



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 12 • Vol. 12, Nº 3 • Diciembre 2022



Tratamientos Farmacológicos para los Síntomas Psicóticos en la Demencia

Ageing Research Reviews 75:1-11, Mar 2022. Pág. 3

Clorhidrato de Donepecilo en Combinación con Nimodipina para el Tratamiento de la Demencia

Medicine (Baltimore) 101(31):1-12, Ago 2022. Pág. 7

Medicamentos Eficaces para Mejorar la Función Cognitiva en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer

European Journal of Clinical Pharmacology 78(10):1567-1597, Oct 2022. Pág. 10

El Donepecilo y el Memantine son Eficaces y Seguros para Tratar los Síntomas Conductuales y Psicológicos de la Enfermedad de Alzheimer

Cognitive and Behavioral neurology 34(4):288-294, Dic 2021. Pág. 13

Farmacoterapia Prolongada en la Enfermedad de Alzheimer

European Journal of Clinical Pharmacology 78(7):1155-1163, Jul 2022. Pág. 16

Fuente: Ageing Research Reviews 75:1-11, Mar 2022

Autores: Huang Y, Teng T, Yu J y colaboradores

Institución: Fudan University, Shanghai; First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing, China

Título: Pharmacological Treatments for Psychotic Symptoms in Dementia: A Systematic Review with Pairwise and Network Meta-analysis

Tratamientos Farmacológicos para los Síntomas Psicóticos en la Demencia

Si bien todavía no se conoce el tratamiento óptimo para los síntomas psicóticos en pacientes con demencia, el uso de donepecilo, memantine y aripiprazol es más eficaz que el placebo, con un perfil adecuado de tolerabilidad.

Introducción

Se estima que alrededor del 90% de los enfermos con demencia tiene trastornos del comportamiento o síntomas psiquiátricos, en algún momento en el curso de la enfermedad, y que aproximadamente el 30% presenta psicosis, cuyo tratamiento ha merecido, sin embargo, poca atención. La terapia farmacológica podría ser particularmente útil en los pacientes con psicosis peligrosa o con agitación, ya que podría reducir el estrés, el riesgo de violencia y la carga para las personas que los asisten.

Los estudios clínicos, controlados y aleatorizados analizaron los efectos de los inhibidores de la colinesterasa (ChEI, por su sigla en inglés), los antipsicóticos, los antidepresivos y los anticonvulsivos, pero la eficacia y la seguridad comparadas para cada una de estas opciones farmacológicas se conocen poco. A pesar del alerta para la prescripción de antipsicóticos en individuos con demencia (según los instructivos de las agencias de regulación), estos agentes se indican con frecuencia para el tratamiento de la psicosis en estos enfermos. En cambio, se recomienda la indicación o la optimización de la dosis de ChEI o de memantine, en paralelo con otras medidas, para los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos (SNP).

Cabe mencionar que los mecanismos fisiopatogénicos que participan en las alucinaciones y el delirio son diferentes, de modo que cada uno merecería abordajes específicos. El objetivo del presente trabajo fue comparar y establecer el escalafón para las terapias farmacológicas que se utilizan en pacientes con demencia y síntomas psicóticos.

Métodos

Los artículos para la revisión sistemática y metanálisis en red, publicados hasta el 31

de agosto de 2020 en cualquier idioma, se identificaron mediante búsquedas en Medline, *Cochrane Library*, Embase y PubMed. Los estudios debían haber analizado los efectos de fármacos comúnmente utilizados en la práctica, como ChEI, memantine, antipsicóticos, antidepresivos y estabilizadores del estado de ánimo, aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos. Se incluyeron investigaciones realizadas en pacientes con cualquier tipo de demencia, sobre la base de criterios diagnósticos estándar, como los del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) o los del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA), realizados con 10 pacientes por grupo como mínimo y tratados durante más de 4 semanas. Los SNP debían haberse analizado como criterios principales o secundarios de valoración, con subescalas específicas de instrumentos validados entre los que se encuentran el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI)-psychosis, la *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD)-psychosis, la *Brief psychiatric rating scale* (BPRS) o la *Neuro-behavioral Rating Scale* (NBRS).

El criterio principal de valoración fue el cambio global de los síntomas psicóticos en pacientes con demencia, a juzgar por los puntajes de la subescala de psicosis del NPI, u otras escalas validadas y estandarizadas. La interrupción del tratamiento por efectos adversos o por cualquier motivo, y los cambios en los puntajes de delirio y de alucinaciones fueron criterios secundarios de valoración. Los componentes de cada medición de eficacia se analizaron en relación con los dos factores (delirio y alucinaciones), descriptos

en el NPI o en la BEHAVE-AD. Cuando la psicosis se determinó con más de una escala de valoración, se aplicaron mediciones jerárquicas predefinidas basadas en las propiedades psicométricas, para lo cual se aplicó el siguiente orden de jerarquía: NPI psicosis > BEHAVE-AD psicosis > BPRS psicosis > NPI delirio > BEHAVE-AD delirio > NBRPS psicosis.

Se tuvieron en cuenta las características de los pacientes (edad, sexo, puntaje basal promedio en las escalas de síntomas psicóticos, criterios utilizados para el diagnóstico de la demencia y puntaje basal promedio del *Mini Mental State Examination* [MMSE]) y las características del estudio (duración del tratamiento, área de reclutamiento y patrocinador de la investigación). Los datos para los análisis se recogieron según las pautas del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. El riesgo de sesgo se determinó con el método Cochrane.

Se llevó a cabo un metanálisis convencional emparejado de efectos aleatorios, y un metanálisis en red con métodos bayesianos. Para las variables dicotómicas se estimaron las diferencias promedio estandarizadas (DPE) y los *odds ratio* (OR) con intervalos creíbles (ICr) del 95%.

Mediante el área bajo la curva del escalafón acumulado (*surface under the cumulative ranking curve* [SUCRA]) se estableció la posición para cada agente. La heterogeneidad para cada comparación emparejada se analizó con el estadístico I^2 y con el valor de p ; en presencia de valores de $I^2 > 50\%$ se consideró heterogeneidad sustancial. La existencia de heterogeneidad estadística se determinó con el parámetro de magnitud τ^2 y con el estadístico I^2 global.

Se efectuaron análisis de sensibilidad para el criterio principal de valoración, con la exclusión de estudios con muestras reducidas, con pacientes sin SNP significativos, con tratamiento prolongado, publicados antes de 2000, con riesgo alto de sesgo, con pacientes con formas mixtas de demencia y aquellos en los cuales más del 50% de los participantes recibían tratamientos concomitantes. La evidencia generada para el criterio principal de valoración se evaluó con el *Confidence In Network Meta-Analysis* (CINeMA).

Resultados

Se identificaron 1151 artículos, 190 de los cuales se analizaron en una primera etapa; 156 fueron excluidos, de modo que 34 en-

sayos clínicos, controlados, aleatorizados y a doble ciego, con 10 415 pacientes, fueron aptos para el metanálisis, con comparación de 15 esquemas farmacológicos entre sí o respecto de placebo.

Se evaluaron 7 estudios para la risperidona; 5 para el haloperidol, el memantine y la olanzapina; 4 para el aripiprazol, el donepecilo y la quetiapina, y 2 para la rivastigmina y la trazodona. Se encontraron estudios únicos para el citalopram, el valproato de sodio, la galantamina, la mirtazapina, la pimavanserina y la sertralina, por separado.

Los pacientes tenían 78.8 años en promedio, y el porcentaje promedio de mujeres fue del 67%. En 9 estudios (26%) se analizaron pacientes con demencia leve a moderada, en 7 ensayos (21%) se evaluaron predominantemente sujetos con demencia moderada a grave, mientras que en el resto (53%) no se especificó la gravedad de la demencia.

La mediana del seguimiento fue de 11 semanas (entre 5 y 96 semanas), y la mediana del número de pacientes, de 287 (entre 28 y 2033).

El 65% de los estudios (22 de 34) fueron multicéntricos, y el 79% ($n = 27$) habían sido financiados por la industria farmacéutica o presentaron riesgo alto de sesgo de patrocinador.

El 68% de los estudios ($n = 23$) abarcó sobre todo pacientes con EA, en tanto que en el resto se analizaron principalmente individuos con demencia vascular, demencia por cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal o demencia mixta.

Diez estudios (29.4%) presentaron riesgo bajo de sesgo, 20 (58.8%) tuvieron riesgo moderado de sesgo y 4 (11.8%), riesgo alto de sesgo.

Resultados en el metanálisis emparejado

El tratamiento con pimavanserina, haloperidol, memantine, aripiprazol, risperidona y galantamina fue estadísticamente más eficaz que el uso de placebo para el alivio de los síntomas globales psicóticos (DPE entre -0.30 y -0.10); el donepecilo y la risperidona fueron superiores al placebo, en términos de la reducción de la gravedad del delirio o las alucinaciones (Figura 1).

En cambio, el tratamiento con rivastigmina, olanzapina, memantine y galantamina solo se asoció con ventajas significativas respecto del placebo, en relación con el abordaje del delirio, pero no de las alucinaciones.

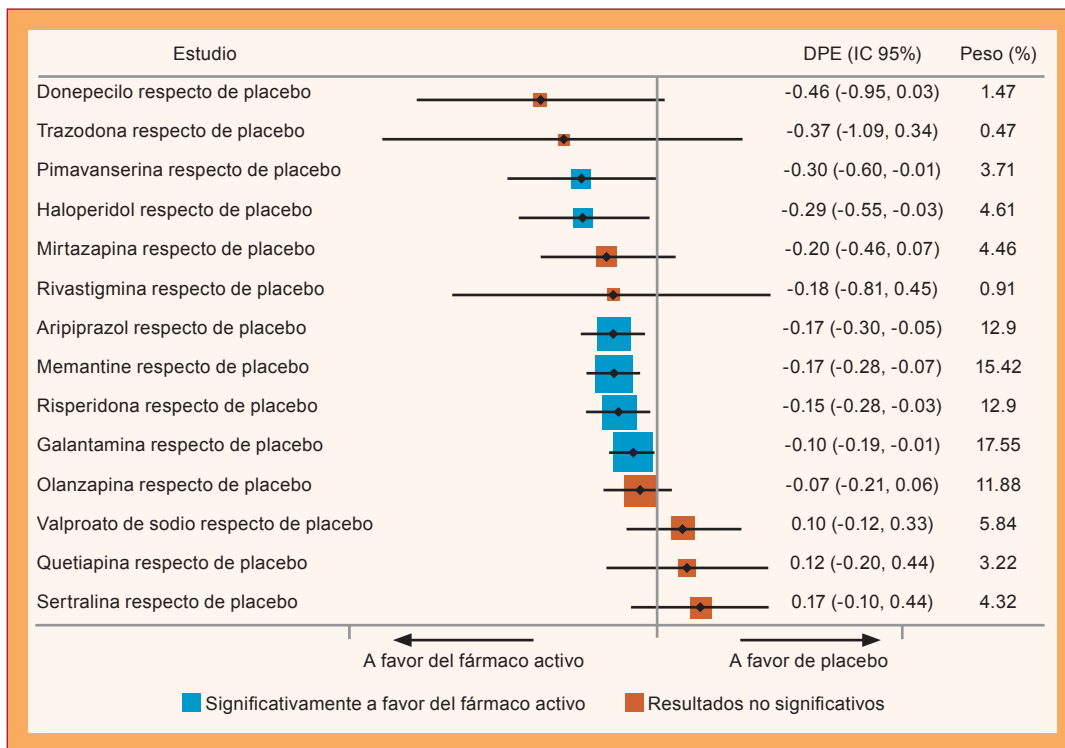


Figura 1. Diagrama de bosque que muestra las diferencias promedio estandarizadas (DPE) y los intervalos de confianza (IC) del 95% para el criterio principal de valoración. Las líneas horizontales representan los IC 95%. La línea vertical representa ausencia de diferencia entre el placebo y el tratamiento farmacológico.

En cuanto a la tolerabilidad, la risperidona, la olanzapina, el valproato de sodio y la galantamina no se toleraron igual de bien que el placebo, con OR de entre 1.58 y 2.71; en términos de la aceptabilidad, la galantamina (OR de 1.57, ICr 95%: 1.25 a 1.97) no se aceptó igualmente bien respecto del placebo. Para la mayoría de los criterios de valoración se encontró heterogeneidad leve a moderada.

Resultados del metanálisis en red

Para las estimaciones de los efectos sobre la totalidad de los síntomas psicóticos para el metanálisis en red, se analizaron 34 estudios con 10 174 pacientes y 16 esquemas de tratamiento. Cuatro de 15 fármacos (donepecilo, memantine, aripiprazol y risperidona) produjeron mejoras significativas sobre los síntomas psicóticos en general, en comparación con placebo; las DPE estuvieron entre -0.30 (ICr 95%: -0.50 a -0.12) para el donepecilo, y -0.16 (ICr 95%: -0.28 a -0.05) para la risperidona.

El donepecilo, el memantine, el haloperidol, el aripiprazol y la risperidona fueron más eficaces que la quetiapina (DPE entre -0.36 y -0.22). El tratamiento con donepecilo, memantine y mirtazapina fue más eficaz que el

uso de sertralina (DPE entre -0.47 y -0.36). Veintidós estudios, con 6517 pacientes y 14 tratamientos, se incluyeron en el metanálisis en red sobre el delirio, y 20 estudios con 6489 pacientes y 14 tratamientos se consideraron en el metanálisis en red sobre las alucinaciones. El donepecilo fue más eficaz que otros fármacos para el tratamiento de ambos cuadros.

En relación con la tolerabilidad (27 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con 9211 pacientes y 16 tratamientos), la olanzapina (OR de 2.68, ICr 95%: 1.85 a 4.24), la galantamina (OR de 2.03, ICr 95%: 1.10 a 4.15) y la risperidona (OR de 1.50, ICr 95%: 1.06 a 2.26) fueron menos toleradas que el placebo. La olanzapina se asoció con un índice más alto de abandonos del tratamiento por efectos adversos, en comparación con la pimavanserina, el citalopram, el placebo, el donepecilo, la quetiapina, el memantine y la risperidona, con OR de entre 1.85 y 4.76.

En términos de la aceptabilidad (29 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, con 9911 pacientes y 16 tratamientos), la galantamina causó más abandonos que la mirtazapina, el aripiprazol, el valproato de sodio, el citalopram, el memantine, la risperidona y el placebo (OR entre 1.70 y 3.31). La ri-

vastigmina se asoció con más interrupciones de la terapia, respecto de la mirtazapina, el aripiprazol, el valproato de sodio, e memantine, la risperidona y el placebo (OR entre 2.13 y 3.29).

Metarregresión y análisis de sensibilidad

Los análisis de metarregresión en red mostraron que la mayoría de los modificadores no afectaron, de manera significativa, la eficacia de las intervenciones. Sin embargo, en los estudios patrocinados se observó una reducción más importante de los puntajes en las escalas de psicosis. Para la mayoría de las comparaciones, los análisis de sensibilidad no modificaron de manera importante los efectos del tratamiento. En los análisis para el criterio principal de valoración con exclusión de los estudios con pacientes con demencia por cuerpos de Lewy, los resultados fueron esencialmente los mismos. La gran mayoría de los pacientes (más del 50%) recibía otros fármacos; luego de la revisión metódica, en 5 estudios se analizaron individuos con tratamientos concomitantes. En los análisis de sensibilidad, con exclusión de estos trabajos, las modificaciones de los resultados fueron escasas. El donepecilo, e memantine y la risperidona permanecieron superiores al placebo.

Valoración del sesgo

Para la mayoría de las comparaciones se incluyeron variables como el puntaje basal del MMSE, la distribución por sexo y la duración del tratamiento en la valoración de la transitividad. No se encontraron indicios de incoherencia para la eficacia para los síntomas de psicosis en general ($p = 0.2251$) y para la tolerabilidad ($p = 0.2012$). La mediana de las varianzas de la heterogeneidad se estimó en 0.06 (ICr 95%: 0.01 a 0.27), en tanto que el valor de I^2 global para la eficacia fue del 8%. Las pruebas de incoherencia local indicaron que los porcentajes de bucles incoherentes fueron los esperados, en fun-

ción de los datos empíricos (0 de 13 bucles de comparación para el criterio de eficacia para la totalidad de síntomas psicóticos, y 0 de 8 bucles para la variable de tolerabilidad). Los gráficos en embudo ajustados por comparación no sugirieron ningún tipo de sesgo. La calidad de la evidencia para la eficacia del tratamiento, según el CINeMA, fue muy baja para la mayoría de las comparaciones.

Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis sugieren que el tratamiento con donepecilo, memantine, risperidona y aripiprazol es más eficaz que el uso de placebo para el alivio de los síntomas psicóticos, en pacientes con demencia; sin embargo, la relevancia clínica de estos efectos todavía no se ha determinado.

El donepecilo, e memantine, el haloperidol, el aripiprazol y la risperidona fueron más eficaces que la quetiapina, en tanto que el donepecilo, el memantine y la mirtazapina superaron en eficacia a la sertralina. La información en conjunto sugiere, entonces, que el donepecilo, e memantine y el aripiprazol podrían representar opciones apropiadas para el tratamiento de los síntomas psicóticos, en pacientes con demencia. No obstante, todos los resultados deben ser interpretados en el contexto de las limitaciones inherentes a la metodología; aun así, por primera vez se aporta una nueva perspectiva para el abordaje de la psicosis en individuos con demencia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
<http://www.siic.info/dato/resic.php/171598>

Fuente: Medicine (Baltimore) 101(31):1-12, Ago 2022

Autores: Yang Q, Liu J, Ran S y colaboradores

Institución: Minda Hospital of Hubei Minzu University, Enshi; Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing; Hubei University of Chinese Medicine, Huang Gang, China

Título: A Systematic Review of the Efficacy of Donepezil Hydrochloride Combined with Nimodipine on Treating Vascular Dementia

Clorhidrato de Donepecilo en Combinación con Nimodipina para el Tratamiento de la Demencia Vascular

La demencia vascular es un trastorno relacionado con el daño de la función cognitiva y diversas enfermedades vasculares cerebrales, además de uno de los tipos más frecuentes de demencia.

Introducción

El clorhidrato de donepecilo y la nimodipina han demostrado ser eficaces para mejorar la función cognitiva en la demencia vascular (DV). Sin embargo, aún no está claro si la combinación de estos agentes es más eficaz que la monoterapia.

El objetivo de la presente revisión sistemática fue evaluar la eficacia del clorhidrato de donepecilo en combinación con nimodipina en el tratamiento de la DV.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la *China National Knowledge Infrastructure*, la *Wanfang Database*, la *China Science and Technology Journal Database*, la *China Biomedical Database*, PubMed, Embase y la *Cochrane Library* desde el inicio hasta el 30 de octubre de 2020. Se incluyeron ensa-

yos controlados, aleatorizados o cuasialeatorizados, a ciego o no, relacionados con el uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina en comparación con la monoterapia con alguno de estos agentes (grupo control) en el tratamiento de la DV.

Los indicadores de eficacia fueron la eficacia clínica general, el puntaje en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE), las actividades de la vida diaria (AVD) y la *Clinical Dementia Scale* (CDR). Los estudios fueron seleccionados y extraídos de manera independiente. La calidad se analizó con la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo. La heterogeneidad se calculó con el estadístico *I*². Los *odds ratios* (OR) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El sesgo de publicación se determinó mediante gráficos en embudo. Se empleó la versión 5.3

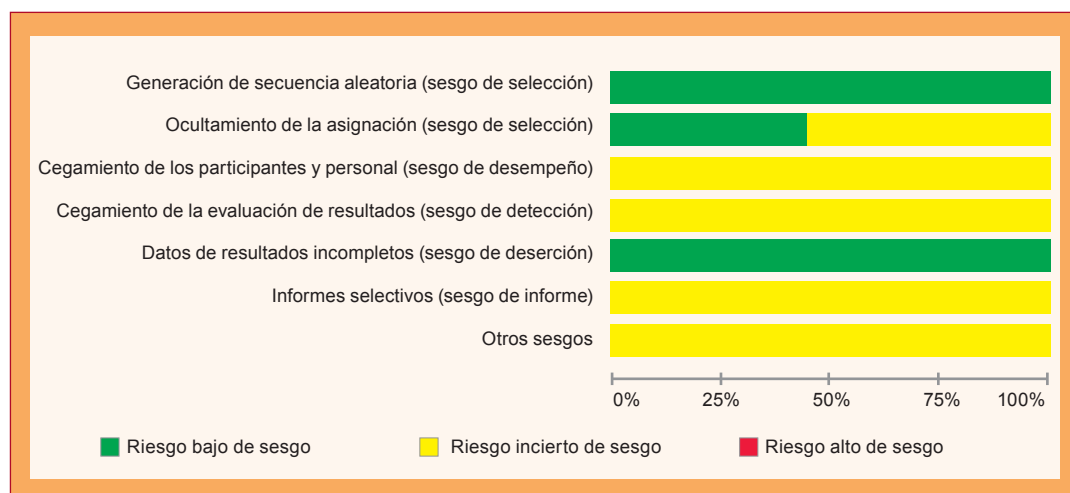


Figura 1. Riesgo de sesgo.

del *software* RevMan de Cochrane para realizar el análisis estadístico.

Resultados

Se incluyeron 18 estudios con 1647 pacientes en el análisis cualitativo y cuantitativo. Todos los ensayos fueron aleatorizados; 8 trabajos mencionaron métodos específicos de aleatorización.

Diecisiete estudios compararon el puntaje del MMSE antes y después del uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina en el tratamiento de la DV. El análisis demostró una mejora estadísticamente significativa en este puntaje (OR: 2.50; IC 95%: 1.92 a 3.09; $p < 0.00001$; I^2 : 76%) en el grupo tratado con clorhidrato de donepecilo y nimodipina respecto del grupo control. El análisis de subgrupos realizado en función de la duración del tratamiento indicó que esta mejora estadísticamente significativa a favor de la terapia combinada se mantuvo en el puntaje del MMSE a las 12 semanas (OR: 2.55; IC 95%: 1.79 a 3.31; $p < 0.00001$), a las 8 semanas (OR: 2.33; IC 95%: 1.52 a 3.14; $p < 0.00001$) y a las 4 semanas (OR: 0.88; IC 95%: -0.15 a 1.91; $p < 0.00001$). En el análisis de subgrupos que evaluó la duración del tratamiento, la mejora en el puntaje del MMSE se consideró satisfactoria a las 12 semanas de uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina, en comparación con la mo-

noterapia, en el tratamiento de la DV (OR: 1.99; IC 95%: 1.47 a 2.51; $p < 0.00001$).

Trece estudios compararon el puntaje de AVD antes y después del uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina en el tratamiento de la DV. Los resultados del metanálisis demostraron una mejora sin significación estadística en las AVD en el grupo de clorhidrato de donepecilo y nimodipina, en comparación con el grupo de monoterapia (OR: 0.16; IC 95%: -3.55 a 3.87, $p = 0.93$; I^2 : 99%). En el análisis de subgrupos que evaluó la duración del tratamiento se indicó una mejora no significativa en las AVD a favor de la terapia combinada en comparación con la monoterapia a las 12 semanas (OR: 0.33; IC 95%: -3.97 a 4.63; $p = 0.88$), a las 8 semanas (OR: -2.4; IC 95%: -5.36 a 4.87; $p = 0.93$) y a las 4 semanas (OR: -1.46; IC 95%: -4.91 a 2.00; $p = 0.41$). En el análisis de subgrupos que evaluó la duración del tratamiento, la mejora en las AVD se consideró satisfactoria luego de 12 semanas de uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina, respecto de la monoterapia en el tratamiento de la DV (OR: -0.30; IC 95%: -3.50 a 2.89; $p = 0.85$).

Ocho estudios compararon el puntaje de la CDR antes y después del uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina en el tratamiento de la DV. El metanálisis demostró una mejora estadísticamente signifi-

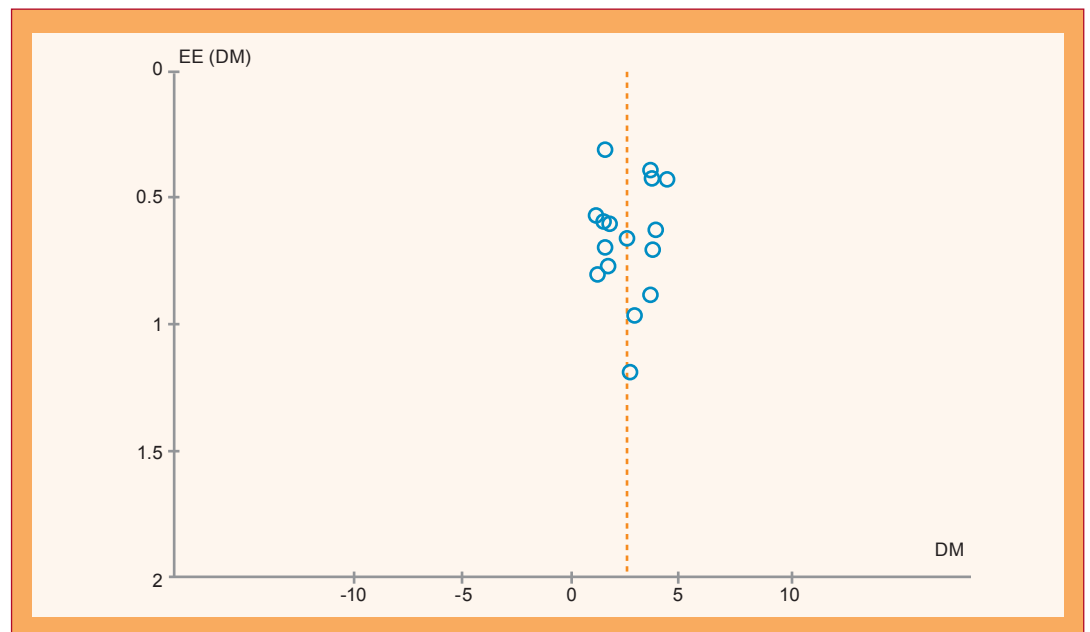


Figura 2. Gráfico en embudo del puntaje del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) antes y después del tratamiento. EE, error estándar; DM, diferencia de las medias.

cativa en este puntaje de CDR (OR: -0.28; IC 95%: -0.40 a -0.17; $p < 0.00001$; I^2 : 84%) en el grupo de clorhidrato de donepecilo y nimodipina respecto del grupo de control. El análisis de subgrupos que evaluó la duración del tratamiento indicó una mejora estadísticamente significativa en el puntaje de la CDR a favor de la terapia combinada, en comparación con la monoterapia, a las 12 semanas (OR: -0.32; IC 95%: -0.52 a -0.11; $p = 0.002$), a las 8 semanas (OR: -0.24; IC 95%: -0.42 a -0.07; $p = 0.006$) y a las 4 semanas (OR: -0.24; IC 95%: -0.39 a -0.08; $p = 0.004$). El análisis de subgrupos señaló que la mejora del puntaje de la CDR se consideró satisfactoria luego de 12 semanas de uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina, en comparación con la monoterapia en el tratamiento de la DV (OR: -0.25; IC 95%: -0.35 a -0.16; $p < 0.00001$). Siete estudios ($n = 524$) compararon la eficacia clínica del uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina en el tratamiento de la DV. La eficacia clínica fue significativamente mayor en el grupo de clorhidrato de donepecilo y nimodipina respecto del grupo de monoterapia (OR: 1.21; IC 95% 1.13 a 1.29; $p < 0.00001$; I^2 : 0%). En general, los resultados de los análisis de sensibilidad arrojaron resultados similares al análisis principal. El análisis del gráfico de embudo, realizado en función del puntaje del MMSE, antes y después del uso combinado de clorhidrato de donepecilo y nimodipina en el tratamiento de la DV, consideró que el sesgo de publicación de los estudios incluidos fue relativamente pequeño (Figura 2).

Discusión

La disminución en el flujo circulatorio del cerebro causa la DV; esto altera la función cognitiva del paciente. La patología de la DV está relacionada con la sobrecarga de calcio y el daño nervioso colinérgico. El donepecilo

lo suprime de forma reversible la actividad de la acetilcolinesterasa, enzima que parece provocar hidrólisis neuronal. Por su parte, la nimodipina ejerce propiedades farmacológicas, tanto neuroactivas como psicoactivas, y puede cambiar las funciones de las neuronas. Esto demuestra efectos selectivos sobre el músculo liso vascular cerebral, lo que parece aliviar la sobrecarga de calcio en la célula al evitar la entrada de iones de calcio. Las propiedades farmacológicas de cada uno de estos agentes los vuelven ideales para su uso combinado en el tratamiento de la DV.

Los resultados del presente estudio deben interpretarse con cautela, ya que la calidad de la metodología empleada fue relativamente baja, la heterogeneidad entre los trabajos fue alta y el tamaño de las muestras de los estudios respectivos fue pequeño. Además, en algunos estudios, la metodología no se explicó en detalle, lo que pudo contribuir al riesgo de sesgo.

Conclusiones

Los resultados de este análisis corroboraron que la terapia combinada con clorhidrato de donepecilo y nimodipina fue más eficaz que la monoterapia con cualquiera de estos dos agentes por separado para mejorar el puntaje del MMSE, las AVD y la CDR de los pacientes con DV. Los mejores resultados se obtuvieron después de 12 semanas de tratamiento.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
<http://www.siic.info/dato/resic.php/171618>

Fuente: European Journal of Clinical Pharmacology 78(10):1567-1597, Oct 2022
Autores: Majidazar R, Rezazadeh-Gavani E, Sadigh-Eteghad, Naseri A
Institución: Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Irán
Título: Pharmacotherapy of Alzheimer's Disease: An Overview of Systematic Reviews

Medicamentos Eficaces para Mejorar la Función Cognitiva en Pacientes con Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es una afección neurodegenerativa asociada con disfunción cognitiva, síntomas psiquiátricos y dificultades para realizar las actividades diarias normales.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una afección neurodegenerativa asociada, entre otros síntomas, con la disfunción cognitiva. Además, es la causa más frecuente de demencia. El deterioro cognitivo provocado por la EA se caracteriza por las dificultades del lenguaje, la pérdida de memoria y el deterioro de la función ejecutiva.

Entre los medicamentos utilizados para el tratamiento de los síntomas asociados con la EA se encuentran el donepecilo, la rivastigmina, la galantamina (inhibidores de la colinesterasa [ChEI, por su sigla en inglés]), el memantine (regulador del glutamato) y la combinación de donepecilo y memantine.

Los análisis que investigaron la eficacia de estas terapias, en comparación con placebo, para mejorar la función cognitiva en sujetos con EA demuestran resultados incongruentes. Cui y col. informaron que los ChEI, especialmente el donepecilo, eran superiores a los otros fármacos para mejorar la función cognitiva en el deterioro cognitivo inducido por la EA.

Una investigación reciente basada en los resultados de la *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) y el *Mini-Mental State Exam* (MMSE) informó que los ChEI, la cerebrolisina, la latrepirdina, la huperzina A, *Ginkgo biloba* y las estatinas son útiles para mejorar el estado cognitivo en pacientes con EA.

El objetivo de la presente revisión sistemática fue resumir la eficacia de los medicamentos disponibles para mejorar la función cognitiva en pacientes con EA.

Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus, Embase y Cochrane hasta el 25 de agosto de 2021. Se incluyeron revisiones sistemáticas de estudios que evaluaron la eficacia de intervenciones farmacológicas frente a placebo para mejorar la función cognitiva en la EA o tratar el deterioro cognitivo leve provocado por la EA, publicadas en idioma inglés desde el año 2015 en adelante. Los datos se extrajeron de forma independiente. El riesgo de sesgo se evaluó mediante la herramienta *Risk of Bias in Systematic Reviews* (ROBIS).

Resultados

Se incluyeron un total de 33 artículos de revisión sistemática. Las evaluaciones cognitivas más usadas fueron la ADAS-Cog, el MMSE y la *Clinical Dementia Rating scale Sum of Boxes* (CDR-SOB).

La inmunoglobulina intravenosa y las inmunoterapias pasivas anti-beta amiloide, como el bapineuzumab intravenoso, se evaluaron en ocho estudios. En una evaluación de la eficacia cognitiva de las inmunoterapias pasivas o activas en la EA de leve a moderada, Foroutan y col. encontraron una mejora estadística, pero no clínicamente significativa, en la función cognitiva, en comparación con placebo. Li y col. registraron que el tratamiento con anticuerpos dirigidos contra el beta amiloide no fue beneficioso según el MMSE y la CDR-SOB, y tuvo un ligero efecto negativo sobre la cognición según la escala ADAS-Cog. Otros autores tampoco

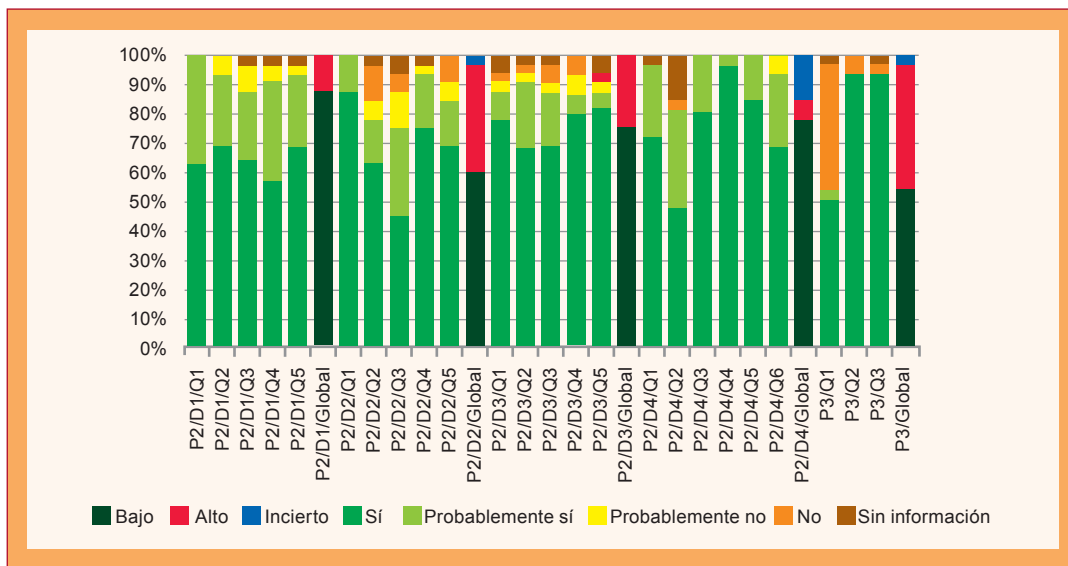


Figura 1. Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo basada en la herramienta ROBIS. P, fase; D, dominio; Q, pregunta.

informaron efectos significativos de los agentes anti-beta amiloide en la desaceleración del deterioro cognitivo. La inmunoterapia anti-beta amiloide provocó una ligera mejora en el MMSE, pero no en la ADAS-Cog o la CDR-SOB. El bapineuzumab no se asoció con mejoras clínicas en la ADAS-Cog y el MMSE. Otros autores no encontraron una eficacia clínica significativa para la inmunoglobulina intravenosa según los puntajes del MMSE y la ADAS-Cog. Del mismo modo, dos estudios señalaron que la inmunoglobulina intravenosa no demostró eficacia cognitiva.

Siete estudios evaluaron la eficacia cognitiva de diferentes dosis y vías de administración de los ChEI. Los ChEI demostraron un efecto positivo relativamente moderado sobre la función cognitiva en pacientes con EA. Su y col. informaron que la rivastigmina mejora la función cognitiva en pacientes con EA de leve a grave, según la escala ADAS-Cog. Una revisión Cochrane concluyó que la rivastigmina es beneficiosa para los pacientes con EA. Dos estudios mostraron que la galantamina es eficaz para mejorar la función cognitiva en pacientes con EA. El donepecilo también se asoció con mejores resultados cognitivos. Se ha informado que el donepecilo, la galantamina y la rivastigmina mejoran la función cognitiva, sobre la base de los puntajes en la ADAS-Cog.

Se ha demostrado que los efectos positivos de la monoterapia con memantine o en combinación con los ChEI en los resultados cognitivos de los pacientes con EA, son esta-

dísticamente significativos, pero no clínicamente significativos. Diversos autores encontraron que la terapia con memantine mejoró la cognición, pero se necesitan más estudios sobre su beneficio clínico. Un análisis concluyó que el memantine es beneficiosa para los pacientes con EA de moderada a grave, pero no para EA leve. Li y col. informaron que el memantine es beneficiosa para estabilizar o ralentizar el deterioro cognitivo, según la ADAS-Cog.

Se ha señalado la melatonina puede ser eficaz para mejorar la cognición, evaluada mediante el MMSE, pero Wang y col. no encontraron una eficacia considerable de la melatonina con respecto al MMSE y la ADAS-Cog. El uso de estatinas en pacientes con EA tiene efectos beneficiosos en el puntaje del MMSE a corto plazo, pero no en los puntajes de la ADAS-Cog. Los fármacos antihipertensivos se asociaron con una tasa más lenta de deterioro cognitivo. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) no demostraron ser eficaces para mejorar la cognición. Los agentes antidiabéticos, particularmente la insulina, la pioglitazona y la sitagliptina, mejorarían el rendimiento cognitivo en pacientes con EA. El litio no parece tener eficacia cognitiva en sujetos con EA. La cerebrolisina se asoció con una mejora cognitiva significativa, independientemente del método de evaluación. Kishi y col. registraron que el metilfenidato es eficaz en el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con EA. Algunos estudios comunicaron que la Danggui-Shaoyao-San

(una fórmula a base de hierba), el extracto de *Ginkgo biloba* y los medicamentos a base de hierbas chinas mejoran la función cognitiva en pacientes con EA.

El análisis de riesgo de sesgo indicó que el 54.5% de los estudios no presentaron riesgo de sesgo general notorio. El 42.4% de los estudios tuvieron riesgo de sesgo elevado (Figura 1).

Discusión

Los resultados del presente estudio indican que las inmunoterapias no se asocian con mejoras en la función cognitiva en pacientes con EA. Los ChEI, específicamente la rivastigmina, la galantamina y el donepecilo, demuestran eficacia modesta para mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con EA. El memantine también proporciona beneficios para ralentizar el deterioro cognitivo, pero particularmente en pacientes con EA grave. Otras intervenciones como los agentes antidiabéticos, la cerebrolisina, el metilfenidato, los fármacos antihipertensivos, la melatonina, *Ginkgo biloba* y la Danggui-Shaoyao-San demostraron resultados prometedores para mejorar el rendimiento cognitivo en pacientes con EA. Estos deben confirmarse en análisis adicionales.

El MMSE, la ADAS-Cog y la CDR-SOB son herramientas de evaluación cognitiva que están correlacionadas entre sí y sus resultados son congruentes. La ADAS-Cog parece ser una prueba más sensible, pero la mayor duración de esta limita su uso en la práctica clínica habitual.

La medicina herbal se ha utilizado ampliamente para mejorar la función cognitiva, especialmente en los países de Asia oriental. Además de la eficacia cognitiva, las hierbas medicinales pueden proporcionar mejoras conductuales y psicológicas. Los tres ChEI aprobados para la EA (rivastigmina, galantamina y donepecilo) se asociaron con mejores resultados cognitivos. Al parecer, todavía no existen mejores alternativas a los ChEI para optimizar la función cognitiva en todas las etapas de la EA. La citicolina, como terapia adjunta a los ChEI, fue eficaz para mejorar la cognición en pacientes con EA. Las pruebas actuales respaldan el uso de memantine en sujetos con EA, especialmente en aquellos con EA grave. La eficacia clínica adicional del tratamiento combinado con un ChEI y memantine es un tema de debate. Los estu-

dios no respaldan el uso rutinario de inmunoterapia ni de melatonina para mejorar el estado cognitivo en pacientes con EA. Si la eficacia clínica de las estatinas se confirma, estas intervenciones pueden recomendarse para la atención de rutina de los individuos con EA. El uso rutinario de AINE para mejorar la cognición en la EA no está respaldado por la bibliografía. Se necesitan estudios adicionales para sacar conclusiones firmes y hacer recomendaciones prácticas sobre la eficacia cognitiva de la cerebrolisina, el litio y las hierbas medicinales en sujetos con EA. Es importante destacar que en la presente revisión no se consideraron todos los fármacos contra la EA.

Conclusiones

El uso de ChEI, así como de memantine en la forma grave de la enfermedad, tiene un impacto positivo en los resultados cognitivos en sujetos con EA. Las inmunoterapias son menos efectivas y se relacionan con efectos clínicamente no significativos sobre la mejora de la función cognitiva. Otros fármacos como la melatonina, las estatinas, los medicamentos antihipertensivos, los agentes antidiabéticos, la cerebrolisina, los medicamentos a base de hierbas como la Danggui-Shaoyao-San, *Ginkgo biloba* y los preparados herbales chinos, así como los psicoestimulantes, parecen ser eficaces para mejorar la función cognitiva en pacientes con EA, pero las pruebas aún son limitadas como para sacar conclusiones firmes. El uso de inmunoglobulina intravenosa, bapineuzumab y AINE no se asocia con mejoras cognitivas clínicas. Las limitaciones con respecto al tratamiento de los síntomas cognitivos provocados por la EA están relacionadas con que aún no se conoce la biología subyacente de esta enfermedad. Determinar la base patológica de la EA podría ser clave para revertir o minimizar los síntomas asociados.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en [siicsalud](http://www.siicsalud.com)



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
<http://www.siic.info/dato/resiic.php/171600>

Fuente: Cognitive and Behavioral Neurology 34(4):288-294, Dic 2021

Autores: Rožankovic P, Rožankovic M, Sporiš I y colaboradores

Institución: University Hospital Dubrava; University Hospital Center Zagreb, Zagreb, Croacia

Título: Impact of Donepezil and Memantine on Behavioral and Psychological Symptoms of Alzheimer Disease: Six-month Open-label Study

El Donepecilo y el Memantine Son Eficaces y Seguros para Tratar los Síntomas Conductuales y Psicológicos de la Enfermedad de Alzheimer

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer suelen presentar síntomas conductuales y psicológicos propios de este tipo de demencia, que empeoran a medida que progresa la enfermedad y representan una carga sustancial, tanto para los pacientes como para sus cuidadores.

Introducción

Los pacientes con enfermedad de Alzheimer (EA) suelen presentar síntomas conductuales y psicológicos de demencia (SCPD), como apatía, ansiedad, depresión, irritabilidad y agitación. Estos síntomas empeoran a medida que progresa la enfermedad, y representan una carga sustancial tanto para los pacientes como para los cuidadores. Los medicamentos antipsicóticos utilizados para tratar los SCPD asociados con la EA pueden provocar efectos adversos graves (sedación, extrapiramidismo, convulsiones, síndrome neuroléptico maligno). Además, estudios recientes plantean dudas acerca de la eficacia de los fármacos indicados para tratar los déficits cognitivos para reducir los SCPD en personas con EA. El donepecilo y el memantine se utilizan para abordar los déficits cognitivos en personas con EA moderada. Sin embargo, no se ha demostrado de manera concreta la eficacia de estos agentes para aliviar los SCPD en pacientes con EA.

El propósito de la presente investigación fue evaluar la eficacia del donepecilo y el memantine para tratar los SCPD en individuos con EA moderada.

Métodos

El presente ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y de 6 meses de duración se llevó a cabo en el departamento de neurología clínica para pacientes ambulatorios del Centro

Hospitalario Universitario de Zagreb, Croacia. Se incluyeron sujetos con diagnóstico de EA probable según los criterios del *National Institute on Aging-Alzheimer's Association*; el puntaje del *Mini-Mental State Examination* (MMSE) de entre 10 y 20 puntos (EA moderada); el nivel educativo ≥ 5 años; la asistencia de un cuidador que pudiera ayudar con la medicación y proporcionar la información requerida, y antecedentes de deterioro cognitivo persistente, progresivo y gradual durante al menos 12 meses, que involucraba al menos tres subdominios cognitivos. Los participantes fueron aleatorizados, en partes iguales, para recibir tratamiento con donepecilo 10 mg/día (grupo de donepecilo) o con memantine 20 mg/día (grupo de memantine), durante 6 meses. Los individuos de ambos grupos completaron un período de ajuste de dosis de 4 semanas para alcanzar la dosis de mantenimiento de cada medicamento. La gravedad y prevalencia de los SCPD al inicio y a los 6 meses de tratamiento con donepecilo o memantine, se evaluaron con la *Hachinski Ischemic Scale* (HIS) y el *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) mediante entrevista a los cuidadores de cada paciente. El NPI evalúa 12 subdominios del funcionamiento del comportamiento. El criterio principal de valoración fue el cambio en el puntaje total del NPI, desde el inicio hasta el mes 6 de tratamiento. Además, se analizó el impacto de los fármacos en cada dominio del NPI; el número y porcentaje

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los participantes y puntajes de las pruebas al inicio.

Características	Donepecilo		Memantine		Prueba de suma de rangos de Wilcoxon	
	V	Mediana	V	Mediana	W	P
Edad (años)	71.5	72	72.6	72	849	0.638
Sexo (V/M)	21/22		18/24		0.113	0.734
Educación (años)	8.9	8	8.6	8	963	0.547
Duración de la enfermedad (años)	4.8	5	4.5	4.5	1002	0.375
Puntaje del MMSE	17.2	17	17.1	17	914	0.925
Puntaje de la HIS	4	4	4	4	894.5	0.942
Puntaje total del NPI	42.4	39	41.7	38.5	918.5	0.895

HIS, *Hachinski Ischemic Scale*; M, mujer; MMSE, *Mini-Mental State Examination*; NPI, *Neuropsychiatric Inventory*; V, varón.

de individuos que mejoraron, no cambiaron o empeoraron el puntaje total y específico de cada subdominio del NPI, así como la seguridad.

La diferencia de efecto entre los grupos se calculó con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon y una alternativa bayesina de esta prueba.

Resultados

Se inscribieron 91 individuos en el este estudio, de los cuales 45 fueron aleatorizados para recibir donepecilo y 46 lo fueron para recibir memantine. Un total de 85 pacientes completaron el protocolo del estudio ($n = 42$ en el grupo de donepecilo y $n = 43$ en el grupo de memantine). Las características clínicas y demográficas iniciales fueron similares entre los grupos. No se observaron diferencias significativas en los puntajes iniciales del MMSE, el NPI y la HIS. La media del puntaje del MMSE al inicio fue 17.2 en el grupo de donepecilo y de 17.1 en el grupo de memantine. La media del puntaje total del NPI al inicio fue 42.4 para el grupo de donepecilo y 41.7 para el grupo de memantine, lo que indica que la mayoría de los pacientes presentaba síntomas psicológicos moderados al inicio (Tabla 1).

A los 6 meses de tratamiento se observó una diferencia significativa positiva, con cambios mínimos, entre el puntaje del MMSE al inicio y el obtenido después del tratamiento, en el grupo de donepecilo y el grupo de memantine ($p < 0.001$, para ambos), sin diferencias entre los dos grupos ($p = 0.85$).

La media del puntaje total del NPI mejoró significativamente desde el inicio hasta el mes 6 en ambos grupos ($p < 0.001$). Se observó un cambio ligeramente mayor en el puntaje total del NPI en el grupo de me-

mantine (diferencia de medias: -4.5, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -15 a -6), en comparación con el grupo de donepecilo (diferencias de medias: -5, IC 95%: -13 a -3). Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

El tratamiento con donepecilo y el tratamiento con memantine produjeron una mejora estadísticamente significativa en todos los subdominios del NPI, excepto los de euforia y apatía, en los cuales no se observó mejoría después de la terapia con memantine. El porcentaje de sujetos que mejoraron el puntaje total de NPI fue idéntico en ambos grupos (44%). No se observaron cambios estadísticamente significativos en los puntajes específicos del subdominio del NPI en cualquiera de los grupos. El análisis descriptivo indicó que los porcentajes más altos de mejoría ocurrieron en los subdominio de delirios (25%) y comportamiento nocturno (24%) con el tratamiento con donepecilo, y en los subdominios de ansiedad (27%) y depresión (27%) con el tratamiento con memantine. El análisis bayesiano adicional sugirió un posible mayor efecto beneficioso de el memantine en el puntaje total del NPI ($p = 0.093$) y subdominios específicos del NPI, incluido el comportamiento nocturno ($p = 0.06$), la agitación ($p = 0.017$) y la ansiedad ($p = 0.093$), en comparación con el donepecilo.

En lo referido a la seguridad, el 26.1% de los individuos en el grupo de donepecilo y el 23.2% de aquellos en el grupo de memantine informaron efectos adversos. Las náuseas en el grupo de donepecilo y la agitación en el grupo de memantine fueron los efectos adversos más frecuentes. La mayoría de estos efectos fueron leves y transitorios, y no requirieron ninguna intervención (Tabla 2).

Tabla 2. Eventos adversos informados en los dos grupos de tratamiento.

Evento	Donepecilo (n = 42), n (%)	Memantine (n = 43), n (%)
Agitación	2 (4.7)	4 (9.3)
Confusión	1 (2.3)	2 (4.6)
Insomnio	2 (4.7)	1 (2.3)
Sedación	0	2 (4.6)
Dolor de cabeza	2 (4.7)	1 (2.3)
Náuseas	4 (9.5)	0

Discusión y conclusión

Los resultados de este estudio indican que el tratamiento con donepecilo o memantine reduce de manera significativa los SCPD en pacientes con EA moderada. Además, se observó que la terapia con memantine se asoció con una mejora ligeramente mayor en el puntaje total del NPI que el abordaje con donepecilo.

Los SCPD generan angustia y tienen un impacto negativo importante en la calidad de vida de los pacientes con EA y las personas que los cuidan. Esto destaca la importancia de controlar de manera eficaz y segura los SCPD. A diferencia de otras investigaciones, esta incluyó un grupo homogéneo de pacientes con EA moderada, con características demografías y clínicas similares, para investigar el efecto del donepecilo y el memantine. Esto permite sacar conclusiones más sólidas al respecto. Una revisión previa informó que el donepecilo y el memantine son útiles para aliviar los síntomas psicológicos y cognitivos en personas con EA moderada a grave. Sin embargo, los efectos del donepecilo sobre los SCPD son contradictorios. En el presente estudio se registró que este fármaco tuvo efectos beneficiosos sobre los SCPD, incluida la agitación. El memantine también demostró efectos positivos en todos los dominios del NPI, y la mayoría de los beneficios se observaron en el apetito, los delirios, la

agitación, la depresión, la ansiedad y la apatía. El porcentaje de personas con EA que tuvieron una disminución de los SCPD fue alto y comparable en ambos grupos de tratamiento. Después de 6 meses, en el grupo de donepecilo se verificó una disminución notoria en los puntajes del subdominio del NPI de comportamiento nocturno, delirios, depresión y ansiedad, mientras que en el grupo de memantine hubo una disminución notoria en los puntajes del subdominio del NPI de comportamiento nocturno, delirios, agitación, depresión y ansiedad. Los resultados de esta investigación sugieren que la terapia conjunta con ambos fármacos podría ser más eficaz para tratar los SCPD en pacientes con EA, que la monoterapia con cualquiera de estos agentes por separado. El perfil de seguridad y tolerabilidad del donepecilo y el memantine fue similar, sin diferencias significativas en la prevalencia de eventos adversos.

Entre las limitaciones del presente estudio, se destacan el número reducido de participantes, la falta de cegamiento y el período corto de tratamiento.

En conclusión, el donepecilo y el memantine parecen ser eficaces y seguros en el tratamiento de los SCPD, en individuos con EA moderada. Se requieren investigaciones adicionales para dilucidar los efectos favorables de estos agentes en dominios específicos del NPI.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
<http://www.siic.info/dato/resiic.php/171599>

Fuente: European Journal of Clinical Pharmacology 78(7):1155-1163, Jul 2022

Autores: Lombardi G, Lombardi N, Sorbi S y colaboradores

Institución: IRCCS Fondazione Don Carlo Gnocchi; University of Florence, Florencia, Italia

Título: Long-term Use of Pharmacological Treatment in Alzheimer's Disease: A Retrospective Cohort Study in Real-world Clinical Practice

Farmacoterapia Prolongada en la Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer todavía no dispone de tratamientos curativos, de modo que el retraso de la progresión de la demencia constituye un objetivo primordial en términos terapéuticos.

Introducción

Los fármacos habitualmente utilizados en la enfermedad de Alzheimer (EA) son los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI, por su sigla en inglés) como el donepecilo, la rivastigmina y la galantamina, y los antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), como el memantine. Las guías de la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) recomiendan el uso inicial de AChEI, como tratamiento estándar para pacientes con EA leve a moderada, mientras que el memantine se sugiere para el abordaje de la EA moderada a grave.

En la enfermedad en estadio moderado se suele indicar tratamiento combinado con AChEI y memantine, debido a los mecanismos complementarios y sinérgicos de estos fármacos. Estudios recientes confirmaron la eficacia y la seguridad de estos tratamientos en la EA; en cambio, revisiones Cochrane han revelado evidencia de nivel moderado. Para el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la información no ha sido concluyente, en tanto que los antipsicóticos y las benzodiazepinas se han asociado con evolución clínica desfavorable. Los objetivos del presente estudio retrospectivo de cohorte fueron determinar las consecuencias del uso prolongado de diferentes fármacos, habitualmente indicados para el tratamiento de la EA, sobre la evolución clínica, e identificar factores vinculados con el retraso de la progresión de la enfermedad.

Pacientes y métodos

Para el estudio retrospectivo de cohorte se incluyeron 50 pacientes con EA, evaluados en la Unidad de Neurología del *Careggi University Hospital*, de la ciudad de Florencia, Italia, entre 2014 y 2016. Todos los participantes fueron controlados cada 6 meses.

El diagnóstico de EA probable o posible se basó en los criterios de McKhann. Los pacientes debían presentar al menos un biomarcador para la confirmación diagnóstica, 15 puntos o más en el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) basal, y debían haber sido seguidos durante 24 meses o más. Los enfermos debían haber recibido tratamiento con fármacos específicos para el deterioro cognitivo, como AChEI o memantine.

Solo se incluyeron individuos con hipometabolismo típico parietotemporal en la tomografía computarizada con emisión de positrones con 18-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET), con acumulación de amiloide en la *Amyloid-PET* o con perfil similar al de la EA en el líquido cefalorraquídeo. Los pacientes con antecedente de accidente cerebrovascular, en el momento del inicio de los síntomas cognitivos, y aquellos con carga vascular alta en los estudios por imágenes, fueron excluidos, al igual que los sujetos con causas secundarias de demencia.

Se tuvieron en cuenta las características clínicas basales y los resultados en los estudios por imágenes (tomografía computarizada o resonancia magnética). Para un subgrupo de pacientes se dispuso de información acerca del genotipo de la apolipoproteína E (ApoE). Se consideraron las comorbilidades y, en particular, los factores vasculares de riesgo, como la hipertensión arterial, la intolerancia a la glucosa o la diabetes, la hipercolesterolemia y el tabaquismo; en un paso posterior se consideró la presencia de 3 o más comorbilidades, para la cual se aplicó la *Modified Cumulative Illness Rating Scale*, ya que este factor podría afectar la progresión de la EA. También se tuvieron en cuenta la utilización concomitante de otros fármacos, los puntajes del MMSE y de la *Basic Activities of Daily Living* (BADL), así como

los efectos adversos relacionados con la medicación. Solo se analizaron los tratamientos utilizados de manera regular durante 6 meses como mínimo.

El criterio principal de valoración fue la progresión al estadio más grave de EA, es decir la presencia de menos de 10 puntos en el MMSE. De hecho, la demencia se consideró leve en pacientes con puntaje de dicha escala de entre 26 y 21 puntos; moderada, en individuos con puntaje de entre 20 y 10 puntos, y grave, en aquellos con menos de 10 puntos. En función de la progresión a un estadio de mayor gravedad de la enfermedad, los pacientes se clasificaron como con progresión (menos de 10 puntos en el MMSE) o sin progresión.

Para los análisis estadísticos se asumió que alrededor del 48% de los pacientes tratados con memantine o AChEI durante 6 meses como mínimo, en comparación con el 88% de los sujetos no tratados, evolucionan al estadio más grave de la demencia. Las características de los sujetos con o sin progresión de la enfermedad se compararon con pruebas no paramétricas, con prueba de Fisher para las variables categóricas y con prueba de la *U* de Mann-Whitney para las variables continuas. Se utilizaron modelos de Cox para la estimación de los *hazard ratio* (HR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para la progresión de la EA en relación con la edad, el sexo, el nivel educativo, el puntaje basal del MMSE, el genotipo ApoE, la forma de presentación de la EA, los factores vasculares de riesgo, las comorbilidades y los tratamientos, entre otras variables de ajuste. Se generaron distintas curvas de Kaplan-Meier de acuerdo con el tratamiento. Mediante coeficiente de correlación de Spearman se analizaron las asociaciones entre los puntajes del MMSE y de la BADL al final del seguimiento.

Resultados

El 62% de los pacientes (31 de 50) eran de sexo femenino; la mediana de edad al inicio fue de 70.3 años (entre 64.6 y 77.7 años) y la mediana de los años de educación fue de 8 (entre 5 y 13).

El 57% de los pacientes era portador de al menos un alelo ApoE $\epsilon 4$. La mediana del puntaje basal del MMSE fue de 22 (entre 19 y 25 puntos), y fue significativamente más alta en los sujetos que no progresaron, en comparación con los que progresaron ($p = 0.006$).

Un total de 32 y 18 pacientes tenían, al inicio, EA leve y EA moderada, respectivamen-

te. Los individuos con EA moderada tuvieron mayor riesgo de progresión durante el seguimiento, en comparación con aquellos con EA leve ($p = 0.036$).

Los pacientes fueron funcionalmente independientes, de acuerdo con el puntaje basal de la BADL; sin embargo, según los criterios de McKhann, al momento de la inclusión en el estudio se refirió una reducción para las capacidades laborales o el rendimiento para las actividades cotidianas, respecto del nivel previo.

El 66% de los participantes tuvo presentación típica de la enfermedad; la forma atípica fue más frecuente entre los pacientes que progresaron, en comparación con aquellos que no progresaron (50% respecto de 14%, $p = 0.008$); la variante logopéica fue la más común (82% de los casos).

La dislipidemia, el hábito de fumar en el presente o el pasado y la hipertensión arterial fueron los factores de riesgo vascular más frecuentes; el 38% de los pacientes tenía 3 o más comorbilidades moderadas o graves. Durante la mediana de seguimiento de 41 meses (entre 30 y 56), 28 pacientes presentaron progresión de la demencia a un estadio más grave de la enfermedad. El puntaje final en el MMSE y en la BADL difirieron significativamente entre los grupos (MMSE = 7, en comparación con MMSE = 18, $p < 0.001$, respectivamente; BADL = 3 respecto de BADL = 6, respectivamente, $p < 0.001$).

Los fármacos más utilizados de manera prolongada (más de 6 meses) fueron los AChEI, los ISRS y el memantine (64% de los pacientes con tratamiento con memantine, y 88% tratados con AChEI). No se registraron diferencias en los tratamientos farmacológicos entre los enfermos con o sin progresión de la demencia; sin embargo, la terapia combinada con AChEI y memantine, utilizada por el 50% de los pacientes, fue significativamente más común entre aquellos sin progresión de la enfermedad (68%, en comparación con 36% de los sujetos con progresión, $p = 0.045$).

Todos los enfermos utilizaron al menos un fármaco para la demencia -AChEI o memantine- o bien ambos, durante 6 meses o más; en el 98% de los casos se emplearon dosis máximas.

En el 90% de los pacientes (40 de 44), los AChEI se indicaron como terapia de primera línea. El donepecilo se prescribió de manera continua en 23 de estos 44 pacientes, en tanto que la rivastigmina transdér-

mica y la rivastigmina oral se mantuvieron en 20 de 44 individuos y en 1 enfermo, respectivamente.

La terapia combinada se indicó, en general, en pacientes con deterioro cognitivo moderado (19 de 25), mientras que en 6 enfermos se prescribió a un nivel leve de compromiso cognitivo, en función del agravamiento referido por la persona a cargo del paciente o por la reducción del puntaje del MMSE.

Los índices de interrupción del tratamiento por cualquier motivo antes de los 6 meses fueron más altos entre los pacientes que presentaron progresión de la enfermedad, en comparación con los sujetos que no tuvieron progresión; la diferencia fue significativa para la terapia combinada (4 de 14, respecto de 0 de 15, $p = 0.042$).

Se registró interrupción del tratamiento combinado antes de los 6 meses (o falta de prescripción) en el 50% de los casos, esencialmente en relación con la presencia de contraindicaciones ($n = 6$) o reacciones adversas ($n = 5$), con ausencia de indicación de acuerdo con el compromiso funcional ($n = 4$) o baja adhesión ($n = 1$); en 9 pacientes no se identificó el motivo para la falta de prescripción.

En el 68% de los enfermos se indicaron ISRS, en combinación o no con otros fármacos, mientras que solo el 14% y el 8% de los pacientes recibieron antipsicóticos o benzodiazepinas durante 6 meses como mínimo, respectivamente.

El puntaje basal más alto del MMSE (HR de 0.85, IC 95%: 0.75 a 0.96) y el uso de memantine, sea como único fármaco (HR de 0.34, IC 95%: 0.16 a 0.72) o en combinación con AChEI (HR de 0.30, IC 95%: 0.14 a 0.68), se vincularon con riesgo reducido de progresión. En los análisis con ajuste

se confirmó que el puntaje basal más alto del MMSE (HR de 0.82, IC 95%: 0.70 a 0.96) y el uso de memantine como monoterapia (HR de 0.24, IC 95%: 0.09 a 0.60) o en combinación con AChEI (HR de 0.35, IC 95%: 0.14 a 0.88), se correlacionaron de manera significativa con riesgo reducido de progresión de la EA. Las estatinas no parecieron afectar el riesgo de progresión de la EA. Se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre los puntajes del MMSE y la BADL al final del seguimiento ($p < 0.0001$; coeficiente de correlación de Spearman de 0.641; IC 95%: 0.44 a 0.780).

Conclusión

Los resultados de este estudio, realizado en el entorno de la práctica asistencial, indican que el uso de memantine –como monoterapia o en combinación con AChEI– y el puntaje basal más alto en el MMSE se asocian con riesgo significativamente reducido de progresión de la demencia. Por lo tanto, los hallazgos avalan las ventajas del tratamiento prolongado con los agentes disponibles en la actualidad, con la finalidad de evitar la progresión al estadio más grave de la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
<http://www.siic.info/dato/resic.php/171601>