best possible treatment taking into account the type of dementia, its severity and the presence of other illnesses. *Method:* After classifying the type of dementia and its clinical manifestations, non-pharmacological therapies, symptomatic pharmacological treatment, specific pharmacological treatment and treatments based on other physiopathological hypothesis are presented. *Conclusion:* A specific intervention may be modified when we take into account comorbidity, among other factors defining an integral treatment.

Keywords: dementia, Alzheimer's disease, rivastigmine, donepezil, galantamine, memantine.

¹ Médico geriatra. Profesor asociado de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Introducción

La transición demográfica, con un mayor envejecimiento poblacional, nos está llevando cada día más al reto de enfrentar la presencia de enfermedades crónicas dependientes de la edad. Tal es el caso de las demencias, que tienen la particularidad de afectar no sólo al paciente, sino a su entorno y muy especialmente a la familia. Es estas condiciones, es de gran importancia la valoración integral de cada individuo, pues nos permite detectar sus características inherentes y, desde este punto de partida, hacer un plan de trabajo integral que involucre a los profesionales con éste y con su entorno. Circunstancias como el tipo de demencia, su gravedad, la presencia de otras enfermedades, la situación sociofamiliar o socioeconómica, entre otras, nos ayudan a determinar la terapia más adecuada.

Aun cuando es cierto que son muy pocas las causas reversibles de la demencia, siempre estaremos en la obligación de buscarlas, y en el caso de no ser así debemos pensar en la posibilidad de pautar medicamentos, que si bien no curan la enfermedad, sí pueden modificar su curso o mejorar la calidad de vida. De igual manera, existen grandes avances en el tratamiento de aspectos no específicos, como la depresión o las alteraciones del comportamiento.

Clasificación

Existen varias formas de clasificar las demencias. Pueden depender de sus manifestaciones clínicas, de su etiología o incluso de los hallazgos anatomopatológicos. No obstante, las clasificaciones sugeridas por el Manual de diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales (DSM), de la Asociación Americana de Psiquiatría, en su cuarta versión (1), y la del grupo de trabajo del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) y la Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA), en el caso de la enfermedad de Alzheimer (2-3), coinciden en tener al menos tres grupos básicos, como las degenerativas primarias, las vasculares y las secundarias, tal como se presenta en la Tabla 1.

Demencias degenerativas primarias

La enfermedad de Alzheimer es el prototipo de las demencias degenerativas primarias (DDP) y es la más prevalente en el mundo occidental (4-5). La mayoría de los estudios farmacológicos se han dirigido a esta enfermedad, pero las nuevas clasificaciones han incluido y explicado otras entidades clínicas, como las demencias frontotemporales, la demencia por cuerpos de Lewy, entre otras (6).

Otra de las demencias importantes en esta categoría es la asociada con

Tabla 1. Clasificación etiológica de las demencias

| Demencias degenerativas primarias | Demencias secundarias |
|---|---|
| Enfermedades degenerativas | Enfermedades infecciosas |
| Enfermedad de Alzheimer Enfermedad de Pick Parálisis supranuclear progresiva Complejo ALS/Parkinson/demencia Demencia por cuerpos de Lewy Enfermedad de Huntington Degeneración córtico-basal Demencias frontotemporales Demencias por cromosoma 17 | Meningitis tuberculosa Meningoencefalitis por hongos Meningoencefalitis crónicas virales Neurosífilis Enfermedad de Lyme Abscesos cerebrales Encefalitis parasitarias Complejo demencia/sida Leucoencefalopatía multifocal progresiva |
| Enfermedades desmielinizantes | Deficiencias vitamínicas |
| Esclerosis múltiple Esclerosis lateral amiotrófica | Deficiencia de vitamina B12 Deficiencia de ácido fólico |
| Enfermedades priónicas | Enfermedades metabólicas |
| Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Enfermedad de German-Strausler-Scheinker | Hiper e hipoparatiroidismo Hiper o hipotiroidismo |
| Demencias vasculares | Otras |
| Demencia multiinfarto Demencia lacunar Enfermedad de Binswanger Hemorragias subaracnoideas repetidas Vasculopatías cerebrales inflamatorias Enfermedad de CADASIL | Hidrocefalia de presión normal Enfermedades neuronales de depósito Intoxicación con bromuro Intoxicación con metales pesados (mercurio, plomo o arsénico) Trauma cerebral (demencia pugilística) Tumores cerebrales |

la enfermedad de Parkinson, ya que esta es la más conocida y prevalente de las subcorticales y donde se reportan grandes avances terapéuticos (7). Otras demencias de menor frecuencia y de tipo subcortical son las relacionadas con la afectación de la sustancia blanca. Algunas de ellas son la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis supranuclear progresiva y la degeneración de los ganglios basales.

Demencias vasculares

Las demencias vasculares suelen ser las segundas en frecuencia, aunque no en todos los estudios. Un ejemplo de ello se presenta en Japón (8), donde son más frecuentes, aunque la demencia multiinfarto predomina dentro de este grupo (9). Las demencias lacunares se presentan luego de lesiones cerebrales extensas, generalmente secundarias a eventos cerebrovasculares.

En algunos casos no es fácil diferenciar entre una DDP y una demencia vascular, que incluso se presenta en forma mixta (10). La coexistencia de ambas entidades clínicas es frecuente y se correlaciona con la anatomía patológica (11). La enfermedad de Alzheimer, que se acompaña de lesiones vasculares, correspondería a un subtipo diferente, y suele tener una presentación clínica con rasgos subcorticales en etapas avanzadas (10).

Demencias secundarias

Debemos hacer referencia a las demencias secundarias y destacar que algunas de ellas pueden ser reversibles o controlables en su evolución (12). Las más importantes en este grupo son el hipotiroidismo, el déficit de vitamina B12 o de ácido fólico, la hidrocefalia de presión normal, entre otras. Esta última se caracteriza por la tríada clásica de alteraciones de la marcha, incontinencia y demencia. Existen otras causas de demencia secundaria, las cuales deben explorarse en el contexto clínico de cada paciente. No debemos olvidar que el encontrar una causa secundaria puede, en algunos casos, favorecer el pronóstico.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las demencias son las mismas referidas por los criterios diagnósticos. La principal alteración que

se presenta está relacionada con la memoria, y suele ser el primer motivo de consulta. Los principales olvidos se relacionan con la memoria a largo plazo y, muy especialmente, con la explícita episódica, aunque es frecuente encontrar alteraciones en la memoria a corto plazo, denominada memoria de trabajo (13). La memoria episódica constituye el conjunto de recuerdos ligados a espacio y tiempo (dónde y cuándo sucedieron los hechos) y, en particular, se refiere a una memoria autobiográfica. La enfermedad de Alzheimer suele afectar inicialmente este tipo de memoria.

Los otros aspectos que se deben tener en cuenta en la evaluación de los pacientes con demencia se refieren al lenguaje (afasias), a la incapacidad de reconocer objetos (agnosias) o cambios en la coordinación o ejecución de tareas (apraxias). Todas estas funciones pueden estar alteradas por la condición de no tener un daño neurológico estructural que las explique.

Las alteraciones de las funciones ejecutivas, como planeación, secuenciación, abstracción y juicio, así como raciocinio, pueden igualmente estar afectadas, y por tal motivo se deben evaluar. La funcionalidad, en especial las actividades instrumentales de la vida diaria, se suelen dificultar desde el inicio de la enfermedad (14).

Alteraciones del comportamiento

Fuera de las manifestaciones clínicas que caracterizan el síndrome demencial, debemos destacar los trastornos del comportamiento asociados con éste, pues suelen ser la causa más importante de fatiga del cuidador, institucionalización y alteraciones en la calidad de vida del paciente y de quienes le rodean (15-16).

Muchos trastornos del comportamiento en las demencias no tienen relación con el grado de deterioro cognoscitivo y superan lo que se espera para la duración y gravedad de la enfermedad. Estas alteraciones pueden deberse a causas físicas, psicológicas, ambientales o sociales, y cuando se reconocen, podrían ser eliminadas, modificadas y algunas prevenidas. Otras posibles causas de las alteraciones del comportamiento se relacionan con las demencias frontotemporales o en estadios avanzados de la enfermedad de Alzheimer (17).

Situación especial merece el tema de las demencias frontotemporales, dado que no sólo son la segunda causa de demencias, sino que se caracterizan desde su inicio por alteraciones en el comportamiento. Sus manifestaciones clínicas son muy heterogéneas y se conocen muchas variantes. La clasificación de los cuadros degenerativos con participación del lóbulo frontal, desarrollada prácticamente en los

últimos años, refleja el progreso en la comprensión genética, clínica y patológica de las demencias. Se destacan tres subdivisiones: la variante frontal, la demencia semántica y la afasia primaria progresiva (18).

Variante frontal

La variante frontal es la más frecuente de todas las demencias frontotemporales (90%) y es un trastorno clásicamente presenil, con una alta incidencia familiar —se cree que hasta en un 50%— y que se caracteriza por cambios profundos del carácter y alteración en la conducta social y personal.

Los trastornos en el afecto y los síntomas psiquiátricos pueden ser manifestaciones tempranas del declive en las esferas comportamental y cognoscitiva. Típicamente, hay una disminución en el lenguaje y en estados avanzados se llega al mutismo, a pesar de la conservación de las funciones lingüísticas (comprensión, escritura, etc.). La memoria puede ser insuficiente, pero no existe una franca amnesia, al menos al inicio de la enfermedad.

Afasia progresiva primaria

La afasia progresiva primaria es un trastorno selectivo del lenguaje que permanece aislado durante, al menos, dos años. La coexistencia de una apraxia gestual y constructiva y de una acalculia no son criterios de exclusión para este síndrome, puesto que es posible encontrarlos

en las lesiones focales agudas responsables de la afasia.

El síntoma inicial es una carencia de la palabra junto con parafasias semánticas (mesa por silla) y fonológicas (tesa por mesa) en el lenguaje espontáneo. El cuadro se caracteriza por un deterioro progresivo del lenguaje el cual termina, generalmente, en mutismo. La lectura y la escritura están igualmente afectadas, aun cuando las funciones perceptivo-visuales y la memoria misma estén menos alteradas.

Demencia semántica

El cuadro clínico que presentan los pacientes con demencia semántica se caracteriza por una pérdida del significado de las palabras, aun cuando se conservan los aspectos fonológicos y sintácticos del lenguaje, así como la memoria para los eventos cotidianos. La demencia semántica, como su nombre lo indica, afecta el recuerdo del significado de las palabras tanto en el lenguaje como el reconocimiento visual de los objetos.

Los aspectos no semánticos de la percepción visual están preservados, de manera que la copia y las tareas de discriminación perceptual son ejecutadas de forma adecuada. Es decir, es capaz de copiar perfectamente los objetos que dice no reconocer. En otras palabras, los pacientes con este cuadro clínico se caracterizan por un desconocimiento de lo que significa, por ejemplo,

una cuchara pues al pedirle que diga qué es, no sabe; no emplea la palabra en su vocabulario, no la reconoce entre varios cubiertos (¿cuál es para tomar sopa?), pero es capaz de usarla si se ubica contextualmente (se sirve la sopa con la cuchara) (19-20).

Terapéutica no farmacológica

Las terapias no farmacológicas para el tratamiento de las demencias deben implementarse en todos los pacientes y comprender en este objetivo a los familiares y a los cuidadores. La evaluación individual, realizada por todo el equipo (en especial por terapia ocupacional), nos dará la pauta principal de este tipo de medidas, que busca mejorar la calidad de vida de todos ellos.

En estos casos, la herramienta de trabajo más importante es la capacitación del familiar o del personal responsable del cuidado. Como resultado de este proceso se deducen conductas dirigidas o modificaciones del medio ambiente, como evitar las barreras arquitectónicas, adecuar los baños, implementar la luz adecuada, evitar accidentes en la cocina, etc.

Existen intervenciones no farmacológicas estructuradas, dirigidas por profesionales, que han mostrado ser útiles en este tipo de tratamiento (17). Medir su efectividad se dificulta por su mismo diseño, pero en

estudios abiertos no comparativos sí podemos evaluar los resultados (21). Algunos ejemplos de las intervenciones no farmacológicas son:

- Adaptación del ambiente.
- Musicoterapia.
- Danzas.
- Masajes/fisioterapia.
- Reminiscencias.
- Técnicas de reorientación a la realidad.
- Aromaterapia.
- Estimulación sensorial.

Tratamiento farmacológico sintomático

El tratamiento de las enfermedades asociadas mejora la situación general del paciente con demencia. La hipertensión arterial y los factores de riesgo cardiovasculares, la enfermedad de Parkinson, la diabetes mellitus y los problemas osteoarticulares suelen ser las enfermedades crónicas que con mayor frecuencia se asocian o incluso, algunas de ellas, se relacionan con la demencia (22).

Los procesos infecciosos y las reagudizaciones de las enfermedades concomitantes suelen cursar con un deterioro de su situación basal y ser un signo de alarma para detectar estas alteraciones, en su

mayoría tratables y reversibles. De particular importancia son las infecciones del conducto urinario y de las vías respiratorias, las cuales a su vez pueden precipitar síntomas no cognoscitivos como el delirium. Este tipo de tratamiento tiene como prioridad intervenir sobre manifestaciones o síntomas que presentan los pacientes con demencia diferentes a la memoria.

Aspectos como trastornos del afecto, cambios comportamentales, psicóticos, delirium, alucinaciones, deambulación, trastornos del sueño, desinhibición sexual, entre otros, pueden ser parte de estas manifestaciones no cognoscitivas, y aunque el 90% de los pacientes con demencias puede tenerlas en algún momento del curso de la enfermedad, se asocian con mayor frecuencia a demencias frontotemporales o vasculares. El tratar estas situaciones clínicas mejora indudablemente la calidad de vida del paciente y la de su familia, y disminuye el riesgo de institucionalización.

Los pacientes con demencia pueden presentar trastornos del afecto y depresión en forma simultánea con su enfermedad y, en algunos casos, ser la causa de las alteraciones cognoscitivas, situación clínica que se ha denominado pseudodemencia depresiva, desde hace ya más de 45 años (23). Independiente de una u otra situación clínica, se recomienda iniciar un tratamiento farmacológico con antidepresivos (24).

Si bien es cierto que la selección del medicamento depende de múltiples factores (económicos, disponibilidad del fármaco, comorbilidad, entre otros), se recomienda utilizar los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), por tener menores efectos secundarios en los ancianos con demencia (25).

Las alteraciones del sueño son frecuentes en los pacientes con demencia y un motivo de consulta habitual, en especial la inversión del ciclo sueño-vigilia. Por lo tanto, siempre se debe realizar una cuidadosa evaluación, pues en algunos casos es más un problema de sobrecarga para el cuidador que una verdadera patología del enfermo, y esto llevaría a una posible iatrogenia por uso inadecuado de fármacos.

Se deben buscar los factores asociados con estos trastornos e intentar modificarlos con medidas no farmacológicas, llamadas higiene del sueño (26). Cuando no es posible mejorar el trastorno del sueño con las medidas no farmacológicas, se puede recurrir a un medicamento, teniendo en cuenta sus diversos efectos secundarios. Existen varias posibilidades farmacológicas y su selección depende de la gravedad del padecimiento y de la situación clínica que se presente. El uso de benzodiazepinas es cuestionado para esta indicación, principalmente las de vida

media larga. Los inductores del sueño no benzodiazepínicos parecen tener una mejor aplicación, al igual que el hidrato de cloral, en algunos casos (27).

Trastornos del comportamiento

No es raro, al igual que en otras alteraciones comportamentales de los pacientes con demencia, encontrar trastornos de la conducta como agresividad, agitación, alucinaciones o delirium. En todos los casos es imperativo descartar un componente orgánico desencadenante. Se han reportado infecciones, alteraciones metabólicas y, en general, cualquier proceso patológico en fase aguda (28).

Si el paciente está agitado, se recomienda utilizar medicamentos específicos, pero recordando sus efectos secundarios (29). El haloperidol continúa siendo el medicamento más indicado y utilizado en este tipo de pacientes, aunque sus efectos secundarios se deben tener presentes. Los llamados neurolépticos atípicos hoy en día tienen una clara indicación en los pacientes con demencia y trastornos del comportamiento (30). Los más utilizados son la risperidona, la olanzapina y la quetiapina y, con menor evidencia, pero con buenos resultados, el aripiprazol (28,30).

Tratamiento farmacológico específico

El principal avance en los últimos años consiste en conocer con mayor precisión la fisiopatología de las demencias, en general, y de la enfermedad de Alzheimer, en particular. Los componentes de las placas de amiloide y de los ovillos neurofibrilares, y de cómo se llegan a formar, son hoy en día conocidas. Se entiende entonces el papel del amiloide y de las diferentes secretasas en su etiología (31). No obstante, aunque seguimos diciendo que esta entidad clínica es incurable, algunos pacientes se benefician de las nuevas moléculas, como los inhibidores de la colinesterasa y los estabilizadores del glutamato.

Una de las dificultades que se tiene en la investigación de pacientes con enfermedad de Alzheimer es que no existe un patrón de referencia para su diagnóstico in vivo; así, se debe llegar a este por los criterios clínicos ya referidos y descartar otras entidades que puedan producir demencia. Debemos destacar los avances en la identidad de las enfermedades dependientes de la proteína tau, definidas como tauopatías, y que a corto plazo tendrán medicamentos específicos para su tratamiento, pues a la fecha sólo se realizan aproximaciones terapéuticas sintomáticas (31).

Para todos los estudios que van dirigidos a la investigación farmacológica,

se deben aplicar los instrumentos recomendados por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA, por su sigla en inglés), de Estados Unidos, que miden múltiples aspectos cognoscitivos, comportamentales, capacidad funcional dirigida a las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) y sobrecarga del cuidador (32-33). Esta medida pretende unificar conceptos y de alguna manera poder comparar los resultados obtenidos por cada una de las moléculas investigadas. Por ello, hoy en día se tienen unas “reglas del juego” bien establecidas para este tipo de estudios farmacológicos.

La decisión de iniciar el tratamiento específico se debe tomar en forma concertada con la familia y, de ser posible, con el paciente, dado que en un importante número de casos los seguros médicos o la seguridad social no los cubren, y es la familia y el paciente quienes deben asumir los costos.

Se deben analizar varios factores, entre los cuales destacamos los aspectos sociofamiliares y las patologías o enfermedades asociadas, ya que los nuevos fármacos dan lugar a interacciones medicamentosas. Se han estudiado múltiples medicamentos dirigidos al tratamiento específico, pero son pocos los que han tenido resultados alentadores, es decir, que mejoren algunos síntomas o detengan la evolución de la enfermedad en un período determinado, pero mínimo de seis meses.

Inhibidores de la colinesterasa

Es indudable que los inhibidores de la colinesterasa son los medicamentos de mayor éxito en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (34). Quedó claramente demostrada la eficacia del donepezil, la galantamina y la rivastigmina en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, en un metaanálisis avalado por el Instituto Nacional de Evidencia Clínica (NICE, por su sigla en inglés), de Estados Unidos.

Las diferencias de los estudios comparativos (cabeza a cabeza) no han demostrado diferencias fundamentales entre los tres medicamentos, cuando se comparan con los instrumentos estandarizados para tal fin, entre ellos el propio Mini mental, en tratamientos a seis meses. Sin embargo, parecen existir diferencias entre ellos, aunque son pocos los estudios que los comparan entre sí. Todos estos medicamentos de segunda generación suelen ser bien tolerados, aunque en cada caso se recomienda su titulación, es decir, iniciar con dosis bajas e ir aumentándolas según la tolerancia. Los efectos secundarios más frecuentes son en el tubo digestivo, como náuseas, vómito o diarrea (34).

El clorhidrato de tacrina (35) fue el primer inhibidor de colinesterasa en obtener la aprobación de la FDA, pero ha sido desplazado por nuevas moléculas con menos efectos secundarios. En la actualidad —y tal como lo comentamos al

inicio— contamos con tres inhibidores de colinesterasa de segunda generación que surgieron como una buena alternativa ante la problemática de los efectos secundarios.

El donepezil (36) fue la segunda droga en el mercado. Tiene una vida media de 70 horas y otorga una sola toma diaria. Un estudio doble ciego multicéntrico mundial incluyó cerca de 2.000 pacientes y mostró mejoría tanto cognoscitiva como funcional en el grupo tratado en general (37). Su efecto a largo plazo, mayor de dos años, es más efectivo si se compara con el grupo control. Los nuevos estudios de este medicamento se han dirigido hacia los pacientes con componente vascular asociado o con demencia vascular (38).

La FDA lo ha aprobado recientemente en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer grave, basándose principalmente en un estudio de 249 pacientes muy ancianos en este estadio de la enfermedad, cuyo beneficio fue bien documentado (39). Uno de los recientes hallazgos se dirige hacia el tratamiento a largo plazo, que incluye a pacientes con enfermedad de Alzheimer grave (40-41). En este estudio a tres años se incluyeron 286 pacientes y al final hubo una clara diferencia a favor de los tratados. No obstante, se presentaron efectos secundarios en un gran número de ellos. El mismo autor publica, en el mismo año, un estudio con resultados alentadores

en un gran número de pacientes, con la particularidad de ser muy ancianos (42), en promedio 85 años de edad, y también con demencia grave (Mini mental de 6,2).

Hoy en día es claro que los beneficios de la intervención farmacológica no sólo van dirigidos a la esfera cognoscitiva, sino al área comportamental. En un estudio controlado, doble ciego y aleatorizado que incluyó a 240 pacientes con enfermedad de Alzheimer grave y trastornos del comportamiento (43), en el 62% de ellos se redujo al menos el 30% en el puntaje de la Escala del inventario comportamental, denominado en la literatura médica como inventario neuropsiquiátrico (NPI, por su sigla en inglés).

La rivastigmina es un inhibidor pseudoirreversible de la acetilcolinesterasa y el único que inhibe la butirilcolinesterasa. Tiene una acción selectiva en la corteza cerebral y el hipocampo con un metabolismo que es independiente del citocromo P450. La rivastigmina fue investigada en Estados Unidos en el marco de un amplio estudio multicéntrico, doble ciego, controlado contra placebo, de dosis máxima tolerada, y posteriormente un estudio multicéntrico sobre 3.300 pacientes permitió evaluar su seguridad y eficacia a dos dosis de 1-4 mg/día y 6-12 mg/día frente al placebo (44).

Al igual que ocurrió con el donepezil, hay estudios que se han dirigido a demostrar su efectividad a

largo plazo, en períodos de más de dos años (45). Una de las particularidades de la rivastigmina es que ha incursionado en el tratamiento de otras demencias diferentes a la enfermedad de Alzheimer y muy especialmente en el tratamiento de las demencias subcorticales, como la demencia por cuerpos de Lewy (6) y en la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson (46-47). En este último estudio se incluyen otros elementos de análisis a los seis meses de intervención, por ejemplo, la atención o la velocidad del procesamiento en 487 pacientes con enfermedad de Parkinson más demencia. En otro reciente estudio demuestra los beneficios a un año en este grupo de pacientes (7).

Uno de los aspectos más esperados de la rivastigmina es conocer la real aplicación del medicamento en forma de parches transdérmicos de liberación sostenida. En una presentación oral durante el décimo Congreso Internacional de la Enfermedad de Alzheimer, en Madrid, en el 2006, y recientemente publicado en las memorias (48), se mostró una buena eficacia y tolerabilidad en más de 1.000 pacientes aleatorizados de este estudio multicéntrico europeo.

La galantamina es el más reciente de los medicamentos aceptados por la FDA para el tratamiento específico de la enfermedad de Alzheimer. Tiene como característica farmacológica diferencial que no sólo inhibe la colinesterasa, sino

que también actúa sobre receptores nicotínicos cerebrales, hecho conocido desde las primeras fases de la investigación (49). Se destaca respecto a su mecanismo de acción una modulación alostérica sobre los receptores, es decir, el medicamento puede unirse a un receptor diferente al nicotínico y realizar, sin embargo, una acción nicotínica en un receptor no predestinado para ello (50).

Un metaanálisis publicado en el 2005 (51) muestra, en más de 3.000 pacientes, efectos positivos y uniformes con dosis mayores a 8 mg/día. Uno de los campos terapéuticos más estudiados por este medicamento se centra en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer con componente vascular asociado (52), aunque también existen datos de los otros medicamentos en el tratamiento de la demencia vascular (53).

En resumen, los tres medicamentos han demostrado ser seguros y eficaces en cuanto a los parámetros aceptados internacionalmente. De igual forma, pueden mejorar algunos aspectos del comportamiento. Los efectos secundarios, tal como lo reseñamos, son especialmente en el tubo digestivo (náuseas, vómito y diarrea) y su prevalencia es dosis-dependiente (34,54).

Estabilizador del glutamato (memantina)

Una de las líneas aceptadas poco tiempo atrás y aprobadas para el

tratamiento específico de la enfermedad de Alzheimer es la relacionada con nuevos medicamentos que actúan sobre otros neurotransmisores, como es el caso del glutamato y la sustancia memantina. Este medicamento, recientemente aceptado por la FDA, ha mostrado ser, así mismo, efectivo en el tratamiento de las demencias, y en particular de la enfermedad de Alzheimer en estadios moderados a graves, y cumple con los mismos criterios de rigurosidad que se han utilizado para los inhibidores de colinesterasa (55-56).

Un estudio básico fue el de Reisberg, en el 2003 (57), pues mostró una buena mejoría en la funcionalidad de los pacientes con demencia moderada y grave. En un metaanálisis reciente (58), se revisó la eficacia y seguridad de la memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer, demencia vascular y mixta (incluidos estudios no publicados y de propiedad de la industria farmacéutica). Los resultados mostraron cómo existía un beneficio en los estadios moderados a graves, tanto de la enfermedad de Alzheimer como de las demencias vasculares. En estadios leves los beneficios son referidos como marginales. En una publicación del 2006 (59) se mostró en 400 sujetos una aceptable eficacia y seguridad de la memantina en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve y moderada.

Tratamientos basados en otras hipótesis fisiopatológicas

Existen muchas otras líneas de enfoques terapéuticos como los antioxidantes, los antiinflamatorios, los neuropéptidos, los estabilizadores de membrana, etc., pero los resultados aún deben esperar, pues algunos de ellos son desalentadores.

Los radicales libres son productos intermediarios del metabolismo oxidativo, altamente reactivos con las proteínas y los lípidos y potencialmente capaces de alterar membranas celulares y tejidos.

El mecanismo de acción del Ginkgo-biloba podría ser mediado por acciones antioxidantes o antiplaquetarias. Un estudio controlado hecho en sujetos con enfermedad de Alzheimer o demencia vascular mostró una mejoría leve sobre algunas pruebas cognitivas y mejorías más significativas en el desempeño de las actividades de la vida diaria y del comportamiento social, mas no evidenció algún efecto sobre las evaluaciones cénicas globales (60). Cabe anotar que el estudio tuvo una alta tasa de abandono.

Un estudio controlado ha mostrado una efectividad modesta de una dosis diaria de 2.000 unidades de tocoferol (vitamina E), pero este efecto desaparecía asociando selegilina (61). Existen muchas dudas en cuanto a la indicación de los

antioxidantes en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

La terapia antiamiloides es ya una realidad. Tal como se ha discutido, el péptido beta-amiloide se relaciona con la formación de la placa de amiloide y con la mutación de su proteína precursora. Las mutaciones de las presenilinas 1 y 2 comparten un componente del complejo de la gama-secretasa. De igual manera, el alelo E4 de la APOE también tiene un papel importante en la formación del beta-amiloide.

En una reciente e interesante publicación (62) se mostró cómo un inhibidor funcional de la gama-secretasa, el dihidrato LY450139 tenía beneficios parciales en 70 pacientes con enfermedad de Alzheimer entre leve y moderada, al disminuir el amiloide A42 en el líquido cefaloraquídeo (LCR) y buena tolerabilidad.

En otro estudio de fase II (63) con el ácido 3-amino-1 propanol sulfónico (3APS) se evaluó la seguridad, la tolerabilidad y los efectos sobre la farmacocinética y la farmacodinamia en forma aleatorizada y contra placebo, en 58 pacientes con enfermedad de Alzheimer, de leve a moderada. El 3APS pasó la barrera hematoencefálica y redujo las concentraciones del amiloide en LCR.

La prevención primaria por inmunización es, sin duda alguna, el objetivo terapéutico ideal y parece

podría estar saliendo de la ciencia ficción y entrando en la realidad terapéutica a mediano plazo (64). Existió una gran frustración con los resultados presentados con la vacuna en voluntarios sanos, quienes presentaron meningitis aséptica y por tal motivo se paró el estudio, pero los nuevos estudios con otros modelos de vacuna han sido igualmente alentadores (65).

En una reciente actualización científica de marzo de 2007, llevada a cabo durante la Octava Conferencia Internacional sobre la Enfermedad de Alzheimer y la Enfermedad de Parkinson, se presentaron novedosas investigaciones enfocadas en otros caminos. En el caso de la acetilcolina, hay reportes de nuevas intervenciones en la butiril-colinesterasa, los receptores nicotínicos (Targacept) y los muscarínicos.

Conclusión

Existen múltiples estudios en diferentes fases, los cuales buscan mayor eficacia y seguridad. En la cascada neurodegenerativa (disminución de la proteína precursora del beta-amiloide o APP) es donde más esfuerzos de investigación se están realizando. Se busca básicamente el bloqueo de la beta-secretasa, la gama-secretasa y, en general, de sustancias inhibitoras de la APP, incluso por estimulación de la vía no amiloideogénica de la alfa-secretasa, por ejemplo por neuropéptidos.

Uno de los caminos más interesantes es el relacionado con el cerebrolysin, sustancia antioxidante y neurotrófica, que además parece tener efectos sobre el factor de crecimiento neural. Aunque su mecanismo de acción no está claramente definido, se conoce que reduce los depósitos de amiloide por regulación en la degradación de la beta-secretasa o por modulación en la expresión, mutación o procesamiento de la APP. Recientemente se publicó el primer estudio controlado en 280 pacientes con enfermedad de Alzheimer (66). Los resultados podrían ser alentadores, pero aún falta información. Otros caminos no han sido tan afortunados

Finalmente, es importante destacar que existen claras indicaciones de tratar todos y cada uno de los factores de riesgo cardiovascular, como hipertensión arterial o dislipidemias, pues su intervención modifica la incidencia de la enfermedad de Alzheimer (67). Esta particularidad nos demuestra aún más que la intervención específica se ve claramente modificada cuando tenemos en cuenta la comorbilidad de los pacientes, entre muchos otros factores que definen las intervenciones integrales.

Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed. Revised. Washington: APA; 1994.

2. McKahn G, Drachman D, Foistein M, Katzman R, Price D, Stadlan E. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Workgroup on Alzheimer's disease. *Neurology*. 1994(24):939-44.
3. Tierney MC, Fisher RH, Lewis AJ, Zorzitto ML, Snow WG, Reid DW, et al. The NINCDS-ADRDA Work Group Criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease: a clinicopathologic study of 57 cases. *Neurology*. 1998;38:359-64.
4. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, Scherr PA, Cook NR, Chown MJ, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. *JAMA*. 1989;262(18):2551-6.
5. Bachman DL, Wolf PA, Linn R, Knofel JE, Cobb J, Belanger A, et al. Prevalence of dementia and probable senile dementia of the Alzheimer type in the Framingham study. *Neurology*. 1992;42(1): 115-9.
6. Simard M, van Reekum R. The acetylcholinesterase inhibitors for treatment of cognitive and behavioral symptoms in dementia with Lewy bodies. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2004 Fall;16(4):409-25.
7. Poewe W, Wolters E, Emre M, Onofrij M, Hsu C, Tekin S, Lane R; EXPRESS Investigators. Long-term benefits of rivastigmine in dementia associated with Parkinson's disease: an active treatment extension study. *Mov Disord*. 2006 Apr;21(4):456-61.
8. Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*. 2006 Jan;37(1):33-7.
9. Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, Shankle R, Katzman R. Criteria for the diagnosis of ischaemic vascular dementia proposed by the state of California Alzheimer's disease diagnosis and treatment centers. *Neurology*. 1992;42(3 Pt 1):473-80.
10. Roman GC. Vascular dementia today. *Rev Neurol (Paris)*. 1999;155 Suppl 4: S64-69.
11. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-7.
12. Larson EB. Illnesses causing dementia in the very elderly. *N Engl J Med*. 1993;328(3):203-4.
13. Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. *N Engl J Med*. 2005;352(7):692-9.
14. Atchison TB, Massman PJ, Doody RS. Baseline cognitive function predicts rate of decline in basic-care abilities of individuals with dementia of the Alzheimer's type. Baseline cognitive function predicts rate of decline in basic-care abilities of individuals with dementia of the Alzheimer's type. *Arch Clin Neuropsychol*. 2007;22(1):99-107.
15. Maslow K. Special care units for persons with dementia: expected and observed effects on behavioral symptoms. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1994;8 Suppl 3:122-37.
16. Luchins DJ, Hanrahan P. What is appropriate health care for end-stage dementia? *J Am Geriatr Soc*. 1993;41(1):25-30.
17. Carlson DL, Fleming KC, Smith GE, Evans JM. Management of dementia-related behavioral disturbances: a nonpharmacologic approach. *Mayo Clin Proc*. 1995;70(11): 1108-15.
18. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2005;(11):771-80.
19. Galariotis V, Bodi N, Janka Z, Kalman J. Frontotemporal dementia--part III. Clinical diagnosis and treatment. *Ideggyogy Sz*. 2005 Sep 20;58(9-10):292-7.
20. Roberson ED, Hesse JH, Rose KD, Slama H, Johnson JK, Yaffe K, et al. Frontotemporal dementia progresses to death faster than Alzheimer disease. *Neurology*. 2005 Sep 13;65(5):719-25.
21. Warner J, Butler R. Alzheimer's disease. *Clin Evid*. 1999;2:343-6.
22. Salzman G. Clinical geriatric psychopharmacology. In: *Treatment of dementia*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 510-42.
23. Kiloh L. Pseudodementia. *Acta Psychiatr Scand*. 1961;37:336-51.

24. Meyers BS. Depression and dementia: comorbidities, identification, and treatment. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1998;11:201-5.
25. Reynolds CF. Depression: making the diagnosis and using SSRIs in the older patient. *Geriatrics.* 1996;51:28-34.
26. Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, Hozumi S, Hori H, Takahashi K. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia. *Acta Psychiatr Scand.* 1994;89(1):1-7.
27. Burke WJ, Folks MG, McNeilly PD. Effective use of anxiolytics in older adults. *Clin Geriatr Med.* 1998;14(1):47-65.
28. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, Davis SM, Hsiao JK, Ismail MS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1525-38.
29. Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006 Mar;14(3):191-210.
30. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2006 Sep;14(9):767-76.
31. Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature.* 2004;430:631-9.
32. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry.* 1982 Sep;139(9):1136-9.
33. Stern Y, Hesdorffer D, Sano M, Mayeux R. Measurement and prediction of functional capacity in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1990 Jan;40(1):8-14.
34. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2006 Jan;21(1):17-28.
35. Farlow M, Gracon SI, Hershey LA, Lewis KW, Sadowsky CH, Dolan-Ureno J. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA.* 1992 Nov 11;268(18):2523-9.
36. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Donepezil Study Group. *Dementia.* 1996 Nov-Dec;7(6):293-303.
37. Greenberg SM, Tennis MK, Brown LB, Gómez-Isla T, Hayden DL, Schoenfeld DA, et al. Donepezil therapy in clinical practice: a randomized cross-over study. *Arch Neurol.* 2000;57(1):94-9.
38. Malouf R and Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (1): CD004395.
39. Marder K. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind parallel-group, placebo controlled study. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2006 Sep;6(5):364-3.
40. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Batsman S, Wetterholm AL, et al. Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet.* 2006 Apr 1; 367(9516):1057-65.
41. Campanozzi MD, Casali E, Neviani F, Martini E, Neri M. Evaluation of the slopes of cognitive impairment and disability in Alzheimer's disease (AD) patients treated with acetylcholinesterase inhibitors (AChEI). *Arch Gerontol Geriatr.* 2007;44 Suppl 1:91-6.
42. Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006;21(5-6):353-63.
43. Cummings JL, McRae T, Zhang R; Donepezil-Sertraline Study Group. Effects of donepezil on neuropsychiatric symptoms in patients with dementia and severe behavioral disorders. *Am J*

- Geriatr Psychiatry. 2006 Jul;14(7):605-12.
44. Rösler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P, et al. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial [see comments] *BMJ*. 1999;318(7184):633-8.
 45. Grossberg G, Irwin P, Satlin A, Messenbrink P, Spiegel R. Rivastigmine in Alzheimer disease: efficacy over two years. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jul-Aug; 12(4):420-31.
 46. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2509-18.
 47. Wesnes KA, McKeith I, Edgar C, Emre M, Lane R. Benefits of rivastigmine on attention in dementia associated with Parkinson disease. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1654-6.
 48. Winblad B, Cummings J, et al. IDEAL: a 24 week placebo controlled study of the first transdermal patch in Alzheimer's disease-rivastigmine patch versus capsule. Proceedings of the 10th International Congress of Alzheimer's and Related Disorders (ICAD); Madrid, Spain; 2007 Jul 19.
 49. Pereira EF, Reinhardt-Maelicke S, Schratzenholz A, Maelicke A, Albuquerque EX. Identification and functional characterization of a new agonist site on nicotinic acetylcholine receptors of cultured hippocampal neurons. *J Pharmacol Exp Ther*. 1993 Jun; 265(3):1474-91.
 50. Maelicke A, Coban T, Storch A, Schratzenholz A, Pereira EF, Albuquerque EX. Allosteric modulation of Torpedo nicotinic acetylcholine receptor ion channel activity by noncompetitive agonists. *J Recept Signal Transduct Res*. 1997 Jan-May;17(1-3):11-28.
 51. Loy C, Schneider L. Galantamina para la enfermedad de Alzheimer (revisión Cochrane traducida) [en Internet]. En: Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. URL disponible en: <http://www.update-software.com>. [Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.]
 52. McKeith I. Galantamine for vascular dementia. *Lancet Neurol*. 2002 Aug;1(4):210.
 53. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002 Apr 13; 359(9314):1283-90.
 54. Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2004 Jul-Aug;12(4):358-69.
 55. Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999;14(2):135-46.
 56. Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke*. 2002 Jul;33(7):1834-9.
 57. Reisberg B. Memantine in the treatment of moderate to severe dementia. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333-41.
 58. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Apr 19;(2):CD003154.
 59. Peskind ER, Potkin SG, Pomara N, Ott BR, Graham SM, Olin JT, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2006 Aug;14(8):704-15.
 60. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo-biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA*. 1997;278:1327-32.
 61. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, et al.

- A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1997 Apr 24;336(17):1216-22.
62. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, Farlow MR, Porsteinsson A, Tariot P, et al. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2006 Feb 28;66(4):602-4.
63. Aisen PS, Saumier D, Briand R, Laurin J, Gervais F, Tremblay P, et al. A phase II study targeting amyloid-beta with 3APS in mild-to-moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 2006 Nov 28;67(10):1757-63.
64. Schenk D, Barbour R, Dunn W, Gordon G, Grajeda H, Guido T, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature.* 1999 Jul 8;400(6740):173-7.
65. Tabira T, Hara H. Oral Abeta vaccine is safe and effective. *Neurobiol Aging.* 2004;25(S2):64.
66. Álvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, et al. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2006 Jan;13(1):43-54.
67. Vogel T, Benetos A, Verreault R, Kaltenbach G, Kiesmann M, Berthel M. Risk factors for Alzheimer: towards prevention? *Presse Med.* 2006 Sep;35(9 Pt 2):1309-16.

Recibido para evaluación: 26 de mayo de 2007
Aceptado para publicación: 16 de julio de 2007

Correspondencia
Carlos Alberto Cano Gutiérrez
Unidad de Geriátría
Pontificia Universidad Javeriana
Carrera 7 No. 40 -62
Bogotá, Colombia
ccano@javeriana.edu.co