

Módulo III.

Intervenciones integrales

*Teresa Pozos López
Carolina Bernal López
Adela Hernández Galván*



Unidad 1. Manejo Farmacológico

*Teresa Pozos López
Carolina Bernal López*

Objetivo de aprendizaje

Definir el tratamiento farmacológico para el paciente, con el fin de optimizar sus beneficios.

Introducción

A lo largo de esta unidad se conocerán algunas generalidades del tratamiento de las demencias y la importancia del manejo de las comorbilidades. Se revisarán las características específicas e indicaciones de las diferentes opciones farmacológicas aprobadas actualmente para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer como los inhibidores de colinesterasa y la memantina. También se identificarán otros fármacos que han surgido para el manejo de pacientes con demencia, pero por no haber demostrado claramente su eficacia, no han sido aprobados para su uso así como fármacos que se encuentran en desarrollo y que se han enfocado principalmente a combatir los principales mecanismos fisiopatológicos de la EA como son el depósito de beta-amiloide y el depósito de la proteína tau. Se revisarán las opciones de tratamiento farmacológico específico para los otros tipos de demencia como la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy, la degeneración lobar frontotemporal y la demencia asociada a enfermedad de Parkinson. Finalmente, se analizarán las opciones de tratamiento farmacológico de los síntomas conductuales y de los síntomas depresivos en pacientes con demencia.

1.1 Generalidades sobre el tratamiento de las demencias

La mayoría de los pacientes con demencia serán tratados por el médico de primer contacto. El manejo de estos pacientes es una tarea compleja debido a que la demencia es una entidad progresiva y que evoluciona a lo largo de 5 a 10 años.

La atención de un paciente con demencia es multifacética y requiere mucho tiempo, por lo que es conveniente que se programen varias visitas para ocuparse de los diversos aspectos en lugar de tratar de hacerlo en un solo encuentro (Hogan, 2008).

Con base al principio de autonomía, el diagnóstico de demencia debe ser compartido con el paciente y su familia o cuidador. Para ello, se requiere de la incorporación de la perspectiva individual del paciente para proporcionarle información tanto a él como a su familia o cuidador, de tal manera que vaya acorde con los deseos expresados por él mismo. Con esto se puede conducir a un diálogo abierto entre el paciente, su familia o cuidador, y los proveedores de atención médica acerca de una serie de puntos importantes como la voluntad anticipada o las opciones de farmacoterapia (Fisk, 2007). Es frecuente que el miedo a una reacción psicológica adversa se utilice como justificación para ocultar el diagnóstico, sin embargo, existe evidencia de que revelar el diagnóstico de demencia no ocasiona reacciones emocionales catastróficas en la mayoría de las personas, incluso en aquellos con afección leve, y puede proporcionar algo de alivio una vez que conocen los síntomas y se desarrolla un plan de tratamiento. De hecho, a menudo, la ansiedad disminuye después de conocer el diagnóstico entre los pacientes y los cuidadores (Carpenter, 2008). La cuestión no es si el diagnóstico de demencia debe ser revelado, sino cómo y cuándo hacerlo. La comunicación del diagnóstico de demencia al paciente o familiares, ha sido identificada por los médicos de atención primaria, como un aspecto particularmente difícil. La información se debe dar de una manera empática y respetuosa; se debe tomar el tiempo necesario; y con ciertos pacientes, pueden ser 2 o 3 visitas durante un período de semanas.

Aunque no existe información detallada sobre cómo comunicar el diagnóstico de demencia, la práctica más recomendada consta de 8 componentes (Lecouturier, 2008):

1. **Preparación para la divulgación:** planear la reunión, considerar el apoyo post-diagnóstico, preparar al paciente y obtener sus preferencias para recibir la noticia.
2. **Integrar a los familiares:** Identificar e involucrar a los miembros apropiados de la familia, gestionar las diferentes necesidades de información del paciente y sus familiares, evitar colusión con miembros de la familia.
3. **Explorar la perspectiva del paciente:** investigar su percepción acerca de los síntomas y lo que piensa que podría ser el diagnóstico.
4. **Comunicación del diagnóstico:** adaptar la información a las preferencias del paciente y a la capacidad para hacer frente al diagnóstico, comprobar con frecuencia la comprensión del paciente, nombrar explícitamente la enfermedad, reconocer cualquier duda diagnóstica, aclarar la relación entre la demencia y la enfermedad de Alzheimer, explicar la diferencia entre el envejecimiento normal y la demencia, discutir el pronóstico.
5. **Responder a las reacciones del paciente:** explorar la respuesta emocional del paciente, obtener y contestar sus preguntas y preocupaciones.
6. **Centrarse en la calidad de vida y el bienestar:** fomentar esperanzas realistas, explorar estrategias de afrontamiento.
7. **Planeación para el futuro:** aclarar los planes de seguimiento, hablar de los servicios de apoyo disponibles, negociar un plan de manejo.
8. **Comunicación efectiva:** desarrollar una buena relación, usar comunicación verbal y no verbal adecuada, usar habilidades para escuchar al paciente e involucrarlo en la toma de decisiones cuando sea posible.

En espera de tratamientos curativos o modificadores del curso de la enfermedad en los diferentes tipos de demencia, se cuenta actualmente con algunos fármacos que han demostrado cierta eficacia en el control de los síntomas cognoscitivos y que pueden mejorar las alteraciones conductuales. Pese a que sus efectos suelen ser modestos, en algunos casos la mejoría puede ser más evidente y en otros no apreciarse ninguna respuesta. Además, se deben tomar en cuenta los posibles efectos adversos y el costo económico que suponen este tipo de fármacos. Por todas estas razones, la decisión de iniciar y mantener este tipo de tratamiento ha de tomarse de forma individualizada, teniendo en cuenta las preferencias y las expectativas de cada paciente y sus familiares, además de los beneficios esperados frente a los riesgos previsibles. La respuesta al tratamiento y los posibles efectos adversos deberán reevaluarse periódicamente para determinar la continuidad o no del manejo. A pesar de estos desafíos, el cuidado apropiado puede mejorar la calidad de vida de los pacientes con EA y de sus familias.

1.2 Importancia del manejo adecuado de las comorbilidades

Una parte importante del tratamiento general de las demencias, es el manejo de las comorbilidades como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la dislipidemia, que a menudo son mal tratadas en el marco de la demencia, ya sea porque los médicos toman un enfoque nihilista o porque no modifican la atención ante la disminución de la capacidad del paciente para su autocuidado. Los pacientes con antecedente de enfermedad cerebrovascular sintomática, como un ataque isquémico transitorio, deben continuar el manejo de prevención de un evento cerebrovascular recurrente y otros eventos cardiovasculares. Sin embargo, el uso de ácido acetilsalicílico a dosis bajas en pacientes con EA, sin una indicación potencial o con alguna contraindicación definitiva para terapia antitrombótica, no conduce a ningún beneficio e incrementa significativamente el riesgo de una hemorragia grave (AD2000 Collaborative Group, 2008). El manejo médico incluye el tratamiento de condiciones médicas coexistentes como infecciones, convulsiones, parkinsonismo y úlceras por presión.

La detección del dolor puede ser un reto, su tratamiento es esencial aunque la evidencia sugiere que el dolor suele ser infratratado en los pacientes con demencia (Herrmann, 2007).

El delirium es una entidad común en las personas con demencia que viven en comunidad. Los cuidadores y el personal de salud deben estar atentos a un cambio abrupto en las funciones mentales, en las habilidades funcionales o en la conducta del paciente con demencia; ya que pueden representar un cuadro de delirium. Si se confirma la presencia de delirium, se debe buscar la causa precipitante y tratarla junto con las medidas de soporte (Downing, 2013). Cuando una persona con demencia es ingresada al hospital, se incrementa el riesgo de delirium, ya que la demencia es el factor predisponente más fuerte que se asocia con el desarrollo de delirium en adultos mayores hospitalizados (Elie, 1998). Inmediatamente a su ingreso, se deben iniciar medidas de intervención para prevenir esta complicación (Tabla1) (Fong, 2009) (Inouye, 2006).

1.3 Opciones terapéuticas actuales

Los criterios reguladores de Norte América y de la Unión Europea sobre la aprobación de agentes terapéuticos para la EA, tanto sintomáticos como modificadores de la enfermedad, se basan en demostrar su eficacia; comparados con placebo, sobre la función cognoscitiva, las actividades de la vida diaria y la mejoría clínica global o una menor disminución general;

acompañada de evidencia de una adecuada seguridad. Los ensayos son comúnmente de 6 a 18 meses de duración: 6 meses para los sintomáticos y 12 a 18 meses para ensayos modificadores de la enfermedad (Aisen, 2012).

Los inhibidores de la colinesterasa (IChE) –como la tacrina, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina– son la primera clase de agentes específicamente aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para su comercialización en los Estados Unidos para el tratamiento de la EA en 1993, 1996, 2000 y 2001, respectivamente; todos aprobados para EA leve y moderada y el donepezilo además ha demostrado su eficacia para la EA en etapa severa. La memantina, un antagonista no competitivo de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), fue aprobada por la FDA en 2003 para la EA moderada y severa (Aisen, 2012) (Schneider, 2013).

Inhibidores de colinesterasa

El uso de los inhibidores de colinesterasa para la EA está basado en la hipótesis colinérgica del deterioro de la memoria. Esta hipótesis sugiere que la deficiencia colinérgica es la responsable de los cambios cognoscitivos y conductuales en los pacientes con demencia, y que con un incremento farmacológico de la función colinérgica mejorará la función cognoscitiva. Históricamente, el objetivo del tratamiento colinérgico incluía varios métodos como:

1. El uso de los precursores de acetilcolina para incrementar la producción de acetilcolina
2. El uso directo de agonistas colinérgicos para simular los efectos de la acetilcolina
3. El uso de inhibidores de acetilcolinesterasa para inhibir la enzima que induce el metabolismo intrasináptico de la acetilcolina.

Los primeros 2, no mostraron efectos clínicos significativos (Schneider, 2013). Los inhibidores de colinesterasa se unen a la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica con lo que incrementa el tiempo de estancia de la acetilcolina liberada desde la terminal colinérgica presináptica, dentro de la sinapsis; lo que aumenta la probabilidad de interacción con el receptor colinérgico postsináptico. Aunque todos los inhibidores de colinesterasa comparten esta característica, cada uno de estos agentes tienen aspectos farmacológicos distintivos; sin embargo, ninguno ha demostrado ser superior a los otros. A pesar de que los tres inhibidores de colinesterasa son eficaces para EA leve a moderada, no es posible identificar a priori, a aquellos que responderán al tratamiento. Los efectos adversos son consistentes con los efectos colinérgicos de los fármacos; los más frecuentes son náusea, vómito, diarrea, pérdida de peso, cefalea, síncope, mareo, dolor abdominal; con donepezilo son frecuentes los calambres musculares y las alteraciones en el sueño, además del incremento en el tono vagal cardíaco resultando en bradicardia. Aunque es fácil adoptar un enfoque nihilista hacia los inhibidores de la colinesterasa debido a sus efectos, generalmente modestos y temporales, pueden proporcionar un beneficio sintomático significativo y siguen siendo el pilar del tratamiento farmacológico de la EA (tabla 2) (Birks, 2006) (Aisen, 2012) (Schneider, 2013) (Colovic, 2013) (Tayeb, 2012) (Raina, 2008).

Tacrina

La tacrina tiene una vida media corta y requiere ser administrada cada 4 hrs, además de estar asociada con hepatotoxicidad directa reversible, por lo que requiere monitorización frecuente de las enzimas hepáticas. Estas limitaciones no se presentan con los siguientes inhibidores de colinesterasa; por lo que la tacrina rara vez es utilizada (Aisen, 2012) (Schneider, 2013).

Donepezilo

El donepezilo (tabla 2) es un inhibidor selectivo y reversible de colinesterasa de acción prolongada. La biodisponibilidad oral se aproxima al 100%, la concentración máxima se presenta en 3 a 4 horas (T_{max}). Es metabolizado ampliamente en el hígado y se excreta sin cambios por la orina. Tiene una vida media de eliminación larga de 70 horas, puede ser tomado una vez al día y el estado de equilibrio se produce en aproximadamente 2 semanas (Schneider 2013).

Los sujetos con EA leve, moderada o severa tratados con donepezilo por períodos de 12, 24 o 52 semanas, muestran beneficio en la función cognoscitiva, en las actividades de la vida diaria y en la conducta; además, el estado clínico global se califica como más positivo y muestra menor deterioro en comparación con los pacientes no tratados (Birks, Harvey, 2006) (Raina, 2008). Está disponible en presentaciones de 5 y 10mg, generalmente se inicia con 5 mg/día y se incrementa después de cuatro semanas a 10 mg/día. Los beneficios de la dosis de 10 mg/día son discretamente mayores que con la dosis de 5 mg/día, teniendo en cuenta la mejor tolerabilidad de la dosis de 5 mg/día en comparación con la de 10 mg/día, junto con el menor costo; la dosis de 5 mg/día puede ser la mejor opción. Se ha comercializado una presentación de liberación prolongada de 23 mg, indicada para pacientes con EA moderada a severa que se han mantenido por lo menos 3 meses con 10 mg/día y que podrían beneficiarse de un aumento de la dosis, sin embargo, ha demostrado tan sólo una modesta mejoría en funciones cognoscitivas, sin mejoría funcional global y con más efectos adversos, por lo que no se recomienda (Schneider, 2013) (Colovic 2013) (Birks, Harvey, 2006) (Tayeb, 2012).

Rivastigmina

La rivastigmina (tabla 2) es un inhibidor pseudo reversible mixto de acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa. Tiene poca unión a proteínas (40%) y tiene 40% de biodisponibilidad, se absorbe bien. Aunque la vida media de eliminación es de 1.5

horas, la inhibición de la enzima dura aproximadamente 9 horas. El fármaco no se metaboliza por el hígado. Se hidroliza lentamente y luego se excreta por los riñones. La farmacocinética del parche transdérmico muestra una concentración máxima en 8 a 16 horas y una vida media de eliminación de 3 horas después de que el parche se retira. Las cápsulas se dan dos veces al día y el parche se reemplaza una vez al día. Su metabolismo extrahepático hace poco probable que tenga interacciones farmacocinéticas significativas (Schneider, 2013) (Aisen, 2012) (Colovic, 2013).

La rivastigmina está aprobada para la EA leve y moderada, ha mostrado beneficio en la tasa de disminución de la función cognoscitiva, en las actividades de la vida diaria y en la severidad de la demencia (Birks, 2009). Se inicia a una dosis de 1.5 mg por vía oral dos veces al día, de ser tolerado, se incrementa a 3 mg, 4.5 mg y 6 mg dos veces al día para una dosis total de 12 mg/día. La titulación es típicamente a intervalos de 1 mes y se determina por la tolerancia del paciente. La formulación de parche transdérmico se inicia a una dosis de 4.6 mg y se incrementa a 9.5 mg después de 1 mes de ser tolerado; esta presentación se asocia a menos efectos adversos gastrointestinales (Colovic, 2013) (Aisen, 2012).

Galantamina

La galantamina (tabla 2) es un inhibidor competitivo reversible de la acetilcolinesterasa con relativamente menos inhibición de la butirilcolinesterasa en comparación con rivastigmina. Los inhibidores competitivos son potencialmente menos activos en las áreas del cerebro en que permanecen niveles altos de acetilcolina y más activos en otras áreas.

La galantamina también funciona como un modulador alostérico de los receptores nicotínicos, lo que posiblemente incrementa la transmisión colinérgica por la estimulación presináptica nicotínica. La galantamina se absorbe bien con aproximadamente 90% de biodisponibilidad. Las concentraciones máximas se presentan en aproximadamente 1 hora.

La vida media del compuesto es de aproximadamente 7 horas y se administra 2 veces al día. También está disponible una forma de liberación prolongada que se da una vez al día. Se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina. Algunos fármacos como la paroxetina, la amitriptilina, la fluoxetina, la quinidina y el ketoconazol, pueden disminuir su depuración y aumentar la biodisponibilidad y los niveles plasmáticos (Schneider, 2013).

La galantamina con dosis de 16 mg/día o más por al menos 6 meses, mejora los síntomas cognoscitivos y globales en las personas con EA leve a moderada, no hay evidencia de mejoría en las actividades de la vida diaria y los síntomas conductuales (Loy, 2006). Se inicia a dosis de 4mg 2 veces al día (8mg/día en una sola dosis para la forma de liberación prolongada) y se incrementa a 16 y 24 mg/día con un mes de intervalo (Aisen 2012). Los efectos adversos son similares a los otros inhibidores de colinesterasa, principalmente los síntomas gastrointestinales; la galantamina parece ser la menos tolerada, sin embargo, una titulación gradual y cuidadosa durante más de 3 meses, puede mejorar la tolerabilidad a largo plazo (Colovic, 2013).

Antagonista de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA): Memantina

La memantina (tabla 2) es un antagonista no competitivo de moderada afinidad del receptor NMDA. Se cree que protege a las neuronas de la actividad excesiva del glutamato que resulta en excitotoxicidad, previene la entrada de calcio, la despolarización y la hiperactivación de la neurona y con ello la cascada de muerte celular apoptótica; también puede tener efectos sobre la potenciación a largo plazo, además de disminuir la hiperfosforilación de tau y el depósito de placas de beta amiloide (Tayeb, 2012) (Aisen, 2012). La memantina se absorbe bien, no se ve afectada por los alimentos; la biodisponibilidad se aproxima al 100% y se distribuye ampliamente por todo el cuerpo. La unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente el 45%, la concentración plasmática máxima se alcanza entre 3 y 7 horas, la vida media de eliminación es de 60 a 80 horas, tiene un metabolismo hepático mínimo y la mayoría se excreta sin cambios por la orina (Schneider, 2013).

La memantina ha demostrado un pequeño efecto benéfico, clínicamente detectable, en la función cognoscitiva, en el deterioro funcional, en los síntomas neuropsiquiátricos y conductuales, y en la impresión clínica global a los 6 meses en pacientes con EA moderada a severa; este efecto es marginal en EA leve (Gauthier, 2008) (Van Dyck, 2007) (McShane, 2006) (Wilkinson, 2007) (Raina, 2008). Está aprobado para EA moderada a severa y se utiliza en etapas avanzadas de la demencia con beneficio sintomático modesto, sobre todo en los síntomas neuropsiquiátricos como agitación, cambios de humor y psicosis, sin embargo, no modifica la progresión de la enfermedad (Tayeb, 2012). Se inicia con 5 mg/día durante 1 semana y luego se aumentan 5 mg cada semana hasta alcanzar una dosis de 10 mg dos veces al día o 20 mg una vez al día. La memantina es bien tolerada, los efectos adversos son poco frecuentes, pueden incluir cefalea, mareo, confusión, somnolencia, rara vez alucinaciones y son dependientes de la dosis (McShane, 2006) (Schneider, 2013).

En la práctica clínica, se ha prescrito la memantina sola o agregada a un inhibidor de colinesterasa, frecuentemente después de que este último ha sido usado durante un tiempo. La duración de la eficacia no se conoce más allá de 6 meses en los ensayos clínicos, sin embargo, tiende a usarse por períodos indefinidos. Se ha descrito que el uso combinado de memantina con donepezilo en pacientes con EA moderada a severa, mejora la función cognoscitiva, las actividades de la vida diaria y los síntomas conductuales (Tariot, 2004) (Lopez, 2009); sin embargo, en seguimientos más prolongados,

el beneficio de agregar memantina al donepezilo es muy pequeño y con importancia clínica mínima, por lo que no se recomienda la combinación de manera rutinaria (Howard 2012).

La farmacoterapia puede continuarse hasta que los pacientes fallecen o hasta que sus médicos y familiares llegan a la conclusión de que la calidad de vida del paciente está lo suficientemente comprometida y que la farmacoterapia es fútil (Aisen, 2012).

1.4 Otros tratamientos no aprobados por la FDA o la EMA

Existen otras sustancias utilizadas para el manejo del deterioro cognoscitivo, sin embargo, no son aprobados por la FDA o por la European Medicines Agency (EMA); ya que no han logrado demostrar su eficacia.

Ginkgo biloba

El extracto de Ginkgo biloba EGb 761 es un compuesto con propiedades antioxidantes conformado por flavonoides que funcionan como neuroprotectores y ginkgolides que inhiben la disfunción y muerte celular de las neuronas del hipocampo causada por el beta-amiloide 42, incrementan la neurogénesis e inhiben la agregación de A β 42. En los ensayos clínicos, los resultados del Ginkgo biloba para la demencia y el deterioro cognoscitivo han sido inconsistentes, por lo cual no ha sido aprobado por la FDA. Los potenciales efectos adversos son hemorragia e interacciones farmacológicas (Birks, Grimley Evans, 2009) (McCarney, 2008) (Weinmann, 2010).

Cerebrolisina

La cerebrolisina es una preparación de péptidos y aminoácidos a partir de cerebro porcino que pueden tener acciones neurotróficas. Se administra por vía intravenosa o intramuscular, 5 días a la semana durante períodos de 4 semanas; la duración de los efectos cognoscitivos puede ser hasta de 3 meses. Existe alguna evidencia de beneficio del estado cognoscitivo en pacientes con demencia, por lo que su uso es aceptado en algunos países; sin embargo, dados los hallazgos mal definidos de los ensayos clínicos controlados, no ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes con demencia (Alvarez, 2011) (Allegri, 2012) (Schneider, 2013) (Aisen, 2012).

Estatinas

Los inhibidores de la hidroximetilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), utilizados ampliamente para disminuir los niveles de colesterol, han mostrado un efecto pleiotrópico, neuroprotector, inmunomodulador y antioxidante; existe alguna evidencia de que además son capaces de modular las vías amiloidogénicas. Todos los estudios clínicos aleatorizados de estatinas en la EA, han fallado en mostrar beneficios cognoscitivos o funcionales; por lo que no se justifica la recomendación del tratamiento de la EA con estatinas (McGuinness, 2013) (McGuinness, 2010) (Tayeb, 2012).

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Ha habido un enorme interés por la supresión de la actividad inflamatoria cerebral para frenar la progresión de la enfermedad en la EA. Los ensayos clínicos tanto de AINEs no selectivos (diclofenaco, naproxeno, nimesulide, indometacina) como de inhibidores de la Cox-2 (rofecoxib, celecoxib) en pacientes con EA mostraron resultados negativos, además de que su uso está limitado por efectos adversos gastrointestinales (Jaturapatporn, 2012) (Tabet, 2002) (Soininen, 2007). Por lo tanto, los AINEs no son considerados como opciones prácticas de tratamiento para los pacientes con EA (Tayeb, 2012).

Vitaminas y antioxidantes

Los niveles incrementados de homocisteína en sangre potencian los efectos neurotóxicos de los péptidos de A β . Estos niveles pueden ser disminuidos con vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico; sin embargo, la reducción de la homocisteína no tiene efecto sobre el deterioro cognoscitivo (Aisen, 2008).

Los efectos antioxidantes de la vitamina E, también se han probado para el manejo de deterioro cognoscitivo, considerando la ausencia de eficacia y los potenciales riesgos del tratamiento como caídas y síncope, no se recomienda su uso como tratamiento de la demencia (Sano, 1997).

1.5. Tratamientos en desarrollo para EA

A pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología de la EA, en la última década no se ha comercializado ningún nuevo fármaco para el tratamiento de la enfermedad. Hasta finales del 2008 se habían registrado un estimado de 200 fármacos experimentales para EA que se encontraban entre fase 1 y 3 de investigación, la mitad de los cuales no habían demostrado efectividad (Lindner, 2008).

Los fármacos que se encuentran en desarrollo se han enfocado principalmente a combatir los dos principios fisiopatológicos de la EA: el depósito de A β y el depósito de la proteína tau.

a) Terapias dirigidas a a β

En esta categoría se encuentran tres clases de medicamentos: los moduladores de las secretasas (enfocados a disminución de A β), los antiagregantes de A β (que previenen la formación de placas de A β) y las terapias inmunológicas (que incrementan la eliminación de A β) (figura 1).

1. Moduladores e inhibidores de secretasas

En un intento por disminuir la producción de A β , la investigación se ha enfocado en modular las enzimas encargadas de actuar sobre la proteína precursora de amiloide (APP), ya sea inhibiendo la β - y β -secretasas, que pertenecen a la vía amiloidogénica, o estimulando la acción de la β -secretasa, enzima que forma parte de la vía no amiloidogénica.

- » Entre los inhibidores de la β -secretasa se encuentran: Semagacestat, Tarenflurbil y Flurbiprofen fármacos en fase III que han logrado reducir los niveles de A β en plasma pero no en líquido cefalorraquídeo (LCR) ni en tejido cerebral (Imbimbo, 2011) (Kukar, 2008) (Galasko, 2007). Otro fármaco, el Begacestat ha demostrado toxicidad ocular en los estudios en ratas, por lo que no se ha continuado su aprobación (Martone, 2009).
- » El desarrollo de inhibidores de la β -secretasa ha sido complicado debido a la naturaleza de dichas moléculas, hasta el momento sin éxito (Behr, 2005).
- » Entre los estimulantes de la β -secretasa, se encuentran en estudio, diversas moléculas que activan a los receptores de serotonina 5HT4, kinasas de proteínas activadas por mitógenos y kinasa 3 fosfatidilinositol, sin poder demostrar beneficios hasta el momento (Robert, 2001) (Bell, 2008).

2. Antiagregantes de A β

El prevenir la formación de oligómeros, fibrillas y protofibrillas de A β , que son los precursores de las placas de amiloide, ha sido un objetivo terapéutico en los últimos años. Entre los fármacos pertenecientes a esta categoría destacan: Tramiprosato, Colostrinin, Clioquinol y Scilo-inositol, sin embargo ninguno de ellos ha demostrado efectos benéficos a nivel cognoscitivo (Aisen, 2011) (Gladkevich, 2007) (Kenche, 2011).

3. Eliminación de A β : terapias inmunológicas

La estrategia enfocada en la eliminación del A β ha sido la más intensamente estudiada. En ratones transgénicos, la inmunoterapia ha demostrado remover exitosamente las placas amiloides y reducir el acúmulo de A β , con mejoría en funciones cognoscitivas y conductuales (Buttini; 2005), sin embargo, no ha sido posible demostrar este mismo efecto en humanos.

» Inmunización activa

La primera vacuna antiamiloides fue la llamada AN1792, se probó en -pacientes con EA leve a moderado y demostró que induce la respuesta de anticuerpos anti amiloide, sin embargo la cuarta parte de los pacientes presentó complicaciones, incluyendo un caso de meningoencefalitis aséptica (Bayer, 2005). Posteriormente se desarrollaron vacunas de segunda generación que favorecieron la respuesta inmune humoral más que la celular, con el fin de disminuir efectos adversos, la vacuna CAD106 ha sido bien tolerada (Ihara, 2008), sin embargo, se requieren más estudios para valorar sus efectos a largo plazo.

» Inmunización pasiva

Con el fin de evitar la inflamación inducida por la activación de linfocitos T, se ha estudiado la inmunización pasiva, mediante la infusión de anticuerpos anti-A β . En esta categoría destacan los siguientes fármacos:

- a. Bapineuzumab: anticuerpo monoclonal con alta afinidad por el extremo amino terminal de A β , ha ocasionado reacciones como edema vasogénico reversible (Sperling, 2011).
- b. Solanezumab: anticuerpo monoclonal que ha demostrado unirse de manera más efectiva que bapineuzumab a las formas solubles de A β , favoreciendo la eliminación periférica de A β , sin embargo no hay cambios en la función cognoscitiva de los pacientes, ni en los depósitos de A β medidos por tomografía por emisión de positrones (PET) con componente B de Pittsburg (Siemers, 2008).
- c. Inmunoglobulina humana intravenosa (IgIV): contiene anticuerpos anti A β , ha demostrado disminuir los niveles de A β en LCR, sin embargo se requieren más estudios a largo plazo (Relkin, 2009).

b) Terapias dirigidas a tau

La proteína tau hiperfosforilada se agrega y se acumula en las neuronas formando ovillos neurofibrilares y ocasionando muerte neuronal, hallazgo característico de la EA. Se han desarrollado diversos fármacos que inhiben la agregación de tau, otros que inhiben la fosforilación, e inmunoterapia que se encarga de eliminar los acúmulos, esta última sólo se ha desarrollado en modelos animales. (Figura 2).

1. Antiagregantes de tau:
Entre estos destaca el azul de metileno o cloruro de metiltionina, un agente reductor que interfiere con la agregación de tau, sin embargo su efectividad a nivel cognoscitivo no ha quedado demostrada y sus efectos adversos se incrementan a razón de la dosis, por lo que no existen más ensayos (Wischik, 1996).
2. Inhibidores de hiperfosforilación de tau:
La enzima glucógeno-sintasa-kinasa 3 β (GSK-3 β) es uno de los principales mediadores de la hiperfosforilación de tau; se ha observado que el litio disminuye sus niveles, por lo que recientemente se han iniciado ensayos clínicos con litio para verificar su efectividad en el deterioro cognoscitivo asociado a EA, sin resultados alentadores hasta el momento (Mendes, 2009).

1.6. Tratamiento de los diferentes tipos de demencia**a) DEMENCIA VASCULAR**

Como ya se comentó previamente (ver módulo I, unidad 2 Generalidades), la demencia vascular (DV) es un síndrome heterogéneo cuya base fisiopatológica es la enfermedad cerebrovascular y la manifestación es el deterioro cognoscitivo. Este grupo de pacientes se benefician de un adecuado control de factores de riesgo cardiovascular como:

- » Tratamiento antihipertensivo: el control adecuado de cifras de presión arterial ha demostrado beneficios en todos los desenlaces asociados a enfermedad cardiovascular, sin embargo el control estricto que ocasiona hipotensión puede estar relacionado con baja perfusión cerebral y empeoramiento de síntomas cognoscitivos (Verghese, 2003).
- » Tratamiento de diabetes mellitus: el descontrol de las cifras de glucosa o el incremento de 1% en la hemoglobina glucosilada (HbA1C) se ha relacionado con empeoramiento del desempeño cognoscitivo (Cukierman-Yaffe, 2009).

Respecto a los fármacos empleados en EA, existen diversos estudios que han demostrado parcialmente su efectividad en DV como se comenta a continuación (Tabla 3).

1. Inhibidores de colinesterasa:

La deficiencia de acetilcolina también forma parte de la fisiopatología de la DV.

- » Donepezilo: demostró beneficios en función cognoscitiva, impresión clínica global y actividades de la vida diaria en pacientes con DV de leve a moderada a dosis de 10mg al día, con bajo porcentaje de efectos adversos (Malouf, 2004).
- » Galantamina: ha demostrado beneficios en función cognoscitiva, funciones ejecutivas, evaluación clínica global y actividades de la vida diaria a dosis de 24mg al día (Auchus, 2007).
- » Rivastigmina: ha mostrado resultados contradictorios, con beneficios en función cognoscitiva pero con elevado porcentaje de abandono de tratamiento por efectos adversos (Birks, 2013).

2. Antagonistas de N-metil-D-Aspartato (NMDA):

La recomendación para su uso en DV se basa en dos estudios que comparan 20mg de memantina contra placebo en pacientes con DV leve a moderada, los cuales demostraron beneficios en escalas cognoscitivas pero no en impresión clínica global ni actividades de la vida diaria, sin embargo demostró ser bien tolerada y segura para su uso en este tipo de pacientes (McShane, 2006).

b) DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

El manejo de los pacientes con demencia con cuerpos de Lewy (DCLw) se basa en el tratamiento de los síntomas, se enfoca en las manifestaciones específicas de la enfermedad y se basa en la limitada evidencia existente. Hasta el momento, no existen fármacos con efecto modificador de la enfermedad. Las manifestaciones conductuales responden mejor a la terapia no farmacológica en la mayoría de los casos (ver módulo 3 unidad 2: Manejo no farmacológico). A continuación se describen los diversos fármacos empleados en DCLw basados en el síntoma o disfunción a tratar. (Tabla 4).

1. Función cognoscitiva en DCLw

a. Inhibidores de colinesterasa

Representan la primera línea de tratamiento en la DCLw debido a su efecto en el déficit colinérgico que predomina en este tipo de demencia. Los estudios reportan beneficios no sólo en función cognoscitiva, sino también en fluctuaciones y síntomas psicóticos; sin embargo reportes también han identificado elevado riesgo de deterioro de la función cognoscitiva, alteración del sueño REM y empeoramiento del parkinsonismo en los grupos tratados con estos fármacos.

» Rivastigmina: ha demostrado reducir la ansiedad, alucinaciones y otros síntomas psicóticos a dosis de 6-12 mg al día comparado con placebo (McKeith, 2000).

» Donepezilo: ha reportado beneficios en función cognoscitiva y alteraciones conductuales a dosis de 5 y 10 mg al día (Mori, 2012).

»

b. Memantina

Los estudios reportan mejoría en función cognoscitiva y en las escalas de impresión global comparados con placebo, sin embargo, se reportaron elevadas tasas de empeoramiento de los síntomas psicóticos como alucinaciones, en el grupo tratado con memantina, por lo que se prefiere evitar su uso en estos pacientes (Sabbagh, 2005).

2. Síntomas neuropsiquiátricos en DCLw

a. Evitar antipsicóticos

Es muy importante recordar que los pacientes con DCLw presentan hipersensibilidad a neurolépticos, es decir presentan exacerbación de síntomas psicóticos, exacerbación de parkinsonismo, confusión o disfunción autonómica cuando reciben este tipo de fármacos. En caso de que un paciente con DCLw presente de manera súbita exacerbación de los síntomas psicóticos, es recomendable descartar causas de delirium y posteriormente iniciar tratamiento con inhibidor de colinesterasa o disminuir dosis de fármacos antiparkinsonicos en caso de estar bajo tratamiento. En caso de requerir neuroléptico, se recomienda utilizar antipsicóticos atípicos como olanzapina, quetiapina, aripiprazol, risperidona o clozapina, e iniciar a dosis bajas con el fin de reducir el riesgo de reacciones adversas (Cummins, 2002).

3. Alteraciones del sueño REM en DCLw

Los pacientes con alteraciones del sueño REM responden adecuadamente a dosis bajas de benzodiazepinas como clonazepam o a dosis de melatonina a la hora de acostarse (Gagnon, 2006).

4. Parkinsonismo en DCLw

a. Antiparkinsonicos

El tratamiento de los síntomas parkinsonicos en la DCLw es similar al tratamiento de la enfermedad de Parkinson, sin embargo con menor tasa de éxito. Se prefiere utilizar levodopa en este grupo de pacientes, por menor riesgo de efectos adversos comparada con los agonistas dopaminérgicos. Se recomienda iniciar dosis baja e incrementar gradualmente vigilando tolerancia; iniciar con un cuarto o media tableta de Levodopa/Carbidopa de 100/25mg tres veces al día, e incrementar hasta una tableta completa tres veces al día, vigilando respuesta de síntomas parkinsonicos. Se debe vigilar el empeoramiento de síntomas psicóticos, lo que requeriría disminución de dosis de levodopa (Lucetti, 2010).

c) DEGENERACIÓN LOBAR FRONTOTEMPORAL (DLFT)

Hasta el momento no existen medicamentos aprobados por la FDA con el objetivo de modificar el curso de la DLFT, sólo se cuenta con medicamentos que mejoran algunos de los síntomas conductuales. Debido a esto, el tratamiento no farmacológico juega un papel primordial en el tratamiento de los pacientes con DLFT (ver módulo III unidad 2: Manejo no farmacológico). Se considera que la principal disfunción causante de los síntomas conductuales es la alteración en la actividad serotoninérgica, seguida de la disfunción dopaminérgica, por lo que el uso de medicamentos que regulen estos dos neurotransmisores pareciera ser la piedra angular del tratamiento de los síntomas de la DLFT. Por otro lado, el sistema colinérgico se encuentra relativamente preservado en estos pacientes, por lo que no existen beneficios demostrados del tratamiento con inhibidores de colinesterasa (Tabla 5).

1. Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS):

Estudios observacionales han reportado que los ISRS como citalopram, sertralina, paroxetina y fluoxetina disminuyen los síntomas conductuales como hipersexualidad, desinhibición, ansiedad, impulsividad, comportamientos repetitivos y trastornos de la alimentación como glotonería (Swartz, 1997). Existen algunos estudios con trazodona, un agente antidepresivo serotoninérgico atípico, que demostraron disminuir la agitación y la agresividad en estos pacientes (Lebert, 2004).

2. Antipsicóticos:

Los antipsicóticos atípicos como olanzapina, quetiapina y aripiprazol, pueden disminuir la agitación y otros síntomas conductuales como alucinaciones visuales, irritabilidad y agresividad en los pacientes con DLFT. También se ha demostrado que de manera indirecta, al reducir síntomas conductuales, también disminuyen la sobrecarga para el cuidador (Mendez, 2009). Como efecto adverso se reportó más frecuentemente somnolencia, la cual disminuía con ajustes de dosis. Se recomienda evitar antipsicóticos típicos y risperidona ya que se reportaron mayores efectos adversos como parkinsonismo (Kerssens, 2008).

3. Psicoestimulantes:

Estudios con un reducido número de pacientes con DLFT han demostrado que el uso de psicoestimulantes como metilfenidato y modafinil mejoran síntomas como la apatía, sin embargo se reporta riesgo elevado de presentar delirium por el uso de este tipo de medicamentos, por lo que no se recomienda su uso (Huey, 2008).

4. Inhibidores de colinesterasa:

La información sobre el uso de inhibidores de colinesterasa en DLFT es limitada. No existe evidencia de disfunción colinérgica en estos pacientes, lo cual se confirma con diversos ensayos clínicos utilizando galantamina y donepezilo, en ninguno de los cuales se reportó mejoría en síntomas conductuales, pero sí se reportó empeoramiento de la desinhibición y las conductas compulsivas (Mendez, 2007). Únicamente un ensayo clínico con rivastigmina reportó mejoría de la agitación y logró disminución de la sobrecarga del cuidador (Moretti, 2004). En cuanto a las funciones cognitivas, se han reportado beneficios limítrofes de mejoría en función ejecutiva, pero no en función cognoscitiva global. Con esta poca evidencia a favor, no se recomienda el uso de inhibidores de colinesterasa en DLFT.

5. Otros fármacos:

Hasta el momento ningún ensayo clínico ha demostrado beneficio en los síntomas conductuales de la DLFT utilizando memantina, antiepilépticos, inhibidores de la mono amino oxidasa, ni benzodiazepinas.

d) DEMENCIA ASOCIADA A ENFERMEDAD DE PARKINSON

No existen tratamientos que hayan demostrado modificar el curso natural de la demencia asociada a enfermedad de Parkinson (DAEP). Los fármacos estudiados en este grupo de pacientes se describen a continuación (Tabla 6):

1. Inhibidores de colinesterasa

Se ha reportado ligero a moderado beneficio con el uso de este tipo de medicamentos. El uso de rivastigmina ha demostrado mejoría en función cognoscitiva (Emre, 2004). La terapia con donepezilo reportó beneficios limítrofes en función cognoscitiva (Dubois, 2012). En general se considera que existe un beneficio con el uso de este tipo de fármacos en pacientes con DAEP, por lo que su uso debe considerarse vigilando efectos adversos como incremento del temblor, náusea y otros síntomas gastrointestinales.

2. Memantina

Los ensayos clínicos con memantina en este grupo de pacientes han reportado beneficios en escalas clínicas globales, pero también han reportado elevadas tasas de efectos adversos como empeoramiento de síntomas neuropsiquiátricos, presencia de alucinaciones y psicosis (Emre, 2010), por lo que no se recomienda su uso rutinario.

3. Antipsicóticos

El uso de antipsicóticos en DAEP se encuentra limitado debido a los importantes efectos adversos como empeoramiento de la rigidez, el temblor y la bradicinesia. De los antipsicóticos atípicos, se ha observado mejor perfil de seguridad utilizando clozapina y quetiapina, ya que presentan mínimo riesgo de exacerbar el parkinsonismo mientras que controlan adecuadamente la psicosis y las alucinaciones visuales. Debe recordarse que la clozapina se ha asociado con el desarrollo de agranulocitosis, es decir reducción en la producción de glóbulos blancos, por lo que se recomienda monitorizar su uso mediante la vigilancia de las cifras de leucocitos (Miyasaki, 2006).

1.7. Tratamiento farmacológico de los síntomas conductuales en demencia

La presencia de síntomas conductuales en los diferentes tipos de demencia es sumamente frecuente y pueden ser mucho más molestos para el familiar que los propios problemas de memoria.

Los síntomas conductuales, también llamados síntomas neuropsiquiátricos de las demencias pueden incluir agitación, agresividad física y/o verbal, psicosis, trastornos del sueño, vagabundeo, conducta sexual inapropiada, así como también síntomas depresivos, estos últimos se comentarán en el siguiente apartado (ver 1.8 Tratamiento farmacológico de los síntomas depresivos en demencia) (Figura 3).

Los síntomas neuropsiquiátricos se presentan en el 60 a 95% de los pacientes con demencia y la prevalencia se incrementa con la severidad de la enfermedad (Peters, 2006). La presencia de estos síntomas ocasiona mayor deterioro funcional en el paciente y mayor riesgo de colapso del cuidador, siendo también la principal causa de institucionalización.

A continuación se describen los principales síntomas conductuales frecuentes en las demencias y el tratamiento sugerido.

a. AGITACIÓN Y AGRESIÓN

La agitación en el paciente con demencia puede manifestarse como ansiedad derivada de la confusión o falta de comprensión de los estímulos externos ocasionada por el deterioro cognoscitivo o el deterioro del lenguaje y otras funciones mentales, otras veces puede presentarse como manifestación de dolor, malestar, hambre, frío o miedo. La agresión puede ser verbal o física, predominantemente hacia el cuidador principal derivado del contacto estrecho y puede tener como desencadenantes los mismos motivos que la agitación.

Tratamiento de la agitación y la agresión: Para el adecuado tratamiento de estos síntomas, es muy importante identificar los factores desencadenantes de estas conductas con el fin de prevenir situaciones que favorecen que el paciente se angustie y tenga como manifestación final la ansiedad y la agresión, por lo que en este proceso se requiere capacitar al familiar y/o cuidador en la identificación de los factores asociados a estos síntomas conductuales. En muy pocos casos se requiere tratamiento farmacológico para el control de estos síntomas, el manejo no farmacológico es la mejor y más efectiva opción. Sólo en aquellos pacientes que presentan agitación y/o agresión derivada de la presencia de alucinaciones, se ha observado beneficio con el uso de antipsicóticos.

b. PSICOSIS

Las manifestaciones de psicosis incluyen alucinaciones visuales, auditivas, táctiles e ideas paranoides. Los pacientes con demencia severa presentan alucinaciones en más del 30% de los casos (Mega, 1996). Las ideas paranoides incluyen pensamientos mágicos de hiperreligiosidad, ideas de daño como sentirse vigilados o que la casa está invadida, ideas de robo de sus pertenencias, celotipia y síndrome de Capgras (pensar que los familiares han sido suplantados por impostores).

La presencia de alucinaciones visuales bien estructuradas en el transcurso de la demencia, acompañadas de parkinsonismo y fluctuaciones cognoscitivas debe sugerir el diagnóstico de demencia con cuerpos de Lewy.

Tratamiento de la psicosis:

El tratamiento farmacológico de la psicosis no siempre es necesario, a menos que las alucinaciones se vuelvan disruptivas. Si los síntomas de psicosis pueden contenerse con medidas no farmacológicas que incluyen la orientación al familiar, entonces el tratamiento farmacológico sólo se reserva para los casos en los que los síntomas se vuelven problemáticos y ponen en riesgo la vida del paciente o del familiar (Scarmeas, 2005). Es muy importante resaltar que la presencia de alucinaciones en el paciente con demencia son un predictor de institucionalización y muerte.

c. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los pacientes con EA presentan trastornos del sueño en el 25-35% de los casos, que se manifiestan como insomnio o hipersomnía diurna (Deschenes, 2009). Las causas son multifactoriales e incluyen: depresión y ansiedad, actividad física disminuida durante el día, nocturia, efectos adversos de medicamentos, por ejemplo los sueños vívidos asociados a los inhibidores de colinesterasa.

Tratamiento de los trastornos del sueño:

El pilar del tratamiento de estos trastornos lo constituyen las medidas de higiene del sueño que incluyen: evitar siestas durante el día, limitar el consumo de líquidos durante la tarde-noche, eliminar consumo de alcohol o café, favorecer ambiente tranquilo, implementar un programa de actividad física durante el día, entre otras. (Tabla 7).

El tratamiento farmacológico puede incluir fármacos sedantes, sin embargo el uso de benzodicepinas en

pacientes con demencia se asocia alteraciones en el patrón del sueño y efectos adversos como somnolencia diurna, caídas y exacerbación de la agitación. Los antihistamínicos también son utilizados por su efecto sedante, sin embargo presentan efectos adversos como boca seca, retención urinaria, delirium, entre otros.

Se prefiere el uso de fármacos como melatonina y dosis bajas de antidepresivos sedantes como la trazodona y la mirtazapina para ayudar a los síntomas de insomnio de estos pacientes (McCurry, 2005). La terapia con luz se ha estudiado en pacientes con demencia con resultados alentadores.

d. VAGABUNDEO

Consiste en andar de un lado a otro sin rumbo fijo, es una conducta muy frecuente en los pacientes con demencia y puede representar un riesgo, si es que el vagabundeo provoca que el paciente salga de casa y se pierda. Es la principal causa de estrés en los cuidadores ya que provoca un estado de angustia y preocupación por el paciente de que algo pueda pasarle. Puede presentarse como vagabundeo nocturno o incluso durante el día.

Tratamiento del vagabundeo: No existe tratamiento farmacológico efectivo. Las principales medidas que han demostrado su utilidad en controlar las conductas de vagabundeo consisten en medidas no farmacológicas como instalar cerraduras de seguridad en las puertas para evitar que el paciente salga de su casa, colocarle una placa o pulsera de identificación al paciente, utilizar dispositivos electrónicos de localización como GPS (Global Position System), informar a los vecinos sobre el trastorno de su familiar, favorecer la actividad física durante el día ya que evita que el paciente quiera continuar caminando sin rumbo fijo, favorecer un descanso adecuado e identificar alguna necesidad del paciente que no ha sido cubierta y que lo motiva a buscar y caminar con desesperación.

e. CONDUCTA SEXUAL INAPROPIADA

Estas alteraciones se presentan en el 15-20% de los pacientes con demencia de tipo vascular y EA, se manifiestan como lenguaje sexual explícito, masturbación pública, hipersexualidad, exhibicionismo, entre otras conductas. La principal consecuencia de estas manifestaciones es el impacto en los cuidadores manifestado como vergüenza y enojo.

Tratamiento de la conducta sexual inapropiada:

Debido a que este tipo de trastorno conductual se encuentra pobremente reportado, no existen ensayos clínicos sobre el tratamiento farmacológico en estos pacientes. Existen pocos reportes de casos en los que las intervenciones conductuales como: distraer, redireccionar la atención, evitar estímulos desencadenantes, han mostrado disminuir la tasa de presentación de la conducta sexual inapropiada. Una revisión sistemática reportó que debido a la falta de evidencia, se concluye que los fármacos antidepresivos pueden emplearse como primer línea de tratamiento con resultados positivos (Guay, 2008).

1.8. Tratamiento farmacológico de los síntomas depresivos en demencia

El diagnóstico adecuado de la depresión en adultos mayores con demencia puede volverse un verdadero reto, esto debido a que la depresión por sí misma puede producir signos y síntomas de deterioro cognoscitivo, también llamado pseudodemencia, los individuos con depresión tienen mayor riesgo de desarrollar demencia, los sujetos con demencia pueden presentar apatía, alteraciones del sueño, aislamiento social que pueden sugerir la presencia de depresión, sin embargo son ocasionados por el déficit cognoscitivo, los pacientes con demencia pueden experimentar síntomas depresivos debido a que son conscientes de la pérdida de la capacidad mental progresiva y el desarrollo de dependencia (Dal Forno, 2005). Una vez establecido el diagnóstico de depresión en el paciente con demencia, se sugiere iniciar el tratamiento con un ISRS como el citalopram o la sertralina, fármacos que han demostrado su eficacia con mínimos efectos adversos y baja actividad anticolinérgica. Se sugiere evitar el uso de antidepresivos tricíclicos por el riesgo de empeorar síntomas como la confusión y el delirium, ocasionado por sus efectos anticolinérgicos (Bains, 2002).

Recapitulación

Manejo farmacológico								
Grupo	Fármaco	Dosis y titulación	Utilidad en los diferentes tipos de demencia					Comentarios
			EA	DV	DCLw	DLFT	DAP	
Inhibidores de colinesterasa	Donepezilo	Inicial: 5mg al día Incrementar a 10 mg al día a las 4 semanas	/	/	/	X	/	Precaución con efectos adversos: » Náusea, diarrea, insomnio, vómito, calambres musculares, fatiga, anorexia, mareo, dolor abdominal, pérdida de peso, bradicardia, síncope, parkinsonismo La presentación en parche de rivastigmina disminuye tasa de efectos adversos gastrointestinales.
	Rivastigmina	Parche: iniciar 5cm ² e incrementar cada 4 semanas: parche de 10 cm ² y 15cm	/	/	/	X	/	
	Galantamina	ER Inicial: 8 mg al día Incrementar a 16 mg y 24 mg al día cada 4 semanas	/	/	S/E	X	S/E	
Antagonistas de NMDA	Memantina	Inicial: 5 mg al día Incrementar 5 mg cada semana hasta llegara a 20 mg al día	/	/	X	X	/	Precaución con efectos adversos: » Cefalea, mareo, somnolencia, reportes de confusión y alucinaciones ocasionales
Inhibidores selectivos de recaptura de serotonin	Citalopram	Inicial: 10 mg al día Incrementar a 20 mg al día	X	X	X	/	X	Mejoría de agitación, agresividad, alucinaciones, irritabilidad, desinhibición, hipersexualidad, impulsividad, comportamientos repetitivos.
	Sertralina	Inicial: 25 mg al día Incrementar a 50 mg al día	X	X	X	/	X	
	Fluoxetina	Inicial 10 mg al día Incrementar a 20 mg al día	X	X	X	/	X	
	Paroxetina	Inicial 10 mg al día Incrementar a 20 mg al día	X	X	X	/	X	
	Trazodona	Inicial 25 mg al día Incrementar a 50 mg al día	X	X	X	/	X	

Antipsicóticos atípicos	Olanzapina	Inicial 5 mg al día Incrementar a 10 mg al día	X	X	X	/	X	Disminuyen agitación, alucinaciones, irritabilidad. Precaución con efectos adversos como somnolencia y efectos extrapiramidales
	Quetiapina	Inicial 12.5 mg al día Incrementar a 50 mg al día	X	X	X	/	X	
	Aripiprazol	Inicial 2 mg al día Incrementar a 10 mg al día	X	X	X	/	X	
Psicoestimulantes	Metilfenidato	5-10 mg al día	X	X	X	X	X	Sin beneficio Incrementa riesgo de delirium
Otros tratamientos no aprobados	» Ginkgo biloba » Cerebrolisina » Estatinas » AINES » Vitaminas » Antioxidantes	Diferentes dosis	X	X	X	X	X	Sin evidencia suficiente para recomendar su uso
Tratamientos en desarrollo	» Dirigida a tau y beta-amiloide	Diferentes dosis	X	X	X	X	X	En estudio

ER: liberación prolongada

S/E: Sin evidencia que apoye su uso

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

Tabla 1. Medidas no farmacológicas para manejo y prevención de delirium

- Reorientación (uso de calendarios, relojes, objetos del hogar que le resulten familiares)
- Uso de lentes y auxiliares auditivos
- Evitar restricciones físicas, promover movilización precoz
- Limitar cambios de personal y habitaciones
- Proporcionar un ambiente tranquilo y cómodo (poca luz, bajos niveles de ruido), sobre todo en la noche, para evitar interrumpir el sueño
- Coordinar horarios para administración de medicamentos, toma de signos vitales y realización de procedimientos, para evitar interrumpir el sueño
- Medidas generales de higiene de sueño: abrir persianas, fomentar vigilia y movilidad durante el día
- Prevenir deshidratación
- Evitar uso de fármacos psicoactivos

Fuente: Adaptado de Fong et al. 2009; Inouye 2006.

Tabla 2. Fármacos aprobados para el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer

	Indicación	Dosis y titulación	Efectos adversos	Comentarios
INHIBIDORES DE COLINESTERASA				
Donepezilo	EA leve, moderada y severa	Iniciar 5 mg qd, incrementar a 10 mg qd después de 1 mes	Náusea, diarrea, insomnio, vómito, calambres musculares, fatiga, anorexia, mareo, dolor abdominal, pérdida de peso, bradicardia, síncope	Dosis de 5 mg son casi tan efectivas como 10 mg y con menos efectos adversos Existe la presentación de 23 mg (liberación prolongada), sólo para EA moderada a severa que tengan por lo menos 3 meses con 10 mg, con el doble de efectos adversos
Rivastigmina	EA leve y moderada	Oral: 1.5 mg bid por 4 semanas; 3 mg bid por 4 semanas; 4.5 mg bid por 4 semanas; 6 mg bid; si tolera Parche: iniciar 5 cm ² por 1 mes, después 10 cm ²	Náusea, vómito, anorexia, mareo, dolor abdominal, diarrea, malestar general, fatiga, astenia, cefalea, diaforesis, pérdida de peso, somnolencia, síncope	La presentación en parches disminuye efectos adversos y aumentan el apego
Galantamina	EA leve y moderada	No ER: iniciar 4 mg bid por 1 mes; aumentar a 8 mg bid por 1 mes; después a 12 mg bid ER: iniciar 8 mg qd por 1 mes; aumentar a 16 mg qd por un mes; después a 24 mg qd	Náusea, vómito, diarrea, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal, mareo, temblor, síncope	Su absorción se retrasa de 1 a 2.5 horas con los alimentos
ANTAGONISTAS DE NMDA				
Memantina	EA moderada y severa	Iniciar 5 mg qd por 1 semana; incrementar a 5 mg bid por 1 semana; 10 mg am y 5 mg pm por 1 semana; después 10 mg bid	Cefalea, mareo, somnolencia, reportes de confusión y alucinaciones ocasionales	Se debe disminuir la dosis al 50% en pacientes con falla renal

NMDA: N-metil-D-aspartato EA: Enfermedad de Alzheimer, ER: liberación prolongada, qd: una vez al día, bid: 2 veces al día, am: mañana, pm: tarde.

Fuente: Adaptado de Aisen 2012; Schneider 2013.

Tabla 3. Fármacos para el tratamiento de la demencia vascular

Grupo	Fármaco	Dosis	Modifica curso natural de enfermedad	Beneficios en función cognoscitiva +	Beneficios en funcionalidad*	Beneficios en función global°
Inhibidores de colinesterasa	Donepezilo	10 mg/día	No	Sí	Sí	Sí
	Rivastigmina	9.5 mg/día	No	Sí	Sin evidencia	Sin evidencia
	Galantamina	16 mg/día	No	Sí	Sí	Sí
Antagonista de NMDA	Memantina	20 mg/día	No	Sí	Sin evidencia	Sin evidencia

+ Escalas para valorar función cognoscitiva: ADAS-cog y V-ADAS-cog

* Escala para valorar funcionalidad: ADCS-ADL

° Escalas para valorar impresión global: CIBIC-plus y CGIC

- ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale
- V-ADAS-cog: Vascular-Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale
- ADCS-ADL score: Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living Inventory total score
- CIBIC-plus: Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input
- CGIC: Clinical Global Impression of Change

Tabla 4. Fármacos para el tratamiento de la demencia con cuerpos de Lewy

Grupo	Fármaco	Dosis	Modifica curso natural de enfermedad	Beneficios	Precauciones
Inhibidores de colinesterasa	Donepezilo	5-10 mg/día	No	Mejoría en función cognoscitiva, síntomas psicóticos y fluctuaciones	Empeoramiento de parkinsonismo y alteración del sueño REM
	Rivastigmina	9.5 mg/día	No	Mejoría en función cognoscitiva, síntomas psicóticos y fluctuaciones	Empeoramiento de parkinsonismo y alteración del sueño REM
	Galantamina	16 mg/día	No	Sin evidencia	Empeoramiento de parkinsonismo y alteración del sueño REM
Antagonista de NMDA	Memantina	20 mg/día	No	Mejoría en función cognoscitiva y función global	Incrementa riesgo de alucinaciones y otros síntomas psicóticos
Antipsicóticos atípicos	Olanzapina	5-10 mg	No	Mejoría de ansiedad, irritabilidad, alucinaciones	Empeoramiento de síntomas psicóticos, exacerbación de parkinsonismo, confusión o disfunción autonómica
	Quetiapina	12.5-50 mg	No		
	Aripiprazol	2-10 mg	No		
	Risperidona	0.5-2 mg	No		
	Clozapina	12.5-25 mg	No		
Benzo-diazepinas	Clonazepam	0.5-2 mg	No	Mejoría de alteraciones del sueño REM	Somnolencia excesiva dosis dependiente
Anti-parkisónicos	Levodopa-carbidopa	300/75 mg-día	No	Mejoría de síntomas parkinsonianos	Empeoramiento de síntomas psicóticos

Tabla 5. Fármacos para el tratamiento de la Degeneración Lobar Frontotemporal

Grupo	Fármaco	Dosis	Modifica curso natural de enfermedad	Beneficios	Precauciones
Inhibidores selectivos de recaptura de serotonina	Citalopram	20 mg/día	No	Disminuyen síntomas como hipersexualidad, desinhibición, ansiedad, impulsividad, comportamientos repetitivos	Ninguna
	Sertralina	50 mg/día	No		
	Fluoxetina	20 mg/día	No		
	Paroxetina	20 mg/día	No		
	Trazodona	50 mg/día	No	Mejora agitación y agresividad	
Antipsicóticos atípicos	Olanzapina	5-10 mg	No	Disminuyen agitación, alucinaciones, irritabilidad, agresividad, mejoran sobrecarga del cuidador	Somnolencia, efectos extrapiramidales menos reportados con los atípicos
	Quetiapina	12.5-50 mg	No		
	Aripiprazol	2-10 mg	No		
Psicoestimulantes	Metilfenidato	5-10 mg/día	No	Mejora apatía	Incrementa riesgo de delirium
Inhibidores de colinesterasa	Donepezilo	10 mg/día	No	Ninguno	Empeoramiento de desinhibición y conductas compulsivas
	Galantamina	9.5 mg/día	No		
	Rivastigmina	16 mg/día	No	Mejoría de agitación	Empeoramiento de desinhibición
Otros	Memantina Antiepilépticos Inhibidores MAO Benzo- diacepinas	variable	No	Sin beneficio	Empeoramiento de síntomas conductuales

Tabla 6. Fármacos para el tratamiento de la demencia asociada a Enfermedad de Parkinson.

Grupo	Fármaco	Dosis	Modifica curso natural de enfermedad	Beneficios	Precauciones
Inhibidores de colinesterasa	Donepezilo	5-10mg/día	No	Mejoría limítrofe en función cognoscitiva	Incremento del temblor y náusea
	Rivastigmina	9.5 mg/día	No	Mejoría en función cognoscitiva	
	Galantamina	16 mg/día	No	Sin evidencia	
Antagonista de NMDA	Memantina	20 mg/día	No	Mejoría en escala funcional global	Empeoramiento de síntomas neuropsiquiátricos
Antipsicóticos atípicos	Quetiapina	12.5-50 mg	No	Mejoría de alucinaciones y psicosis	Menor riesgo de empeorar parkinsonismo
	Clozapina	12.5-25 mg	No	Mejoría de alucinaciones y psicosis	Riesgo de agranulocitosis fatal
	Otros	variable	No	Sin evidencia	Empeoramiento de rigidez, temblor y bradicinesia

Tabla 7. Medidas de higiene del sueño recomendadas para pacientes con demencia y trastornos del sueño

<ol style="list-style-type: none"> 1. Revisar los fármacos empleados por el paciente con el fin de identificar efectos adversos asociados a los trastornos del dormir 2. Evitar siestas durante el día o limitar a 2 siestas de 30 minutos como máximo 3. Establecer programa de actividad física durante el día, que incluya caminata, ejercicios de estiramiento y reacondicionamiento muscular 4. Evitar comidas abundantes en la cena 5. Evitar consumo de alcohol antes de ir a la cama 6. Evitar consumo de bebidas con cafeína durante tarde y noche 7. Evitar estímulos (televisión o actividades) que inquieten o angustien al paciente antes de ir a la cama 8. Favorecer ambiente tranquilo en el lugar donde se encuentra la cama para dormir 9. Escuchar música relajante antes de dormir 10. Limitar consumo de líquidos después de las 6 de la tarde, para evitar la nocturia
--

Figura 1. Tratamientos en desarrollo para EA: Terapia dirigida a amiloide

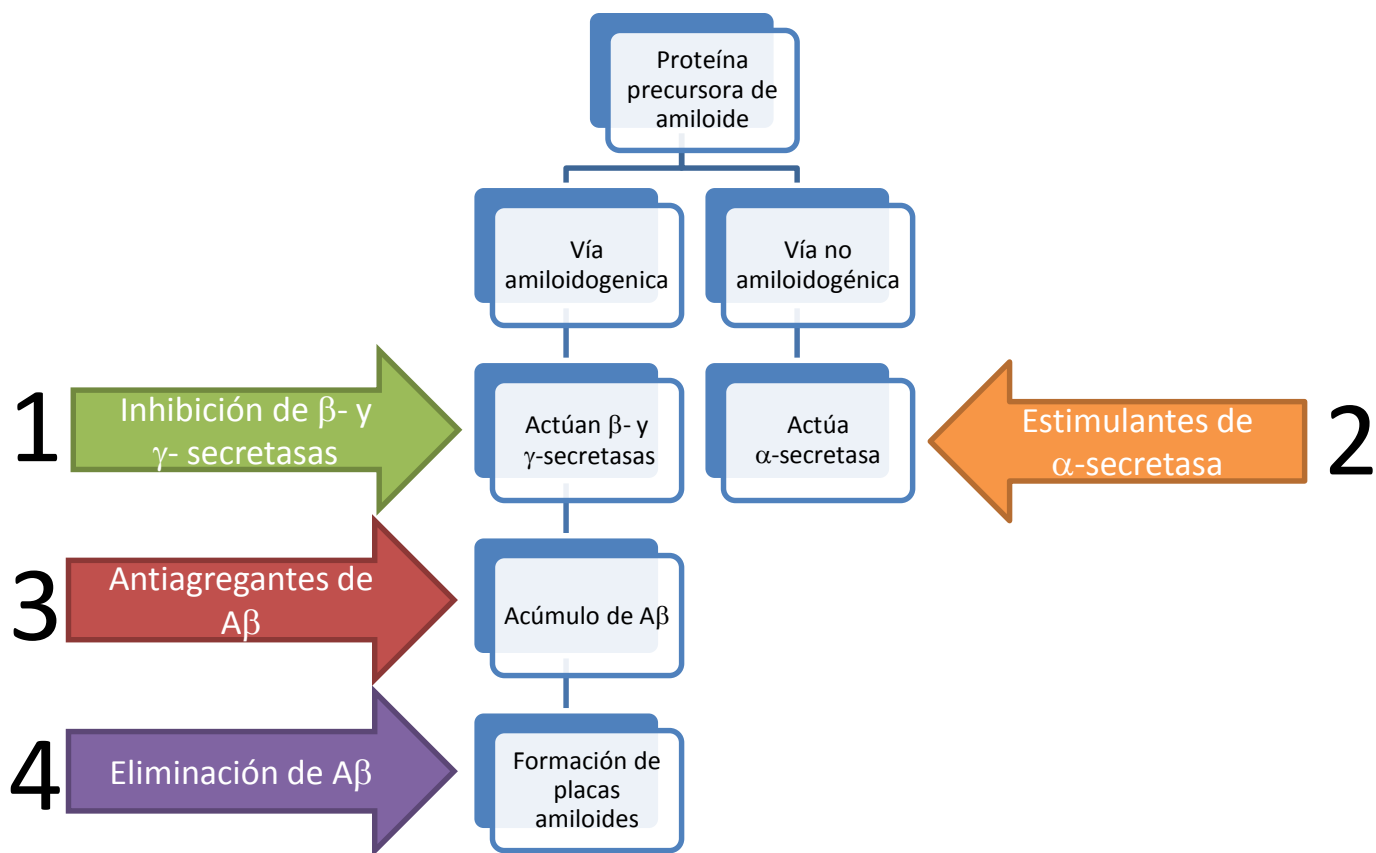


Figura 2. Tratamientos en desarrollo para EA: Terapia dirigida a tau

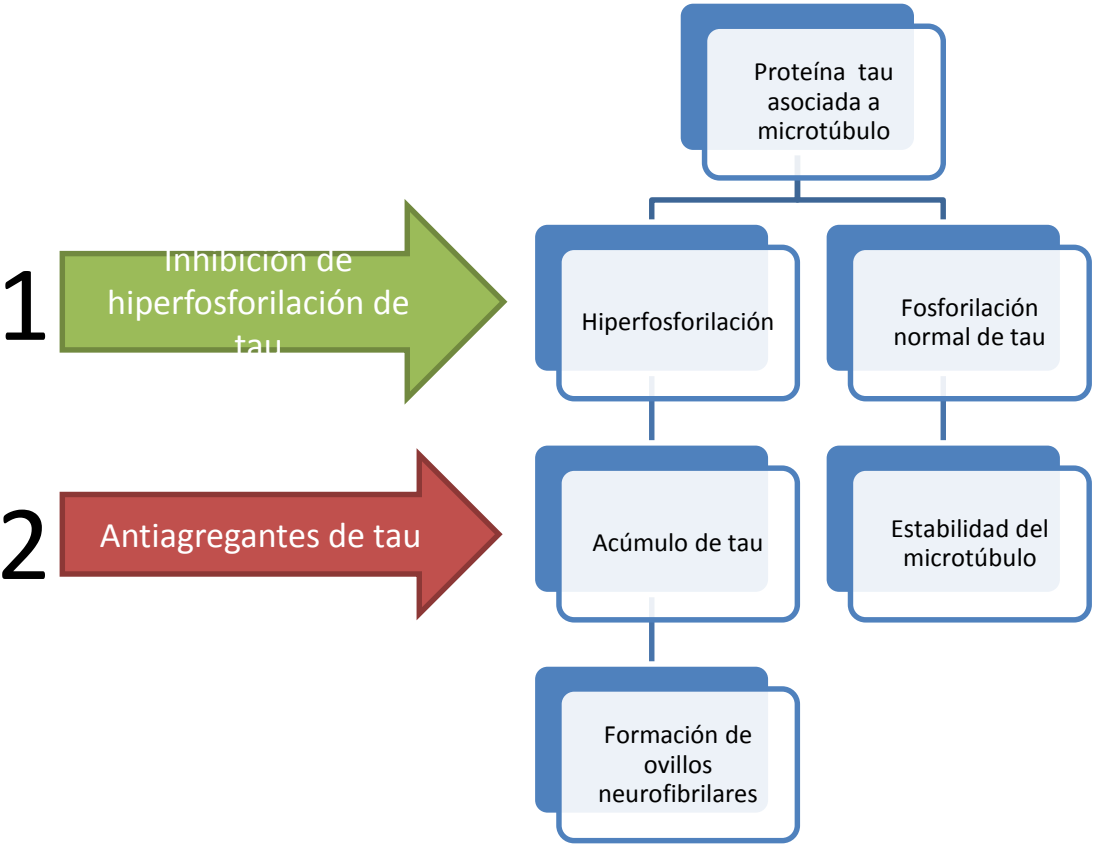


Figura 3. Síntomas conductuales en demencia

