

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

### Sumario

- Introducción
- Tratamiento
  - Tratamiento no farmacológico
  - Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos
  - Tratamiento farmacológico de los síntomas no cognitivos
- Conclusiones

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el tipo más frecuente de demencia (aproximadamente 50-60%). Se trata de una enfermedad neurodegenerativa, progresiva e irreversible relacionada directamente con la edad. Afecta al 5-7% de la población de más de 65 años (cerca de 650.000 personas en nuestro país) y casi al 25% de los mayores de 85 años. Se prevé que el número de personas afectadas se duplique hacia el 2020 debido al envejecimiento progresivo de la población<sup>1</sup>.

Se caracteriza por tres grupos de síntomas: deterioro cognitivo (pérdida de memoria, problemas de lenguaje, pérdida de destreza intelectual), síntomas no cognitivos (cambios de personalidad, depresión, agitación, alucinaciones, delirio) y dificultad para la realización de las actividades de la vida diaria (AVD) instrumentales y básicas<sup>2,3</sup>.

Las causas de la EA no se conocen. El principal factor de riesgo es la edad<sup>1,2</sup>. Normalmente, la EA tiene un inicio insidioso y progresa lentamente durante 7-10 años. Su progresión depende de la edad, y el tiempo entre el diagnóstico y la muerte es de 5-20 años (mediana de 5 años en personas de 75-80 años)<sup>4</sup>.

El primer síntoma en la mayoría de los casos es la pérdida de memoria, que muchas veces se atribuye a la edad<sup>3</sup>. A medida que la enfermedad progresa, aparecen otros síntomas como dificultades con el lenguaje, problemas con los movimientos aprendidos (apraxia), y dificultades en la planificación y toma de decisiones<sup>2</sup>.

«El boletín INFAC es una publicación mensual que se distribuye gratuitamente a las y los profesionales sanitarios de la CAPV. El objetivo de este boletín es la promoción del uso racional del medicamento para obtener un mejor estado de salud de la población».

El deterioro cognitivo ligero (DCL) se caracteriza por la presencia de déficit cognitivo (memoria u otra área cognitiva), objetivada en la evaluación clínica con test neuropsicológicos, con nula o mínima interferencia en las AVD, y que no cumple con criterios de demencia<sup>5,6</sup>. En estos casos no está indicada la administración de fármacos para prevenir la demencia<sup>7</sup>.

El diagnóstico de la EA es fundamentalmente clínico, se realiza mediante entrevista clínica detallada al paciente y los convivientes, con el apoyo de test o escalas de valoración mental y funcional, y debe ajustarse a unos criterios estandarizados (DSM IV, CIE 10)<sup>8,9</sup>. El proceso diagnóstico incluye la realización de una exploración física y exploraciones complementarias (analítica y pruebas de neuroimagen).

Las herramientas de valoración cognitiva permiten analizar de forma estructurada las capacidades cognitivas del paciente. Uno de los test más estudiados y utilizados es el Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>\*10</sup>. Es un test breve y validado en español que explora aspectos de la esfera cognitiva como memoria, orientación, lenguaje, atención y habilidades constructivas. Tiene utilidad para evaluar la gravedad y la progresión de la enfermedad, así como para tomar decisiones sobre la necesidad de continuar o no el tratamiento con fármacos o con otras intervenciones. La puntuación máxima es 30<sup>4,12,13</sup>.

Se aconseja acompañar los test realizados al paciente con otros realizados a algún familiar fiable, como el test del informador (TIN breve), que explora mejor la pérdida de funcionalidad y capacidad ejecutiva<sup>6</sup>.

\* Nota: Un test ampliamente utilizado en nuestro medio es el Minixamen cognoscitivo (MEC-35), adaptación realizada por Lobo del MMSE para la población hispanoparlante, cuya puntuación máxima es de 35. Ambos test no pueden ser utilizados indistintamente.

Tabla 1. Gravedad del deterioro cognitivo según la puntuación del MMSE<sup>4</sup>

	Puntos MMSE
Deterioro cognitivo ligero	21 a 26 puntos
Deterioro cognitivo moderado	10 a 20
Deterioro cognitivo moderadamente grave	10 a 14
Deterioro cognitivo grave	menor de 10 puntos

Valorar diferencias culturales e incapacidades

## TRATAMIENTO

El manejo de la EA en la atención primaria debe estar coordinado con la atención especializada y la atención sociosanitaria<sup>2</sup>. Los objetivos del tratamiento son la mejora de la calidad de vida del paciente y del cuidador, el retraso del deterioro cognitivo, la prevención de los trastornos del estado de ánimo y de la con-

ducta, y la prevención y el tratamiento de las complicaciones (caídas, fracturas, úlceras de decúbito, infecciones, reacciones adversas a los medicamentos...) <sup>11</sup>.

Hoy en día no se conoce ningún tratamiento capaz de curar o prevenir la EA.

### Tratamiento no farmacológico

El tratamiento no farmacológico se considera el primer escalón de tratamiento y aunque puede ser complementario al tratamiento farmacológico, en ningún caso puede sustituirlo (ver cuadro sobre intervenciones dirigidas a la mejora y mantenimiento de la función cognitiva, sensorial y ocupacional del paciente)<sup>7</sup>.

No obstante, la evidencia acerca de la eficacia de las intervenciones no farmacológicas es limitada (pocos ensayos clínicos, limitaciones metodológicas), siendo la estimulación cognitiva la que cuenta con un mayor número de estudios<sup>15</sup>. En la práctica el mantenimiento cognitivo y de la actividad física y social, parece que ayuda a mejorar la calidad de vida del paciente y a reducir la carga de su cuidado<sup>16</sup>.

El NICE recomienda ofrecer un programa de estimulación cognitiva global y estructurada (que incluya orientación a la realidad) para los pacientes con demencia leve o moderada, de cualquier tipo, independientemente de si utilizan o no fármacos para la demencia<sup>4</sup>. Se puede consultar en: [http://www.cks.nhs.uk/dementia/management/scenario\\_ongoing\\_management/non\\_drug\\_supportive\\_measures](http://www.cks.nhs.uk/dementia/management/scenario_ongoing_management/non_drug_supportive_measures)

#### Intervenciones dirigidas a la mejora y mantenimiento de la función cognitiva, sensorial y ocupacional del paciente (adaptado de 7)

**Intervenciones sobre el entorno:** favorecer la orientación temporal manteniendo una rutina; adaptación cognitiva del domicilio señalizando habitaciones; favorecer un ambiente agradable evitando el exceso de muebles, reducción de ruidos; medidas de seguridad para evitar caídas, evitar ocultar objetos, prevenir el riesgo de extravío del paciente.

**Intervenciones sobre el enfermo:** intervenciones cognitivas dirigidas a estimular las capacidades mentales, disminuir la desorientación y mejorar el rendimiento cognitivo y funcional del paciente: terapia de orientación a la realidad, reactivar el pasado personal del paciente, estimulación de la memoria y estimulación cognitiva múltiple, musicoterapia, estimulación física y realización de actividades.

**Intervenciones sobre la familia y el cuidador:** apoyo emocional al cuidador y familia, información sobre la enfermedad, desarrollo de habilidades frente a los problemas derivados del cuidado: técnicas de relajación...

### Tratamiento farmacológico de los síntomas cognitivos

El tratamiento farmacológico para los síntomas cognitivos de la demencia se inicia por un especialista, y debe ser supervisado por el médico de atención primaria, idealmente con un protocolo de atención compartida<sup>2</sup>.

#### • Inhibidores de la acetilcolinesterasa (ACH)

Se piensa que la disminución en la cognición está asociada a la disminución de las neuronas colinérgicas y de los niveles de acetilcolina en el cerebro (hipótesis colinérgica). El donepezilo, la rivastigmina y la galantamina son inhibidores de la ACH. Inhiben la colinesterasa impidiendo que se fraccione la molécula de acetilcolina, con lo que aumentan el nivel y la duración de acción de este neurotransmisor en el cerebro. Se han aprobado para el tratamiento sintomático de la EA leve a moderadamente grave.

Los inhibidores de la ACH producen mejoras modestas en el estado global, la función cognitiva y las AVD en pacientes con EA de leve a moderadamente grave. Sin embargo, las evidencias a largo plazo en resultados orientados al paciente como calidad de vida o retraso en la institucionalización son limitadas y poco concluyentes<sup>4,15</sup>. Aunque con una incidencia diferente, todos ellos comparten efectos adversos que es necesario tener en cuenta al instaurar el tratamiento. En algunos casos desaparecen o se minimizan con el incremento gradual de la dosis, en otros dan lugar al abandono del tratamiento (alteraciones de la marcha, síntomas parkinsonianos) o es necesario tratarlos (domperidona para las náuseas y vómitos), ya que son dosis dependientes<sup>7</sup>.

El NICE recomienda utilizar los inhibidores de la ACH como opción de tratamiento sólo en pacientes con EA moderadamente grave (MMSE entre 10 y 20 puntos), teniendo en cuen-

ta la opinión de los cuidadores en cuanto a las condiciones de base de los pacientes. También recomienda que los pacientes sean reevaluados cada seis meses con el MMSE y realizando una evaluación de los aspectos globales, funcionales y de comportamiento. Sólo recomienda mantener el tratamiento si el MMSE permanece por encima de 10 puntos y las condiciones globales, funcionales y de comportamiento del paciente permanecen en un nivel que se considere que merece la pena continuar con el tratamiento. Por último, y teniendo en cuenta su perfil similar de eficacia y de efectos adversos, recomienda utilizar el fármaco de menor coste<sup>4</sup>.

No se conoce por qué unos pacientes responden mejor que otros o la posible utilidad de cambiar de un inhibidor de la ACH a otro. En general el cambio estaría indicado cuando se producen efectos adversos. No existe razón para combinar dos o más inhibidores de la ACH<sup>17</sup>.

#### • Memantina

La memantina es un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) del glutamato. Tiene la indicación aprobada para la EA moderada a grave.

Ha mostrado que puede ser ligeramente más eficaz que placebo, mejorando las escalas de función cognitiva y de función global. En cuanto a la mejora de las AVD, se ha mostrado ligeramente más eficaz que placebo en pacientes con EA moderada a grave, pero no en pacientes con EA leve a moderada. A pesar de que los resultados son estadísticamente significativos, el tamaño del efecto es pequeño y en el mejor de los casos tiene una relevancia clínica incierta<sup>14</sup>.

El NICE no recomienda el uso de memantina en pacientes con EA moderadamente grave o grave. Otros autores la

recomiendan como alternativa para pacientes que no toleran los inhibidores de la ACH<sup>16</sup>.

#### • Otros tratamientos

No está justificada la prescripción de estatinas, terapia hormonal sustitutiva, vitamina E o AINE como preventivos<sup>2</sup>.

#### Aspectos prácticos

Normalmente, la prescripción inicial de los fármacos para la EA la realiza un especialista. Después de una fase de titulación, que varía habitualmente entre 4 y 12 semanas, es el médico de atención primaria quien continúa prescribiendo la

medicación y el encargado de supervisar el cumplimiento, así como quien detecta los posibles efectos adversos, signos de intolerancia, de toxicidad o posibles interacciones y reevalúa la necesidad de continuar con el tratamiento.

El coste del tratamiento, sea con los inhibidores de la ACH o con la memantina, es muy alto. Debido a su modesta eficacia, su balance coste-beneficio resulta incierto. Esto hace que se deban seleccionar cuidadosamente los pacientes a los que se ha de administrar el tratamiento.

En la Tabla 2 se resumen las características más importantes de estos fármacos.

Tabla 2. **Fármacos para la enfermedad de Alzheimer**<sup>2,18</sup>

	Donepezilo	Galantamina	Rivastigmina	Memantina
Marca comercial	Aricept® (comprimidos y comprimidos bucodispersables)	Reminyl® (cápsulas y solución)	Exelon®, Prometax® (cápsulas, solución y parches)	Axura®, Ebixa® (gotas y comprimidos)
Dosis inicial (oral mantener al menos 1 mes)	5 mg/24 h	4 mg/12 h (lib normal) 8 mg/24 h (retard)	1,5 mg/12 h Parche: 4,6 mg/24 h	5 mg/24 h
Dosis de mantenimiento	5-10 mg/24 h	8-12 mg/12h (lib normal) 16-24 mg/día (lib retard)	12 mg/día Parche: 9,5 mg/24 h	20 mg/24 h ó 10 mg/12 h
Efectos adversos	Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, calambres musculares, mareo, fatiga, dolor de cabeza, insomnio (menos con rivastigmina), síncope, agitación. Poco frecuentes: convulsiones, incontinencia urinaria, broncoespasmo, bradicardia, bloqueo cardiaco, bradiarritmias.			Frecuentes: agitación, alucinaciones, vértigo, dolor de cabeza, confusión, fatiga, estreñimiento somnolencia. Poco frecuentes: ansiedad, vómitos.
Precauciones	Pacientes con trastornos de conducción cardiaca como bradicardia o con historia de caídas o síncope. Asma, EPOC, úlcera gastroduodenal.			Epilepsia, IAM reciente, IC NYHA III/IV.
Interacciones	Fármacos con efectos anticolinérgicos o colinérgicos.			L-dopa, agonistas dopaminérgicos, anticolinérgicos, baclofeno.
	Ketoconazol, itraconazol, ISRS, fenitoína, rifampicina, fenobarbital, dexametasona, carbamazepina, alcohol.	Ketoconazol, eritromicina, ritonavir, quinidina, ISRS, amitriptilina.	No tiene metabolismo hepático por lo que tiene menor probabilidad de interacciones.	
Contraindicaciones		IR o IH grave	IR o IH grave	
Observaciones	Administrar por la noche, inmediatamente antes de acostarse. Las dosis no se modifican en IR e IH.	Administrar con alimentos. En IR e IH dosis máxima de 16 mg/día. Precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares.	Administrar con alimentos. Ajustar dosis en IR e IH. Más náuseas y vómitos que el resto de anticolinesterásicos y quizá menos calambres musculares. Se han descrito errores de medicación por olvido en la retirada del parche.	No se recomienda en IH grave. En IR moderada o grave ajustar dosis.

## Tratamiento farmacológico de los síntomas no cognitivos (psicológicos/psiquiátricos y de comportamiento)

Los cambios de comportamiento y de humor suponen el aspecto más difícil de manejar tanto para los pacientes como para los cuidadores. Afectan hasta al 90% de los pacientes con EA<sup>12</sup>. Los síntomas pueden incluir apatía, agitación, agresión verbal y física, síntomas psicóticos y pueden variar desde molestos o perturbadores hasta amenazantes y peligrosos. Si los síntomas aparecen repentinamente o de forma aguda, se deben descartar causas médicas como dolor, infección, estreñimiento o una causa farmacológica.

En las personas que están gravemente agitadas o suponen un riesgo inmediato para ellas mismas o para los cuidadores, se puede utilizar un antipsicótico. No hay evidencias claras en cuanto a diferencias en la eficacia de los distintos antipsicóticos. La eficacia de haloperidol es modestamente superior a placebo en síntomas como la agresividad, pero no en la reducción de la agitación. La olanzapina y la risperidona también se han mostrado eficaces en la reducción de la agresividad y los síntomas psicóticos<sup>14</sup>. La risperidona es el único

antipsicótico atípico que tiene la indicación aprobada en EA<sup>18</sup>.

En pacientes con demencia, los antipsicóticos se han asociado con efectos adversos cerebrovasculares graves y muerte. Las Agencias del medicamento (España, Europa, EEUU) han emitido alertas sobre la asociación de los antipsicóticos típicos y atípicos y el incremento de muertes en pacientes ancianos con demencia<sup>19</sup>.

La duración del tratamiento debe ser lo más corta posible y es imprescindible valorar en cada visita la necesidad de continuar el tratamiento con antipsicóticos<sup>2,3,17,19</sup>.

Para el tratamiento agudo de la agitación extrema o agresión se puede considerar el uso de fármacos a corto plazo (no más de una semana), con el objetivo de calmar y reducir el riesgo de agresión y agitación (no sedar). El fármaco de elección es lorazepam 0,5 mg a 4 mg al día o haloperidol oral 0,5 mg a 4 mg al día, evitando el uso a largo plazo, las dosis altas y la combinación de fármacos<sup>2</sup>.

### • Depresión y ansiedad

La depresión puede afectar hasta al 50% de los pacientes con EA. La apatía es más frecuente y a veces se confunde con una verdadera depresión<sup>12,17</sup>.

Se puede usar un antidepresivo, siendo de elección los ISRS, ya que los antidepresivos tricíclicos tienen efectos anticolinérgicos que pueden empeorar los problemas cognitivos<sup>2,3</sup>.

La ansiedad no se suele presentar de forma aislada, sino asociada a cuadros depresivos y de agitación, por lo que puede ser tratada con antidepresivos o antipsicóticos, seleccionando de entre ellos los de perfil sedante<sup>7</sup>.

### • Trastornos del sueño

El insomnio debe tratarse inicialmente con medidas no farmacológicas (higiene del sueño). Si éstas fallan se pueden usar fármacos, aunque la evidencia de su utilización en demencia es muy limitada<sup>7</sup>. Las benzodiazepinas se deben utilizar durante poco tiempo. Pueden aumentar el riesgo de caídas, causar confusión, empeorar la pérdida de memoria y a veces producen desinhibición paradójica<sup>12</sup>. Preferiblemente se elegirán benzodiazepinas de vida media corta o

intermedia (lorazepam, lormetazepam)<sup>7</sup>. Determinados anti-depresivos con acción sedante, como trazodona, amitriptilina, doxepina o mirtazapina han mostrado ser eficaces sólo en el caso del insomnio asociado a depresión.

## CONCLUSIONES

No hay ningún tratamiento preventivo de la demencia, ni que disminuya la progresión de la enfermedad.

El deterioro cognitivo ligero no se debe tratar con fármacos.

Las medidas no farmacológicas son el primer escalón del tratamiento de la EA y deben mantenerse aun en el caso de que se indique un tratamiento farmacológico, que nunca debe sustituir a aquéllas.

El tratamiento farmacológico de la EA tiene una utilidad y eficacia muy limitada.

Se debe considerar la interrupción del tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa cuando no hay beneficio.

Para algunos síntomas no cognitivos pueden ser útiles los antipsicóticos pero deben valorarse sus posibles efectos adversos.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fundación Alzheimer España. Disponible en: <http://www.fundacion-alzheimeresp.org/>
2. Dementia Clinical topic. CKS 2010. Disponible en: <http://www.cks.nhs.uk/dementia>
3. Burns A, Iliffe S. Alzheimer's disease. *BMJ*. 2009;338:b158.
4. Alzheimer's disease - donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine. NICE guidance. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/TA111>
5. Ellison JM. A 60-year-old woman with mild memory impairment: review of mild cognitive impairment. *JAMA*. 2008;300(13):1566-1574.
6. Tapias E, de Hoyos MC, García de Blas F. Demencia. *AMF*. 2006;2(7):385-395
7. Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de atención primaria del Servicio Madrileño de Salud. Demencias: abordaje terapéutico desde atención primaria. *Notas farmacoterapéuticas*. 2008;15(2):3-8.
8. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Demencias desde la Atención Primaria. Barcelona: semFYC; 2005.
9. Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care (NICE/SCIE,2006). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg42>
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with dementia. Edinburgh: SIGN;2006 (SIGN publication nº 86).
11. Llop Rius R. Tractament de la malaltia d'Alzheimer. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2010;22(3):13-18.
12. Guideline for Alzheimer's disease management. California Workgroup on guidelines for Alzheimer's disease management. Final report 2008.
13. Guía clínica fisterra. Demencia tipo Alzheimer. Disponible en: <http://www.fisterra.com/fisterra/guias.asp?idGuia=28>
14. Warner J, Butler R, Gupta S. Dementia. *Clinical Evidence*. 2010; 04:1001.
15. The treatment of dementia. *MeRec bulletin*. 2007;18:1-7.
16. Crouch AM. Treating dementia. *Australian Prescriber*. 2009;32(1):9-12
17. Lleó A. Current therapeutic options for Alzheimer's disease. *Current Genomics*. 2007;8:550-558.
18. Ficha técnica donepezilo, rivastigmina, galantamina, risperidona. En: <https://sinaem4.agedmed.es/consaem/fichasTecnicas.do?me todo=detalleForm&version=new>
19. Nota informativa antipsicóticos clásicos y aumento de mortalidad en pacientes ancianos con demencia. Ref:2008/19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Fecha de revisión bibliográfica: mayo 2010

Nuestro agradecimiento a la Dra. Ana Gorroñogoitia Iturbe, Médica de Familia. Coordinadora de la Unidad docente de MF y C de la Unidad de Investigación de Bizkaia, por sus aportaciones con respecto a las herramientas para la valoración cognitiva.

Se recuerda la importancia de notificar los efectos adversos a la Unidad de Farmacovigilancia  
Teléfono 94 400 7070 · Fax 94 400 7103 · correo-e: [farmacovigilancia@osakidetza.net](mailto:farmacovigilancia@osakidetza.net)

Se han recibido últimamente numerosas peticiones de personas que prefieren dejar de recibir en formato papel tanto el INFAC, como la ficha Nuevo Medicamento a Examen, por tenerlas disponibles en la web. Si alguien prefiere no recibir estas publicaciones en papel puede mandar un correo electrónico a la siguiente dirección: [cevime4-san@ej-gv.es](mailto:cevime4-san@ej-gv.es)

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpurua, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Sergio Barrondo, Arrate Bengoa, Arritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Itxasne Gabilondo, Leire Gil, Ana Isabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M<sup>o</sup> José López, Javier Martínez, Amaia Mendizabal, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.



OSASUN ETA KONTSUMO SAILA  
DEPARTAMENTO DE SANIDAD  
Y CONSUMO

Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

ISSN: 1575054-X · D.L.: BI-587-99