

20 Tratamiento de la demencia

Rodrigo Pardo

La clasificación internacional de enfermedades (CIE- 10a. revisión de la Organización Mundial de la Salud) define la demencia como “un síndrome secundario a enfermedad cerebral, de naturaleza crónica y progresiva, en el cual hay una alteración de múltiples funciones corticales superiores”. Estas alteraciones cognoscitivas (de memoria, orientación, aprendizaje, pensamiento, etc.) se acompañan frecuentemente de un deterioro en el control emocional, el comportamiento social o la motivación. En los últimos años, la investigación sobre el tratamiento de la demencia ha recibido un fuerte impulso, en la medida en que surgen modelos explicativos de los procesos patológicos que producen los diferentes cuadros clínicos. Sin embargo, el concepto de demencia supone una dolencia progresiva, irreversible e incurable en la gran mayoría de los casos.

Las dos causas más comunes de demencia son la enfermedad de Alzheimer (EA) y la enfermedad cerebro vascular, un grupo heterogéneo conocido previamente como demencia vascular y más recientemente como cambios cognoscitivos asociados a enfermedad cerebro vascular. La asociación entre estas dos formas es frecuente y hoy se discuten los mecanismos comunes que permiten explicar su presencia simultánea, como su interdependencia en algunos casos.

La EA es la causa más frecuente de demencia. Es una enfermedad primaria degenerativa del cerebro de causa desconocida. Se caracteriza por un inicio insidioso en etapa tardía de la vida, su instalación gradual en un período de varios años y cambios histopatológicos bien definidos. Su curso clínico se acompaña de discapacidad creciente y pérdida de la autonomía. El compromiso funcional que define la enfermedad, es consecuencia tanto del deterioro cognoscitivo, como de las alteraciones del comportamiento y psicológicas que hacen parte de su cuadro.

Históricamente, el concepto de demencia estuvo ligado en la década de los años cincuenta a la arteriosclerosis y ello explica que los medicamentos disponibles ofrecían mejorar la circulación, bien a través de modificar las propiedades reológicas de la sangre, bien al actuar sobre el grado de constricción – dilatación de las arterias. Muy rápidamente éstos cederían su lugar a los factores neurotrópicos o neuroprotectores y más recientemente a los promotores de la transmisión colinérgica o la modulación de los receptores del glutamato, a los secuestradores de radicales libres y antioxidantes o a los antiinflamatorios. Como se ve, existe una amplia gama de opciones que depende del mecanismo que se invoque y se considere fundamental en la explicación de la patología.

Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

En los últimos veinte años asistimos a un desarrollo sin precedentes en la investigación de la EA, sus mecanismos fisiopatológicos, su adecuada caracterización

clínica y patológica y el diseño de modelos animales. Ello ha impulsado un importante avance en la oferta farmacológica y no farmacológica disponible para su tratamiento. Sin embargo, persisten algunas dificultades que deben tenerse en cuenta cuando se discuten las estrategias terapéuticas.

Un primer problema es su diagnóstico correcto y oportuno. La observación sistemática y el estudio de cohortes de sujetos sanos y enfermos han permitido construir criterios clínicos de diagnóstico (NINCDS-ADRDA, DSM IV, CIE 10) que alcanzan una aceptable sensibilidad y especificidad en centros de referencia. Sin embargo, el diagnóstico definitivo es histopatológico y no se dispone de marcadores biológicos o imagenológicos suficientemente útiles. Las manifestaciones iniciales de la enfermedad se confunden con el proceso normal de envejecimiento y sus consecuencias sobre la función intelectual, lo que impide una identificación temprana en un buen número de casos. La EA es heterogénea en su expresión clínica, adquiere diferentes perfiles y comparte algunos síntomas con otras enfermedades demenciales y en etapas iniciales con la depresión. En los últimos años se han propuesto criterios específicos para el diagnóstico de otras demencias, como la enfermedad por cuerpos de Lewy, las demencias frontotemporales y las demencias secundarias a procesos infecciosos o vasculares que buscan mejorar la precisión diagnóstica, conformando grupos más homogéneos y evitando errores de clasificación.

Por otra parte, la velocidad con la que se produce el declinar cognoscitivo en pacientes ya identificados en etapas tempranas resulta frecuentemente impredecible y modifica en forma importante los juicios sobre la utilidad y eficacia de los tratamientos en uso.

Un segundo problema radica en el diseño de los estudios. Diversos tratamientos para la EA se han probado utilizando diseños heterogéneos a través del tiempo, con métodos variables de selección de pacientes y exigentes criterios de inclusión que limitan la validez externa de los resultados. Se informa una variedad de medidas de eficacia que dependen de la meta terapéutica: obtener efectos en la esfera cognoscitiva, en la funcionalidad o el comportamiento o evaluar los cambios en el curso de la enfermedad. Por ello, no extraña encontrar una amplia variedad de medidas de desenlace en los estudios que no facilitan la comprensión de los resultados. Un buen número de estudios que examinan eficacia y seguridad en EA han utilizado marcadores como tasas de mortalidad, de progresión, cambios del estado de la enfermedad e institucionalización. Sin embargo, estos desenlaces pueden estar influenciados o confundidos por variables diferentes como la relación con el cuidador, el estado socioeconómico, la presencia de redes de apoyo y la comorbilidad y en consecuencia los resultados deben ajustarse por estas variables. Las agencias internacionales de regulación de medicamentos han propuesto utilizar medidas de resultado reproducibles, estandarizadas y plausibles. Se exige que los medicamentos demuestren efectos sobre las manifestaciones de la demencia, referidos a la esfera cognoscitiva, el desempeño funcional y una evaluación global de la respuesta clínica.

Existe una multiplicidad de escalas de medición dirigidas a examinar estos efectos, algunas suficientemente validadas y reconocidas, pero no siempre utilizadas, dando paso a otras modificadas y no reproducibles.

Independientemente del mecanismo propuesto, los medicamentos en uso buscan enlentecer o detener la pérdida de memoria y de la función cognoscitiva y mantener la independencia funcional. Estos objetivos terapéuticos están lejos de

lograr una modificación en la aparición de los marcadores histopatológicos de la enfermedad.

Un último problema lo constituyen los diferentes modelos explicativos de enfermedad, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y las estrategias de intervención. A pesar del formidable progreso en la comprensión molecular de la EA, de la identificación de los genes responsables de la expresión de proteínas implicadas en las lesiones que se identifican en el tejido cerebral y de la disponibilidad de modelos animales transgénicos, no todo parece claro y de allí la diversidad de medicamentos con mecanismos diferentes de acción cuyo uso se promueve.

Hechas las anteriores consideraciones, cabe mencionar que en la actualidad las opciones de tratamiento para la EA son fundamentalmente sintomáticas, logrando remisiones temporales en el declinar cognoscitivo o en el mejoramiento de síntomas disruptivos comportamentales y psicológicos. En la medida en que avanza el conocimiento, hay una tendencia hacia el diseño de medicamentos capaces de modificar la enfermedad. La modificación de la enfermedad, es una opción probable y su importancia se desprende del hecho de que un retardo en la progresión de la enfermedad por cinco años, disminuiría a la mitad su prevalencia. La meta debe ser el diseño de tratamientos preventivos.

En la actualidad existen varias estrategias de tratamiento, que pueden clasificarse tanto por el mecanismo hipotético de acción, como por el tipo de intervención.

Prevención

Gran parte de la investigación sobre EA se enfoca sobre la cascada amiloidea, que sostiene que el beta amiloide 42, un derivado proteolítico de la proteína precursora (APP) desempeña un papel crítico en todos los casos de EA. Este tipo de amiloide forma agregados que, se cree, inician la cascada patológica que lleva a los cambios clínicos y patológicos. Algunas estrategias preventivas se dirigen hacia las etapas tempranas de la cascada biológica en la EA. Dentro de éstas, se incluye el uso de compuestos que inhiben la producción de beta amiloide reduciendo la actividad de las enzimas, incluyendo la beta y gama secretasas que rompen el beta amiloide a partir de (APP) o utilizando inhibidores de la agregación del beta amiloide o de su transformación fibrilar, responsable de la formación de placas seniles.

Se dispone de compuestos capaces de inhibir la gama pero no la beta secretasa. En la actualidad se adelantan estudios fase II con estos compuestos y se esperan sus resultados, mientras se examinan los efectos adversos o tóxicos de afectar esta secretasa. La manipulación genética directa utilizando la transferencia terapéutica de genes es aún teórica. Sin embargo, sus prerequisites técnicos se vienen desarrollando a gran velocidad. El reemplazo de neurotransmisores o de factores de crecimiento puede lograrse mediante la introducción de un transgene en un vector viral que se inocula en el organismo en las células germinales o progenitoras.

Se encuentran en desarrollo estrategias para bloquear la agregación del amiloide que han demostrado ser eficaces *in vivo* en modelos animales. Algunos compuestos avanzan hacia fase II de experimentación. Lo propio ocurre con el zinc como agente quelante y el clioquinol, antibiótico que disminuye *in vivo* la carga amiloide. Una aproximación adicional es el uso de vacunas que han demostrado en modelos animales inhibir la formación de beta amiloide y sus consecuencias histológicas. Esta

estrategia, recibida inicialmente con gran entusiasmo, no ha logrado traducirse en una opción terapéutica en humanos, al no lograr aún controlar los efectos inflamatorios de la inmunización con la consecuente de encefalitis letal.

Sustancias que detienen el progreso de la enfermedad

El mecanismo fisiopatológico que fundamenta su uso es la reacción inflamatoria que sucede al depósito de amiloide: activación de la microglia, astrocitosis reactiva y una respuesta inflamatoria difusa. El efecto de esta reacción se ve aumentado por la generación excesiva de radicales libres y los cambios por peroxidación consiguientes. Las opciones posibles serían el empleo de antiinflamatorios, el uso de antioxidantes y secuestradores de radicales libres y los neuroprotectores. Más de veinte estudios epidemiológicos sugieren que las personas que consumen antiinflamatorios tienen un riesgo menor de desarrollar EA. Los efectos adversos y nocivos del uso crónico de los antiinflamatorios tradicionales son bien conocidos por lo que el interés se ha derivado al uso de nuevos agentes como la prednisolona, la hidroxiquina, la colchicina y los inhibidores de Cox-2.

Sin embargo, la evidencia disponible en apoyo de su uso terapéutico es pobre: para el ibuprofeno (última revisión sistemática, febrero de 2003) no se identificó ningún estudio aleatorio controlado con placebo, doble ciego, completo. Se adelanta un estudio que examina el uso del ibuprofeno para las alteraciones de la memoria asociadas al envejecer, cuyos datos no están disponibles. Así mismo, hay estudios en desarrollo que miden el efecto de los AINES (rofecoxib, naproxeno, ibuprofeno) sobre el beta amiloide del líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con alteraciones cognitivas.

No es muy diferente el caso de la indometacina (última revisión sistemática, febrero de 2002): se dispone tan sólo de un estudio que no detectó diferencia estadísticamente significativa entre el grupo bajo tratamiento con indometacina y el grupo con placebo para pruebas individuales (MMSE, ADAS), la prueba de denominación de Boston o la prueba de Token. La tasa de abandonos fue más alta en el grupo de tratamiento, así como los efectos adversos. En la actualidad, no se recomienda el empleo de estos compuestos en el tratamiento de los pacientes con EA. Los resultados preliminares con prednisolona no ofrecen evidencia de una disminución en el declinar cognoscitivo, mientras que los efectos adversos limitan su uso. No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de estatinas para reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, una serie de datos biológicos, epidemiológicos y de estudios clínicos limitados, no aleatorios, sugieren que la disminución del colesterol sérico puede retardar la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer.

Dentro de los secuestradores de radicales libres, se encuentran las vitaminas A, C, y E, los estrógenos y la *Gingko biloba*, mientras que dentro de los antioxidantes propiamente dichos se incluyen la selegilina y el tenilsetam. Estos medicamentos tienen en general un sinnúmero de propiedades y no actúan específicamente como antioxidantes.

Para la vitamina E (última revisión sistemática agosto de 2000) se dispone sólo de un estudio de buena calidad (Sano 1997). El resultado principal en este estudio con 341 pacientes fue el tiempo hasta la muerte, la institucionalización, la pérdida de dos

de tres actividades básicas de la vida diaria o la demencia severa. La evidencia es insuficiente por cuanto los resultados son de difícil interpretación. Un hallazgo llamativo fue el aumento de caídas en pacientes que tomaron vitamina E. La *Ginkgo biloba* (última revisión sistemática agosto de 2002) parece ser un compuesto seguro sin exceso de efectos secundarios cuando se compara con el placebo. La mayoría de los estudios iniciales utilizaron métodos no satisfactorios, eran estudios pequeños, y no puede excluirse un sesgo de publicación. Hay una evidencia prometedora de mejoría en la función cognoscitiva con el *Ginkgo*. Sin embargo, los tres estudios modernos muestran resultados no consistentes. En cuanto a la terapia de reemplazo hormonal para la alteración cognoscitiva en la mujer posmenopáusica (última revisión sistemática febrero de 2002), existe muy poca evidencia en relación con su efecto sobre la función cognoscitiva en mujeres sanas. Se ha visto algún efecto sobre funciones de memoria verbal (evocación inmediata), sobre las pruebas de razonamiento abstracto y sobre las pruebas de velocidad y precisión en mujeres con menopausia quirúrgica, relativamente jóvenes, a quienes se ha administrado inyecciones intramusculares en bolo de E2 cada mes durante tres meses. Aún se desconoce si algunos factores como la edad, el tipo de menopausia, el tipo de tratamiento, la vía de administración, la dosis y la duración pueden alterar el efecto sobre la memoria de manera clínicamente importante. Existen estudios en curso, cuyos resultados se esperan para el 2010.

A pesar de los resultados iniciales prometedores, no se ha demostrado ningún beneficio de la selegilina en demencia (última revisión sistemática octubre de 2002. 17 estudios). Aun cuando su perfil de efectos adversos es aceptable, no hay evidencia de un beneficio clínico significativo en los pacientes. Ello es verdad sin importar el resultado evaluado, es decir aspectos cognoscitivos, estado emocional, actividades funcionales o medidas generales, tanto a cercano como a largo plazo. Por lo tanto, no parece justificado su uso en pacientes con EA. Dentro de los neuroprotectores, las sustancias con mayor estudio son los estrógenos, que exhiben una multiplicidad de acciones (antioxidantes, antiamiloides, antiinflamatorias) además de promover el crecimiento y la sobrevivencia de las neuronas colinérgicas. Como se ha mencionado, los resultados de los estudios no permiten extraer conclusiones definitivas, por lo que su uso rutinario no puede recomendarse.

Otro grupo de sustancias bien conocidas son los nootrópicos, con larga historia de uso en la demencia. Entre ellos debe mencionarse el piracetam (última revisión febrero de 2001). La mayoría de los estudios realizados con esta sustancia fueron diseños cruzados y no se dispone de los datos de las primeras fases. El único desenlace para el cual hay un volumen significativo de evidencia de los datos agrupados es la impresión global de cambio. La evidencia sobre los aspectos cognoscitivos y otras medidas no es conclusiva. La información disponible no permite recomendar el uso del piracetam para el tratamiento de la demencia. Otro medicamento de este grupo es la hydergina (última revisión marzo de 2000). La evaluación de eficacia se apoya en 19 estudios que aportaron datos suficientes para análisis. La hydergina parece tener efectos significativos de tratamiento cuando se evalúa mediante escalas globales o escalas de calificación integrales, en pacientes no clasificados con alteraciones cognoscitivas. El limitado número de estudios disponibles limita la capacidad de conducir análisis de subgrupos. La mayoría de los estudios aleatorios, doble ciego, controlados con placebo e hidergina, se llevaron a cabo y se publicaron antes de la construcción de estándares de diagnóstico aprobados por consenso en

1984, por lo que los criterios de diagnóstico eran menos específicos. Por ello, la eficacia de la hidergina en el tratamiento de la demencia permanece incierta.

Tratamiento sintomático

En la EA se comprometen varios sistemas de neurotransmisores, en especial acetilcolina, glutamato y serotonina. Restaurar la eficacia de la transmisión con estos compuestos es hoy en día uno de los ejes más importante de tratamiento. El sistema colinérgico ha recibido especial atención. La reducción de la acetilcolina se asocia con pérdida neuronal presináptica, sugiriendo que los defectos neuroquímicos son fundamentalmente un reflejo de la pérdida neuronal. Las estrategias terapéuticas dirigidas a incrementar la acetilcolina disponible incluyen el uso de precursores o liberadores de acetilcolina, agonistas e inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Los estudios con precursores, liberadores y agonistas del receptor no han permitido obtener resultados concluyentes sobre la eficacia de estos compuestos. El más atractivo de ellos es la xanomelina, un agonista selectivo de los receptores M1 y M4 y el primero en mostrar un efecto modesto pero significativo, tanto en los aspectos cognoscitivos como comportamentales. Su utilización clínica no ha sido posible debido a los efectos adversos inaceptables por lo que se investigan formas de aplicación transdérmica que mejoren su tolerabilidad.

Los mejores medicamentos hoy en uso son los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Estas drogas han demostrado eficacia consistente y han obtenido aprobación para su uso por parte de las agencias reguladoras. La tacrina fue el primer compuesto en utilizarse y abrió el camino a los nuevos inhibidores. La tacrina, un inhibidor reversible tanto de la acetil como de la butirilcolinesterasa demostró eficacia cuando se administró en dosis altas con base en las mediciones del ADAScog y del MMSE. Sin embargo, debido a su toxicidad hepática fue retirada del uso clínico. Otros tres compuestos han demostrado un efecto moderado sobre los aspectos cognoscitivos y se encuentran disponibles en el mercado: el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina. Se consideran al presente los medicamentos de elección en los estados leves a moderados de enfermedad y se cuenta en la actualidad con una buena experiencia clínica en su empleo. Su eficacia es muy similar, diferenciándose en la intensidad de los efectos secundarios que producen y en su forma de administración. Estos medicamentos han sido probados con diseños más uniformes y con medidas de resultado generalmente aceptadas. Si bien su indicación precisa recae sobre los aspectos cognoscitivos de la enfermedad, se ha visto cómo logran atenuar los aspectos disruptivos del comportamiento.

Los estudios con donepezilo (última revisión agosto 30 de 2002, incluye ocho estudios, 2.664 participantes) tuvieron una duración de 12, 24 o 52 semanas en pacientes seleccionados. Los resultados disponibles incluyen la función cognoscitiva y el estado clínico global. No se dispone de datos de resultados en varios dominios importantes.

En los aspectos cognoscitivos, hay una mejoría estadísticamente significativa para las dosis de 5 y 10 mg/día de donepezilo a las 24 semanas cuando se compara con placebo y para 10 mg/día cuando se compara con placebo a las 52 semanas. Los resultados de tres estudios muestran alguna mejoría en el estado clínico global (evaluado por un clínico independiente) en los pacientes tratados con 5 y 10 mg/día de

donepezilo comparado con placebo a las 12 y 24 semanas. La evaluación de los pacientes sobre su calidad de vida no mostró beneficios del donepezilo sobre el placebo. Hubo significativamente más abandonos antes de terminar el tratamiento en el grupo de 10 mg/día (pero no en el de 5 mg/día) frente al placebo lo que pudo conducir a una sobreestimación de los beneficios con 10 mg/día. Se registraron más incidentes de náusea, vómito, diarrea y anorexia en el grupo de 10 mg/día frente al de 5 mg/día y placebo, pero muy pocos pacientes abandonaron el estudio como consecuencia directa de la intervención.

En pacientes seleccionados, con EA leve a moderada, tratados por períodos de 12, 24 o 52 semanas, el donepezilo produjo mejorías leves en la función cognoscitiva y los clínicos calificaron de manera más positiva el estado clínico global. No se registró mejoría en la calidad de vida calificada por el paciente y faltan datos de varios resultados importantes.

El uso de rivastigmina en dosis altas demostró beneficios estadísticamente significativos en varios resultados (última revisión agosto de 2000, 7 estudios, más de 3.370 participantes). Dosis de seis a 12 mg/día se asociaron con una mejoría de 2.1 en la función cognoscitiva en el puntaje del ADAS-Cog frente al placebo y de 2.2 en las actividades de la vida diaria evaluadas por la escala de deterioro progresivo a las 26 semanas.

En dosis más bajas (4 mg/día o menos), las diferencias mantienen la misma tendencia, pero tan sólo fueron significativas para la función cognoscitiva. Hubo un número significativamente mayor de efectos adversos entre los pacientes que tomaban altas dosis de rivastigmina, que entre quienes tomaban placebo. La evidencia sugiere que los efectos adversos pueden ser menos comunes, con dosis más pequeñas y frecuentes. La rivastigmina parece ser beneficiosa para las personas con EA leve a moderada. En comparación con el placebo, se observó mejoría en la función cognoscitiva, las actividades de la vida diaria y la severidad de la demencia, con dosis entre 6 y 12 mg/día. Los efectos adversos fueron consistentes con las acciones colinérgicas del medicamento.

La droga de más reciente introducción es la galantamina (última revisión mayo de 2002, siete estudios). Los pacientes estudiados con galantamina eran pacientes ambulatorios en estados leves a moderados. No se han probado los efectos de la galantamina en personas con enfermedad más severa. Se demuestran de manera consistente efectos positivos de la galantamina en estudios de tres, cinco y seis meses de duración. Aun cuando no se encuentra un efecto dosis respuesta estadísticamente significativo, los beneficios se asocian con dosis por encima de 8 mg/día. Hay evidencia de eficacia para la galantamina en escalas globales, pruebas cognoscitivas, evaluación de las actividades de la vida diaria y comportamiento. La magnitud de los efectos cognoscitivos y su perfil de seguridad, son similares a las de otros inhibidores de las colinesterasas como el donepezilo, la rivastigmina y la tacrina. De acuerdo con la información disponible, sería recomendable iniciar con dosis de 16 mg/día. El uso a largo plazo de la galantamina no se ha evaluado en forma controlada.

El beta amiloide afecta la homeostasis del calcio en las neuronas corticales humanas. La estimulación aumentada de los receptores ionotrópicos del glutamato conduce a una entrada excesiva de calcio, así como a la liberación de calcio intracelular, desencadenando la cascada excitotóxica que termina con el daño tisular. En este eje de intervención, las estrategias van dirigidas a reducir la síntesis y libera-

ción del glutamato, aumentar la recaptación del glutamato y desactivar los efectos intracelulares secundarios. Un bloqueo completo de la transmisión glutamatérgica, por otra parte, tiene efectos adversos en la corteza cerebral. El medicamento más utilizado en este modelo es la memantina, un antagonista no competitivo del receptor NMDA. La memantina (última revisión noviembre de 2002, ocho estudios clínicos, seis adecuados para análisis) es una droga segura y puede ser útil para el tratamiento de la EA, la demencia vascular y las formas mixtas en todos los grados de severidad. Los estudios inicialmente disponibles fueron pequeños y cortos, lo que dificultó medir su real eficacia. Hay posiblemente un beneficio sobre la función cognoscitiva en las mediciones globales y una mejoría temprana en el comportamiento en personas con demencia. Un estudio reciente (Reisberg 2003) mostró beneficios de la memantina frente al placebo utilizando como medidas de resultado el CIBIC plus, las actividades funcionales de la vida diaria y las escalas de compromiso severo y no se asoció con efectos adversos importantes. La memantina se ha utilizado en pacientes con grados moderados a severos de enfermedad, es bien tolerada y ha demostrado beneficios en el tratamiento de las alteraciones cognoscitivas asociadas a enfermedad cerebro vascular. Las alteraciones del sistema serotoninérgico se han implicado en las manifestaciones psicológicas y comportamentales de la demencia. Estas manifestaciones han recibido menor atención que el déficit cognoscitivo y los medicamentos sintomáticos utilizados en su control carecen de evidencia suficiente a pesar de poseer una larga tradición. Más del 50% de los pacientes con demencia experimentan alteraciones comportamentales y psicológicas. Estas manifestaciones pueden agruparse en cuadros de agitación, psicosis y alteraciones del ánimo. Diferentes manifestaciones parecen tener bases neuroquímicas y neurofisiológicas distintas: las alucinaciones visuales se han relacionado con depleción colinérgica mientras el comportamiento agresivo se ha relacionado con alteración serotoninérgica.

El tratamiento farmacológico con neurolépticos se considera de primera línea. Aun así, la evidencia les otorga eficacia leve. Se informa un efecto placebo hasta en 40% mientras que los antipsicóticos tienen un riesgo alto de efectos secundarios dañinos como caídas, somnolencia, parkinsonismo, acatisia, discinesia tardía, aislamiento social y prolongación del QT en el electrocardiograma. Existen muy pocos estudios clínicos controlados con diseños adecuados que permitan estimar su eficacia. En la actualidad se desarrolla un protocolo que busca evaluar la efectividad de los antipsicóticos atípicos para el tratamiento de la agitación y la psicosis en la EA, cuyos resultados estarán disponibles en el segundo semestre de 2003. La mayoría de los estudios disponibles tienen una duración menor de tres meses. En este corto tiempo las dosis bajas de neurolépticos son bien toleradas, pero se desconoce su eficacia a largo plazo así como su perfil de seguridad. Se han desarrollado estudios clínicos con una variedad de sustancias no neurolépticas como antiepilépticos y trazodone. Estos últimos parecen ser tan efectivos como los neurolépticos en estudios preliminares, para la agitación, la agresión y la inquietud, no así la psicosis.

La evidencia permite concluir que no existe una mejoría significativa en la agitación entre los pacientes tratados con haloperidol, cuando se comparan con los controles. Por otra parte, la agresión disminuyó entre los pacientes con demencia agitada. No se encontró una diferencia clara entre la frecuencia de caídas cuando se compararon los grupos tratados con haloperidol o placebo. La información disponible no es suficiente para examinar la respuesta al tratamiento, en relación con la

duración del mismo, el grado y causa de la demencia, la edad o el género de los pacientes. Se dispone de muy poca información sobre el uso de la tioridazina en el tratamiento de la demencia. De no ser por su uso extendido en la actualidad, no habría fundamento para sugerirla como un medicamento potencial a introducir. Sin embargo, puede decirse que ayuda al control de la ansiedad, cuando se compara frente a placebo. Sus efectos secundarios son similares a aquellos de otros neurolépticos. Las limitaciones que imponen los neurolépticos típicos dados sus efectos extrapiramidales, han estimulado la investigación y el empleo de drogas carentes de tales efectos y de eficacia similar. Dentro de éstos se incluyen la clozapina, la olanzapina, la quetiapina y la risperidona. Estas drogas tienen una mayor afinidad por los receptores 5-HT₂ que por los receptores D₂ en el cerebro. La clozapina tiene actividad antagonista sobre receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos. Su actividad sobre D₂ es débil, lo que explica sus pocos efectos extrapiramidales. La toxicidad hematológica limita su uso.

La olanzapina es un análogo químico de la clozapina. Tiene afinidad por varios receptores y está relativamente libre de efectos adversos serios. La quetiapina es también un análogo estructural de la clozapina. Se distingue de otros antipsicóticos en la ausencia de preferencia de ligando a los sistemas de receptores que podrían relacionarse tanto con su eficacia, como con su toxicidad. Tiene interacciones con antidepresivos, benzodiacepinas y otros antipsicóticos. La risperidona es el antagonista disponible más potente de los receptores 5-HT_{2a} y D₂. Puede interactuar con otras drogas como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y otros antidepresivos y puede producir síntomas obsesivo compulsivos por su efecto sobre la serotonina. Causa menos efectos extrapiramidales que otras drogas de alta potencia, es menos sedativa y tiene menor efecto anticolinérgico. La evidencia sobre la utilidad del tratamiento antidepresivo en pacientes con depresión y demencia es débil. Tres estudios fueron parte de un metaanálisis y sus tamaños de muestra son pequeños. No puede afirmarse que los antidepresivos no puedan ser efectivos, pero no existe evidencia que apoye su eficacia.

Tratamiento no farmacológico

Se han diseñado y propuesto innumerables estrategias no farmacológicas para el alivio de los síntomas cognoscitivos en la EA. Entre ellas pueden mencionarse la terapia de validación, el tratamiento de reminiscencias, la estimulación multisensorial y la musicoterapia. Ninguna de estas estrategias ha sido examinada con diseños adecuados, por lo cual resulta difícil extraer conclusiones de sus resultados. Adicionalmente, estas intervenciones están confundidas en gran medida por la relación personal con el terapeuta o el cuidador y las redes de apoyo en las cuales se desarrollan.

Conclusión

La oferta terapéutica en demencia es múltiple. Sí bien la demencia no es curable, si es susceptible de tratamiento dirigido al alivio de los síntomas cognoscitivos y comportamentales, a frenar la velocidad de progreso, a disminuir la carga para el

cuidador y a diferir la institucionalización de los enfermos. Hoy se dispone de drogas seguras de eficacia moderada para el tratamiento sintomático de pacientes con EA en estadios leves y moderados (inhibidores de la acetilcolinesterasa) y moderados a severos (memantine). Así mismo la oferta para el tratamiento de las alteraciones psicológicas y comportamentales es más amplia. Una limitante para su empleo más extendido es su alto costo y las posibles interacciones farmacológicas con otros medicamentos frecuentemente empleados en pacientes adultos mayores para el control de otras enfermedades. Más de 12 compuestos diferentes se encuentran en estudios fase II y los adelantos de la genética y la biología molecular posibilitan nuevas alternativas. Si bien el desarrollo de vacunas ha tropezado con dificultades serias, continúa la investigación en este campo.

En la medida que la población envejece, que se logran controlar otras enfermedades crónicas, la identificación temprana de enfermos con demencia se convierte en un objetivo importante. En la actualidad se prueban medicamentos para etapas preclínicas de la enfermedad (defecto cognoscitivo mínimo CIE 10) cuyos resultados estarán disponibles en los próximos años. En el tratamiento sintomático de la EA resulta muy conveniente combinar las estrategias farmacológicas descritas con uno o varios de los métodos no farmacológicos disponibles. Estos métodos buscan mantener la reserva cognoscitiva de los enfermos y optimizar la función residual. El diseño de rutinas, actividades recreativas y ocupacionales y el mantener el rol familiar y social, contribuyen a mantener la atención, disminuir la confusión y agresión y mejorar el bienestar de enfermos y cuidadores. Estas actividades terapéuticas deben ajustarse a las diferentes etapas de la enfermedad, velando siempre por la seguridad personal del enfermo. Hoy se conocen bien los requisitos ambientales de cuidado para estos enfermos y se dispone de ayudas y adaptaciones domiciliarias que facilitan su manejo.

Dentro de las múltiples revisiones disponibles sobre tratamiento de la EA, vale la pena destacar el informe del subcomité de estándares de calidad de la Academia Americana de Neurología que propone una guía de manejo basada en la evidencia y las guías de tratamiento para la EA de la Asociación Americana de Médicos Familiares recientemente publicadas.

La biblioteca de la colaboración Cochrane ofrece información en línea, de acceso libre en donde pueden encontrarse las revisiones sistemáticas sobre los diferentes medicamentos disponibles para el tratamiento de la demencia (www.cochrane.org).

Lecturas recomendadas

- **Citron M.** Alzheimer's disease: Treatments in discovery and development. *Nature Neuroscience Supplement* 2002; 5: 1055-1057 (Published on line)
- **Cummings JL, Frank JC, Cherry D, et al.** Guidelines for managing Alzheimer's disease: Part II. Treatment. *Am Fam Physician* 2002; 65: 2263-2272.
- **Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al.** Practice parameter: Management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1154-1166.
- **Holmes C, Wilkinson D.** Molecular biology of Alzheimer's disease. *Advances in Psychiatric treatment* 2000; 6: 193-200.
- **Mayeux R.** Treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1670-1678.
- **Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al.** Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 1333-1341.
- The Cochrane Library, on line: www.cochrane.org