

Nota Farmacológica:

Tratamiento farmacológico de la Enfermedad de Alzheimer (EA)

Desde hace tiempo se sabe que los pacientes con EA tienen déficit de la colina acetil-transferasa, enzima necesaria para la síntesis de acetilcolina, por lo que tienen una concentración disminuida de esta sustancia a nivel del SNC. Sin embargo, los estudios con precursores de acetilcolina o agonistas de los receptores colinérgicos no han mostrado beneficios o los efectos fueron intolerables. Se revisan aquí los efectos de la inhibición de la acetilcolinesterasa, enzima que degrada la acetilcolina en la hendidura sináptica, que lleva a un aumento de la acetilcolina a dicho nivel. Las drogas aprobadas por la FDA para un efecto beneficioso sobre el deterioro de la memoria son Tacrina, Donepezilo y Rivastigmina. Su utilización depende de la experiencia del médico y la tolerancia del paciente.¹

Tacrina:

Está aprobada por la FDA desde 1993 para el tratamiento de la EA. Es un inhibidor no selectivo de la Acetilcolinesterasa cerebral y de la butilcolinesterasa periférica.

Varios estudios demostraron su eficacia. Seis estudios clínicos controlados evaluaron esta droga durante 6 a 26 semanas. El resultado medido fue el cambio del puntaje en la escala ADAS cog de evaluación de demencia.²

Su utilización se ve limitada por su toxicidad y su frecuencia de administración (4 veces por día). En un estudio de 2446 pacientes, casi la mitad (49%) tuvieron alguna elevación de la TGP y 25% mostraron una elevación por encima de 3 veces el valor normal. Otros efectos adversos son náuseas, diarrea, vómitos, sueños vívidos, cefaleas y neutropenia.

Se debe administrar con precaución en pacientes con obstrucción urinaria (HPB), asma, síndrome del seno enfermo (puede producir bradicardia), patología cardiovascular, antecedentes de convulsiones o úlcera péptica.

Interacciones: puede producir mayor bradicardia con digoxina, betabloqueantes y bloqueantes cálcicos como verapamilo y diltiazem. Empeora el Parkinson e inhibe los efectos de la levo dopa.

Está **contraindicada** en pacientes que desarrollaron hipersensibilidad a la droga o derivados de la acridina o pacientes que desarrollaron ictericia.

Donepezilo (Eranz ®)

A diferencia de la anterior, tiene menor actividad anticolinesterasa periférica y tiene la ventaja de su administración una vez por día

- Indicación aprobada: Tratamiento sintomático de la Enfermedad de Alzheimer temprana leve a moderada
- Mecanismo de acción: Inhibe la acetilcolinesterasa, aumentando la cantidad de acetilcolina en la sinápsis y aumentando potencialmente la neurotransmisión colinérgica cerebral.
- Farmacocinética: Se absorbe bien, se elimina por metabolismo hepático, tiene una vida media de 3 días. Se encuentran concentraciones plasmáticas estables por 2 semanas.
- Evidencia de efectividad: 3 estudios controlados aleatorizados (ECAs) comparan el Donepezilo (entre 1.5 y 10mg/día) con el placebo en pacientes con Enfermedad de Alzheimer leve a moderada^{3,4,5}. En todos ellos, los grupos donepezilo mejoraron en forma estadísticamente significativa los resultados en 3 escalas diferentes, incluyendo la evaluación global clínica de cambio. Cuando la droga fue suspendida, los cambios cognitivos desaparecieron, sugiriendo que no existe un efecto modificador del curso de la enfermedad.⁴ Si bien es interesante, aún debe ser establecida la significancia clínica de estas pequeñas diferencias ya que los estudios no fueron diseñados para detectar mejoría en las actividades de la vida diaria

o en retrasar la institucionalización.

- Efectos adversos mayores: Los efectos colinérgicos como diarrea (10%), náuseas (113%), vómitos (8%) o calambres (7%), fueron comunes con la dosis de 10 mg. También se reportaron casos de bradicardia, broncoespasmo, úlcera péptica, insomnio, calambres, fatiga y anorexia.

- Dosis: Dosis de inicio, 5 mg por día, a la hora de dormir (no hay problema si se administra con las comidas). Evaluar mejoría clínica y efectos adversos luego de 3 ó 4 semanas. Dosis máxima: 10mg por día.

- Parámetros de monitoreo: conducta, ánimo, función intestinal

- Precauciones: idem anterior

- Interacciones: Los niveles séricos de donepezilo pueden aumentar con amiodarona, fluoxetina, paroxetina, cimetidina, eritro y claritromicina, jugo de uva, diltiazem, ketoconazole, itraconazole, metronidazole, verapamilo, indinavir, zafirlukast, entre otros.

- Contraindicación: hipersensibilidad a la droga

- El efecto de la sobredosis puede ser una crisis colinérgica caracterizada por sudoración profusa, agitación, náuseas y vómitos severos, salivación profusa, convulsiones, hipotensión y shock. El antídoto es sulfato de atropina.

- Conclusión: Si bien el Donepezilo mejora levemente una medida de la función cognitiva y la evaluación clínica global de cambio en los pacientes con Enfermedad de Alzheimer, se requieren más estudios para evaluar si ofrece una mejoría en los resultados más significativos clínicamente.

Rivastigmina (Exelon)

Su eficacia y tolerabilidad parecen similares al anterior⁶ pero no hay estudios comparativos de estas drogas.

Fue evaluada en 7 estudios aleatorizados controlados involucrando 3370 pacientes (7) Las dosis altas (6 a 12 mg) se asociaron con una mejoría de la función cognitiva evaluada en la escala ADAS cog y con una mejoría de las actividades de la vida cotidiana en la escala sobre Deterioro Progresivo a 26 semanas. En el mismo período, menos pacientes progresaron a demencia severa (55 y 59% para rivastigmina y placebo respectivamente, (Odds ratio: 0,78, IC 95% 0,64 a 0,94).

Las dosis bajas (1 a 4 mg por día) mostraron una tendencia similar pero fueron significativas sólo para la función cognitiva.

Sus efectos adversos también responden al agonismo colinérgico: náuseas, diarrea, anorexia, vómitos, cefaleas, síncope, dolor abdominal y mareos. Son más comunes con dosis altas.

Comparte con las otras drogas inhibitoras de la colinesterasa las precauciones, contraindicaciones e interacciones

Conclusiones:

En general, los inhibidores de la colinesterasa producen una mejoría estadísticamente significativa en la función cognitiva de los pacientes con EA leve a moderada. La mejoría promedio fue de 1,5 a 3,8 puntos en la escala ADAS cog (de 0 a 70 puntos). La significancia clínica de este dato no está aún aclarada, ya que no ha sido evaluado qué sucede con la calidad de vida o con el impacto del tratamiento sobre los aspectos siquiátricos y conductuales de la EA.. Tampoco fue evaluado el tratamiento en pacientes con enfermedad severa. Es interesante que se plantea el monitoreo de la respuesta en un lapso de 1 a 2 meses, con lo cual aquellos pacientes que cumplen con el diagnóstico de DA en sus formas leve a moderada pueden recibir la medicación y si la misma no ha sido eficaz suspenderla en un breve lapso. Sería, por lo tanto aconsejable discutir con el paciente y su familia los alcances del tratamiento, la falta de seguridad a largo plazo y su costo que oscila entre 100\$ y 150\$ mensuales⁷.

Dra. Marcela Botargues [Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital italiano de Buenos Aires]

Bibliografía

1. Up to date 2001, versión 9.1
2. CP Journal Club. January/ February 2001
3. 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. *Dementia* 1996; 7:293-303.
4. Rogers SL, Farlow MR, et al. A 24-week, double-blind, placebo controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50:136-145.
5. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease: a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. *Donepezil Study Group. Arch Intern Med* 1998; 158:1021-1031.
6. Rostler M, Anan R; Efficacy and safety of Rivastigmine in patients with Alzheimer's disease: international randomized controlled trial *BMJ* 1999; 318:633.
7. Birks J, Grimley Evans. Rivastigmine for Alzheimer's disease (Cochrane Review) *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001.