



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 69

***La enfermedad
de Alzheimer***

LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

SUMARIO

- ¿Qué es la demencia?
- Clasificación
- Epidemiología de la demencia
- Impacto social en España
- Aspectos clínicos de la enfermedad de Alzheimer
- Etiopatogenia
- Pronóstico
- Tratamiento
 - o Objetivos
 - o Prevención y tratamiento no farmacológico
 - Terapia no farmacológica estructurada
 - Intervenciones sobre el entorno
 - Atención al cuidador
 - o Tratamiento farmacológico
 - Aspectos generales
 - Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)
 - Antagonistas de NMDA
 - Selección del tratamiento
 - Psicofármacos
 - Tratamientos farmacológicos experimentales
- La atención del paciente (y del cuidador) y el papel del farmacéutico
 - o Aspectos generales
 - o Detección precoz
 - o Asesoramiento farmacéutico al cuidador
 - o Aspectos asistenciales farmacéuticos
- Bibliografía
 - o Bibliografía específica
 - o Webs de interés

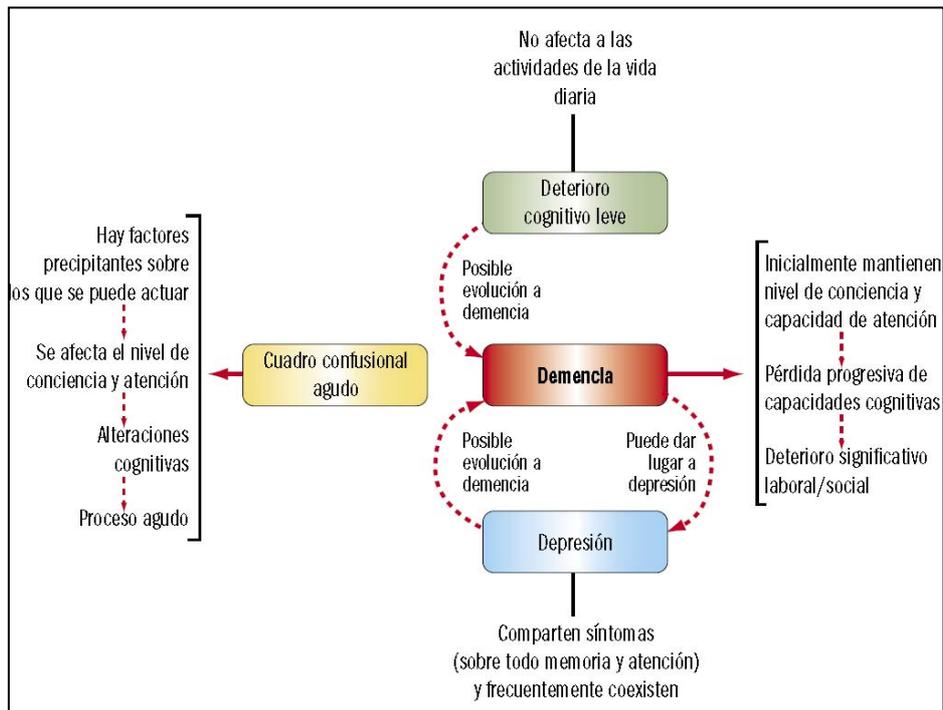
¿QUÉ ES LA DEMENCIA?

Con el fin de concienciar y ayudar a prevenir la enfermedad de Alzheimer, la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) y la *Federación Internacional de Alzhéimer* han designado el día 21 de septiembre como **Día Internacional del Alzhéimer**. La enfermedad de Alzheimer se incluye dentro de un conjunto de patologías denominadas genéricamente como **demencias**, un término que hace alusión a la pérdida de las funciones intelectuales superiores, de manera que afecta o impide el desarrollo de las actividades de la vida diaria de la persona afectada.

La demencia es un **síndrome**, es decir, un conjunto definido de síntomas cuyo origen puede estar en diferentes enfermedades. Puesto que hay una pérdida de funciones cognitivas, se asume que el sujeto tenía previamente unas determinadas capacidades, que se han deteriorado; por lo tanto, se trata de un proceso **adquirido**, por lo que las demencias se diferencian del retraso mental.

La demencia implica un deterioro **persistente** y **progresivo** de las funciones cerebrales superiores de tipo **cognitivo**, variable según el tipo de demencia pero con especial afectación de la memoria, de la capacidad de expresarse y comunicarse adecuadamente, de la orientación, de la capacidad de cálculo y de la percepción espacial. Dicho deterioro conlleva una **merma significativa de la autonomía del enfermo**, de su capacidad para organizar la vida cotidiana y de llevar una vida familiar, laboral y social autónoma, haciéndose cada vez más dependiente de los demás, así como un detrimento de la actividad social, laboral y de ocio del paciente y sus cuidadores.

Todo ello conduce inevitablemente a un estado de dependencia total y finalmente, a la muerte. No obstante, en especial durante las primeras fases de la enfermedad, el paciente **suele tener intacto su nivel de conciencia** y la capacidad de atención, un aspecto que les diferencia de aquellos que presentan estados agudos de confusión, estados comatosos, intoxicaciones agudas por drogas u otros procesos neuropsiquiátricos.



CLASIFICACIÓN

Las demencias suelen ser clasificadas en dos grandes grupos, según su origen. En primer lugar, las **formas degenerativas primarias**, de carácter progresivo e irreversible, divididas en:

- *Corticales:* enfermedad de Alzheimer, demencia por cuerpos de Lewy, demencia fronto-temporal.
- *Subcorticales:* demencias asociadas a la enfermedad de Parkinson, a la corea de Huntington, a la degeneración espinocerebelar, etc.
- *Otras:* demencias asociadas a la enfermedad de la motoneurona, a la esclerosis múltiple, a la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), etc.

Por su parte, las **formas secundarias**, algunas potencialmente reversibles, pueden ser:

- *Vasculares:* demencia multiinfarto, estado lacunar, enfermedad de Biswanger.

- *Hidrocefálicas.*
- *Traumáticas.*
- *Infecciosas:* neurosífilis, complejo demencia-SIDA, encefalitis viral, enfermedad de Creutzfeld-Jakob¹, etc.
- *Neoplásicas:* demencias asociadas a tumores cerebrales primarios o secundarios, síndromes paraneoplásicos.
- *Tóxicas:* demencias asociadas a:
 - o Alcoholismo
 - o Toxicidad crónica de fármacos, tales como antiepilépticos, anticolinérgicos, AINE, corticosteroides, etc.
 - o Intoxicación crónica por:
 - Metales pesados, como plomo, mercurio, bismuto, etc.
 - Productos industriales, tales como disolventes orgánicos (tolueno o percloroetileno), monóxido de carbono, pesticidas, insecticidas, etc.
- *Endocrino/metabólicas:* demencias ligadas a:
 - o Estados de anoxia/hipoxia: insuficiencia cardiaca, insuficiencia pulmonar, etc.
 - o Insuficiencia renal: encefalopatía urémica, demencia por diálisis, etc.
 - o Insuficiencia hepática: encefalopatía portosistémica, etc.
 - o Endocrinopatías: hiper/hipotiroidismo, hiper/hipoparatiroidismo, síndromes de Cushing y Addison, deficiencias vitamínicas B₁, B₆ o B₁₂, porfirias, etc.
- *Trastornos inflamatorios crónicos:* lupus eritematoso sistémico, etc.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEMENCIA

Las estadísticas demuestran que las distintas formas de demencia constituyen la principal causa de discapacidad y dependencia en el anciano, y conllevan una morbilidad y mortalidad muy importantes, lo

¹ La enfermedad de Creutzfeld-Jakob no está producida por ningún virus, bacteria, hongo o parásito, sino por *priones*, proteínas anómalas con capacidad de alterar irreversiblemente la conformación de otras proteínas normales, dando lugar a una reacción en cadena. Pero comportamiento epidemiológico es similar al de las infecciones por microorganismos, en realidad.

que supone un coste económico, social y sanitario de primera magnitud, que principalmente recae en los familiares.

En España, a pesar de que las quejas de memoria son el principal motivo de consulta en neurología, en personas mayores de 65 años la demencia parece estar claramente infradiagnosticada, sobre todo en sus estadios iniciales, posiblemente por una insuficiente concienciación familiar y de los propios profesionales sanitarios. Por otro lado, las infraestructuras sanitarias y sociales de atención a este tipo de pacientes son todavía muy deficientes, aunque tal deficiencia es parcialmente suplida por la formidable labor de asociaciones de familiares y cuidadores de estos pacientes, y de otras organizaciones no gubernamentales.

La **incidencia**² anual estimada de demencia en España es de 10,6 nuevos casos por 1000 pacientes-año, correspondiendo 7,4 a enfermedad de Alzheimer, 1,4 a demencia de origen vascular y el resto a otras formas de demencia. Es decir, aproximadamente el 70% de los nuevos casos de demencia diagnosticados se trata de cuadros de enfermedad de Alzheimer. Por edad, los valores reportados en diferentes estudios epidemiológicos muestran una clara tendencia creciente con la edad: 5,4-9,3 en el tramo de 65 a 69 años, 9,7-17,6 (70-74), 13,5-33,3 (75-79), 38-59,9 (80-84) 58,6-104,1 (85-90) y 89,4-179,8 (90-94). A escala mundial el número de nuevos casos de demencia que aparecen cada año de unos 7,7 millones, de los que 1,5 millones se producen en la Unión Europea, 850.000 en Norteamérica y cerca de 400.000 en Latinoamérica.

Por su parte, la **prevalencia**³ es del 0,5% de la población mundial, lo que implica que hay algo más de 37 millones de personas afectadas, con unos 7 millones en la Unión Europea, 4,4 en Norteamérica y 3,1 millones en Latinoamérica. En términos porcentuales relativos a la *población mayor de 60 años*, la prevalencia es del 5-7% es escala mundial, del 7% en la Unión Europea, 8,5% en Norteamérica y del 6,5% en Latinoamérica. En **España** la prevalencia de la demencia es del 4,2% para la población entre 65 y 74 años, del 12,5 % entre 75 a 84 años y

² La **incidencia** mide la tasa de **nuevos casos** que aparecen en un determinado periodo de tiempo (de forma anual, generalmente).

³ La **prevalencia** se refiere al número o porcentaje de **casos totales** (nuevos y antiguos) detectados en un momento determinado.

28 % para aquellos de más de 85 años. En términos globales, la prevalencia de demencia en España es 1,5 veces mayor entre las mujeres que entre los varones.

La enfermedad de Alzheimer es, con diferencia, la causa más frecuente de demencia en España (como en el resto de los países), representando entre el 60 y el 80% del total de casos; en segundo lugar aparece la demencia por patología mixta, vascular y Alzheimer, seguida de la demencia vascular, que supone el 20-30% del total. A pesar de ser una etiología menos frecuente, cabe destacar que la prevalencia acumulada de demencia en los pacientes con enfermedad de Parkinson de más de 10 años de evolución es del 75%; es decir, 3 de cada 4 de los enfermos de Parkinson previsiblemente desarrollarán demencia a lo largo de su enfermedad. Por otro lado, si se tienen en cuenta únicamente los casos de demencia en pacientes jóvenes (≤ 65 años), la demencia fronto-temporal adquiere un papel más relevante (12-15% frente a un 25-35% de casos de enfermedad de Alzheimer entre los 45 y 65 años).

Se estima que la prevalencia se multiplica por dos cada 6,3 años en Europa y cada 5,6 años en Latinoamérica, previéndose que en el año 2030 la población mundial afectada alcanzará los 65 millones, llegando a 115 millones en 2050. Las previsiones correspondientes a la Unión Europea cifran en 7-10 millones los pacientes en 2030 y en más de 13 millones en 2050. Se calcula que en España uno de cada tres españoles tendrá más de 65 años en el año 2050, por lo que si no se modifica la prevalencia porcentual de demencia en este grupo de edad, el panorama es realmente preocupante. En Estados Unidos se estima que en 2050 la cifra de pacientes, solo de enfermedad de Alzheimer, llegue hasta los 11-16 millones.

IMPACTO SOCIAL EN ESPAÑA

Además de las propias manifestaciones de la demencia, el impacto de ésta sobre el paciente – y también sobre la familia y el conjunto de la sociedad – se ve drásticamente agravada por el hecho de que la demencia aumenta notablemente la carga de comorbilidad de las personas afectadas. En este sentido, un informe realizado por la *Fundación Española de Enfermedades Neurológicas* en 2011 establecía

una media de 2,4 enfermedades crónicas más en estos pacientes con relación a otros ancianos, destacando la prevalencia de factores de riesgo vascular – hipertensión arterial en el 20,7% de los pacientes, diabetes mellitus en el 7,1% - y los problemas derivados, tanto a nivel cerebral como cardiaco y periférico. La prevalencia de comorbilidad cardiovascular en la demencia es del 3,1% para claudicación intermitente, 11,5% angina, 6,4% infarto agudo de miocardio, 13,8% accidente isquémico transitorio (AIT) y 18,5% ictus.

El propio deterioro cognitivo y funcional es una fuente amplia de complicaciones, como el riesgo de caídas – un 17,7% de los pacientes sufre alguna fractura –, la susceptibilidad a infecciones – un 14% ha padecido neumonía –, o las consecuencias de la pérdida de movilidad y una eventual postración, en estadios más avanzados. Por otro lado, los síntomas depresivos constituyen el proceso psicopatológico más frecuente en estadios leves y moderados de la enfermedad, abarcando desde reacciones adaptativas a episodios de depresión mayor. En este sentido, se han registrado síntomas depresivos en más de la mitad de los pacientes (con tasas aún mayores en estadios iniciales), y un 20-25% de episodios mayores entre todos los tipos de demencia (más comunes en la degeneración corticobasal y la demencia con cuerpos de Lewy). Cabe destacar, igualmente, el riesgo aumentado de ingreso hospitalario que tienen los pacientes con enfermedad de Alzheimer (hasta 3,6 veces), habitualmente debido a complicaciones infecciosas en fases avanzadas de la enfermedad.

Adicionalmente, los efectos secundarios de la medicación empleada en estos pacientes, con una media de más de 5 fármacos por persona, puede suponer una importante fuente de morbilidad. Los autores del informe de la *Fundación Española de Enfermedades Neurológicas* puntualizan, además, que a pesar del déficit colinérgico característico de la demencia, resulta sorprendente que hasta un 50% de los pacientes tiene prescritos fármacos con acción anticolinérgica, claramente contraindicados.

Aunque en España el número total de ingresos hospitalarios por demencia es bajo según las cifras del *Instituto Nacional de Estadística* (INE) correspondientes a 2010 (10/100.000 habitantes, frente a 10.559/100.000 para el total de causas), la estancia media hospitalaria

sí resulta muy alta en relación a la media general (78,11 frente a 6,9 días).

La mortalidad asociada a la demencia se sitúa a un nivel similar del correspondiente a a las enfermedades neoplásicas o las vasculares. La enfermedad de Alzheimer parece ser responsable de un 4,9% de muertes en **mayores de 65 años**, riesgo que aumenta considerablemente con la edad, alcanzando un 30% en varones mayores de 85 años, y un 50% en mujeres de la misma edad. El riesgo relativo de mortalidad comparado con controles, teniendo en cuenta todos los grupos de edad, es de 1,9 para la enfermedad de Alzheimer y de 2,27 para otras demencias, aunque posiblemente este riesgo esté subestimado, dada la escasa declaración de demencia en los certificados de defunción.

Los datos del INE correspondientes a 2008 indicaban que las demencias fueron responsables de un 3,1% del total de fallecimientos (cuarta causa de mortalidad en mujeres), y dentro de ellas la enfermedad de Alzheimer, con un 2,68% sobre el total (el 70% correspondiente a mujeres).

En términos de coste para la sociedad, la *Fundación Española de Enfermedades Neurológicas* considera que las demencias son la tercera causa tras el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Un gasto que se incrementa en función de su gravedad, la existencia de enfermedades asociadas y la presencia de complicaciones neuropsiquiátricas.

En general, puede decirse que los gastos indirectos, principalmente derivados del cuidado informal, son mayores al inicio de la enfermedad, siendo en las fases finales mayores los directos, habitualmente asociados a la institucionalización del paciente. Es importante tener en cuenta que en España **la mayor parte del gasto ocasionado por la demencia corre a cargo de la familia del paciente**, siendo la institucionalización más tardía que en otros países europeos, aunque en la misma línea de otros países mediterráneos (Italia y Grecia). Esto supone que la partida de gastos indirectos es también mayor que en otras regiones del mundo.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Le enfermedad de Alzheimer es, como el resto de las demencias, una enfermedad propia de las edades avanzadas de la vida, aunque hay formas precoces que comienzan entre los 50 y los 60 años o incluso antes, aunque muy raramente. Comienza con trastornos de la memoria que son importantes funcionalmente ya desde fases muy incipientes, interfiriendo con las actividades diarias. Al principio, la pérdida se refiere, sobre todo, a hechos recientes, pero poco a poco deja de recordar *hacia atrás* todo cuanto se refiere a sí mismo, su edad, dónde vive, etc. En las fases finales se pierde, incluso, el recuerdo de los seres más queridos y próximos.

Es importante, en cualquier caso, tener en cuenta que la progresiva amnesia del paciente no implica, durante las fases iniciales, la pérdida de otras funciones cognitivas y, desde luego, de los aspectos emocionales del paciente. Ello hace que los episodios depresivos sean más frecuentes durante las fases iniciales que durante la terminal, al constatar el propio paciente el deterioro psicológico y funcional del que está siendo objeto y el propio efecto negativo sobre su entorno familiar. La forma más común o **típica** de la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por un déficit progresivo y de aparición temprana de la memoria episódica, seguido por o asociado a otros trastornos cognitivos, como la disfunción ejecutiva, los trastornos del lenguaje, la apraxia⁴ y otros trastornos neuropsiquiátricos.

Con el término de **enfermedad de Alzheimer atípica** se califica a las formas menos comunes y bien caracterizadas de presentación de la enfermedad, incluyendo la afasia⁵ progresiva primaria no fluente, la afasia logopénica, la variante frontal de la enfermedad de Alzheimer y la atrofia cortical posterior. En estos casos, el diagnóstico de la enfermedad de Alzheimer requiere elementos confirmatorios adicionales a los convencionales. Por su parte, la llamada **enfermedad de Alzheimer mixta** es un término que se reserva para los pacientes que cumplen plenamente con los criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer pero presentan evidencia clínica, biológica o de neuroimagen de trastornos comórbidos, tales como enfermedad cerebrovascular o enfermedad por cuerpos de Lewy.

⁴ Pérdida de la capacidad de llevar a cabo determinados movimientos aprendidos y familiares, sin que exista un déficit del tono muscular ni de la coordinación.

⁵ Pérdida de capacidad de producir o comprender el lenguaje.

En la enfermedad de Alzheimer típica, el paciente olvida hechos o conversación recientes y tiene dificultad para saber qué ha ocurrido antes y qué después. Con frecuencia se irrita y muestra su desacuerdo con la información que proporciona sus familiares y eso le lleva a inventarse explicaciones para justificar así sus alteraciones de memoria. Es también frecuente la apatía, con abandono de tareas de responsabilidad, asuntos familiares o antiguos entretenimientos.

A medida que la enfermedad progresa, es característica la afectación visioespacial, con dificultad para ubicar su casa y no son infrecuentes los extravíos. Se afecta el lenguaje, con dificultad para encontrar la palabra adecuada (anomia) y con vacilación en las frases. Igualmente, comienzan a alterarse las funciones para planificar y para reconocer a personas, desde las más alejadas a las más próximas al entorno familiar. En estos estadios son frecuentes las ideas delirantes de robo o perjuicio (muy relacionadas con la pérdida de memoria y la desubicación de objetos), de abandono (se niegan a ir a centros de día o no quieren separarse del cuidador principal) o de envenenamiento (que dificulta la toma de la medicación). Pueden aparecer celos (provocan conflictos importantes de pareja) y falsos reconocimientos (hablan con espejos o no reconocen a impostores que se hacen pasar por familiares). Son más frecuentes las situaciones de irritabilidad extrema y la agresividad física y verbal.

Progresivamente, el paciente va perdiendo capacidades funcionales hasta convertirse en absolutamente dependiente para las actividades básicas, hasta el punto de que hay que darle de comer, es incapaz de manejar correctamente los cubiertos, no sabe vestirse, tienen que acompañarlo al baño porque confunde unos saneamientos con otros y pierde los hábitos higiénicos.

Como ya se ha indicado, la enfermedad de Alzheimer se presenta con mayor prevalencia en adultos mayores de 65 años, pero en las formas hereditarias puede aparecer a los 50 años de edad o incluso antes. El curso evolutivo se caracteriza por el empeoramiento progresivo, aunque pueda presentar ocasionales períodos de relativa estabilidad clínica.

La fase inicial de la enfermedad puede durar unos dos años y en ella suelen aparecer fallos en la memoria reciente, desinterés, humor deprimido, cambios en la personalidad, episodios leves de

desorientación y falta de adaptación a situaciones nuevas. La fase intermedia puede desarrollarse durante 3-5 años, eventualmente más. El deterioro de la memoria es más comprometido y afecta no solo a la memoria reciente sino también a la remota. Aparecen alteraciones del lenguaje, la escritura, la lectura, el cálculo, apraxias y agnosias⁶. Muestra dificultad con el aseo, el vestir o la comida, pudiendo aparecer síntomas psicóticos. En esta fase el paciente tiene dificultad para mantener sus relaciones sociales y es incapaz de mantener una discusión sobre un problema.

En la fase terminal (demencia grave) el enfermo es incapaz de andar, se inmoviliza, se hace incontinente y no puede ejecutar ninguna actividad de la vida diaria. El lenguaje se hace ininteligible o presenta mutismo. En este estadio pueden aparecer signos neurológicos, como temblores de origen extrapiramidal (aunque generalmente leve), contracciones musculares (mioclonías), convulsiones o reaparición de signos motores propios de un recién nacido, como los reflejos de prensión o de succión. A veces se produce disfagia y hay riesgos de neumonías, deshidratación, malnutrición y úlceras por presión. Los enfermos pueden permanecer en cama y suelen fallecer de una neumonía u otra infección intercurrente.

El examen neurológico en las formas tempranas de enfermedad de Alzheimer no suele brindar información relevante, exceptuando el deterioro cognitivo. El test *miniexamen del estado mental* (*Mini Mental State Examination*, MMSE) es un test rápido, de fácil interpretación y del que existe una versión validada en español, con el que se evalúan aspectos de la esfera cognitiva como memoria, orientación, lenguaje, habilidades o atención. Para su realización y valoración se requieren unos 10 minutos; pueden alcanzar una puntuación máxima de 30, considerándose como normal una persona con una puntuación entre 25 y 30, mientras que 24 o menos sugiere deterioro cognitivo. El deterioro va progresando durante meses y años, con una media aproximada de descenso de 3 puntos por año.

Las pruebas de imagen tienen un elevado valor diagnóstico para los pacientes demencia. La *resonancia magnética nuclear* (RMN) cerebral detecta cambios vasculares y permite excluir otras patologías

⁶ Interrupción en la capacidad para reconocer estímulos previamente aprendidos o de aprender nuevos estímulos

cerebrales; es la prueba de imagen de elección y debería practicarse a todos los pacientes antes de un diagnóstico definitivo de enfermedad de Alzheimer. La *tomografía axial computarizada* (TAC) craneal puede ser una alternativa a la RMN y permite evidenciar una posible dilatación ventricular y aumento de los surcos corticales; por su parte, la *tomografía computarizada por emisión de fotones individuales* (SPECT) puede ser útil en el diagnóstico diferencial del tipo de demencia. No está indicado ningún estudio genético de forma rutinaria.

Cada vez son más las evidencias que avalan la hipótesis de que la enfermedad de Alzheimer comienza a desarrollarse mucho antes de que aparezcan los primeros síntomas clínicos de demencia. Ello hace más necesario disponer de indicadores bioquímicos – biomarcadores – que permitan identificar el grado de evolución de la enfermedad, lo que facilitaría el desarrollo de nuevos tratamientos preventivos o curativos. Un reciente estudio (*Bateman, 2012*) ha analizado datos de 128 pacientes que se sometieron a evaluaciones de referencia clínicas y cognitivas, de imágenes cerebrales y del líquido cefalorraquídeo (LCR) y análisis de sangre, todos ellos relacionados con la enfermedad de Alzheimer hereditaria. Aunque menos del 1% de los pacientes con enfermedad de Alzheimer tienen esta variedad, su evolución clínica es similar al resto y ello ha permitido un estudio sistemático de la patología.

Los resultados mostraron que las concentraciones de *beta-amiloide* ($A\beta$)₄₂ en LCR comienzan a disminuir 25 años antes del inicio de los síntomas clínicos. Asimismo la deposición de *beta-amiloide*, medido por SPECT, fue detectada 15 años antes del inicio de los síntomas clínicos. El aumento de las concentraciones de la *proteína tau* en el LCR y el aumento de la atrofia cerebral también se detectaron 15 años antes de la aparición de síntomas. Igualmente, se observaron una reducción del metabolismo cerebral y un deterioro de la memoria episódica 10 años antes de la aparición de síntomas clínicos característicos de la enfermedad. Finalmente, con cinco años de antelación pudieron registrarse alteraciones cognitivas globales utilizando el *miniexamen del estado mental* (MMSE) y la *Clinical Dementia Rating scale*. En resumen, los resultados indican que el proceso de la enfermedad de Alzheimer comienza con más de 20 años antes de la aparición clínica de la demencia. Los estudios clínicos sobre tratamiento y prevención podrían

incorporar estos biomarcadores para medir la probabilidad de éxito clínico en el futuro.

ETIOPATOGENIA

Hoy en día, a las demencias degenerativas se las considera proteínopatías. En concreto, el metabolismo anormal de tres proteínas (*β -amiloide, α -sinucleína y proteína Tau*) permite explicar más del 90% de este tipo de demencias. Sin embargo, no siempre existe una correspondencia entre las manifestaciones clínicas predominantes y la anatomía patológica, de ahí que se hable de las mencionadas formas *atípica* y *mixta* de la enfermedad de Alzheimer.

Además, existen pacientes en los cuales se superponen características clínicas de diferentes tipos de demencias neurodegenerativas. En estos síndromes de superposición las manifestaciones clínicas están determinadas fundamentalmente por la distribución topográfica de las lesiones y no tanto por las características histopatológicas de las mismas. Todo esto lleva a distinguir varias formas clínicas o subsíndromes dentro de la demencia:

- El *subsíndrome amnésico*, con localización inicial temporal mesial o parieto-temporal lateral, con alteración principal de la memoria, al que pertenecerían la mayoría de los casos de enfermedad de Alzheimer.
- El *subsíndrome afásico*, de localización fronto-temporal lateral y con predominio de alteración del lenguaje.
- El *subsíndrome conductual*, de localización prefrontal, con predominio de alteración de la conducta.
- El *síndrome apráxico-motor*, con fluctuaciones y alucinaciones visuales, que correspondería más comúnmente a la demencia por cuerpos de Lewy.
- El *subsíndrome subcortical*, con alteración de las funciones ejecutivas y localización subcortical.

Algunos casos de inicio precoz de la enfermedad de Alzheimer se asocian a una herencia autosómica dominante, lo que evidencia una

intervención genética. En concreto, parecen estar afectados en estas formas los cromosomas 21, 14 y 1, en los genes de la *proteína precursora del amiloide* (APP), de la *presenilina 1* y de la *presenilina 2*, respectivamente. Estas alteraciones genéticas condicionarían una mayor actividad de las *beta-* y *gamma-secretasas* (en el caso del cromosoma 21) o de la *gamma-secretasa* aislada (en el caso de los cromosomas 14 y 1), con el resultado de sobreproducción de fragmentos de *β -amiloide* que se agregan y depositan formando las placas características de la enfermedad de Alzheimer.

En los pacientes afectados por la forma típica de la enfermedad de Alzheimer, el principal factor de susceptibilidad genética parece encontrarse en el cromosoma 19, en el gen de la *apolipoproteína E* (*ApoE*), del que existen 3 formas alélicas (E2, E3 y E4) y siendo la E4 la que confiere el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer. Este alelo (E4) está relacionado con el efecto de la producción de β -amiloide, la hiperfosforilación de la proteína Tau, la inflamación y la neuroplasticidad. En los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy es frecuente objetivar anomalías genéticas relacionadas con el citocromo P450, aunque los hallazgos no son homogéneos. La *ApoE* y un gen del cromosoma 12 se han relacionado con formas mixtas de enfermedad de Alzheimer y de demencia por cuerpos de Lewy.

En la demencia fronto-temporal se han identificado mutaciones en los genes de la *progranulina* (PGRN) y el microtúbulo asociado a *proteína Tau* (MAPT) en los cromosomas 3p, 9p y 17q. Algún estudio ha aventurado que los niveles de progranulina en plasma podrían detectar mutaciones en el gen PGRN.

Por otro lado, las alteraciones vasculares cerebrales también se han visto claramente relacionadas con el desarrollo de demencia. Estas alteraciones pueden ser de muchos tipos, y no se limitan sólo a la presencia de infartos cerebrales. Más importante que el volumen de las lesiones es su localización y su disposición estratégica para interrumpir importantes vías córtico-subcorticales implicadas en la cognición, que son la clave en la producción de síntomas.

Las zonas más comprometidas a nivel vascular para el desarrollo de demencia son el hipocampo, el sistema límbico, el tálamo y la corteza cerebral. Las lesiones histopatológicas que clásicamente se han

relacionado con la demencia vascular son los infartos corticales, los infartos lacunares y la afectación isquémica difusa de la sustancia blanca o encefalopatía de Binswanger, aunque el espectro de las lesiones subyacentes y su contribución al desarrollo de una demencia aún se encuentran en estudio.

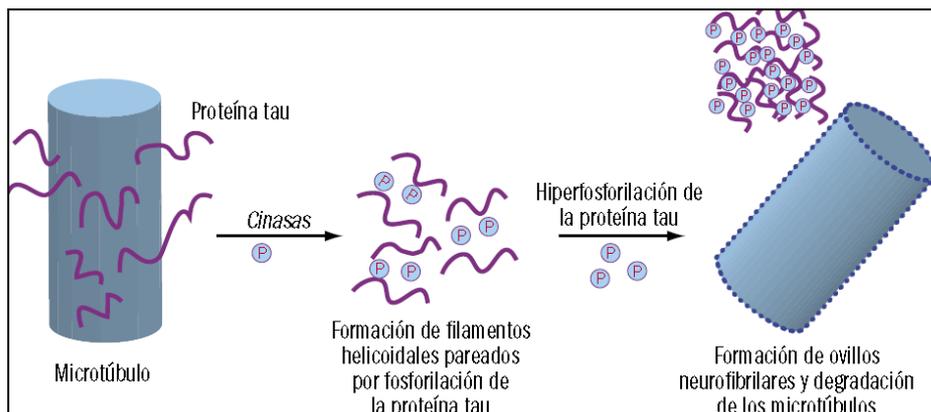
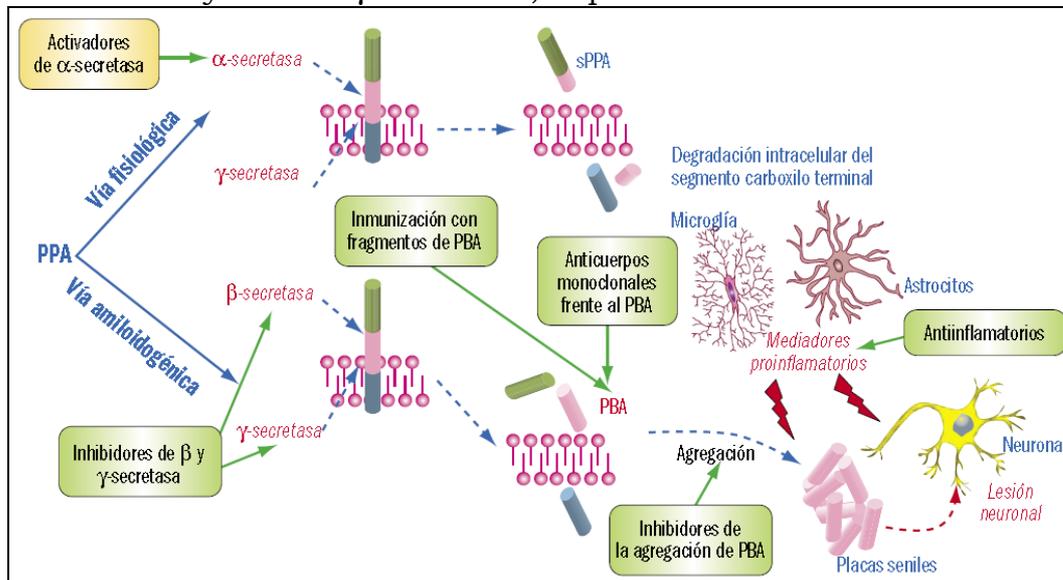
Por último, la inflamación también ha sido estudiada como parte de la patogenia de la enfermedad de Alzheimer, y no hay duda de que participa, aunque no se ha aclarado si es causa o consecuencia de la misma.

La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la degeneración progresiva y específica de las neuronas corticales, así como de algunas estructuras subcorticales, que da lugar finalmente a la pérdida de funciones cerebrales. La causa de este deterioro se ha relacionado con la formación de placas de proteína β -amiloide y ovillos neurofibrilares (formados por la fosforilación de la proteína tau), que caracterizan esta patología, observándose asimismo una hipofunción colinérgica – neurotransmisión mediada por acetilcolina –, que compensa una hiperfunción glutamatérgica, es decir, una hiperactivación de las vías neurológicas mediadas por ácido glutámico como neurotransmisor. En cualquier caso, las disfunciones celulares ocasionadas desencadenan la activación de los mecanismos de apoptosis que conducen a la muerte neuronal.

El sistema colinérgico juega un importante papel en la memoria. En individuos con Alzheimer se ha observado déficit del enzima *colina acetiltransferasa*, que da lugar a la acetilcolina, y de receptores colinérgicos, y se constata una pérdida importante de neuronas en uno de los principales emisores de estímulos colinérgicos a la corteza cerebral, el núcleo de Meynert. Estas observaciones condujeron a la introducción en terapéutica, a finales de los años noventa del siglo pasado, de los inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer.

El conocimiento sobre el comportamiento del péptido β -amiloide y la formación de placas y ovillos neurofibrilares ha abierto nuevas líneas de investigación en la búsqueda de fármacos, tales como inhibidores de β -

secretasa y de γ -secretasa, potenciadores de α -secretasas.



Por otra parte, la observación en un modelo murino de Alzheimer de que la inmunización con péptido β -amiloide evitaba la formación de placas e incluso revertía el proceso, propició la realización de ensayos en humanos, pero la primera vacuna ensayada dio lugar a procesos inflamatorios neurológicos, interrumpiéndose los ensayos; actualmente se está ensayando una nueva vacuna frente al péptido amiloide. Se encuentran igualmente en fase de ensayos clínicos distintos anticuerpos monoclonales contra el péptido β -amiloide.

Se ha postulado que una hiperfosforilación de la proteína tau sería responsable de la formación de los ovillos neurofibrilares y de la

degradación de los microtúbulos, estructuras esenciales para el funcionamiento y supervivencia de las neuronas, dado que cumplen funciones estructurales y de comunicación de gran trascendencia celular.

A medida que la enfermedad de Alzheimer progresa, va afectando cada vez a más áreas cerebrales. Hasta ahora la atención se había fijado sobre las grandes placas de β -*amiloide*, pero los acúmulos más pequeños (oligómeros) también parecen ejercer un cierto papel patológico. Según un reciente estudio (*Nath, 2012*) las neuronas “exportan” estos oligómeros a las neuronas vecinas de forma rápida, extendiendo la degeneración neuronal a lo largo de toda la corteza cerebral.

En cualquier caso y más allá de los condicionantes genéticos antes mencionados, sigue sin existir una hipótesis etiológica consistente, que encuentre una causa evidente para la formación de los acúmulos de β -*amiloide*, responsables de la degeneración neuronal. Se han formulado algunas hipótesis virales, pero hasta ahora no se disponía de evidencia experimental sobre su papel real. No obstante, investigadores del *Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO)* y del *Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERNED)*, en España, han encontrado nuevas evidencias que relacionan el virus del *Herpes Simplex de tipo 1 (HSV-1)* con la enfermedad de Alzheimer (*Álvarez, 2012*). Concretamente, comprobaron cómo la infección con el HSV-1 tiene como consecuencia la acumulación progresiva de la *proteína tau* hiperfosforilada en el núcleo de neuronas humanas, localizada en la maquinaria donde tiene lugar la replicación del ADN viral, lo que parece sugerir un posible papel de esta proteína en la replicación del virus. En los últimos años, el HSV-1 había sido postulado como un factor importante para la enfermedad de Alzheimer y, de hecho, la presencia de este virus en el cerebro aumenta significativamente el riesgo de padecer la enfermedad en personas con al menos una alelo 4 (E4) del gen *ApoE*, que es el que confiere el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer y que, como se han mencionado antes, está relacionado también con la producción de β -*amiloide*, la hiperfosforilación de la proteína Tau, la inflamación y la neuroplasticidad.

PRONÓSTICO

La enfermedad de Alzheimer típica tiene una duración media entre 8 y 12 años e inevitablemente finaliza con la muerte del paciente, aunque hay formas evolutivas muy rápidas, con una duración inferior a 4 años, algo que sucede hasta un 9% de los casos. La demencia por cuerpo de Lewy y la fronto-temporal tienen una progresión más rápida que la enfermedad de Alzheimer; por su parte, en la demencia vascular el curso del deterioro suele ser más lento que en otras demencias, pero la mortalidad puede ser hasta del doble que en la enfermedad de Alzheimer, probablemente por las consecuencias que una mayor comorbilidad y discapacidad tienen sobre los pacientes con demencia vascular. El curso es más estable que en la enfermedad de Alzheimer, aunque pueden deteriorarse de una forma escalonada si sufren nuevos ictus.

Sin duda, la edad es el principal factor de riesgo para la demencia, siendo la enfermedad de Alzheimer más prevalente en mujeres, analfabetos y en aquellos sujetos con ocupaciones menos cualificadas. Por el contrario, la demencia vascular es más común en varones y en el grupo con nivel educativo más alto.

Otros factores implicados son la presencia de genotipo *APOE-e4*, la utilización abusiva de algunos antiinflamatorios no esteroideos o la existencia de un trastorno depresivo. También la diabetes mellitus, la hiperlipemia del adulto, la existencia previa de un daño cerebral traumático en varones, la exposición a pesticidas, personas solteras o con bajo soporte social, y el tabaquismo activo.

También se ha determinado la existencia de algunos factores potencialmente protectores. En este sentido, un reciente estudio (Gu, 2012) ha mostrado que comer más alimentos ricos en **ácidos grasos omega-3** podría reducir el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, encontrando que existía una relación inversa entre los niveles sanguíneos de β -*amiloide* y el contenido de ácidos grasos omega-3 en la dieta. Estos mismos autores habían demostrado previamente que la **dieta mediterránea** (caracterizada por una mayor presencia de pescado, frutos secos y verduras, y una menor ingesta de carnes rojas) se asocia a un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer.

Hace algún tiempo se comprobó que la lovastatina y, posiblemente, otras **estatinas** hipolipemiantes podría proteger frente a la enfermedad

de Alzheimer (*Dolga, 2009*). En concreto, las estatinas parecen estimular la capacidad protectora del factor de necrosis tumoral, un aspecto clave de la respuesta inmunitaria del cerebro.

Otro interesante estudio (*Cao, 2012*) ha provisto la primera evidencia directa de que el consumo de **café** o **cafeína** se asocia con una reducción del riesgo de demencia o, al menos, retrasa su inicio. Son también interesantes los resultados de otro estudio (*Nyberg, 2012*), que encontraron que aquellos sujetos que gozaban de más **estímulos sociales, mentales y físicos** muestran un mejor comportamiento cognitivo y sus cerebros aparentan tener menos años de lo que realmente tienen. Curiosamente, como apunta el estudio, parece contar más lo que se hace a edad avanzada que lo realizado a lo largo de los anteriores años, descartando que la educación sea el factor que más cuenta para mantener el cerebro, ya que la probabilidad de experimentar pérdidas de memoria en la vejez parece ser igual en este aspecto.

Entre otros aspectos favorablemente relacionados con el retraso o el riesgo de enfermedad de Alzheimer se han citado la ingesta leve o moderada de alcohol y la práctica habitual de ejercicio físico (de moderado a intenso).

TRATAMIENTO

Objetivos

Lamentablemente, no existe ningún tratamiento curativo para las demencias primarias degenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer. Ni tan siquiera se puede frenar la evolución de la enfermedad de forma sustancial, aunque algunos tratamientos están empezando a mostrar un leve efecto retardador de dicha evolución.

Además de enlentecer la progresión del deterioro cognitivo, los objetivos globales del tratamiento de una demencia consisten en controlar adecuadamente los síntomas psicológicos y conductuales; prevenir o controlar las patologías asociadas (comórbidas), retrasar al máximo la pérdida de capacidad funcional del paciente y, en no menor medida,

realizar un apoyo activo al cuidador (sin el que todo lo anterior no podría llevarse a cabo) e incluso llevar a cabo adecuado asesoramiento en aspectos médico-legales. Para ello, se utilizan de forma complementaria dos tipos de intervenciones, farmacológicas y no farmacológicas.

Prevención y tratamiento no farmacológico

Se considera dentro de este apartado tanto la *terapia no farmacológica estructurada* (TNF) como de las *intervenciones sobre el entorno* y en determinadas alteraciones de la conducta, así como de *atención al cuidador*. Los objetivos terapéuticos de estas intervenciones son estimular y mantener las capacidades mentales, evitar la desconexión del entorno y fortalecer las relaciones sociales, prevenir y mejorar los trastornos del comportamiento, incrementar la autonomía personal del paciente, estimular la propia identidad y autoestima, minimizar el estrés y evitar reacciones psicológicas anómalas, y mejorar la calidad de vida del paciente y de los familiares y/o cuidadores.

Terapia no farmacológica estructurada

Bajo este epígrafe se incluyen diversas formas o técnicas de **psicoterapia**, que deben ser desarrolladas por profesionales cualificados y especializados en este tipo de pacientes. Existen numerosas formas de tratamiento, aunque posiblemente la **terapia de orientación en la realidad** es quizás la más utilizada. Consiste ésta en aportar información actualizada y real del entorno del paciente, para orientarle en espacio, tiempo y en su propia identidad. Generalmente se realiza en sesiones grupales de pacientes con demencia leve y moderada. La eficacia sobre los síntomas cognitivos está razonablemente contrastada, pero no tanto sobre la funcionalidad y conducta.

Por su parte, la utilización de **técnicas de reminiscencia** pretende evocar recuerdos del pasado del paciente para mantener la propia identidad y mejorar la autoestima. También está indicada en estadios leves y moderados, y siempre que esté preservado el lenguaje. Su eficacia está aceptablemente contrastada en lo relativo a cognición, afectividad y conducta. También lo está la **estimulación sensorial** que, a través de la provocación de estímulos sensoriales, se evitan los

ambientes monótonos; incluye musicoterapia, artes plásticas, etc. Hay una aceptable evidencia de su eficacia en alteraciones de conducta, incluso en fases avanzadas de demencia.

La **terapia de validación** se fundamenta en reforzar el pensamiento del paciente, aunque sea erróneo. La técnica consiste en parafrasear o repetir lo que dice el paciente, realizar reminiscencias positivas, relacionar su conducta con una necesidad no satisfecha y emplear ambigüedad en las respuestas. Tiene una razonable evidencia de su eficacia en demencias avanzadas. Por su parte, la **rehabilitación y entrenamiento cognitivo** tratan de potenciar los aspectos preservados de la mente del paciente y compensar los campos deficitarios, mediante la repetición de actividades estandarizadas. Se trabaja sobre funciones concretas (atención, memoria, etc.), sobre lo que hay una aceptable evidencia de eficacia en pacientes con demencia leve-moderada. En los últimos años se han creado algunos programas informáticos orientados a la estimulación cognitiva de las demencias por ordenador.

Por último, la **terapia cognitiva conductual** persigue detectar conductas problemáticas que se intentan sustituir por otras más adaptadas, anticipando determinadas situaciones mediante premios a conductas positivas, e ignorando o distrayendo las conductas negativas. También la evidencia de su eficacia es aceptable.

Intervenciones sobre el entorno

Su objetivo es adaptar el entorno del paciente para favorecer su orientación temporoespacial, facilitar el desarrollo y la colaboración en las técnicas psicoterapéuticas, y mantener medidas de seguridad para evitar complicaciones. Para ello, es necesario mantener unas rutinas estables, reforzar la orientación con calendarios visibles que vayan marcando los días, señalar las habitaciones de la casa o el contenido de los armarios con carteles escritos o fotos según el estadio de la demencia, crear un ambiente agradable evitando ruidos molestos, manteniendo una iluminación adecuada y evitando ambientes recargados.

Hay que intentar que los pacientes mantengan la autonomía en todo lo posible, utilizando las ayudas técnicas necesarias, con especial vigilancia a la hora de corregir en lo posible déficits visuales o auditivos.

En el aseo, es preferible la ducha al baño, utilizando asideros y suelo antideslizante.

Para favorecer la autonomía para **vestirse** es importante simplificar al máximo las opciones de ropa que encuentre en el armario, así como utilizar ropa sencilla y cómoda, sustituyendo botones, cremalleras y cordones, por velcros y gomas. Para evitar la **incontinencia**, es útil llevarle al baño periódicamente aunque no tenga ganas, con el fin de anticipar su necesidad, evitando el uso de pañales hasta las fases más avanzadas. La **actividad física** y los paseos diarios aminoran la alteración del ritmo circadiano y el ejercicio físico aeróbico mejora la coordinación, el estado de ánimo, el insomnio y las relaciones sociales. En la **alimentación** es preciso que le resulten atractivos los alimentos, sobre todo si el paciente presenta inapetencia; en general, los pacientes dementes tienden a preferir los sabores dulces. Es fundamental mantener una buena hidratación y, en ocasiones, precisará suplementos proteicos. En fases más avanzadas aparece disfagia orofaríngea a líquidos, por lo que se deberán usar espesantes para los mismos para evitar infecciones respiratorias al producirse aspiraciones pulmonares.

Se debe instruir al cuidador en **técnicas de comunicación** con el paciente según el grado de demencia. Hay que hablar despacio, con un tono de voz cálido, con frases cortas y sencillas, evitando realizar preguntas con varias opciones, combinando la comunicación verbal y no verbal. Mantener el contacto visual es importante, evitando colocarse muy lejos o muy cerca del paciente, pero recurriendo al contacto físico suave si es preciso para mantener la atención. Es muy importante no tener prisa en las respuestas y nunca mostrarse agresivo, intentando no llevar la contraria al paciente. Es preferible intentar un cambio de actividad cuando el paciente no colabora, para luego reconducirle, que enfrentarse directamente al paciente o reñirle por su falta de cooperación.

Por último es preciso poner una gran atención en la **prevención de accidentes**, guardando - incluso bajo llave - todos aquellos objetos potencialmente peligrosos, eliminando los cerrojos interiores, protegiendo radiadores y ventanas, y colocar un pulsera o collar identificativo personal para facilitar la recuperación en caso de extravío. Con el fin de evitar las caídas, es conveniente retirar o fijar alfombras y

cables, evitar la colocación de muebles que obstaculicen las vías de paso habitual del paciente, así como fijar la lámpara a la mesilla de noche y mantener la iluminación nocturna en el recorrido al baño, así como instalar asideros en la bañera y el inodoro.

Atención al cuidador

Aunque cada vez es más habitual que los pacientes dementes acudan a centros de día – al menos, en poblaciones grandes – para participar en técnicas de mantenimiento o psicoterapia, la mayoría de ellos viven en el domicilio propio, habitualmente en compañía de un cuidador, generalmente algún familiar que, en la mayoría de los casos suelen ser hijas (en esto el compromiso masculino deja mucho que desear en España), en quien recae directamente la tarea de asistir al paciente.

El papel del cuidador es decisivo desde el punto de vista clínico, ya aporta información muy relevante para el diagnóstico de la enfermedad y su apoyo es decisivo para el éxito del plan terapéutico. Por este motivo, es fundamental que el cuidador esté debidamente formado en relación al proceso de la enfermedad y a su papel en el tratamiento, así como detectar una posible sobrecarga, estrés, ansiedad o depresión, condiciones a las que está especialmente expuesto.

Las intervenciones sobre el cuidador que han demostrado mayor efectividad combinan la información, el apoyo psicológico y la enseñanza de habilidades para actuar ante situaciones difíciles y controlar las emociones, así como el uso de equipos de soporte domiciliario y unidades de apoyo sociosanitario. Además, es fundamental identificar las necesidades del cuidador para aconsejarle sobre los recursos sociales disponibles, con ayudas a domicilio, centros de día, residencias temporales y definitivas, etc.

Tratamiento farmacológico

Aspectos generales

La observación de que el sistema colinérgico juega un importante papel en la memoria, que se ve afectada por fármacos anticolinérgicos como la atropina o la escopolamina, condujo a la introducción en terapéutica, a

finales de los años noventa del siglo pasado, de los inhibidores de la acetilcolinesterasa para el tratamiento sintomático de la EA. Por otro lado, la hiperfunción glutamatérgica que compensa la hipofunción colinérgica conlleva un efecto tóxico para el tejido nervioso; de ahí surgió la idea de emplear antagonistas de los receptores de ácido glutámico para inhibir la neurotransmisión excitatoria.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE)

Son fármacos que mejoran la transmisión colinérgica, que es la principal implicada en la memoria y el aprendizaje, a través de la inhibición del enzima acetilcolinesterasa de forma reversible pero duradera (entre 30 minutos y 6 horas). Los fármacos (actualmente, donepezilo, rivastigmina y galantamina) se unen al enzima mediante un enlace covalente que forman con el sitio activo de la enzima, siendo objeto de hidrólisis aunque con mucha mayor dificultad y lentitud que el grupo acetilo de la acetilcolina. Previenen por tanto la hidrólisis de la acetilcolina originando un incremento de ésta en las sinapsis colinérgicas. El donepezilo y la galantamina han demostrado selectividad relativamente alta hacia la colinesterasa predominante en el sistema nervioso central (acetilcolinesterasa), con muy poca actividad a nivel periférico (sobre la butirilcolinesterasa). Por el contrario, la rivastigmina inhibe ambas enzimas.

La rivastigmina interactúa de forma covalente con la enzima formando complejos carbamoylados que son hidrolizados lentamente, resultando en una duración de acción que va mucho más allá de la semivida plasmática del medicamento (semivida plasmática de 2 h frente a 10 h de duración de acción). La actividad de la enzima se recupera a las 24 h de la retirada del medicamento. Mientras que el donepezilo y la rivastigmina son antagonistas no competitivos de la colinesterasa, la galantamina se comporta como antagonista competitivo (con una afinidad por la acetilcolinesterasa 50 veces mayor que la de la butirilcolinesterasa) y presenta un mecanismo de acción adicional, ya que ejerce un papel modulador del receptor nicotínico de la acetilcolina. Se une alostéricamente al receptor presináptico nicotínico de la acetilcolina, en un locus del receptor distinto al de la acetilcolina, amplificando su respuesta y favoreciendo la liberación de acetilcolina. También estimula la liberación de otros neurotransmisores implicados en la formación de la memoria, tales como el glutamato, ciertas

monoaminas y el ácido gamma-aminobutírico (GABA), lo que podría favorecer su acción.

Las precauciones de los medicamentos anticolinesterasa están íntimamente relacionadas con sus efectos colinérgicos, manifestados con efectos vagotónicos.

Además de su función enzimática, se ha atribuido a la acetilcolinesterasa un papel en la agregación de la proteína β -amiloide (con lo que su inhibición ejercería un efecto neuroprotector).

Han demostrado ser efectivos en el enlentecimiento del deterioro cognitivo, aunque por ahora sólo se ha conseguido retrasar su progresión en un tiempo estimado entre 2 y 7 meses. En ensayos controlados con placebo se ha observado una mejoría leve pero estadísticamente significativa sobre la función cognitiva en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve o moderada. En la práctica clínica, la eficacia de estos fármacos (mejora de 1 ó 2 puntos de media en el MMSE a los 6 meses de tratamiento) debe ser comprobada individualmente de tal manera que, una vez alcanzada la dosis de mantenimiento, el fármaco debe mantenerse únicamente si la función cognitiva no ha empeorado o ha mejorado, de manera lo más objetiva posible, basándonos en la aplicación del test de MMSE. Diversos estudios determinan que cuando la puntuación en el MMSE es de 20 o menos se debe iniciar tratamiento y continuar cuando el MMSE se mantenga por encima de los 10 puntos.

La duda sobre los beneficios clínicos parece derivarse de que hay pacientes que claramente se benefician, mientras que otros no obtienen ningún beneficio y, en cambio, experimentan importantes reacciones adversas. Lamentablemente, no se puede predecir qué pacientes van a ser respondedores y, para evitar que estos pacientes se queden sin tratamiento, no hay más remedio que iniciar el mismo y reevaluar su efecto, suspendiéndose ante falta de eficacia o la aparición de efectos secundarios importantes.

Existen pocos estudios que comparen directamente la eficacia entre los tres fármacos. Un metaanálisis sobre 33 ensayos clínicos (aunque sólo 6 de ellos comparaban directamente un fármaco con otro) concluyó que

no existen diferencias significativas entre ellos en los tests que evalúan la función cognitiva.

Muchos de los efectos adversos de los inhibidores de la colinesterasa están relacionados con la inhibición periférica de la enzima (por este motivo, son más frecuentes con la rivastigmina, aunque se reducen con la administración transdérmica). Suelen ser transitorios, aunque la tasa de abandonos del tratamiento se sitúa en más del 10% con las dosis más altas. La incidencia de efectos adversos disminuye si se hace un escalado progresivo (cada 4-6 semanas) de la dosis.

En general, los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso) y, más raramente, calambres musculares. Las molestias digestivas suelen ser leves y ceden por sí solas o mediante la administración de domperidona. La sudoración excesiva y la hipersalivación se manifiestan con dosis elevadas.

A nivel cardiovascular, producen bradicardia y bloqueo auriculoventricular (AV), por lo que se aconseja precaución al administrarlos con medicamentos que reduzcan sustancialmente la frecuencia cardíaca, o en pacientes con alteraciones del nódulo sinusal (la incidencia de síncope se sitúa en el 2%, frente al 1% con placebo).

A nivel del sistema gastrointestinal, producen un incremento de la secreción gástrica y estimulación de la motilidad gastrointestinal, por lo que se aconseja realizar monitorización de hemorragias gastrointestinales (activas u ocultas) especialmente en pacientes de riesgo (por ejemplo, en tratamiento concomitante con antiinflamatorios no esteroideos –AINE– o con historial de úlcera péptica).

A nivel del sistema respiratorio, la estimulación colinérgica podría producir broncoconstricción y aumento de la producción de moco, con posible agravamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La causa más frecuente para el abandono prematuro del tratamiento con estos fármacos suele ser la aparición de efectos secundarios, asociados generalmente al incremento de la dosis, o problemas de

reducción del efecto del fármaco en el tiempo, que aconsejan la interrupción del mismo o inducen a su abandono espontáneo.

Durante el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa (especialmente con la rivastigmina) se aconseja la monitorización periódica de síntomas de intolerancia gastrointestinal y del peso del paciente, así como de la función cognitiva.

Está contraindicado el uso de galantamina en pacientes con insuficiencia hepática grave (puntuación de Child-Pugh superior a 9). En pacientes con insuficiencia renal leve, no es necesario realizar ajustes de la dosis, pero no deben excederse los 16 mg/día y no se recomienda en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina -Cl Cr- < 9 mL/min).

Los agentes anticolinesterasa incrementan la acción miorelajante del suxametonio (succinilcolina) durante la anestesia, por lo que se recomienda suspender el tratamiento antes de la cirugía. Se ha observado una posible adición de efectos con otros fármacos agonistas colinérgicos y, obviamente, van a antagonizar los efectos de los medicamentos con actividad colinérgica central. La inhibición de la colinesterasa puede aumentar la bradicardia producida por medicamentos con propiedades bradiquinésicas, por ejemplo, betabloqueantes, diltiazem o verapamilo. Debido a su acción colinomimética, pueden aumentar la secreción ácida gástrica lo que, al menos potencialmente, podría aumentar las alteraciones gastrointestinales en pacientes que reciben AINE. Los inhibidores centrales de la acetilcolinesterasa pueden incrementar el riesgo de efectos extrapiramidales de los antipsicóticos.

El donepezilo es un sustrato menor de CYP2D6 y CYP3A4, por lo que los inhibidores de la CYP3A4, como itraconazol y eritromicina, y los inhibidores de la CYP2D6, como fluoxetina, podrían inhibir su metabolismo, mientras que los inductores enzimáticos como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y alcohol pueden reducir los niveles del donepezilo. Se aconseja por tanto vigilancia clínica en caso de administración conjunta con inductores o inhibidores potentes de estas enzimas.

El **donepezilo** (*Aricept*® y EFG) tiene una semivida de eliminación larga, que admite una administración única diaria. La dosis inicial es de 5 mg/día, con un aumento a partir de las cuatro semanas a 10 mg/día. La mejoría de síntomas habitualmente aparece tras 2-4 meses de iniciado el tratamiento. Está autorizado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Alzheimer de leve a moderado. Las reacciones adversas más habituales con el donepezilo afectan al sistema gastrointestinal y al sistema nervioso central. Son muy frecuentes las náuseas, la diarrea y el insomnio. Frecuentemente se han observado calambres musculares y fatiga.

Se ha sugerido la asociación entre donepezilo y alteraciones psiquiátricas como alucinaciones, agitación y comportamiento agresivo. Puesto que la EA puede cursar en algunos pacientes con alteraciones psiquiátricas similares, estos efectos adversos del medicamento podrían pasar desapercibidos.

La **rivastigmina** (*Exelon*®, *Prometax*® y EFG) tiene una vida media intermedia, lo que aconseja su administración en dos tomas al día. La dosis inicial es de 3 mg/ día, aumentándose progresivamente hasta 12 mg/ día (dosis máxima). Los efectos colaterales son fundamentalmente gastrointestinales y aparecen en el grupo de pacientes tratados con dosis altas (6-12 mg/ día), especialmente durante el incremento de la dosificación. Está autorizado para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve o moderadamente grave. Con rivastigmina se han descrito frecuentemente náuseas, vómitos y pérdida de peso, en algunos casos de carácter significativo, cuando se administraron dosis superiores a las aconsejadas. Se describieron más frecuentemente en mujeres durante el periodo de ajuste de la dosis. En pacientes con bajo peso (< 50 kg) se ha observado mayor riesgo de efectos adversos. Los parches transdérmicos suelen producir una menor frecuencia de efectos adversos relacionados con las dosis.

Con los parches de rivastigmina puede presentarse irritación cutánea, que puede reducirse mediante la rotación de la zona de aplicación, o reacciones alérgicas, que pueden manifestarse hasta un mes después de iniciar el tratamiento, difíciles de controlar y que muchas veces obligan a suspender la aplicación de los parches.

La **galantamina** (*Reminyl*® y EFG) tiene, además del efecto inhibitor de la colinesterasa, una acción moduladora sobre los receptores nicotínicos de la acetilcolina. La posología recomendada es de 8 mg/ día durante el primer mes (4 mg con desayuno y 4 mg con cena). Posteriormente se administrarán 16 mg/ día en dos tomas durante el segundo mes (dosis mínima de mantenimiento). Si la tolerabilidad es buena, a partir del siguiente mes se incrementará la dosis a 24 mg/ día, repartidos en dos tomas. Con galantamina se han descrito, con una frecuencia superior al 10%, náuseas, vómitos y diarrea. También son frecuentes la pérdida de peso y la anorexia.

En general, los efectos adversos más comunes con el donepezilo y la galantamina son los gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea). Con la galantamina pueden observarse además cefaleas, mientras que con el donepezilo pueden aparecer con mayor frecuencia insomnio y sueños anormales, que pueden reducirse administrándolo por la mañana. En general, el donepezilo se tolera mejor que la rivastigmina. Todos ellos son fármacos que en España deben ser prescritos por un médico especialista (geriatra, neurólogo o psiquiatra), precisando visado de inspección médica que se renueva anualmente.

Antagonistas de NMDA

Hay numerosas pruebas experimentales que demuestran que la actividad neuroexcitatoria del ácido glutámico juega un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, así como en otras formas de demencia (vascular, mixta), resultando determinante en el deterioro neuronal observado en los mismos.

Los receptores neuronales **NMDA** (*N-metil-D-aspartato*) del ácido glutámico están normalmente bloqueados mediante iones magnesio (Mg^{2+}), para evitar una activación excesiva. El motivo biológico de esta aparente resistencia es que su activación determina un incremento de las concentraciones intraneuronales de calcio (Ca^{2+}), necesarias para provocar la transmisión de un nuevo impulso nervioso, pero que si son excesivas pueden llevar a matar la neurona. Por tanto, el magnesio protege de un excesivo estímulo del ácido glutámico.

Sólo cuando las concentraciones de ácido glutámico son elevadas, el magnesio es removido de su sitio dentro del receptor NMDA del ácido

glutámico, y éste puede ejercer su efecto transmisor. Sin embargo, como se ha indicado, en los enfermos con demencia de tipo Alzheimer y posiblemente en otros cuadros neurodegenerativos de demencia, las concentraciones cerebrales de ácido glutámico parecen estar permanentemente elevadas, lo que determina que el magnesio está también apartado del receptor NMDA, permitiendo su estímulo constante y, consecuentemente, unas concentraciones intracelulares de calcio permanentemente altas, hasta el punto de desensibilizar la neurona e inducir su muerte celular por apoptosis. De esta manera, a las descargas sinápticas de ácido glutámico no les sigue una transmisión de impulsos por las neuronas.

La **memantina** (*Exura*®, *Ebixa*®) es un derivado del adamantano y fue originalmente sintetizada como producto intermediario en la producción de un agente hipoglucemiante. No obstante, fue introducido en el mercado farmacéutico por vez primera en Alemania como antiviral, conjuntamente con otros aminoadamantanos, como la amantadina. En la década de los setenta se hicieron varias observaciones sobre la potencial utilidad de estos fármacos en el control sintomático de la enfermedad de Parkinson y otras enfermedades neurodegenerativas.

La memantina actúa como antagonista no competitivo de los receptores NMDA. Se une al receptor en el mismo lugar en el que fisiológicamente lo hace el magnesio, con una afinidad moderada, pero mayor que la de éste. Esta unión, como lo es la del magnesio, es dependiente del voltaje. La unión al receptor previene la entrada masiva de calcio que normalmente se produce en las células nerviosas cuando existe una excesiva actividad del glutamato (suficiente como para provocar el desplazamiento del magnesio). La memantina es capaz de ligarse a la zona de unión del Mg^{2+} al receptor NMDA de forma reversible y muy rápida, permitiendo bloquear el exceso de actividad glutamatérgica, pero sin afectar de forma significativa el nivel fisiológico de activación de este receptor. Es decir, la memantina permite mantener la funcionalidad del receptor NMDA y su respuesta hipercalcemiante intracelular dentro de los niveles fisiológicos, previniendo una respuesta excesiva ante un nivel alto de ácido glutámico.

La memantina produce un efecto beneficioso leve en la cognición y en las actividades de la vida diaria en dosis de 20 mg/ día, en pacientes

con enfermedad de Alzheimer moderada a grave, y en la cognición e impresión global en cuadros leves después de 6 meses.

Este fármaco se tolera aceptablemente y los efectos adversos cuya frecuencia supera la registrada con placebo son vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia e hipertensión y, especialmente en pacientes con Alzheimer grave, alucinaciones. Hay que tener precaución en pacientes con trastornos de conducción cardiacos, insuficiencia renal grave, crisis comiciales, problemas gástricos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos urinarios y administración de anestesia.

Debe administrarse en dos tomas diarias, empezando con 5 mg diarios, que se aumentan progresivamente (5 mg cada semana), hasta alcanzar en un mes la dosis de mantenimiento de 20 mg/ día. En España debe ser prescrito por un médico especialista (geriatra, neurólogo o psiquiatra), precisando visado de inspección médica que se renueva anualmente.

Selección del tratamiento

Las guías clínicas para el tratamiento farmacológico de las demencias establecen las siguientes recomendaciones, con un nivel aceptable de evidencia clínica:

- Enfermedad de Alzheimer leve a moderada: Cualquier IACE (elegido de acuerdo con el perfil fisiopatológico de cada paciente).
- Enfermedad de Alzheimer moderada a grave: Memantina sola o asociada a un IACE.
- Enfermedad de Alzheimer grave: Memantina sola o asociada a un IACE.
- Enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, combinadas: Galantamina
- Demencia vascular leve-moderada: Donepezilo.
- Demencia por cuerpos de Lewy y demencia asociada a Parkinson: Rivastigmina.

- Demencia fronto-temporal: no hay evidencia de que los IACE sean eficaces, incluso se ha sugerido que podría agravar el cuadro de demencia.

Psicofármacos

Además de los síntomas cognitivos de las demencias, es preciso hacer frente a un amplio conjunto de síntomas psicológicos en los pacientes. Para ello, es preciso recurrir, junto con los IACE y la memantina, a una diversa panoplia de psicofármacos, como ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, estabilizadores del ánimo, etc.

Los agentes antipsicóticos se utilizan para controlar los síntomas psicóticos (delirios, alucinaciones), la agitación y la agresividad. También hay estudios que apoyan el uso de la quetiapina en trastornos de ansiedad generalizados y de la risperidona en trastornos obsesivo-compulsivos. Ha habido mucha controversia en el uso de antipsicóticos típicos (haloperidol, clorpromazina) o atípicos (risperidona, quetiapina, olanzapina), debido a su relación con la mortalidad y eventos cerebrovasculares, pero se ha llegado a la conclusión de que los neurolepticos típicos y atípicos presentan una tasa similar de riesgo de padecer estos efectos adversos tan graves. El aumento de la mortalidad cardíaca y la muerte súbita parece relacionado con una prolongación del intervalo QT, que es dosis-dependiente.

En este sentido, un reciente estudio (Sano, 2012) ha evaluado el efecto en el tiempo del tratamiento con olanzapina, quetiapina o risperidona sobre las funciones neurofisiológicas en un amplio grupo de pacientes con enfermedad de Alzheimer afectados por cuadros psicóticos o comportamiento agresivo. Los resultados mostraron que estos antipsicóticos atípicos se asocian con un empeoramiento de la función cognitiva en una extensión comparable al deterioro de un año. Por ello, se debe considerar el deterioro cognitivo como un riesgo adicional del tratamiento con antipsicóticos atípicos en los pacientes con enfermedad de Alzheimer.

En España en la actualidad, en mayores de 75 años, se precisa receta con autovisado del propio médico prescriptor para los neurolepticos atípicos.

Por otro lado, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy suelen presentar hipersensibilidad a los antipsicóticos, incluso en dosis baja, pudiendo presentar desde una exacerbación del parkinsonismo, fluctuación del nivel de conciencia y un mayor deterioro cognitivo, hasta un síndrome neuroléptico maligno.

Los antidepresivos más utilizados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). También se utilizan con cierta frecuencia otros antidepresivos, como la venlafaxina, la trazodona o la mirtazapina. No se recomienda el uso de los antidepresivos tricíclicos en las demencias por su efecto anticolinérgico, que puede llegar a producir cuadros confusionales importantes.

La mirtazapina mejora el insomnio o la pérdida de apetito y la trazodona ha mostrado cierta utilidad en el tratamiento de la agitación y el insomnio. Los antidepresivos de mayor seguridad en combinación con antipsicótico parecen ser el citalopram, la sertralina, la venlafaxina, la mirtazapina y la trazodona.

Los antidepresivos son de especial importancia en la demencia frontotemporal, donde predominan los síntomas conductuales y la utilidad de otros medicamentos, como los IACE o los antipsicóticos, es muy limitada.

Las benzodiazepinas se utilizan para controlar la ansiedad aguda, aunque debe limitarse su uso a las de semivida corta o sin metabolitos activos (lorazepam, oxazepam) y durante un tiempo limitado (preferiblemente no más de un mes). También para la ansiedad crónica se recomiendan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, la trazodona o los antipsicóticos a dosis bajas (cuando la ansiedad se acompaña de agitación).

Los trastornos del sueño es preferible tratarlos con medidas no farmacológicas, aunque si se requiriese algún medicamento, la opción preferible son las benzodiazepinas, con las mismas consideraciones que en los trastornos de ansiedad, o los hipnóticos no benzodiazepínicos como zolpidem o zopiclona, en el caso de pacientes con resistencia a conciliar el primer sueño. Si el insomnio se acompaña de agitación o depresión, la trazodona sería preferible a los anteriores.

Tratamientos farmacológicos experimentales

Además del uso de ciertos medicamentos para tratar aspectos no estrictamente psicopatológicos, como el **megestrol** para los cuadros de anorexia y la **ciproterona** para la hipersexualidad (con resultados poco concluyentes), otros diversos medicamentos están siendo objeto de investigación en pacientes con demencia.

Las crisis convulsivas son raras en pacientes con enfermedad de Alzheimer, pero pueden requerir la administración de fármacos **antiepilépticos**, algunos de los cuales – como la gabapentina – se han empleado para el manejo de los trastornos conductuales. Igualmente, los **betabloqueantes** se utilizan en cuadros de agitación y acatisia.

El **tramiprosato** fue el primer agente anti-amiloide en participar en un ensayo clínico de fase III pero no ha mostrado una eficacia significativamente superior al placebo en pacientes con enfermedad de Alzheimer. El **R-flurbiprofeno**, pese a las expectativas que despertó en sus primeras fases de estudio, fue retirado cuando se encontraba en fase III de desarrollo, ya que su efecto no era mejor que el del placebo. Asimismo, los **antioxidantes**, como la **vitamina E**, la **selegilina**, la **vitamina B₁₂** y el **ácido fólico**, y los **estrógenos** tampoco han demostrado ningún efecto beneficioso en la evolución de la demencia.

Mención especial merece la **inmunoterapia**. El desarrollo de una inmunización activa o pasiva contra el β -amiloide se encuentra todavía en fase de desarrollo. En el año 2001 se realizó el primer ensayo en seres humanos, el cual tuvo que interrumpirse, pues el 6% del grupo sometido a inmunoterapia sufrió meningoencefalitis. Sin embargo, la autopsia de 8 casos mostró que las placas de amiloide del cerebro se habían retirado casi completamente. Actualmente, existen ensayos en curso con nuevas variantes de vacuna o con inmunización pasiva (anticuerpos monoclonales contra el β -amiloide).

Hay algún estudio (*Padala, 2010*) que muestra los efectos beneficiosos del **metilfenidato** sobre la apatía en pacientes con enfermedad de Alzheimer. También algunas especies vegetales o sus principios activos, empleados en la medicina tradicional china, han sido evaluados en diferentes ensayos clínicos. Con la única excepción del **ginseng**, cuya modesta utilidad ha sido puesta de manifiesto en dos pequeños estudios clínicos (*Heo, 2009; Lee, 2009*), el resto de agentes

fitoterapéuticos no ha demostrado ninguna utilidad en la preservación de las funciones cognitivas en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

LA ATENCIÓN DEL PACIENTE (Y DEL CUIDADOR) Y EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Aspectos generales

La enfermedad de Alzheimer y, en general, las demencias son patologías de una extraordinaria importancia clínica e epidemiológica, con unas implicaciones personales y sociales abrumadoras. Por ello, el papel del farmacéutico como agente de salud tiene el múltiple cometido de participar activamente tanto en la detección precoz como en el proceso terapéutico del paciente y, no menos importante que lo anterior, en la atención que los cuidadores de estos pacientes precisan. Este último aspecto es especialmente relevante, habida cuenta del elevado grado de dependencia que tienen los pacientes, no solo en las fases más avanzadas de la enfermedad. Al desgaste físico que impone la atención más inmediata, junto con el tiempo dedicado a ésta, los cuidadores suelen experimentar otro desgaste aún más demoledor: el emocional. Conviene no olvidar que la gran mayoría de los pacientes viven en sus propios domicilios y que sus cuidadores directos suelen ser familiares próximos, habitualmente hijos (especialmente, hijas).

Una vez más, es preciso resaltar la proximidad y accesibilidad del farmacéutico para el ciudadano, que permite que pueda ejercer una labor asistencial activa en los cometidos mencionados, a través de los procedimientos de Atención Farmacéutica, y resultar especialmente adecuado para colaborar en la instrucción de los cuidadores de los pacientes (sirviendo en muchos casos como auténticos *pañuelos de lágrimas*, al acoger a los cuidadores con el tiempo que, en muchas ocasiones, la atención médica no puede dedicarles). Obviamente, todo ello sin olvidar la prestación específicamente farmacéutica de dispensación y asesoramiento especializado sobre los tratamientos farmacológicos prescritos y otras cuestiones no menos relevantes, como aspectos nutricionales, higiénicos, etc.

Detección precoz

La colaboración en la detección precoz de los cuadros de demencia es fundamental, en la medida en que puede afectar de forma decisiva a su tratamiento y evolución. Por ello, es importante que el farmacéutico, en el ámbito de la oficina de farmacia, ofrezca una información clara pero no alarmista sobre los posibles indicios que pudieran presentar algunas personas y, en su caso, recomendar la visita al médico a fin de confirmar o desechar las sospechas iniciales.

Para ello, conviene no olvidar que la demencia es un síndrome, es decir, un conjunto definido de síntomas cuyo origen puede estar en diferentes enfermedades. En concreto, implica la **merma progresiva y persistente las funciones cognitivas**, que se puede manifestar de forma variable según el tipo de demencia pero con especial afectación de la memoria, de la capacidad para expresarse y comunicarse adecuadamente, de la orientación, de la capacidad de cálculo y de la percepción espacial.

Es importante diferenciar la demencia del retraso mental ligado a determinadas patologías de origen genético, como el síndrome de Down⁷. Es decir, se trata de cuadros en los que la persona **ha perdido o ha visto reducidas** algunas capacidades que **antes sí tenía**. No puede esperarse que una persona que siempre ha sido olvidadiza mejore mucho su memoria al hacerse anciana.

Por otro lado, el proceso suele comenzar de forma **insidiosa**, es decir, prácticamente inadvertida para el propio paciente; por este motivo, las dudas suelen afectar más a las personas próximas que a este último. Las manifestaciones iniciales más comunes consisten en trastornos **persistentes** de la memoria referidos sobre todo a hechos recientes, pero poco a poco deja de recordar *hacia atrás* todo cuanto se refiere a sí mismo, su edad, dónde vive, etc.

Es importante, en cualquier caso, tener en cuenta que la progresiva amnesia del paciente no implica, durante las fases iniciales, la pérdida de otras funciones cognitivas y, desde luego, de los aspectos emocionales. Por eso los episodios depresivos son relativamente

⁷ Aunque algunas personas con síndrome de Down también pueden experimentar formas específicas de demencia en edades relativamente avanzadas.

frecuentes e incluso la demencia puede comenzar a manifestarse como un cuadro depresivo. No debe olvidarse que durante las primeras fases de la enfermedad, el paciente **suele tener intacto su nivel de conciencia y la capacidad de atención**, un aspecto que les diferencia de aquellos que presentan estados agudos de confusión, estados comatosos, intoxicaciones agudas por drogas u otros procesos neuropsiquiátricos. Por ello, es conveniente preguntar – con la obvia discreción – acerca de estas últimas posibilidades, sin olvidar que este tipo de consultas personales suele hacerlas alguien próximo al paciente, pero no el mismo paciente. En cualquier caso, ante la sospecha racional por parte se debe recomendar la visita al médico para que éste proceda, en su caso, a un diagnóstico detallado.

Como indicamos anteriormente, la demencia parece estar claramente infradiagnosticada en España, sobre todo en sus estadios iniciales, posiblemente por una insuficiente concienciación familiar y de los propios profesionales sanitarios. Por ello, desde la oficina de farmacia se puede colaborar de forma eficiente en este proceso, dado que la oficina de farmacia es el establecimiento sanitario por el que pasan diariamente dos millones de personas.

El diagnóstico médico de la enfermedad de Alzheimer o de cualquier otra forma de demencia es normalmente establecido por un neurólogo o neuropsiquiatra, dado que no solo es necesario un estudio clínico del paciente sino que es preciso realizar pruebas de neuroimagen (preferiblemente, RMN) para proceder a un diagnóstico diferencial adecuado, determinante para establecer el tratamiento más eficaz y seguro.

Asesoramiento farmacéutico al cuidador

Una vez establecido el diagnóstico y el tratamiento, debe mantenerse una estricta coordinación con el médico responsable para evitar dar mensajes discordantes al cuidador. En cualquier caso, debe recordársele que por el momento no existe ningún tratamiento curativo para las demencias primarias degenerativas, incluida la enfermedad de Alzheimer y, ni tan siquiera, se puede frenar la evolución de la enfermedad de forma sustancial. Es preciso informar sobre los objetivos globales del tratamiento: controlar adecuadamente los síntomas psicológicos y conductuales, prevenir o controlar las patologías

asociadas y retrasar todo lo que se pueda la pérdida de merma funcional del paciente. Para ello, se utilizan de forma complementaria dos tipos de intervenciones, farmacológicas y no farmacológicas.

Aunque cada vez es más habitual que los pacientes dementes acudan a centros de día – al menos, en poblaciones grandes – para participar en técnicas de mantenimiento o psicoterapia, el **cuidador** es una figura de relevancia extraordinaria, pero que va a estar sometido a un intenso desgaste físico y emocional, por lo que es preciso brindarle también desde la oficina de farmacia todo el apoyo activo posible, ofreciéndole todos los servicios específicamente farmacéuticos, amén del apoyo personal.

Debe aconsejarse la adaptación del entorno del paciente de tal manera que se facilite su orientación en su hábitat – normalmente, el propio domicilio del paciente – y mantener medidas de seguridad para evitar accidentes y complicaciones. Para ello, es necesario mantener unas rutinas estables, reforzar la orientación con calendarios visibles que vayan marcando los días, señalar las habitaciones de la casa o el contenido de los armarios con carteles escritos o fotos según el estadio de la demencia, crear un ambiente agradable evitando ruidos molestos, manteniendo una iluminación adecuada y evitando ambientes recargados.

Para favorecer la autonomía para vestirse es importante simplificar al máximo las opciones de ropa que encuentre en el armario, así como utilizar ropa sencilla y cómoda, sustituyendo botones, cremalleras y cordones, por velcros y gomas. Para evitar la incontinencia, es útil llevarle al baño periódicamente aunque no tenga ganas, con el fin de anticipar su necesidad, evitando el uso de pañales hasta las fases más avanzadas. La actividad física y los paseos diarios aminoran la alteración del ritmo circadiano y el ejercicio físico aeróbico mejora la coordinación, el estado de ánimo, el insomnio y las relaciones sociales.

En la alimentación es preciso que le resulten atractivos los alimentos, sobre todo si el paciente presenta inapetencia; en general, los pacientes dementes tienden a preferir los sabores dulces. Es fundamental mantener una buena hidratación y, en ocasiones, precisará suplementos proteicos. En fases más avanzadas aparece disfagia orofaríngea a líquidos, por lo que se deberán usar espesantes para los

misimos para evitar infecciones respiratorias al producirse aspiraciones pulmonares.

Se debe instruir al cuidador sobre la necesidad de que hable despacio al paciente, con un tono de voz cálido, con frases cortas y sencillas, evitando realizar preguntas con varias opciones, combinando la comunicación verbal y no verbal. Mantener el contacto visual es importante, evitando colocarse muy lejos o muy cerca del paciente, pero recurriendo al contacto físico suave si es preciso para mantener la atención. Es muy importante no tener prisa en las respuestas y nunca mostrarse agresivo, intentando no llevar la contraria al paciente. Es preferible intentar un cambio de actividad cuando el paciente no colabora, para luego reconducirle, que enfrentarse directamente al paciente o reñirle por su falta de cooperación.

Por último es preciso poner una gran atención en la prevención de accidentes, guardando - incluso bajo llave - todos aquellos objetos potencialmente peligrosos, eliminando los cerrojos interiores, protegiendo radiadores y ventanas, y colocar una pulsera o collar identificativo personal para facilitar la recuperación del paciente en caso de extravío o fuga del domicilio. Con el fin de evitar las caídas, es conveniente retirar o fijar alfombras y cables, evitar la colocación de muebles que obstaculicen las vías de paso habitual del paciente, así como fijar la lámpara a la mesilla de noche y mantener la iluminación nocturna en el recorrido al baño, instalando asideros en la bañera y el inodoro.

Aspectos asistenciales farmacéuticos

Desde la oficina de farmacia es especialmente importante ofrecer al cuidador un **servicio personalizado de dispensación** (SPD), empleando para ello dispositivos adecuados para una correcta aplicación de las pautas posológicas y una adecuada adherencia al tratamiento de los medicamentos prescritos, ya que los pacientes suelen estar intensamente polimedicados. Por este mismo motivo, debe ofrecérsele al cuidador un **seguimiento farmacoterapéutico** que incluya la revisión del botiquín, a fin de eliminar todos los medicamentos caducados o potencialmente peligrosos que no hayan sido prescritos recientemente, así como advertir la posibilidad de peligrosas **interacciones farmacológicas**. En este sentido, es evitar el consumo de ningún medicamento que no haya sido prescrito por el

médico, aunque sea de uso habitual. Es muy útil darle al cuidador las instrucciones impresas, siempre de la forma más sencilla y, en la medida de lo posible, bajo la forma de lista o rutina diaria.

No debe olvidarse en ningún momento por el farmacéutico, que el déficit neurológico asociado a la enfermedad de Alzheimer y a otras demencias suele estar relacionado con un déficit colinérgico, por lo que es especialmente importante atender a las propiedades farmacológicas de los medicamentos que utilizan estos pacientes y, en particular, a su **potencial actividad anticolinérgica**. Debe tenerse presente que algunos de los fármacos susceptibles de ser utilizados por pacientes demenciados tienen una clara actividad anticolinérgica, tales como algunos antiparkinsonianos (trihexifenidilo, biperideno, etc.), algunos antihistamínicos utilizados para prevenir el mareo de los viajes (dimenhidrinato, etc.) o como hipnóticos (doxilamina, hidroxizina, etc.), antipsicóticos de tipo fenotiazínico (clorpromazina, flufenazina, etc.), agentes para la incontinencia urinaria (oxibutinina, tolterodina, fesoterodina, solifenacina, etc.) u otros.

Los medicamentos utilizados con indicación específica de cuadros de demencia deben ser prescritos en España por un médico especialista (geriatra, neurólogo o psiquiatra), precisando visado de inspección médica renovable. En general, los efectos adversos más frecuentes de los IACE o **inhibidores de la acetilcolinesterasa** (donepezilo, rivastigmina y galantamina) son gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso) y, más raramente, calambres musculares. Las molestias digestivas suelen ser leves y ceden con el paso del tiempo, aunque en ocasiones pueden requerir la administración de domperidona. La sudoración excesiva y la hipersalivación se manifiestan con dosis elevadas.

A nivel cardiovascular, pueden producir bradicardia y bloqueo auriculoventricular (AV), por lo que se aconseja precaución al administrarlos con otros medicamentos que reduzcan sustancialmente la frecuencia cardíaca, o en pacientes con alteraciones del nódulo sinusal. A nivel del sistema respiratorio, la estimulación colinérgica podría producir broncoconstricción y aumento de la producción de moco, con posible agravamiento del asma o de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Con los parches de rivastigmina puede presentarse irritación cutánea, que puede reducirse mediante la rotación de la zona de aplicación, o reacciones alérgicas, que pueden manifestarse incluso hasta un mes después de iniciar el tratamiento, difíciles de controlar y que muchas veces obligan a suspender la aplicación de los parches.

Por su parte, la **memantina** es algo mejor tolerada que los anteriores, especialmente al principio del tratamiento, siendo los efectos adversos más comunes vértigo, cefalea, estreñimiento, somnolencia e hipertensión y, especialmente en pacientes con Alzheimer grave, alucinaciones. En cualquier caso, hay que tener precaución en pacientes con trastornos de conducción cardiacos, insuficiencia renal grave, crisis comiciales, problemas gástricos, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), trastornos urinarios y administración de anestesia.

Los agentes **antipsicóticos** se utilizan para controlar posibles delirios y alucinaciones, así como la agitación y la agresividad. Sin embargo, debe vigilarse cualquier síntoma que sugiera algún tipo de trastorno cardiaco, en especial bradicardia. Por otro lado, los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy suelen presentar hipersensibilidad a estos medicamentos, incluso en dosis baja, pudiendo presentar desde una exacerbación del parkinsonismo, fluctuación del nivel de conciencia y un mayor deterioro cognitivo, hasta un síndrome neuroléptico maligno.

Los **antidepresivos** más empleados en pacientes demenciados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, etc., en los que predominan efectos adversos de naturaleza digestiva (náuseas, estreñimiento, sequedad de boca, etc.) y neurológicos (cefalea e insomnio, principalmente).

Las **benzodiazepinas** se utilizan para controlar la ansiedad aguda, aunque debe limitarse su uso a las de semivida corta o sin metabolitos activos (lorazepam, oxazepam) y durante un tiempo limitado (preferiblemente no más de un mes). Debe tenerse en cuenta, no obstante, que las benzodiazepinas incrementan el riesgo de caídas en los pacientes.

Por último, habida cuenta de que no existe ningún tratamiento curativo para la demencia, ni tan siquiera que frene sustancialmente su evolución natural, es un campo especialmente abonado para la publicidad de *productos milagro*. Es importante informar desde la oficina de farmacia sobre la situación real de la terapéutica, desenmascarando a estos auténticos estafadores que no dudan en manipular emocionalmente a algunos cuidadores afirmando todo tipo de virtudes terapéuticas, incluso curativas, para productos que no suelen pasar de ser, en el mejor de los casos, auténticos placebos. Por otro lado, salvo que expresamente sean prescritos por el médico responsable del paciente, normalmente no se requiere ningún tipo de suplemento vitamínico o nutricional, más allá de lo indicado anteriormente.

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía específica

- **Alvarez G, Aldudo J, Alonso M, Santana S, Valdivieso F.** Herpes simplex virus type 1 induces nuclear accumulation of hyperphosphorylated tau in neuronal cells. *J Neurosci Res.* 2012; 90(5): 1020-9.
- **Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al.** Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* July 11, 2012 (10.1056/NEJMoa1202753).
- **Cao C, Loewenstein DA, Lin X, et al.** High blood caffeine levels in MCT linked to lack of progression to dementia. *J Alzheimers Dis.* 2012; 30(3): 559-72.
- **Damoiseau JS, Seeley WW, Zhou J, et al.** Gender Modulates the APOE ε4 Effect in Healthy Older Adults: Convergent Evidence from Functional Brain Connectivity and Spinal Fluid Tau Levels. *J Neurosci.* 2012; 32(24): 8254-62.
- **Dolga M, Granic I, Nijholt I, et al.** Pretreatment with Lovastatin Prevents N-Methyl-D-Aspartate-Induced Neurodegeneration in the Magnocellular Nucleus Basalis and Behavioral Dysfunction. *J Alzheimer's Disease* 2009;17:327-36.
- **Domingo García V, Montero Fernández N, Serra Rexach JA.** Terapéutica de la demencia y de otros trastornos neuropsiquiátricos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 275-300.
- **Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, et al.** Nutrient intake and plasma β-amyloid. *Neurology.* 2012; 78(23): 1832-40.
- **Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, Kim M.** An open-label trial of Korean red ginseng as an adjuvant treatment for cognitive impairment in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2008; 15(8): 865-8.
- **Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR.** Metformin, other antidiabetic drugs, and risk of Alzheimer's disease: a population-based case-control study. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(5): 916-21.
- **Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M.** Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008; 22(3): 222-6.
- **Nath S, Agholme L, Kurudenkandy FR, Granseth B, Marcusson J, Hallbeck M.** Spreading of Neurodegenerative Pathology via Neuron-to-Neuron Transmission of β-Amyloid. *J Neurosci.* 2012; 32(26): 8767-77.
- **Núñez M.** Fármacos contra el Alzheimer. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia.* Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 263-274.
- **Nyberg L, Lövdén M, Riklund U, et al.** Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn Sci.* 2012; 16(5): 292-305.
- **Padala PR, Burke WJ, Shostrom VK, Bhatia SC, Wengel SP, Potter JF, Petty F.** Methylphenidate for apathy and functional status in dementia of the Alzheimer type. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2010; 18(4): 371-4.
- **Prieto C, Eimil M, López de Silanes C, Llanero M.** Impacto social de la enfermedad de Alzheimer y otras demencias 2011. *Fundación Española de Enfermedades Neurológicas (FEEN).* http://www.feeneurologia.com/html2/docs/imp_social_alzheimer.pdf (2011).
- **Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, et al.** Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry.* 2011; 168(8): 831-9.
- **World Health Organization.** Dementia: A Public Health Priority. http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241564458_eng.pdf (2012)

Webs de interés

- **Fundación Alzheimer España.** <http://www.alzfae.org>
- **Asociación Española de Neuropsiquiatría.** <http://www.aen.es/>
- **Sociedad Española de Neurología.** <http://www.sen.es/>