

# Actualización en el tratamiento farmacológico de la demencia

R. Llop<sup>a,b</sup>, C. Aguilera<sup>a,b,c</sup>, M. Bosch<sup>a,b</sup> y J. Espinàs<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Fundació Institut Català de Farmacologia. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.

<sup>d</sup>ABS Sta. Eugènia de Berga. Institut Català de la Salut. Barcelona. España.

El deterioro cognitivo es uno de los principales problemas de salud relacionados con la edad. Su prevalencia en los > 65 años de nuestro medio es de alrededor del 5-10%. La demencia es un síndrome que afecta no sólo a la función cognitiva, sino que con frecuencia se acompaña también de alteraciones psiquiátricas y de la conducta, las más preocupantes de las cuales son la agitación y la psicosis (aunque también son frecuentes la depresión, la irritabilidad, los trastornos del sueño y la ansiedad). A pesar de los avances en la investigación genética y terapéutica, la mejora básica de la calidad de los pacientes con demencia y sus familias se basa todavía en una correcta información y en el soporte profesional y humano.

La demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, que puede llegar a afectar al 60% del total de personas con demencia. Se han propuesto diversos tratamientos, alguno abandonado por su ineficacia o toxicidad.

En este artículo se comentan las novedades terapéuticas más relevantes, según el criterio subjetivo de los autores, que se han generado en los últimos 2 años. Se han identificado y

seleccionado los artículos publicados durante los años 2004 y 2005, a partir de la base de datos bibliográfica informatizada «Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud» (SIETES) ([www.sietes.org](http://www.sietes.org)), y se han utilizado las palabras clave «demencia, Alzheimer, geriatría y tratamiento».

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Tratamiento del deterioro cognitivo: memantina, donepecilo

En los pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada, los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como el donepecilo, la rivastigmina o la galantamina, producen mejorías modestas en algunas de las escalas de medida del deterioro cognitivo (a los 6 meses, de 1 a 2 puntos de mejoría según el Mini Mental State Examination [MMSE], en comparación con placebo), de la progresión de la enfermedad o del comportamiento. Sin embargo, la extrapolación de estos resultados a la práctica clínica habitual es difícil porque no hay datos sobre su eficacia en casos incipientes y avanzados, sobre la repercusión de las mejorías cognitivas en la evolución clínica de la demencia y la calidad de vida, ni sobre su efecto a largo plazo (retraso de la institucionalización, mortalidad, alteraciones del comportamiento). Además, persisten las dudas sobre la duración óptima del tratamiento y su relación coste/efectividad, y faltan estudios comparativos entre sí. La hipótesis de que otros neurotransmisores diferentes de la acetilcolina podrían estar implicados en la enfermedad de Alzheimer condujo al desarrollo de los antagonistas del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) del glutamato. La memantina es el primer antagonista del receptor del NMDA autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer moderada o grave. En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente grave o grave (escala MMSE de entre 3 y 14), el tratamiento con memantina se asoció con un menor deterioro en la puntuación de las escalas de respuesta clínica global (Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input, CIBIC-plus) y de funcionalidad en actividades de la vida diaria (AD Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory, ADCS-ADLsev) comparado con placebo<sup>1</sup>. Sin embargo, las diferencias fueron marginales, hubo una elevada tasa de retiradas y, cuando se incluyó a los pacientes que se habían retirado o muerto, la diferencia no era significativa. Además, no hubo diferencias significativas en otras escalas, como el MMSE, la Global Deterioration Scale y el Neuropsychiatric Inventory, y si se considera la combinación de los resultados en 3 escalas psicométricas, las diferencias no eran significativas, de modo que la interpretación de estos resultados resulta difícil.

Manuscrito recibido el 4 de mayo de 2005.

Manuscrito aceptado para su publicación el 5 de mayo de 2005.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-1.

**Antecedentes.** En pacientes con enfermedad de Alzheimer, los inhibidores de la acetilcolinesterasa dan lugar a una mejoría modesta de la función cognitiva y del rendimiento global. El objetivo del presente estudio fue determinar si el donepecilo produce mejorías relevantes en la incapacidad, la dependencia, los síntomas comportamentales y psicológicos, el bienestar psicológico de los cuidadores o el retraso en el ingreso en residencias asistidas y, si se producen estos efectos beneficiosos, en qué pacientes, con qué dosis y durante cuánto tiempo.

**Pacientes y método.** Un total de 565 pacientes no ingresados con enfermedad de Alzheimer leve o moderada fueron incluidos en un estudio de fase inicial de 12 semanas, en el que fueron aleatorizados a donepecilo (5 mg al día) o placebo. Los 486 pacientes que completaron esta fase fueron aleatorizados de nuevo, bien a donepecilo (5 o 10 mg al día), bien a placebo, y recibieron tratamiento doble ciego durante un período considerado apropiado para cada uno de ellos. Las variables primarias fueron ingreso en una institución y progresión de la incapacidad, definidos como pérdida de 2 de 4 funciones básicas, o de 6 de 11 funciones instrumentales, según las actividades de la escala de Bristol de actividades cotidianas (BADLS).

**Resultados.** Durante los primeros 2 años, la función cognitiva fue 0,8 puntos de la escala MMSE mejor y la funcionalidad fue 1,0 puntos de la escala BADLS mejor con donepecilo. No se registró un efecto favorable de donepecilo sobre la tasa de institucionalización (el 42 frente al 44% con placebo a los 3 años) ni en la progresión de la incapacidad (el 58 frente al 59% a los 3 años). El riesgo relativo (RR) de institucionalización en el grupo donepecilo comparado con placebo fue de 0,97 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,72-1,30;  $p = 0,8$ ); la progresión de la incapacidad o institucionalización tuvo un RR = 0,96 (IC del 95%, 0,74-1,24;  $p = 0,7$ ). Análogamente, no se observaron diferencias significativas entre donepecilo y placebo en los síntomas de comportamiento y psicológicos, en los costes de cuidados formales, en el tiempo no pagado dedicado por cuidadores, en los acontecimientos adversos o la mortalidad, ni entre la dosis de 5 y 10 mg.

**Conclusión.** El donepecilo no es coste/efectivo, y sus efectos beneficiosos no llegan ni a umbrales mínimos que puedan ser clínicamente relevantes. Para la enfermedad de Alzheimer son necesarios tratamientos más eficaces que los inhibidores de la colinesterasa.

**Comentario.** Este ensayo no cierra la polémica sobre la efectividad práctica de los inhibidores de la colinesterasa, pero reduce la incertidumbre<sup>2</sup>. Es importante destacar que, a diferencia de los ensayos promovidos por la industria con criterios de inclusión muy restrictivos, los participantes fueron pacientes en condiciones de práctica habitual. Los resultados confirman los de ensayos clínicos de hasta 6 meses de duración y constituyen la primera prueba de eficacia de donepecilo en un ensayo controlado de más de 1 año. El efecto beneficioso de donepecilo durante 2 años equivale a un retraso de unos 3 meses en la evolución de la enfermedad. No obstante, no hubo diferencias significativas en las dos variables principales,

institucionalización y pérdida de actividades cotidianas, ni en los síntomas comportamentales, el bienestar del cuidador, el tiempo dedicado por el cuidador ni los costes. Los efectos adversos frecuentes y los que contribuyen a la suspensión del tratamiento podrían tener un efecto importante en la calidad de vida y los costes, pero no se incluyen en el artículo. En conclusión, este ensayo muestra que los pacientes típicos con demencia responden de manera análoga a los participantes habituales de los ensayos clínicos sobre enfermedad de Alzheimer, confirma observaciones previas y muestra que detener la administración de donepecilo durante períodos cortos no produce un empeoramiento irreversible. Dada la falta de pruebas de un efecto beneficioso clínicamente relevante, persiste la necesidad de ensayos controlados con placebo. También son necesarios estudios comparativos entre inhibidores de la colinesterasa y memantina. Los ensayos clínicos en curso con inhibidores de la colinesterasa en pacientes con afección cognitiva leve podrían proporcionar más información sobre su eficacia y seguridad a largo plazo.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I, for the Memantine Study Group. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. A randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291:317-24.

**Objetivo.** Evaluar la eficacia y la toxicidad de la memantina en comparación con placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave que ya reciben un tratamiento estable con donepecilo.

**Pacientes y método.** Se realizó un ensayo clínico enmascarado doble ciego en 404 pacientes con enfermedad de Alzheimer moderadamente grave o grave, y con una puntuación entre 5 y 14 en el MMSE, que ya recibían un tratamiento con donepecilo en 37 centros estadounidenses entre junio de 2001 y junio de 2002. Un total de 322 pacientes (80%) fueron incluidos en el ensayo. Los pacientes recibieron memantina (dosis inicial de 5 mg al día, incrementada hasta 20 mg al día,  $n = 203$ ) junto con donepecilo (5 a 10 mg al día) o bien donepecilo solo ( $n = 201$ ) durante 24 semanas. Las variables principales fueron el cambio respecto a los valores basales en el Severe Impairment Battery (SIB), para medir el estado cognitivo, y en una modificación de 19 variables del ADCS (ADCS-ADL19). Las variables incluyeron el CIBIC-Plus, el Neuropsychiatric Inventory, y el Behavioral Scale for Geriatric Patients (BGP Care Dependency Subscale).

**Resultados.** El cambio en todas las puntuaciones medias  $\pm$  DE favoreció a la combinación con memantina respecto al donepecilo para el SIB (rango posible de puntuación de 0 a 100) en  $0,9 \pm 0,67$  frente a  $-2,5 \pm 0,69$ , respectivamente ( $p < 0,001$ ); ADCS-ADL19 (rango posible de puntuación de 0 a 54),  $-2,0 \pm 0,50$  frente a  $-3,4 \pm 0,51$ , respectivamente ( $p = 0,03$ ); y el CIBIC-Plus ADL19 (rango posible de puntuación de 1 a 7),  $4,41 \pm 0,074$  frente a  $4,66 \pm 0,075$ , respectivamente ( $p = 0,03$ ). Todas las restantes variables secundarias mostraron un efecto beneficioso favorable a la combinación con memantina. Los abandonos del tratamiento debido a efectos

adversos fueron, respectivamente, de 15 (7,4%) en los tratados con memantina y 25 (12,4%) en los que recibieron placebo.

**Conclusiones.** Los autores concluyen que los pacientes tratados con memantina además del tratamiento con dosis estables de donepecilo mostraron mejores resultados cognitivos, en las actividades diarias y en la conducta, que los que recibieron placebo. Asimismo, afirman que el tratamiento con memantina fue mejor tolerado que el placebo.

**Comentario.** Los resultados de este ensayo muestran que la combinación de memantina y donepecilo se asocia con una mejoría significativa, pero de pequeña magnitud, de la función cognitiva y un menor deterioro de las actividades diarias, respecto a los tratados con donepecilo. Una vez más, mucha significación estadística y poco, o nulo, efecto beneficioso desde el punto de vista clínico. Aunque en los valores de las escalas consideradas por separado hubo diferencias significativas a favor de la combinación, no se informó sobre la tasa de pacientes que presentaron respuesta clínica según la combinación de las escalas. Tampoco se evaluó por separado los pacientes con enfermedad moderadamente grave de los que presentaban formas graves, de manera que no se puede garantizar que ambos grupos de tratamiento fuesen comparables, porque los criterios de respuesta clínica varían según la fase de la enfermedad. Además, 16 pacientes (7,9%) tratados con memantina presentaron confusión frente a los 4 (2%) que recibieron placebo.

Recientemente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha alertado sobre un incremento de la mortalidad, básicamente de origen cardiovascular, en pacientes con deterioro cognitivo leve tratados con galantamina<sup>3</sup>. Mientras se revisan los resultados finales, la galantamina sólo se recomienda en pacientes con enfermedad de Alzheimer, según las indicaciones de la ficha técnica, y no está autorizada en pacientes con un deterioro cognitivo diferente de la enfermedad de Alzheimer.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia

El término «síntomas conductuales y psicológicos de la demencia (SCPD)» describe un amplio espectro de síntomas y signos no cognitivos asociados con la enfermedad (apatía, agresividad, alucinaciones, agitación, vocalizaciones repetitivas, etc.). Pueden estar presentes en el 50% de los pacientes dementes, sobre todo en estadios intermedios y tardíos de la enfermedad. Con frecuencia, son motivo de urgencia médica y de un importante sufrimiento personal y familiar. El tratamiento farmacológico sintomático no está estandarizado y se debería iniciar después del fracaso de dichas medidas, o por urgencia del proceso intercurrente. Siempre que se instaure un fármaco debe combinarse con la terapia no farmacológica.

Entre los fármacos, los que más se han utilizado son los antipsicóticos que, aunque no están autorizados en esta indicación en la mayoría de los países, se usan de manera generalizada. Los antipsicóticos más prescritos son los atípicos porque existe la percepción de que su uso se asocia con un menor riesgo de efectos adversos y porque están sustituyendo a los antipsicóticos «típi-

cos», cuyo uso ha quedado limitado por su toxicidad. Además, los atípicos disponen de más pruebas sobre su eficacia.

A pesar de todo, los resultados de los ensayos clínicos, como los que se presentan a continuación en estas dos revisiones sistemáticas recientes, no resultan muy optimistas respecto a la eficacia del tratamiento farmacológico en los síntomas neuropsiquiátricos del paciente con demencia.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer PM, Rochon PA. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ*. 2004;329:75-8.

**Objetivo.** Revisar las pruebas del papel de los antipsicóticos atípicos en el manejo de los trastornos conductuales y los síntomas psicológicos de la demencia.

**Métodos.** Se incluyeron ensayos clínicos que hubieran evaluado la eficacia de 4 antipsicóticos atípicos por vía oral en esta indicación. Dos revisores evaluaron de manera independiente la validez de los ensayos; se recogieron los datos demográficos de los pacientes, la duración del estudio, la dosis de antipsicóticos, las variables principales y los efectos adversos.

**Resultados.** Se revisaron 77 resúmenes. Se identificaron 5 ensayos clínicos (1.570 pacientes) que evaluaron la risperidona y la olanzapina. La calidad de los ensayos fue en general buena. La mayoría de los participantes se hallaban institucionalizados (> 96%), con una media de 83 años y diagnóstico de enfermedad de Alzheimer (76,3%). Los ensayos duraron entre 6 y 12 semanas. El tratamiento con antipsicóticos atípicos fue superior a placebo para la variable principal en 3 de los 5 ensayos. Dos ensayos comparativos entre risperidona y haloperidol no mostraron diferencias significativas de eficacia. Los efectos adversos fueron frecuentes e incluyeron síntomas extrapiramidales, somnolencia y trastornos de la marcha.

**Conclusiones.** Aunque los antipsicóticos atípicos se utilizan con frecuencia, hay pocos ensayos clínicos que muestren su eficacia en esta indicación.

**Comentario.** Estos resultados confirman que los datos sobre la eficacia de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia son insuficientes. Este hecho impide obtener conclusiones, tanto sobre la eficacia como sobre la seguridad y, por tanto, hacer recomendaciones. Hacen falta más estudios que evalúen estos fármacos de manera específica en este tipo de enfermos.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. A review of the evidence. *JAMA*. 2005;293:596-608.

**Antecedentes.** Los síntomas neuropsiquiátricos son frecuentes en la demencia y se asocian con evoluciones más desfavorables, tanto para el paciente como para el cuidador. Aunque uno de los pilares fundamentales del tratamiento se basa en las terapias no farmacológicas, hay una serie de fármacos que han mostrado

su eficacia en estos pacientes; por ello, es necesario ajustar las recomendaciones a las pruebas disponibles.

**Objetivo.** Evaluar la eficacia de los fármacos para los síntomas neuropsiquiátricos de la demencia.

**Método.** Se realizó una revisión sistemática de los ensayos clínicos y metaanálisis publicados en inglés desde el año 1996 hasta julio del 2004, sobre los diversos tratamientos en pacientes con demencia y que incluyeran síntomas asociados neuropsiquiátricos. La búsqueda se realizó en Medline, la base de datos Cochrane y una búsqueda manual de bibliografía. Un total de 99 artículos cumplió los criterios de inclusión.

**Resultados.** Se incluyeron 2 ensayos y 2 metaanálisis para los antipsicóticos típicos, sin que se encontraran diferencias significativas entre agentes, con resultados de eficacia modestos y efectos adversos frecuentes. Los 6 ensayos con antipsicóticos atípicos mostraron los mejores resultados para olanzapina y risperidona, y pocos efectos adversos a las dosis más bajas; con estos fármacos se observó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular (ACV). No se encontraron ensayos que compararan directamente antipsicóticos típicos y atípicos. Cinco ensayos incluyeron antidepressivos, sin que se observara una eficacia significativa para síntomas diferentes de la depresión, excepto en un ensayo con citalopram. Tres ensayos con valproato no mostraron eficacia; 2 ensayos pequeños con carbamacepina mostraron resultados contradictorios. Dos metaanálisis y 6 ensayos clínicos con inhibidores de la colinesterasa mostraron una eficacia modesta, aunque estadísticamente significativa. Por último, dos ensayos con memantina también mostraron resultados contradictorios para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos de las demencias.

**Conclusiones.** A partir de estos resultados se puede concluir que olanzapina y risperidona poseen las mejores pruebas de eficacia. Sin embargo, los efectos son modestos y se acompañan de un aumento del riesgo de ACV. Son necesarios más ensayos con los inhibidores de la colinesterasa en este tipo de pacientes.

**Comentario.** El análisis de los resultados de estudios en pacientes con demencia que presentan síntomas neuropsiquiátricos indican, por una parte que, de todos los fármacos estudiados, los únicos para los que se posee alguna información consistente son los antipsicóticos atípicos; no obstante, tal como se ha sugerido en el estudio previo, los datos son escasos y, además, la eficacia resulta, como mucho, modesta.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con demencia tratados con antipsicóticos

Recientemente, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la AEMPS han alertado sobre un aumento del riesgo de ACV en pacientes de edad avanzada con demencia tratados con olanzapina o risperidona<sup>4</sup>. Según la nota informativa, los datos procedentes de diversos ensayos clínicos con olanzapina o risperidona controlados con placebo muestran un incremento del riesgo de ACV en los pacientes tratados. Sin embargo, un estudio de cohortes reciente muestra que no hay diferencias entre los 2 grupos de antipsicóticos.

Hasta que no se disponga de nuevos datos que confirmen o desmientan esta situación, las autoridades reguladoras insisten en recordar que la olanzapina no está autorizada en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos asociados con la demencia y que, para la risperidona, que sí lo está, es recomendable valorar el beneficio/riesgo en estos pacientes de edad avanzada y utilizarla sólo ante cuadros de agresividad o síntomas psicóticos graves que no respondan a otras medidas no farmacológicas. Además, se recomienda que la duración de tratamiento en este tipo de pacientes sea la menor posible.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, et al. Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2005;330:445-8.

**Objetivo.** Comparar la incidencia de ingresos por ictus en pacientes de edad avanzada con demencia y síntomas neuropsiquiátricos que reciben un antipsicótico.

**Método.** Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional en una provincia de Canadá, con una población de 32.710 adultos, de los que 17.845 recibían un antipsicótico atípico y 14.865 un antipsicótico típico. Los pacientes fueron seguidos hasta que presentaron un ictus, interrumpieron el tratamiento antipsicótico, murieron o finalizó el estudio.

**Resultados.** Tras ajustar por factores de confusión, los pacientes tratados con antipsicóticos atípicos no presentaron un mayor riesgo de presentar un ACV en comparación con los que recibían antipsicóticos «típicos» (*odds ratio* [OR] = 1,01; IC del 95%, 0,81-1,26). Estos resultados coinciden con otros análisis con fármacos individuales y con otras subpoblaciones de la cohorte principal.

**Conclusiones.** Los resultados de este estudio indican que los pacientes ancianos con demencia tratados con antipsicóticos atípicos tienen un riesgo similar de ictus que los que reciben tratamiento con antipsicóticos típicos.

**Comentario.** Aunque estos resultados sugieren que no hay un riesgo significativo asociado con los antipsicóticos atípicos, los casos notificados hasta ahora hacen recomendar la realización de nuevos estudios que permitan desmentir o confirmar este riesgo.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

## Tratamiento de la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson

La demencia también es un trastorno común en los pacientes con enfermedad de Parkinson, con una prevalencia acumulada a los 8 años del 80%. Tiene unas características clínico-patológicas similares a las de la demencia por cuerpos de Lewy. El déficit colinérgico es el trastorno más consistente que se asocia con los síntomas cognitivos y neuropsiquiátricos, por lo que los inhibidores de la colinesterasa podrían ser eficaces. Sin embargo, hasta ahora sólo se han publicado casos aislados o pequeños estudios que sugieren que estos fármacos podrían mejorar los síntomas en estos pacientes.

Terapéutica	Diagnóstico	Pronóstico	Etiología	Prevención
-------------	-------------	------------	-----------	------------

Emre M, Aarsland D, Albanese A, Burne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004;292:2509-18.

**Objetivo.** Evaluar la eficacia y la seguridad de la rivastigmina (3-12 mg al día) en los pacientes con demencia asociada con la enfermedad de Parkinson.

**Método.** Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, realizado en pacientes  $\geq 50$  años que desarrollaron una demencia de gravedad leve a moderada por lo menos 2 años después del diagnóstico clínico de enfermedad de Parkinson. Fueron asignados a recibir placebo o rivastigmina (de 3 a 12 mg al día) durante 24 semanas. Las variables principales de eficacia fueron las puntuaciones en la subescala cognitiva de la escala de evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-cog) y en la impresión de cambio global de los médicos del estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer (ADCS-CGIC). Los criterios clínicos secundarios fueron las puntuaciones en las actividades de la vida diaria del estudio cooperativo de la enfermedad de Alzheimer, en los 10 elementos del Neuropsychiatric Inventory, en el MMSE, en las pruebas de poder de atención del Cognitive Drug Research, en la prueba de fluidez verbal y en la prueba de 10 puntos del test del reloj.

**Resultados.** Se incluyó a 541 pacientes y 410 completaron el estudio. Los resultados fueron mejores en los pacientes tratados con rivastigmina que en los que recibieron placebo; no obstante, las diferencias entre estos 2 grupos fueron moderadas y similares a las referidas en ensayos de la rivastigmina en la enfermedad de Alzheimer. Los pacientes tratados con rivastigmina presentaron una mejoría media de 2,1 puntos del total de los 70 puntos de la escala de ADAS-cog, desde una puntuación inicial de 23,8 en contraste con un empeoramiento de 0,7 puntos en el grupo placebo, desde una puntuación inicial de 24,3 ( $p < 0,001$ ). Se observaron mejorías clínicamente significativas en las puntuaciones de ADCS-CGIC en el 19,8% de los pacientes en el grupo con rivastigmina y en el 14,5% de los del grupo con placebo, y se observó empeoramiento clínico en 13,0 y el 23,1%, respectivamente (media de puntuación a las 24 semanas de 3,8 y 4,3, respectivamente  $p = 0,007$ ). En el grupo tratado con rivastigmina se produjeron mejorías

significativas de todas las variables secundarias. El efecto adverso más frecuente fue la náusea, que afectó al 29,0% de los pacientes tratados con rivastigmina y al 11,2% de los que recibieron placebo ( $p < 0,001$ ), seguida del vómito (16,6 y 1,7%;  $p < 0,001$ ) y el temblor (10,2 y 3,9%;  $p = 0,01$ ).

**Conclusión.** Según los autores, la rivastigmina se asoció con una moderada mejoría de la demencia asociada con la enfermedad de Parkinson, pero con una elevada incidencia de náuseas, vómitos y temblor.

**Comentario.** Los resultados de este ensayo clínico muestran que los anticolinesterásicos ofrecen sólo una mejoría sintomática en los pacientes con demencia secundaria a enfermedad de Parkinson, sin modificar la evolución de la enfermedad. Se trata del primer gran ensayo clínico sobre la eficacia de estos fármacos en esta indicación. Según el editorial que acompaña a este artículo, si esta mejora es muy pequeña o los efectos adversos son importantes, el tratamiento debería suspenderse y se sugiere un período de prueba de unas 8-12 semanas para evaluar la respuesta clínica<sup>5</sup>. En los pacientes que han respondido inicialmente al tratamiento, pero la demencia ha avanzado, se propone también retirar la medicación y considerar su reintroducción sólo si el paciente presenta un empeoramiento clínico importante. La selección del anticolinesterásico se basaría más en la tolerancia, la conveniencia de uso y el coste que en la eficacia, ya que no hay pruebas de que un anticolinesterásico sea más eficaz que otro.

### Bibliografía

1. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, Schmitt F, Ferris S, Möbius HJ, for the Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
2. Schneider LS. AD2000: donepezil in Alzheimer's disease. *Lancet.* 2004;363:2100-1.
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Nota informativa 26 de enero de 2005. Galantamina (Reminyl®): incremento de la mortalidad en pacientes con deterioro cognitivo leve. Datos preliminares de dos ensayos clínicos. Ref: 2005/02. Disponible en: [http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI\\_2005-02.pdf](http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-02.pdf)
4. Riesgo de ictus en pacientes con demencia tratados con olanzapina o risperidona. Butl Farmacovigilància Catalunya. 2004;2:9-10. Disponible en: <http://www.gencat.net/salut/dep-san/units/sanitat/pdf/esbfvc032004.pdf>
5. Press DZ. Parkinson's disease dementia: a first step? *N Engl J Med.* 2004;351:2547-9.

## Conclusiones

- Los resultados de un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada en condiciones de práctica habitual confirman los de estudios previos con anticolinesterásicos a corto plazo, y muestran que el tratamiento con donepecilo durante 2 años se asocia con mejorías cognitivas modestas, sin reducir la tasa de institucionalización ni la progresión de la incapacidad.
- En pacientes con enfermedad de Alzheimer moderada o grave que ya recibían dosis estables de

donepecilo, la memantina se asocia con mejorías cognitivas modestas, pero de significación clínica dudosa.

- Para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos en el paciente anciano con demencia, los antipsicóticos atípicos han mostrado una eficacia moderada, a expensas de un riesgo de ACV.
- En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Parkinson, la rivastigmina se asoció con mejorías modestas de los síntomas de la demencia asociada, sin modificar la evolución de la enfermedad y con una elevada incidencia de efectos adversos.