

## GERIATRIA

# INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (Revisión Bibliográfica)

Vanessa Jiménez Porras\*

## SUMMARY

Alzheimer's disease is the most common form of dementia. Is a progressively debilitating disease characterized by memory impairment and functional deterioration that is primarily attributed to central cholinergic deficiencies. The long duration, caregivers burden, and costs associated with providing care contribute to making dementia a major public health problem. Acetylcholinesterase inhibitors: tacrine, rivastigmin, donepezil, galantamine and memantine, are currently the best established treatment for this devastating disease. Conclusions: Although these drugs can delay the progress of mental deterioration, reduce neuropsychiatric symptoms and

therefore represent a therapeutic approach to the treatment of Alzheimer's disease.

## INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de demencia. Su frecuencia ha aumentado dramáticamente en los últimos años debido a la prolongación en la esperanza de vida. Presenta síntomas cognitivos inherentes a las demencias y un deterioro progresivo e insidioso. Se ha demostrado que esta entidad

se incrementa con la edad (10), afectando al 7% de la población entre los 65 y 74 años, al 20% entre los 75 y 84 años y cerca del 50% de la población mayor a los 85 años de edad (9). El tratamiento farmacológico en etapas tempranas de la enfermedad puede optimizar la calidad de vida de los pacientes y resulta útil para mejorar los desordenes cognitivos, para retrasar el avance del déficit. Aunque la aprobación de los IA han demostrado eficacia de 3 a 6 meses en medidas de cognición psicométricas y medidas de función

\*Médico Asistente General EBAIS San Rafael de Santa Ana. Cooperativa de Santa Ana (COOPESANA R.L.)

Key words: Alzheimer's disease treatment, acetylcholinesterase inhibitors, Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors, tacrine, donepezil, galanthamin, rivastigmine, dementia.

Abreviaturas:

- ABVD: Actividades Básicas de la Vida Diaria
- ACE: Acetilcolinesterasa
- BuCE: Butirilcolinesterasa
- E.A: Enfermedad de Alzheimer
- I.A.: Inhibidores de Acetilcolinesterasa

clínicas globales, recientemente dicha información se ha comenzado a acumular sugiriendo que esta medicación puede ayudar a preservar funciones de la vida diaria y reducir problemas del comportamiento, produciendo beneficios sostenidos por un periodo superior a 2 años o más (12). En la actualidad ninguna de estas terapias cura la EA ni parecen detener su avance o se trata los estados pre sintomático de la EA (6). En 1993 en los Estados Unidos, tacrina (Cognex) se convirtió en el primer IA con licencia para tratar los síntomas cognitivos de la EA (5), debido a sus efectos adversos de hepatotoxicidad no se logró mantener en el mercado (8).

## DONEPEZILO

Ha sido desarrollado e introducido como tratamiento para la EA desde 1996, disponible bajo el nombre comercial Aricept® (4). Como IA reduce la destrucción de acetilcolina en la sinapsis y mejora la transmisión colinérgica (11). Se puede iniciar el tratamiento con dosis de 5mg/d y avanzar a 10mg/d después de al menos 1 mes para reducir el riesgo de efectos adversos (5) y mejorar los síntomas del comportamiento como alucinaciones, agitación, depresión, ansiedad, apatía e irritabilidad (7). Los beneficios del donepezilo se han observado en estudios como el de Tomita (2007), quién encuentra que el uso de donepezilo a largo plazo

por al menos 2 años parece ser beneficioso en el mantenimiento de la cognición en pacientes con EA. Debido a que el SNC colinérgico degenera con el tiempo, no se recomienda la discontinuación del tratamiento mientras que el paciente se encuentre en condición estable (15). Para el análisis de EA severa, el donepezilo ha demostrado mejoras en cognición y preservación de la función según el puntaje del SIB (Severe Impairment Battery, escala que asesora la severidad de la disfunción cognitiva en la EA avanzada) y declinan menos en el puntaje del ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study que incluye ABVD, escala que asesora la habilidades personales, comunicación e interacción con otras personas, entre otros), luego de 6 meses de iniciado el tratamiento, a dosis de 5mg/día por un periodo de 30 días con una elevación posterior de la dosis a 10mg/día (20). En una revisión sistemática de la efectividad clínica del donepezilo, rivastigmina y galantamina en cognición, calidad de vida y efectos adversos en la EA; los resultados de las escalas de medición de mejora cognitiva como el ADAS-cog (Alzheimer's disease Assessment Scale- Cognitive subscale), proveen evidencia de que el donepezilo parece mostrar beneficios en la EA con dosis altas de la droga; estudios a largo plazo sugieren que dichos beneficios son sostenidos por la duración

de aproximadamente 1 año. Esta revisión presenta datos que indican que estos tratamientos pueden retrasar el deterioro cognitivo en la EA leve a moderadamente severa por al menos 6 meses (14).

## RIVASTIGMINA

Estructuralmente relacionado a la fisostigmina y aprobado bajo el nombre comercial Exelon® para el tratamiento de EA leve a moderada en todos los países de la Unión Europea y desde el año 2000 en los EU (4). La mejoría en cognición obtenida con esta droga es aparentemente asociada con inhibición central selectiva de ambas enzimas: ACE y BuCE, lo que podría ser más eficaz para los pacientes debido a la patogénesis multifactorial de esta enfermedad (16). En cuanto a la dosificación se recomienda utilizar las cápsulas de Rivastigmina de 6-12mg/d; la titulación puede iniciar con 1.5mg dos veces al día, y debe ser incrementada cada 2 semanas hasta 12mg/d, dependiendo de la tolerancia individual (4). Aunque algunos autores no apoyan el tratamiento en la enfermedad severa; Burns (2004), sugiere en su análisis que la rivastigmina de 6-12mg/día puede beneficiar a los sujetos con enfermedad más severa, así como pacientes con deterioro leve a moderado (2). Recientemente se ha desarrollado un parche transdérmico de rivastigmina que ofrece ventajas sobre formulaciones orales

convencionales incluyendo entrega agradable de la droga y constantes niveles de la misma en plasma y persistente inhibición de colinesterasa. Estos atributos pueden reducir los efectos secundarios y permite acceso a dosis óptimas con el potencial de mejorar la eficacia. Los parches pueden reducir el número de pastillas necesarias para tomar cada día y ofrece a los cuidadores un recordatorio visual de que la medicación esta siendo tomada, así más del 70% de los cuidadores los prefieren a la cápsula (19). Con respecto a su validez, los parches de 10cm<sup>2</sup> proveen una eficacia similar a las dosis altas de las cápsulas con un perfil de tolerabilidad superior. Cuenta con un nivel bajo de irritación cutánea y buena adhesión. La tasa de efectos adversos (desórdenes gastrointestinales y del SNC) con los parches de 20cm<sup>2</sup> y las cápsulas fueron generalmente mayores que con el placebo (18). En los casos donde los pacientes no responden al tratamiento con IA selectivos se puede considerar el cambio a un inhibidor dual como la rivastigmina; lo que puede resultar en una mejora en cognición, comportamiento y estabilización de la función ejecutora que a su vez se puede incrementar con el tratamiento concomitante con memantina (3).

## GALANTAMINA

En el año de 1995 fue aprobada

para el tratamiento de la EA y desde finales del año 2000 se encuentra disponible por toda Europa y en los Estados Unidos bajo el nombre comercial de Reminyl® (4). Su dosificación inicial recomendada es de 8mg/día durante 4 semanas y se puede incrementar hasta una dosis de mantenimiento de 16-24mg/día, aunque también se han logrado utilizar dosis más elevadas en estudios clínicos (4,5). Raskind et al. ha investigado su eficacia en dosis de 8, 12, 16, 24 y 32 mg, encontrando que el régimen de 8-12mg es considerado inefectivo. Las dosis entre 16 y 32mg/día mejoraron la función cognitiva (ADAS-cog) y global (CIBIC-plus; Clinician Interview Based Impression of Change Scale- incorpora información de los cuidadores) con estadística significativa en pacientes con EA leve a moderada (4). Si bien los IA retrasan el declive cognitivo durante aproximadamente un periodo de medio año, la galantamina ha mostrado en ensayos controlados que puede retrasar el declive cognitivo hasta 12 meses. Los valores de las escalas breves de evaluación cognitiva (por ejemplo; MMSE) suelen mantenerse en torno a las puntuaciones basales durante 1 año de seguimiento tras comenzar el tratamiento. Se comprueba entonces que la galantamina produce una estabilización sintomática de los pacientes con EA leve a moderadamente grave en aspectos cognitivos,

funcionales y conductuales (1). En estudios comparativos, algunos hallazgos confirman que pacientes con EA que han recibido donepezilo por al menos 12 meses y que por intolerancia o falla en la respuesta tuvieron que cambiar de medicación anti-demencia a galantamina obtuvieron una respuesta satisfactoria. No encontraron evidencia de pérdida del beneficio sintomático o cambios en cognición con 4 o 7 días de retiro del tratamiento con donepezilo, sólo presencia de algunos efectos adversos gastrointestinales al iniciar galantamina (19). El tratamiento con galantamina no sólo beneficia pacientes con EA leve a moderada, también tiene un impacto positivo en la demanda en el tiempo de los cuidadores. Los cuidadores pueden esperar gastar alrededor de 3.5 horas menos por semana asistiendo en ABVD comparado con los cuidadores de pacientes que se han tratado con placebo; esto con dosis de galantamina de 24 y 32mg/día, mostrando efectos similares con ambas cantidades (13).

## RESUMEN

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de demencia. Es una enfermedad progresivamente debilitante caracterizada por daño en la memoria y deterioro funcional que es atribuido principalmente a deficiencias colinérgicas. Su larga duración,

la carga de los cuidadores y los costos asociados con la atención proporcionada contribuyen a hacer de la demencia un mayor problema de salud pública. Los inhibidores de Acetilcolinesterasa: tacrina, rivastigmina, donepezilo, galantamina y memantina, son actualmente el mejor tratamiento establecido para esta devastante enfermedad. Conclusión: Aunque estas drogas no son la cura pueden retrasar el progreso del deterioro mental, reducir los síntomas neuropsiquiátricos y por lo tanto, representar un enfoque terapéutico racional para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

## BIBLIOGRAFIA

1. Blesa R, Garcia G, Gladós L, Olascoaga J, Amer G, Marey J et al. Estudio observacional sobre seguridad tolerabilidad y efectividad de la galantamina en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderadamente grave. *Neurología* 2006; 20:289-296.
2. Burns A, Spiegel R, Quarg P. Efficacy of rivastigmine in subjects with moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19, 243-249.
3. Dantoine T, Auriacombe S, Sarazin M, Becker H, Pere J, Bourdeix I. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase Inhibitor treatment. *Int J Clin Pract*. 2006;60(1):110-118.
4. Ibach B, Haen E. Acetylcholinesterase Inhibition in Alzheimer's disease. *Curr Pharm Design* 2004; 10:231-251.
5. Jones R. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:7-13.
6. Lahiri D, Rogers J, Greig N, Sambamurti K. Rationale for the development of cholinesterase Inhibitors as anti-Alzheimer agents. *Curr Pharm Design* 2004; 10:3111-3119.
7. Levy M, Cummings J, Kahn-Rose R. Neuropsychiatric symptoms and cholinergic therapy for Alzheimer's disease. *Gerontology*. 1999; 45:15-22.
8. Malaguarnera M, Pistone G, Vinci M, Motta M, Fazio I, Rampello L. Tacrine treatment of Alzheimer's disease: many expectations, few certainties. *Neuropsychobiology* 1998; 38:226-231.
9. Monczor M. Diagnosis and Treatment of Alzheimer's disease. *Curr Med Chem - Central Nervous System Agents* 2005; 5:5-13.
10. Morales J, Gutiérrez L. Epidemiología de las demencias. *Arch Neurocién (Mex)* 2006; 11:3-13.
11. Olsen C, Poulsen H, Lublin H. Drug therapy of dementia in elderly patients. A review. *Nord J Psychiatric* 2005; 59:71-77.
12. Ott B, Lapane K. Tacrine therapy is associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:35-40.
13. Sano M, Wilcock G, Van Baelen B, Kavanagh S. The effects of galantamine treatment on caregiver time in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18:942-950.
14. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Pyne E, Gren C. 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; 21:17-28.
15. Tomita N, Ootsuki M, Maruyama M, Matsui T, Higuchi M, Tsutsui M et al. Long-term cognitive benefits of donepezil in Alzheimer's disease: A retrospective comparison between 1994-1999 and 2000-2004. *Geriatr Gerontol Int* 2007; 7:41-47.
16. Villarroja M, García A, Marco J. New Classes of AChE Inhibitors with Additional Pharmacological Effects of Interest for the Treatment of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Design* 2004; 10:3177-3184.
17. Wilkinson D, Howe I. Switching from donepezil to galantamine: a double-blind study of two wash-out periods. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:489-491.
18. Winblad B, Cummings J, Andreasen J, Grossberg G, Onofrj M, Sadowsky C. A six-month double-blind, randomized, placebo-controlled study of a transdermal patch in Alzheimer's disease- rivastigmine patch versus capsule. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:456-467.
19. Winblad B, Kawata A, Beusterien K, Thomas S, Wimo A, Lane R, et al. Caregiver preference for rivastigmine patch relative to capsules for treatment of probable Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:485-491.
20. Winblad B, Kilander L, Eriksson S. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006; 367:1057-1065.