

5

Tratamiento de las demencias

Martine Jacquier

La demencia es el trastorno neurológico en las personas de mayor edad. En los Estados Unidos aproximadamente 5% de las personas mayores de 65 años desarrollan esta entidad. Es un síndrome con múltiples etiologías (Tabla1).

Tabla 1. *Etiología de las demencias.*

Enfermedades neurodegenerativas
Demencias adquiridas y potencialmente reversibles: <ul style="list-style-type: none">• Seudo-demencia depresiva• Causas metabólicas (tiroideas, hepáticas, desequilibrios iónicos)• Toxicidad medicamentosa• Deficiencias nutricionales (vitamina B12, ácido fólico)• Alcoholismo• Hidrocefalia• Vasculitis• Lesiones expansivas: tumores (meningiomas); hematoma subdural crónico
Demencias vasculares: <ul style="list-style-type: none">• Demencia multiinfarto (grandes vasos)• Estado lacunar• Enfermedad de Binswanger
Demencias de origen infeccioso: <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad debida a priones no familiar• Demencia del SIDA- demencia de las infecciones oportunistas asociadas al SIDA• Neurolúes• Encefalitis

Los parámetros establecidos por la Asociación Americana de Neurología han sido sistemáticamente evaluados y se han desarrollado algoritmos diagnósticos con el fin de optimizar los costos de estudio de un paciente con demencia sin sacrificar la agudeza diagnóstica. En ausencia de marcadores biológicos, el diagnóstico se basa en criterios clínicos, tales como el DSM-IV y el NINCDS-ADRDA para la enfermedad de Alzheimer.

Procuraremos mostrar hasta qué punto han cambiado las actitudes médicas y terapéuticas con respecto a esta enfermedad, gracias al progreso de la investigación básica y farmacológica. Los títulos de diversos artículos reflejan este cambio de

actitud (Wolmark: "Alzheimer: la era terapéutica". 1999) y si todavía no se tiene la perspectiva de una cura, la existencia de esquemas terapéuticos útiles obtiene cada vez más reconocimiento.

Demencia vascular

La segunda causa de demencia (y probablemente la primera en países como Japón y en Rusia) es la demencia vascular. En la Tabla 2 se enumeran los criterios DSM-IV.

Tabla 2. Criterios para la demencia vascular según el Manual Diagnóstico y Estadístico de Enfermedades Mentales (DSM-IV).

<p>A. Los déficit cognoscitivos múltiples se manifiestan por las dos siguientes características:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alteración de la memoria (habilidad alterada para aprender nueva información y para recordar información previamente aprendida). • Uno o más de los trastornos cognoscitivos siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Afasia (trastorno del lenguaje). • Apraxia (dificultad para realizar actividades motrices, a pesar de que la función motora está intacta). • Agnosia (no reconocer o identificar objetos). • Trastornos en las funciones ejecutivas (ej.: planeación, secuenciación, abstracción).
<p>B. Los déficit anteriores causan alteración significativa en el desempeño social u ocupacional y representan un deterioro funcional.</p>
<p>C. Signos y síntomas neurológicos focales (ej.: exageración de los reflejos tendinosos profundos, respuesta plantar extensora, parálisis pseudobulbar, anormalidades en la marcha, debilidad de una extremidad) o evidencias de laboratorio que indique enfermedad cerebrovascular (ej.: infartos múltiples que comprometen la corteza y la sustancia blanca subyacente) y que se consideren como etiológicamente relacionadas con el trastorno.</p>
<p>D. Los déficit no ocurren exclusivamente durante el curso de un delirium.</p>

Hacer el diagnóstico de demencia vascular no es fácil y escalas como la de Hachinski, permiten una buena orientación en la práctica (Tabla 3).

Los criterios del NINCDS-AIREN (Román y cols, 1993), tuvieron como meta establecer las relaciones espacio-temporales que deben existir entre el evento vascular y la aparición de la demencia, planteando un intervalo de máximo tres meses entre el evento vascular y la aparición de ésta. El control de los factores de riesgo cardiovascular como hipertensión, dislipoproteinemias y diabetes es un elemento fundamental, así como la detección y el tratamiento de las cardiopatías emboligénicas. En especial en personas de edad avanzada, se debe evitar tanto la hipertensión como la hipotensión sistémicas. Es frecuente que pacientes con una historia típica de enfermedad de Alzheimer, presenten mayor deterioro después de un evento cerebrovascular. Estudios como el de las monjas en EEUU (Snowdon, 1997) han hecho aportes substanciales a la comprensión de las relaciones entre enfermedad de Alzheimer y enfermedad vascular cerebral.

Tabla 3. Escala de isquemia de Hachinsky.

Característica	Puntos
Comienzo súbito	2
Progresión escalonada	1
Curso fluctuante	2
Confusión nocturna	1
Preservación relativa de personalidad	1
Depresión	1
Quejas somáticas	1
Labilidad emocional	1
Historia de hipertensión	1
Historia de enfermedad cerebrovascular	2
Evidencia de arterioesclerosis asociada	1
Síntomas neurológicos focales	2
Signos neurológicos focales	2
Puntaje inferior a 4 : demencia degenerativa	
Puntaje de 4 a 7 : demencia mixta	
Puntaje mayor de 7 : sugestivo de demencia vascular	

Las “demencias curables”

Debemos destacar el grupo de las llamadas “demencias curables”, las cuales se presentan con un perfil de tipo “subcortical”. Entre esas demencias se encuentra la demencia relacionada con el hipotiroidismo, la seudodemencia, entre otras.

La llamada “seudodemencia depresiva”, es en realidad una verdadera demencia funcional y se puede sospechar en un paciente con una demencia leve a moderada, afecto deprimido, dificultades de predominio en la atención, dificultades en el pensamiento y fallas en el manejo visoespacial. El lenguaje y las praxis están conservados. La mejoría *ad integrum* con el tratamiento antidepressivo de suficiente duración es la clave del diagnóstico. Pero un paciente de edad avanzada con depresión se debe incluir en un programa de seguimiento, con el fin de detectar atipias que sugieran el inicio de un proceso de deterioro cognoscitivo, el cual puede a su vez influir en la elección de un tratamiento farmacológico.

La demencia por carencias vitamínicas (B12, ácido fólico) es una entidad relativamente rara, que se debe sospechar en ciertos contextos de malnutrición, enfermedades digestivas y sobre todo si el paciente presenta una sintomatología sensitiva a favor de una neuropatía periférica; sin embargo cuando existe una carencia real, la mejoría puede ser espectacular.

Para descartar las siguientes entidades son importantes los exámenes neuroimagenológicos, ya que los signos focales pueden faltar en el examen clínico. La llamada hidrocefalia a presión normal se debe sospechar frente a la clásica tríada de Hakim y Adams (trastornos de la marcha, demencia e incontinencia). La ataxia y la incontinencia son los signos más susceptibles de mejorar. La demencia responde mucho menos a la derivación y probablemente no responde si existe atrofia hipocámpal en la resonancia magnética (RMN). El hematoma subdural crónico no se presenta usualmente como demencia (menos de 8% de los casos). El

meningioma frontoparietal (casos de pseudo-Alzheimer) representa una causa todavía menos común de demencia (aproximadamente 1,5% de las demencias).

La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es de lejos la más frecuente de las demencias de origen degenerativo y su perfil clínico es ahora bien conocido desde etapas tempranas. Por lo tanto el diagnóstico temprano de la enfermedad de Alzheimer es más un diagnóstico positivo basado en observaciones clínicas y aspectos específicos del perfil cognoscitivo (en especial de la memoria), que un diagnóstico diferencial como se solía presentar. La evolución de la enfermedad hacia el clásico síndrome afasopraxoagnóstico, está reflejada en la escala elaborada por Reisberg (Global Deterioration Scale, 1982).

Todas las múltiples clasificaciones sufren algún grado de imprecisión, pero la validez diagnóstica de la clasificación del NINCDS-ADRDA (Mac Kahn, 1984. Tabla 4) ha sido reseñada en múltiples estudios de confirmación clínico-patológica y permite alcanzar un diagnóstico adecuado en un 70 a 95% de los casos. Otra clasificación muy utilizada es la del DSM-IV (Tabla 5).

Tabla 4. *Criterios NINCDS-ADRDA por enfermedad de Alzheimer probable, posible y definitiva.*

Criterios para el diagnóstico clínico de la EA PROBABLE

1. Demencia establecida por un examen clínico, documentada por la prueba MMS, escala de deterioro de Blessed y confirmada por pruebas neuropsicológicas.
2. Déficit en dos o más áreas cognoscitivas.
3. Deterioro progresivo de la memoria y otras funciones cognoscitivas.
4. No trastornos de la conciencia.
5. Inicio entre los 40 - 90 años, más a menudo después de los 65 años.
6. Ausencia de otras enfermedades sistémicas o neurológicas que pudieran explicar los déficit cognoscitivos.

El diagnóstico de EA es apoyado por:

1. Deterioro de funciones cognoscitivas específicas: afasia, apraxia y agnosia.
2. Incapacidad para desarrollar las tareas cotidianas y alteraciones conductuales.
3. Historia familiar, particularmente si está confirmada neuropatológicamente.
4. Resultados de laboratorio: punción lumbar normal, EEG normal o con cambios inespecíficos, TAC con evidencia de atrofia y su progresión documentada con estudios seriados.

Criterios para el diagnóstico clínico de la EA POSIBLE

1. Síndrome de demencia en ausencia de otras enfermedades neurológicas, psiquiátricas o sistémicas que puedan causar una demencia, con variaciones en el inicio, la presentación o el curso evolutivo.
2. En presencia de otra enfermedad sistémica o neurológica potencialmente causante de demencia, la cual no sea considerada como la causa de la misma.

Criterios para el diagnóstico de EA DEFINITIVA

1. Cumplir con los criterios clínicos de una EA probable.
2. Evidencias Histopatológicas obtenidas por biopsia o necropsia.

EA= Enfermedad de Alzheimer

Tabla 5. *Criterios DSM-IV para la demencia tipo Alzheimer.*

<p>A. Déficit cognoscitivos múltiples se manifiestan por las dos siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alteración de memoria (habilidad alterada para aprender nueva información y para recordar información previamente aprendida). 2. Uno o más de los trastornos cognoscitivos siguientes: <ol style="list-style-type: none"> a. Afasia (trastorno del lenguaje). b. Apraxia (dificultad en realizar actividades motrices). c. Agnosia (no reconocer o identificar objetos). d. Trastornos en funciones ejecutivas (ej.: planeación, secuenciación, abstracción).
<p>B. Los déficits anteriores causan alteración significativa en el funcionamiento social u ocupacional y representan una declinación funcional.</p>
<p>C. El curso se caracteriza por aparición gradual y por una declinación cognoscitiva continua.</p>
<p>D. Los déficit cognoscitivos no se deben a ninguna de las siguientes razones:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Otras alteraciones del SNC que causen déficit progresivo en la memoria y función cognoscitiva (ej. ECV, E. Parkinson, E. Huntington, hematoma subdural, hidrocefalia de presión normal, tumor cerebral). 2. Condiciones sistémicas que se sabe causan demencia (ej.: hipotiroidismo, deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, hipercalcemia, neurosífilis, infección por VIH). 3. Condiciones inducidas por consumo de sustancias psicotrópicas. <p>Los déficit no ocurren exclusivamente durante el curso de un delirium.</p>
<p>E. El trastorno no se explica mejor por otros trastornos como: depresión mayor o esquizofrenia</p>

Se han hecho progresos terapéuticos significativos en los últimos años: la introducción del primer inhibidor de colinesterasa (tacrina) ha generado un cambio histórico en los esquemas de atención del paciente con Alzheimer. Sólo una fracción de los pacientes presentaba una clara mejoría con ese fármaco y la existencia de efectos colaterales significativos, llevó a los investigadores a buscar factores predictores de la respuesta clínica: por ejemplo algunos autores informaron una susceptibilidad disminuida en pacientes portadores del genotipo E4E4.

El tratamiento con inhibidores de la colinesterasa permitió realizar valiosas observaciones sobre su efecto a nivel cognoscitivo y del comportamiento, indujo un nuevo interés por la hipótesis colinérgica en el tratamiento farmacológico de los cambios del comportamiento en la enfermedad de Alzheimer. Los medicamentos de nueva generación cuentan con un mejor perfil de seguridad y una vida media más larga, por lo tanto son de más fácil manejo.

Estos medicamentos han cambiado también la actitud y las expectativas de los pacientes y de sus familias. Han surgido como una opción terapéutica válida en una enfermedad crónica progresiva, para la cual no existían opciones farmacológicas (Gauthier, 1999). Así mismo, los inhibidores de la colinesterasa se han podido utilizar en forma preliminar en otras entidades como la demencia vascular.

Dado que los tratamientos actuales no son curativos y que la mayoría no afectan significativamente el curso de la enfermedad sino que pueden propiciar una mejoría sintomática durante un período que se calcula en meses, la decisión de iniciar un tratamiento medicamentoso se debe tomar en forma concertada con el paciente de ser posible y con la familia, analizando una serie de factores (Tabla 6).

Tabla 6. Factores que intervienen en la decisión terapéutica.

Edad
Sexo
Estadio del paciente (mecanismos de acción de ciertas drogas)
Perfil clínico (cognoscitivo, no cognoscitivo)
Patologías asociadas
Diagnóstico
Contexto socioeconómico y familiar:
•supervisión del tratamiento
•carga del cuidador
•estrés
disponibilidad económica
facilidad de acceso al fármaco
Contexto genético (factores genéticos de poco impacto/ factores causales: mutaciones de presenilinas)

Los tratamientos existentes o en desarrollo par la enfermedad de Alzheimer se basan en diferentes hipótesis fisiopatológicas (Tabla 7), siendo todavía la hipótesis colinérgica la de mayor impacto. La lista presentada no pretende ser exhaustiva pero intenta abarcar las moléculas que a la luz de la literatura, presentan mayor interés o generan mayor expectativa en cuanto al tratamiento de esta enfermedad.

Tratamientos de la enfermedad de Alzheimer basados en la hipótesis colinérgica

La observación de niveles bajos de acetilcolina en el cerebro llevó a los primeros ensayos sobre sustancias procolinérgicas. Los primeros ensayos con la fisostigmina tuvieron lugar en los años 70, con la tacrina en los años 80 y hay drogas todavía en desarrollo o a punto de ser puestas en el mercado. Inicialmente se hizo énfasis en el efecto de los inhibidores de la colinesterasa sobre la memoria, pero estudios más recientes evaluaron también su efecto sobre otras funciones cognitivas y aspectos no cognoscitivos.

Tacrina

Inhibidor de la colinesterasa . Los títulos de artículos como “el legado de la tacrina” o “la era postacrina” reflejan probablemente el paso importante que constituyó e desarrollo y la aprobación del medicamento por la FDA.

Poblaciones especiales: sexo: las concentraciones plasmáticas promedio de tacrina son aproximadamente 50% más altas en mujeres que en hombres. **Indicaciones y uso:** la tacrina está indicada en el tratamiento de la demencia en pacientes con

Tabla 7. Cuadro sinóptico de los diferentes tratamientos en desarrollo o disponibles para enfermedad de Alzheimer.

Molécula	Laboratorio	Nivel de desarrollo
Tacrina	Warner-Lambert	aprobado FDA
Donepezil	Esai-Pfizer	aprobado FDA
Rivastigmina	Novartis	aprobado FDA
Metrifonate	Bayer	aplicación droga nueva
Linopirdine	DuPont Merck	Fase III
AF 102B	(agonista M1)	Fase III
Propentoxifilina (HWA-285)	Hoechst-Marion-Roussel	Fase III
Galantamina		Fase III
ALCAR		Fase III
Eptastigmina		Fase III
Xanomelina (parche cutáneo)	Eli Lilly	Fase II
LY 246708		
AIT-082 (NeoTrofin)	Neo Therapeutics Inc	Fase II
Otras sustancias de interés / libre acceso: Alfa-tocoferol (vitamina E) Selegilina Ginko Biloba (Egb 761) Antiinflamatorios no esteroideos Terapia de reemplazo hormonal (estrógenos) Melatonina: libre acceso en EEUU, Neurohormona (Europa)		

enfermedad de Alzheimer de severidad leve a moderada. **Contraindicaciones:** la tacrina está contraindicada en pacientes con enfermedad hepática activa, en pacientes con úlceras gástricas o duodenales activas no tratadas y en aquellos que han demostrado una sensibilidad exagerada a los colinomiméticos. **Precauciones:** se pueden presentar elevaciones significativas de las aminotransferasas, generalmente en ausencia de signos clínicos o síntomas.

Los niveles de las transaminasas séricas (específicamente ALT/SGPT Y AST/SGOT) deben ser monitorizados cada dos semanas durante las primeras 12 semanas siguientes al inicio del tratamiento con tacrina.

Eventos adversos que se presentaron por lo menos en 2% de los pacientes que recibieron tacrina: transaminas elevadas, náuseas, vómito, diarrea, vértigo, cefalea, dispepsia, mialgia, anorexia, rinitis, dolor abdominal, erupción, agitación, confusión, insomnio, ataxia, fatiga, dolor torácico, constipación, depresión. **Dosificación y administración:** la dosis de la tacrina debe ser incrementada por el médico de acuerdo con la tolerancia individual del paciente, iniciando con 40 mg/día hasta alcanzar un máximo de 160 mg/día. En los ensayos clínicos, la suspensión abrupta de la tacrina o una reducción grande en la dosis total diaria (80 mg o más) resultó en reportes aislados de deterioro de la función cognitiva y trastornos del comportamiento.

Siempre que sea posible, se sugiere que la reducción en la dosis total diaria sea gradual (25% por semana) en un intento de evitar la aparición de estos síntomas.

La tacrina debe ser administrada entre las comidas siempre que sea posible; sin embargo, si se presenta un trastorno gastrointestinal menor, puede ser ingerida con los alimentos para mejorar la tolerancia. Puede esperarse que la ingestión de tacrina con los alimentos reduzca sus niveles plasmáticos en aproximadamente 30%. **Observaciones:** medicamento de uso delicado. Su empleo requiere estricta vigilancia médica. **Presentaciones:** cápsulas de 10 mg de clorhidrato de tacrina. Caja por 28 cápsulas. Cápsulas de 20 mg de clorhidrato de tacrina. Caja por 28 cápsulas (presentaciones por 20, 30 y 40 mg).

Donepezil

(Aricept, EEUU; Erantz, Colombia). Fue la segunda droga que obtuvo la aprobación de la FDA. Tiene una vida media de 70 horas lo que permite una sola toma diaria. Se acopla a la acetilcolinesterasa con mayor avidez que a la butirilcolinesterasa.

Se tienen los datos de un estudio doble ciego multicéntrico mundial sobre aproximadamente 2000 pacientes los cuales han mostrado mejoría tanto de los aspectos cognoscitivos como de su funcionalidad en general. Adicionalmente estos efectos persistieron en pacientes tratados hasta por 240 semanas (Rogers, 1998). El porcentaje de sujetos que completaron el estudio fue de 80% en el grupo placebo, de 85% en los sujetos tratados con 5 mg diarios y de 68% en el grupo con 10 mg diarios. No se encontraron efectos hepatotóxicos. Los efectos colinérgicos significativos solo se encontraron en el grupo con la dosificación más alta y éstos fueron en gran parte responsables de la tasa de abandono en 12% superior al grupo placebo. Sin embargo quizás por la posibilidad de mantener el tratamiento a largo plazo, por el buen perfil de seguridad de la droga, los ensayos con donepezil permitieron establecer que al suspender el tratamiento existe un deterioro casi inmediato en todos los parámetros y cuando el tiempo libre de droga se ha completado, las medidas en el grupo que tuvo el tratamiento y en el grupo placebo son básicamente iguales, lo cual muestra que el tratamiento con este inhibidor de la acetilcolinesterasa muy probablemente no modifica el curso de la enfermedad subyacente.

Contraindicaciones: esta contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al hidrocloreto de donepezil o a los derivados de la piperidina.

Riesgos. Anestésicos: el donepezil es un inhibidor de la colinesterasa y puede prolongar la relajación muscular tipo succinilcolina durante la anestesia.

Cardiovasculares: por su acción farmacológica como inhibidor de la colinesterasa puede producir efectos vagotónicos en la frecuencia cardíaca (bradicardia), este efecto es particularmente importante en los pacientes con “síndrome de seno enfermo” y con patologías cardíacas de la conducción supraventricular. **Dosis y administración:** la dosis de donepezil que mostró ser efectiva en los ensayos clínicos controlados fue de 5 a 10 mg al día. Se aconseja iniciar el tratamiento con una dosis diaria de 5 mg e incrementar a 10 mg después de 6 semanas, según tolerancia.

El donepezil debe ser consumido al anochecer, justo antes de descansar, y se puede tomar con o sin alimento. **Presentación:** tabletas por 5 y 10 mg.

Rivastigmina

Un inhibidor seudoirreversible de la acetilcolinesterasa, selectivo de la corteza

y del hipocampo y cuyo metabolismo es independiente del citocromo P-450. La rivastigmina fue estudiada en los Estados Unidos en el marco de un amplio estudio de dosis máxima tolerada, multicéntrico, doble ciego, controlado contra placebo. Más recientemente un estudio multicéntrico predominantemente europeo sobre 3300 pacientes permitió evaluar la seguridad y eficacia de dos dosis, 1-4 mg /día y 6-12 mg /día contra placebo (Rosler *et al*, 1999) Se ha hecho énfasis en que la corta vida media de la rivastigmina puede constituir un factor de seguridad en la población de edad avanzada usualmente con polimedicación.

Indicaciones terapéuticas: tratamiento de pacientes con demencia tipo Alzheimer, leve a moderada. así como enfermedad de Alzheimer probable o enfermedad de Alzheimer definitiva.

La rivastigmina es un novedoso inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE) "seudoirreversible" con una estructura fenilcarbamato centralmente selectivo, que se une con la enzima y bloquea la acetilcolina al convertirse en un sustrato e impide la hidrólisis adicional de acetilcolina catalizada por enzimas por un periodo prolongado de tiempo. **Reacciones secundarias y adversas:** en general los efectos adversos son leves o moderados y normalmente se resuelven sin intervención terapéutica. Los trastornos significativamente más frecuentes en pacientes tratados que en sujetos recibiendo placebo fueron los del sistema gastrointestinal (náuseas, vómito, diarrea, dolor abdominal, pérdida de apetito, dispepsia). **Dosis:** debe administrarse dos veces al día con el desayuno y con la cena. **Dosis inicial:** la dosis inicial de 3 mg/día deberá incrementarse individualmente en cada paciente a intervalos no menores de 2 semanas hasta alcanzar la dosis máxima tolerada o la dosis máxima recomendada de 12 mg/día. La dosis clave para la mejoría de los pacientes está entre 6 y 12 mg por día. Sin embargo en uno de tres estudios de fase III, se mostró la eficacia de dosis menores de 6 mg por día.

Si se observan efectos adversos (por ejemplo náuseas, vómito, dolor abdominal, pérdida del apetito o disminución de peso durante el tratamiento), estos deberán tratarse suprimiendo una o más dosis y si persisten, reduciendo la dosis diaria los niveles tolerados. **Dosis de mantenimiento:** 1,5 mg a 6 mg dos veces al día. **Dosis máxima recomendada:** 6 mg dos veces al día. **Via de administración:** oral. **Presentaciones:** frascos en polietileno de alta densidad con 28 cápsulas de 1,5 mg (cápsulas de 3,0 mg, 4,5 mg, 6,0 mg).

Metrifonato

Es una prodroga, inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa y medicamento conocido inicialmente como tratamiento de la esquistosomiasis. El metabolito activo forma un complejo estable con el sitio activo de la AchE produciendo una inhibición prolongada.

Hiperfuzina A

Se debe citar este derivado vegetal utilizado como antipirético en la medicina tradicional china (Cheng, 1998).

Los agonistas muscarínicos

El LY 246708 se encuentra en fase II de desarrollo. Los agonistas muscarínicos (específicos M1) deberían estar en teoría exentos de efectos colaterales: el SB202026 ha mostrado alguna eficacia contra el delirium y las alucinaciones.

Los agonistas nicotínicos

A pesar de corresponder a líneas de investigación activas, existen pocos ensayos clínicos: dos estudios pequeños doble ciego controlados contra placebo; el uno mostró efectos sobre el aprendizaje pero no efectos sobre la memoria ni otras funciones cognitivas y el otro no mostró diferencias significativas entre el grupo tratado y el grupo placebo.

La linopirdina (DuP996) representa un tratamiento potencial para la enfermedad de Alzheimer (fase III). Aumenta la liberación postestimulación (mas no la basal) de diversos neurotransmisores, incluyendo la acetilcolina, la dopamina, la serotonina y el glutamato.

Tratamientos de la enfermedad de Alzheimer basadas en otras hipótesis fisiológicas

Se están buscando drogas que puedan modificar el curso de la enfermedad:

Antioxidantes

Los radicales libres son productos intermediarios del metabolismo, en especial del metabolismo oxidativo y son altamente reactivos con las proteínas y los lípidos. Son potencialmente capaces de alterar las membranas celulares y los tejidos.

El mecanismo de acción del Ginkgo Biloba podría ser a través de acciones antioxidantes o antiplaquetarias. Un estudio controlado realizado en los EEUU. (Le Bars, 1997) mostró efectos modestos, medidos con la escala ADAS mostrando mejoría cognoscitiva y en el funcionamiento social de los pacientes durante 6 meses a 1 año.

Los estudios practicados con un agente potencialmente antioxidante el Selegine® reportaron resultados benéficos (Sano *et al*, 1997). Esta medicación tendría efectos antioxidantes a través de la inhibición de la MAO-B, molécula involucrada en los procesos oxidativos de la enfermedad de Alzheimer y de otras patologías degenerativas del cerebro como la enfermedad de Parkinson. Diversos estudios apuntan hacia un aumento de la actividad de la MAO-B en la corteza, el hipocampo y las células gliales en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Estas evidencias y la demostración de efectos sintomáticos en pacientes con terapia con Selegine® y alfa-tocoferol (vitamina E), en enfermedad de Alzheimer, justifican su uso.

Ginkgo Biloba

Indicaciones: envejecimiento e isquemia; déficit cognoscitivos de la edad: alteraciones de la memoria, del estado de vigilia, del humor y de la sociabilidad, disminución de la eficiencia intelectual; secuelas de accidentes cerebrovasculares o de traumatismos craneanos. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a sus componentes. **Dosis diaria:** 80 a 160 mg. **Indicaciones:** el Ginkgo Biloba está indicado en el tratamiento de los estados clínicos que cursan con deficiente perfusión sanguínea. Insuficiencia cerebral. **Contraindicaciones y advertencias:** no debe utilizarse cuando las arterias presentan alto grado de arteriosclerosis y hayan perdido su capacidad de respuesta. **Presentaciones:** tabletas de 40 mg, caja por 20 tabletas . Gotas: frasco de 25 ml (40 mg = 1 ml = 20 gotas). Ginkgo Biloba Forte: Tabletillas de 80 mg, caja por 20 tabletas.

Clohidrato de selegilina

Indicaciones: monoterapia en el tratamiento de pacientes con enfermedad de

Parkinson en fase inicial y como coadyuvante en pacientes que reciben tratamiento con levodopa. Se puede administrar buscando un efecto neuroprotector en sujetos con demencia (estudio controlado en asociación con el alfa-tocoferol). **Contraindicaciones:** contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al medicamento. No se debe administrar a pacientes con movimientos involuntarios anormales (discinesias), psicosis grave o demencia severa, úlcera péptica y otros trastornos extrapiramidales, hipotensión y arritmias cardíacas. **Posología:** 5 a 10 mg diarios (en la mañana). La hipotensión ortoestática se ha encontrado más frecuentemente en el grupo de ancianos tratado con 10 mg. **Presentación:** clorhidrato de selegilina, caja con 20 comprimidos de 5 mg.

Antiinflamatorios

La utilización de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) está basada en hallazgos epidemiológicos (más baja prevalencia de enfermedad de Alzheimer en pacientes sometidos a tratamientos crónicos por AINE, por ejemplo con artritis reumatoide) y hallazgos neuropatológicos. Estudios retrospectivos han sugerido un efecto protector de los AINE. La incidencia relativamente alta de complicaciones gastrointestinales y de hemorragias durante el uso crónico limita su utilización. No ha sido aprobada por la FDA su utilización en la enfermedad de Alzheimer.

Propentoxifilina (HWA 285)

Un nuevo derivado xantínico, aumenta los niveles extracelulares de adenosina, molécula con un mecanismo de acción original: interfiere con la neuroinflamación de las células gliales en la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular. Los ensayos actuales han mostrado resultados preliminares que sugieren que la propentoxifilina no solamente aportaría una mejoría sintomática sino que podría también atenuar la enfermedad subyacente. Utilización en los ensayos clínicos: 900 mg/día en tres tomas diarias.

Estrógenos

Podrían influir en el crecimiento de neuronas del cerebro basal y tener un efecto directo sobre el beta-amiloide. Algunos estudios retrospectivos han sugerido que la terapia de reemplazo hormonal después de la menopausia podría reducir el riesgo de enfermedad de Alzheimer, pero existen discrepancias entre estudios. Sin embargo los datos preliminares de un estudio europeo prospectivo, muestran una reducción del riesgo de 40 a 50% en el grupo tratado, independientemente del genotipo APOE, del grupo étnico o de otros factores demográficos. Será necesario también afirmar la seguridad de la terapia hormonal en mujeres mayores de 70 años que no habían tomado estrógenos anteriormente. Dosis aconsejada: 1,25 mg diarios de Premarin®.

Antihipertensivos

Según el Systeur Dementia Project, la incidencia de la demencia de tipo Alzheimer fue significativamente más baja en el grupo tratado con nitrendipina, un antihipertensivo de primera línea que en el grupo placebo. Esto sugiere un efecto neuroprotector de algún tipo de inhibidores cálcicos.

Factores alimenticios

Un consumo moderado (< 1 a 2 vasos de vino diarios) de vino de Bordeaux podría según el estudio PAQUID, tener un efecto neuroprotector .

Tratamientos cronobiológicos (Melatonina)

A pesar de que la melatonina es considerada en los EEUU como un suplemento nutricional, en Europa es considerada como una neurohormona y hay poca información sobre su perfil de seguridad. La administración repetida de dosis farmacológicas (3 mg) puede alterar más que mejorar el sueño.

Moléculas en investigación

Algunas opciones interesantes vinculadas al proceso fisiológico de la enfermedad y a la cascada del amiloide como los inhibidores de gamma-secretasa (para evitar la generación del péptido beta-amiloide) están siendo reevaluadas. Una nueva molécula “destructora de la estructura plegada beta” previene en ratones la destrucción neuronal por un anticuerpo y reduce la inflamación microglial alrededor de ese anticuerpo. Así mismo el desarrollo muy reciente de un anticuerpo anti-amiloide requiere todavía múltiples pasos de investigación.

Otros tratamientos

El factor de crecimiento neuronal (FCN) no atraviesa la membrana hematoencefálica, por lo tanto se han desarrollado sustancias que inducen la liberación de FCN endógeno.

Tratamiento de los aspectos no cognoscitivos de la enfermedad de Alzheimer

Si los tratamientos farmacológicos han tenido hasta ahora un impacto limitado sobre los aspectos cognoscitivos de la enfermedad, se ha logrado mayor experiencia y quizás más efectividad en el manejo de los aspectos no cognoscitivos de las demencias. Analizaremos una serie de medidas que por ser sintomáticas, no dejan de ser muy útiles para el paciente y la familia, permitiendo lograr en muchos casos una mejor calidad de vida.

Los llamados “aspectos no cognoscitivos” de la demencia incluyen: cambios afectivos, cambios del comportamiento y psiquiátricos (delirio, alucinaciones, síndromes de falsos reconocimientos, falta de cooperación, gritos, deambulación, desinhibición sexual y otras conductas inapropiadas), los cuales ocurren en algún momento con gravedad variable en 90% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer y son también prominentes en otras demencias, en especial en la demencia vascular y la demencia frontotemporal.

Estos cambios tienen su origen en factores biológicos (neuroquímicos, genéticos) los cuales interactúan con factores psicológicos (personalidad premórbida), interpersonales y ambientales, algunos de los cuales son modificables (Tabla 8). Existen diversos modelos animales de agresión y violencia y estudios sobre disfunciones serotoninérgicas, dopaminérgicas y gabaérgicas en animales. Cada fármaco puede actuar sobre un abanico de síntomas y signos.

Estos cambios constituyen una causa de malestar en el paciente y sus familiares, alteran la funcionalidad, pueden acompañarse de una evolución más rápida de la enfermedad y son factores significativos de estrés y depresión en el cuidador, cuya

carga está significativamente aumentada en presencia de ellos. La presencia de estos cambios constituye un fuerte predictor de institucionalización precoz.

La intervención se justifica cuando el paciente o personas de su entorno están significativamente afectadas por los comportamientos, cuando éstos inducen un peligro para el paciente o su entorno o cuando están influyendo significativamente sobre las decisiones a largo plazo.

El tratamiento farmacológico debe ser prudente, tomando en cuenta los cambios en la biodisponibilidad de los fármacos que ocurren en el envejecimiento y los cambios cerebrales estructurales y funcionales en la demencia. Debemos recordar que posologías aptas para el adulto pueden generar serios efectos colaterales en el anciano y que la polifarmacia es un fuerte predictor de delirium (Tabla 8).

Tabla 8. Efectos colaterales de los medicamentos psicotrópicos en las personas de edad avanzada.

Efecto de las drogas	Síntomas
Alteraciones de la vigilia	Sedación, apatía, retraimiento, depresión, desinhibición, confusión
Bloqueo colinérgico periférico	Xerostomía, constipación, vejiga atónica, visión borrosa
Bloqueo colinérgico central	Confusión, desorientación, agitación, agresividad, alucinaciones visuales
Bloqueo alfa-adrenérgico	Hipotensión ortostática
Bloqueo dopaminérgico	Discinesias tardías (en los más viejos, ++ en mujeres) Parkinsonismo Reacciones distónicas Acatisia Hipotensión Confusión (con los agentes de baja potencia) (Síndrome maligno)

Se ha aceptado en ciertos grupos de trabajo utilizar sustancias cuya eficacia no esté formalmente demostrada, siempre y cuando tengan un buen perfil de seguridad.

Las medidas no farmacológicas son múltiples y pueden incluir: manejo comportamental, música (escuchar, practicar), danza (utilizando capacidades conservadas de memoria implícita), masajes, contacto físico (las muestras físicas de cariño, que pueden dar seguridad), aromaterapia, distracción...

Antidepresivos

Existen complejas relaciones entre la enfermedad de Alzheimer y la depresión. Esta puede constituir un factor de riesgo de demencia y en ocasiones un difícil diagnóstico diferencial: la depresión puede estar presente en la etapa inicial de la demencia.

Se deben utilizar de preferencia sustancias que no tengan efectos anticolinérgicos.

Las sustancias proserotoninérgicas pueden tener un efecto favorable adicional sobre la agitación. Por lo tanto los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), efectivos en el tratamiento de la depresión en general en el anciano (65 a 75%), son las sustancias de mayor elección por su eficacia, seguridad y tolerabilidad (en especial la sertralina, la fluoxetina y la paroxetina) (Reynolds, 1996).

Clorhidrato de Fluoxetina

Indicaciones terapéuticas: tratamiento de los síntomas de la enfermedad depresiva. Trastorno obsesivo-compulsivo. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a la fluoxetina. La fluoxetina no deberá administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): se debe respetar un intervalo de 5 semanas entre la suspensión de la administración de fluoxetina y la iniciación del tratamiento con un IMAO. En algunos casos se presentaron rasgos semejantes al síndrome neuroléptico maligno. **Reacciones secundarias y adversas:** astenia, fiebre, náusea, diarrea, sequedad de boca, pérdida de apetito, dispepsia, vómito, cefalea, nerviosismo, insomnio, son los efectos colaterales más frecuentes. **Dosis y vía de administración:** para administración oral únicamente en adultos. **Depresión:** Se recomienda una dosis de 20 mg/día. **Presentaciones:** caja con 14 cápsulas de 20 mg equivalentes a 20 mg de clorhidrato de fluoxetina. Caja con frasco de 70 ml con cucharita dosificadora graduada en 2,5 ml y 5 ml, equivalente a 20 mg/5 ml de clorhidrato de fluoxetina.

Sertralina

Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

Indicaciones terapéuticas: tratamiento sintomático de la depresión y del trastorno obsesivo compulsivo. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad conocida a la sertralina. Empleo concomitante con IMAO. **Activación de maníahipomanía:** ocurren en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados con sertralina. **Posología:** 50 mg por la mañana son suficientes en muchos casos. Las dosis pueden ser aumentadas a 100 mg diarios. **Presentaciones:** tabletas de 50 mg en *blister* por 10 (y también tabletas por 100 mg). **Agitación y agresividad:** estas entidades han sido la mayor indicación de los neurolépticos en la enfermedad de Alzheimer. La agitación tiende a ser común y persistente a diferencia de los síntomas psicóticos los cuales tienden a ser moderadamente persistentes en el tiempo.

Medicamentos antipsicóticos (Neurolépticos)

La frecuencia e importancia de los efectos colaterales en el paciente demente, anciano, con polipatología y muchas veces polifarmacia ha creado la necesidad de esquemas adaptados y la introducción de neurolépticos atípicos, como son la clozapina, la olanzapina, el risperidone y quetiapine, los cuales comparten un mejor perfil de seguridad, tanto en su uso a corto como largo plazo. Varios estudios sugieren disminución de la agresión, la agitación y de las alteraciones del pensamiento de tipo psicótico.

Guía para el uso de los antipsicóticos en la demencia

1. Establecer el diagnóstico preciso de la alteración comportamental en cuestión
2. Contemplar el uso de medidas no farmacológicas de primera mano
3. Evaluar los antecedentes médicos y farmacológicos del paciente

4. Iniciar el tratamiento con la molécula más adaptada, en dosis bajas y con un esquema lento de adaptación terapéutica.

Se debe destacar la enfermedad con cuerpos de Lewy por la sensibilidad farmacológica en especial a los neurolépticos: 60% de los sujetos presentan reacciones severas que se asocian con un incremento de la mortalidad en 2 a 3 veces. Según las recomendaciones del Comité sobre Seguridad en Medicina (1994), «si se deben usar neurolépticos en pacientes con demencia, que se utilicen dosis muy bajas, con un aumento muy cuidadoso, guiado por el monitoreo de la respuesta clínica». En el caso de los pacientes con sospecha de enfermedad de cuerpos de Lewy, el esquema debe ser aún más cuidadoso.

Clozapina

Neuroléptico con acción antipsicótica.

Advertencia: la clozapina puede provocar agranulocitosis. Su uso se limitará a los pacientes que no respondan al tratamiento con neurolépticos clásicos o que no los toleren, que tenga hallazgos leucocitarios inicialmente normales (recuento de leucocitos (3500/mm³, recuento diferencial normal) y en quienes se puedan realizar recuentos leucocitarios periódicos. **Posología:** se deberá adaptar la dosis de clozapina a cada paciente, debiéndose administrar la mínima dosis eficaz. Tratamiento inicial: el primer día conviene administrar 12,5 mg seguido de 25 mg los 2 días siguientes. Si la respuesta clínica es suficiente, se mantiene esa dosis. Si la respuesta clínica es insuficiente y la tolerancia buena, puede aumentarse lentamente la dosis diaria en 12,5 a 25 mg hasta alcanzar la dosis eficaz. La mayoría de pacientes de edad avanzada se controlan con dosis menores de 50 mg/día. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad previa a la clozapina o a cualquier otro componente de las formulaciones. Antecedentes de granulocitopenia o agranulocitosis inducida por fármacos. Epilepsia no controlada. Psicosis alcohólica y otras psicosis tóxicas. Insuficiencia hepática, renal o cardíaca grave. **Utilización en los ancianos:** se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis especialmente baja (una única dosis de 12,5 mg el primer día) y restringir los incrementos posteriores de la dosis a 25 mg cada tercer día. **Presentaciones:** caja x 20 comprimidos de 100 mg. Caja x 20 comprimidos de 25 mg.

Haloperidol

Neuroléptico incisivo potente

Indicaciones: como agente neuroléptico en casos de síntomas y signos psicóticos en el paciente demente; estado confusional agudo, alcoholismo (síndrome de Korsakoff). Como agente psicomotor contra la excitación en casos de demencia. **Contraindicaciones:** estado de coma, depresión del sistema nervioso central (SNC) debido al alcohol o a medicamentos sedantes, enfermedad de Parkinson, hipersensibilidad conocida al haloperidol, lesiones de los ganglios basales. **Dosificación y administración:** en ancianos: se iniciará el tratamiento con dosis mucho más bajas que en adultos (del orden de 1 mg/día), con un aumento muy progresivo de la posología en función de la respuesta y tolerabilidad. **Presentaciones:** Caja por 20 tabletas de 5 mg. Gotas: Frasco gotero por 20 ml, 2 mg/ml. **Haloperidol forte:** frasco gotero por 10 ml, 10 mg/ml (no se utilizará en el grupo de edad considerado).

Olanzapina

Indicaciones terapéuticas: la olanzapina está indicada en el tratamiento agudo y de mantenimiento de la psicosis y de la esquizofrenia. Su efecto en el tratamiento de los síntomas y signos psicóticos en la demencia no ha sido estudiado tan a fondo.

Dosis aconsejadas en demencia: 1 a 8 mg por día (dosis habitual en adultos: 10 mg). Pacientes con deterioro hepático o renal: una dosis inicial más baja (5 mg/día) puede ser recomendada para estos pacientes. **Contraindicaciones:** la olanzapina está contraindicada en aquellos pacientes con una hipersensibilidad conocida a cualquier ingrediente del producto. La olanzapina está contraindicada en los pacientes con riesgo conocido de glaucoma de ángulo estrecho. **Presentación comercial:** caja x 14 tabletas de 5 mg; caja x 7 tabletas de 10 mg.

Risperidone

Indicaciones: tratamiento de un amplio rango de alteraciones conductuales psicóticas en el paciente con demencia, con una especial efectividad sobre la agresividad. El risperidone está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad manifiesta al producto. **Posología y administración:** al cambiar de otros antipsicóticos a risperidone: en los casos médicamente convenientes se recomienda discontinuar el tratamiento anterior en forma gradual a la vez que se inicia la terapia con risperidone. **Adultos:** risperidone puede administrarse 1 a 2 veces al día. La dosis de risperidone debe ser titulada gradualmente iniciando con 0,5 mg en el paciente anciano. La dosis eficaz habitual es de 1 mg en ese subgrupo, siendo más frecuentes los efectos colaterales con la dosis de 2 mg. **Reacciones adversas:** con base en la amplia experiencia clínica, incluyendo terapia a largo plazo se sabe que el risperidone es generalmente bien tolerado. Comunes: insomnio, agitación, ansiedad, cefalea. La tendencia de risperidone a inducir síntomas extrapiramidales es más baja que la de los neurolépticos clásicos. **Presentaciones:** caja por 20 tabletas ranuradas. Tabletas blancas de 1 mg, anaranjadas de 2 mg y amarillas de 3 mg.

Clorhidrato de Tioridazina

Ansiolítico, neuroléptico

Indicaciones en geriatría: agitación senil, estados de confusión, estados mixtos de ansiedad y depresión, ansiedad, insomnio. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a las fenotiazinas; estados comatosos, depresión severa del SNC, historia de discrasia sanguínea, enfermedad cardiovascular severa. No administrar concomitantemente con medicamentos que produzcan leucopenia. **Efectos secundarios:** sedación, vértigo, hipotensión ortostática, obstrucción nasal, xerostomía, trastornos de la acomodación, retención urinaria o incontinencia. **Dosificación:** como ansiolítico en adultos 10 a 75 mg diarios (dosis menores en ancianos). **Como neuroléptico:** en adultos 25 a 600 mg diarios dependiendo de la indicación. Se utilizan dosis menores en ancianos. **Presentaciones:** caja x 30 grageas de 25 mg. Frasco x 120 ml, suspensión 0,5% (25 mg por 5 ml) (demás presentaciones no se consideran en ese grupo de edad).

Medicamentos diferentes de los antipsicóticos

Efectos esperados sobre la neurotransmisión: aumento de la transmisión GABAérgica central, aumento de la función serotoninérgica central, inhibición del

CRF. Los anticonvulsivantes y las benzodiazepinas se pueden usar para tratar la agitación en ausencia de síntomas o signos psicóticos (Devanand, 1997).

Estabilizadores de membranas (carbamazepina, valproato de sodio):

Carbamazepina

Resultados positivos tanto en los estudios controlados como los no controlados. Es la molécula mejor estudiada. Tiene efectos sobre labilidad, agresividad, hostilidad. dosis habitual en esa indicación: 300 mg/día (niveles séricos: 4-8 µg/ml). Problemas: efectos colaterales, interacciones medicamentosas (ver el capítulo sobre Epilepsia).

Valproato de Sodio

En demencia, interés teórico: debería tener efectos similares con menos efectos colaterales e interacciones medicamentosas. Necesidad de estudios controlados. Dosis iniciales; 125 a 250 mg dos veces al día. Aumentar de 125 a 250 mg cada 3 a 5 días. Dosis terapéuticas: 375 a 2000 mg/día. Niveles séricos: 40-90 µg/ml.

Benzodiazepinas: (alprazolam, clobazam, clonazepam)

Utilizadas a veces para disminuir la agitación o los trastornos del sueño en pacientes sin rasgos psicóticos. Faltan estudios a largo plazo. Algunos estudios sugieren que los antipsicóticos pueden ser mejores.

Alprazolam

Ansiolítico, trastornos relacionados con el pánico.

Acción e indicaciones: para el tratamiento de estados de ansiedad, bloqueo o atenuación de los ataques de pánico en pacientes con o sin evasión fóbica.

Contraindicaciones: el alprazolam está contraindicado en pacientes con sensibilidad conocida a las benzodiazepinas. También está contraindicado en los casos de miastenia grave y en pacientes con glaucoma de ángulo agudo.

Reacciones adversas: las reacciones adversas más comunes al alprazolam son la somnolencia y el mareo.

Posología y administración: la dosis óptima de alprazolam debe ser individualizada (y más baja en los pacientes mayores) con base en la severidad de los síntomas y la respuesta individual del paciente. ***Presentaciones comerciales:*** tabletas de 0,25 mg (blancas), 0,5 mg (rosadas) y 1 mg (violeta) en cajas por 30 tabletas en empaque *blister*.

Clonazepam

Indicaciones: ansiedad, agitación, mioclonías en el paciente demente.

Anticonvulsivante en dosis mayores. ***Contraindicaciones y advertencias:***

hipersensibilidad al medicamento o a cualquiera de sus componentes, farmacodependencia o dependencia alcohólica, pacientes con miastenia grave, insuficiencia renal, hepática o respiratoria, glaucoma.

Efectos secundarios: cansancio, somnolencia, astenia, hipotonía muscular, debilidad muscular, mareo, obnubilación, ataxia, y lentitud de reflejos. Depresión respiratoria, sobre todo si el clonazepam se administra por vía intravenosa.

Presentaciones: tabletas de 0,5 mg, caja por 50. Tabletas de 2 mg caja por 30. Gotas: frasco por 30 ml de 2,5 mg/ml. Solución inyectable: caja x 6 ampollas de 1 mg/ml.

Clobazam

Indicaciones: ansiolítico. Adicionalmente se ha demostrado su utilidad en el tratamiento de la epilepsia con manifestaciones mioclónicas. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad a las benzodiazepinas. Miastenia grave. Insuficiencia respiratoria severa. Insuficiencia renal o hepática. Puede producir somnolencia, por lo tanto debe evitarse manejar vehículos y ejecutar actividades que requieran ánimo vigilante. **Efectos secundarios:** algunos efectos secundarios como: cefaleas, vértigos, náuseas, constipación, pueden presentarse con dosis altas, pero son de carácter leve y transitorio.

Puede producir manifestaciones paradójicas (hiperexcitabilidad, ansiedad, alucinaciones). En caso de discontinuarse abruptamente un tratamiento con benzodiazepinas puede ocasionar un síndrome de abstinencia severo, por lo tanto deben ser suspendidos en forma paulatina. **Posología:** ansiedad: ancianos 10-15 mg/día. Epilepsia: adultos 0,5 mg/kg/día. **Presentaciones comerciales:** caja x 20 comprimidos de 10 mg . Caja x 20 comprimidos de 20 mg.

Zolpidem

Hipnótico de la familia de las imidazpiridinas. En el manejo de los trastornos del sueño en el paciente demente, las reglas higienodietéticas son de suma importancia y un estudio controlado reciente ha mostrado su eficacia. Como alternativa a las benzodiazepinas podemos considerar moléculas como el zolpidone, en caso de insuficiencia de las medidas anteriores. **Indicaciones:** insomnio ocasional (2 a 5 días). Insomnio transitorio (2 a 3 semanas). Insomnio crónico. **Contraindicaciones:** uso simultáneo con alcohol y otros depresores. Miastenia grave. **Posología y modo de empleo:** en todos los casos la toma del medicamento se debe hacer inmediatamente antes de acostarse. Adultos de más de 65 años o sujetos con demencia. El tratamiento se debe iniciar con media tableta (5 mg). La dosis no debe sobrepasar una tableta (10 mg). **Duración del tratamiento:** debe ser tan breve como sea posible y no debería sobrepasar 4 semanas, incluyendo el eventual periodo de disminución de la dosis. **Presentación:** tabletas ranuradas por 10 mg.

Sustancias colinérgicas

Se sabía desde Sunderland que la escopolamina aumentaba la psicosis en la enfermedad de Alzheimer. Y estudios recientes han mostrado que los inhibidores de colinesterasa pueden tener efectos favorables sobre los aspectos del comportamiento de la demencia y constituyen una real alternativa a los antipsicóticos en algunos pacientes.

Agentes serotoninérgicos

Inhibidores de recaptación de serotonina. Estudios desde 1983 a 1997, con fluoxetina han arrojado resultados variables. Estos han sido más consistentes con trazodone: disminución de la agitación, tanto en estudios abiertos como en estudios en doble ciego versus haloperidol, observándose disminución de la agitación.

Trazodone

Indicaciones: tratamiento de los estados de disforia (depresión/ansiedad), en trastornos sicosomáticos, en depresión endógena o exógena, en procesos

demenciales en los cuales puede ser utilizado igualmente para el manejo de las alteraciones del comportamiento. **Contraindicaciones:** hipersensibilidad al medicamento. **Efectos colaterales:** ocasionalmente y sólo durante los primeros días de terapia, puede presentarse somnolencia o insomnio. En algunos casos se puede presentar una ligera disminución en la presión arterial, sobre lo cual se debe advertir a los ancianos. **Posología:** en las depresiones del anciano la posología debe aumentarse progresivamente, hasta llegar según la respuesta clínica a dosis hasta de 150-200 mg/día. **Presentación:** tabletas de 50 mg, caja por 50. Tabletas de 100 mg, Ampollas 50 mg, caja por 10.

Demencias diferentes de la enfermedad de Alzheimer

Mencionaremos en forma muy breve el tratamiento de las demencias diferentes de la enfermedad de Alzheimer resumidas en la Tabla 9.

Tabla 9. Demencias diferentes de la enfermedad de Alzheimer.

- Enfermedad con cuerpos de Lewy difusa	- Enfermedad de Parkinson
- Parálisis supranuclear progresiva (PSP)	- Atrofia corticobasal
- Demencia frontotemporal (y complejo Pick)	- Enfermedad de Huntington
- Esclerosis lateral amiotrófica con demencia	- Complejo de Guam

La enfermedad con cuerpos de Lewy se caracteriza por una especial sensibilidad farmacológica de estos pacientes (Beck, 1995). En ellos se ha aconsejado la risperidona o la tioridazina en dosis bajas.

Las demencias frontotemporales son más frecuentes de lo que se pensaba. En ellas, los trastornos de la memoria son menos marcados pero el compromiso del comportamiento es muy prominente. El tratamiento de esas entidades todavía no está muy sistematizado y el manejo individual debe estar guiado por patologías asociadas, perfil clínico y de comportamiento.

En la atrofia corticobasal los ensayos clínicos han sido globalmente negativos. En la parálisis supranuclear progresiva puede existir una respuesta transitoria y parcial a la L-Dopa; se ha propuesto el uso de agonistas dopaminérgicos y la amantadina.

Las enfermedades debidas a priones son raras (1/1.000.000) pero importantes de diagnosticar, en razón de su pronóstico, de las posibilidades de transmisión horizontal por material biológico contaminado y en pocos casos de transmisión vertical (formas familiares <10% de los casos). Su tratamiento sigue siendo sintomático.

Interacciones medicamentosas

Ver capítulo 2 de la Guía Neurológica 2.

Bibliografía

- **Anand R, Hartman RD, Messina J.** Therapy of Alzheimer's disease with Exelon (TM): short- and long-term effects of a novel cholinesterase inhibitor. *Alzheimers Reports*; 1998 1(Suppl 1):S15-S16.
- **Beck BJ.** Neuropsychiatric manifestations of diffuse Lewy body disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1995;8:189-196.
- **Carlson DL, Fleming KC, Smith GE, Evans JM:** Management of dementia-related behavioral disturbances: a nonpharmacologic approach. *Mayo Clin Proc* 1995;70:1108-1115.
- **Devanand DP.** Behavioral complications and their treatment in Alzheimer's disease. *Geriatrics* 1997;52 Suppl 2:S37 S39.
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders revised. 4th edition. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
- **Gauthier S:** Managing expectations in the long-term treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology* 1999; 45 (Suppl 1): 33-38.
- **Le Bars PL, Katz MM, Berman N y et al.** A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *JAMA* 1997; 278:1327-1332
- **Mc Kahn G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM.** Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Workgroup on Alzheimer's disease. 1984; 24:939-944.
- **Prelevic GM, Jacobs HS.** New developments in postmenopausal hormone replacement therapy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1997;9:207-212
- **Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T.** The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am J Psychiatry* 1982;139:1136-1139.
- **Reynolds CF.** Depression: making the diagnosis and using SSRIs in the older patient. *Geriatrics* 1996;51:28-34.
- **Rogers SL, Friedhoff LT.** The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. The Donepezil Study Group. *Dementia* 1996;7:293-303.
- **Rösler M, Anand R, Cicin-Sain T, et al.** Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer disease: international randomized controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-638.
- **Román GC, et al.** Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43:250-260.
- **Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al.** A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol of both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 326: 1216-1222.
- **Schneider LS, Pollock VE, Lyness SA.** A metaanalysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc* 1990; 38: 553-563.
- **Snowdon DA.** Aging and Alzheimer's disease : lessons from the Nun study. *Gerontologist* 1997; 37: 150-156.
- **Wolmark Y.** Alzheimer's Disease: the therapeutic era. *Drug Discovery Today* 1999; 4:149-151.